

УДК 615.22

Аналіз ринку та дослідження динаміки споживання використання антиагрегантних лікарських засобів в Україні протягом 2018-2020 рр.

Яковлева Л.В., Гуменна В.Т.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра фармацевтичного менеджменту та маркетингу

iakovlievalv@gmail.com

Мета: Визначення тенденцій у динаміці асортименту та показників соціально-економічної доступності та об'ємів споживання антиагрегантів групи B01AC на фармацевтичному ринку України за останні три роки (2018-2020).

Матеріали та методи: дані інформаційно - пошукової системи «Моріон», статистичні дані, АТС/DDD – методологія, аналіз доступності ЛЗ за розрахованим показником платоспроможності (Ca.s), методи логічного та порівняльного аналізу.

Результати дослідження: Проведено аналіз асортименту антиагрегантів на ринку України за 2018 – 2020 роки. Досліджено рівень доступності антиагрегантів за показником доступності платоспроможності (Ca.s). Визначені об'єми споживання антиагрегантів протягом аналізованого часу в Україні. Порівняння ЛЗ групи антиагрегантів, що входять до Державного формуляру лікарських засобів України, до британського формуляру, до Нац. перелік основних ЛЗ, BNF та NICE guideline DRAFT, що представлені на фармацевтичному ринку України.

Висновки: Протягом 2018 - 2020 років антиагреганти були представлені в Україні від 89 до 95 ТН на основі 10 МНН. Аналіз економічної доступності антиагрегантів групи B01AC показав, що протягом всього досліджуваного періоду найбільш доступними виявилися: 01AC05 – Тиклопідин, B01AC06 – Кислота ацетилсаліцилова, B01AC07 – Дипіридамола, B01AC18 – Трифлузал. Їх висока доступність склала 100% по усіх досліджуваних роках. Найбільш споживаними протягом досліджуваних трьох років були наступні ЛЗ (дані об'єми споживання наведено за 2020 рік): Клопідогрель – 12,77, Кислота ацетилсаліцилова - 9,41, Тікагрелор - 2,96 (DDD/1000 жителів/день). Об'єми споживання вказаних препаратів за даний період дещо збільшувались. Останнє підтверджує, що дані ЛЗ мають клінічні та економічні переваги та велику кількість високо-доступних ТН на фармацевтичному ринку. Формальний VEN аналіз антиагрегантів (за МНН) за їх наявністю у нормативних документах, що вибрані для аналізу, показав, що до всіх 4-х документів, які регламентують фармакотерапію, включено 8,3% ЛЗ (2 МНН).

Ключові слова: український ринок; антиагрегантні препарати, показник доступності платоспроможності, об'єми споживання, аналіз асортименту.

[Iakovlieva L.V., Humenna V.T.: Market analysis and study of the dynamics of consumption of antiplatelet drugs in Ukraine during 2018-2020]

Objective: To determine trends in the dynamics of the range and indicators of socio-economic accessibility and consumption of antiplatelet agents of the B01AC group in the pharmaceutical market of Ukraine for the last three years (2018-2020).

Materials and methods: data of information and search system "Morion", statistical data, automatic telephone exchange / DDD - methodology, analysis of drug availability according to the calculated solvency indicator, methods of logical and comparative analysis.

The results of the study: The analysis of the range of antiplatelet agents on the market of Ukraine for 2018 - 2020. The level of availability of antiplatelet agents according to the availability of solvency (Ca.s) was studied. The volumes of antiplatelet consumption during the analyzed time in Ukraine have been determined. The drugs of the group of antiplatelet agents included in the State form of medicines of Ukraine, in the British form, in Nat. list of basic drugs, BNF and NICE guideline DRAFT, with those presented on the pharmaceutical market of Ukraine.

Conclusions: During 2018 - 2020, antiplatelet agents were presented in Ukraine from 89 to 95 TH on the basis of 10 INN. Analysis of the economic availability of antiplatelet agents of group B01AC showed that throughout the study period were the most available: 01AC05 - Ticlopidine, B01AC06 - Acetylsalicylic acid, B01AC07 - Dipyridamole, B01AC18 - Trifluzal. their high availability was 100% for all years studied. The most consumed during the studied three years were the following drugs (data on consumption are given for 2020): Clopidogrel - 12.77, Acetylsalicylic acid - 9.41, Ticagrelor - 2.96 (DDDs / 1000 inhabitants / day). The consumption of these drugs during this period increased slightly.

The latter confirms that these drugs have clinical and economic advantages and a large number of highly available TN in the pharmaceutical market. Formal VEN analysis of antiplatelet agents (by INN) for their presence in the normative documents selected for analysis showed that all 4 documents regulating pharmacotherapy included 8.3% of drugs (2 INN).

Keywords: Ukrainian market; antiplatelet drugs, solvency availability, consumption volumes, assortment analysis.

[Яковлева Л.В., Гуменна В.Т.: **Анализ рынка и изучение динамики потребления антиагрегантных препаратов в Украине в течение 2018-2020 гг.**]

Цель: Определение тенденций в динамике ассортимента и показателей социально-экономической доступности и объёмов потребления антиагрегантов группы B01AC на фармацевтическом рынке Украины за последние три года (2018-2020).

Материалы и методы: данные информационно-поисковой системы «Морион», статистические данные, ATC/DDD-методология, анализ доступности ЛС по рассчитанным показателям платежеспособности (Ca.s), методы логического и сравнительного анализа.

Результаты исследования: Проведён анализ ассортимента антиагрегантов на рынке Украины по 2018-2020 гг. Исследован уровень доступности антиагрегантов по показателю доступности платежеспособности (Ca.s). Определены объёмы потребления антиагрегантов в течение рассматриваемого времени в Украине. Сравнение ЛС группы антиагрегантов, входящих в Государственный формуляр лекарственных средств Украины, в Британский формуляр, в Нац. перечень основных ЛС, BNF и NICE guideline DRAFT, представленные на фармацевтическом рынке Украины.

Выводы: В течение 2018-2020 гг антиагреганты были представлены в Украине от 89 до 95 ТН на основе 10 МНН. Анализ экономической доступности антиагрегантов группы B01AC показал, что в течение всего исследуемого периода наиболее доступными оказались: 01AC05 - Тиклопидин, B01AC06 - Кислота ацетилсалициловая, B01AC07 - Дипиридамол, B01AC18 - Трифлузала. Их высокая доступность составила 100% по всем исследуемым годам. Наиболее потребляемыми в течение исследуемых трех лет были следующие ЛС (данные объёмы потребления приведены на 2020 год): Клопидогрел - 12,77, Кислота ацетилсалициловая - 9,41, Тикагрелор - 2,96 (DDDs/1000 жителей/день). Объёмы потребления указанных препаратов за данный период несколько увеличивались. Последнее подтверждает, что данные ЛС имеют клинические и экономические преимущества и большое количество высокодоступных ТН на фармацевтическом рынке. Формальный VEN-анализ антиагрегантов (по МНН) при их наличии в нормативных документах, выбранных для анализа, показал, что во всех 4-х документах, регламентирующих фармакотерапии, включены 8,3% ЛС (2 МНН).

Ключевые слова: украинский рынок; антиагрегантные препараты, показатель доступности платежеспособности, объёмы потребления, анализ ассортимента

Постановка проблеми. Застосування антиагрегантів у медичній практиці вкрай актуально. За даними ВООЗ, провідною причиною смертей людей в усьому світі є хвороби серцево-судинної системи з розвитком атеротромбозів різної локалізації [1]. Одним з ключових моментів боротьби з даною патологією є призначення антиагрегантів. Дані лікарські засоби відрізняються між собою за механізмом антиагрегантної дії [7].

Користь від застосування антиагрегантів для профілактики серцево-судинних захворювань в даний час сумнівів не викликає. За даними мета-аналізу. Що включає понад 287 досліджень, в які ввійшло більше 200 000 пацієнтів з високим ризиком розвитку судинних ускладнень, який був проведений Antithrombotic Trialists Collaboration, антиагреганти призводять до зниження відносного ризику інфаркту міокарда на 23%, а всіх серцево-судинних захворювань на 18% [2, 4].

Враховуючи, що в Україні ССЗ за рівнем розповсюдженості займають перше місце (64,3% від загальної кількості смертей за 2020р.), своєчасна профілактика

для людей в зоні ризику може попередити критичний стан в чотирьох випадках з п'яти [3, 6, 8].

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. Незважаючи на велику кількість статей, присвячених антиагрегантним препаратам, комплексні дослідження щодо аналізу ринку відповідного сегмента в Україні не проводилися вже декілька років, а дослідження номенклатури ЛЗ та об'ємів споживання мають проводитись систематично, бо по суті, це моніторинг цих показників на фарм. ринку України.

Формулювання цілей статті. Метою статті є проведення аналізу асортименту антиагрегантів на ринку України за 2018 – 2020 роки. Дослідження рівня доступності антиагрегантів за показником доступності платоспроможності (Ca.s). Визначення об'ємів споживання антиагрегантів протягом аналізованого часу в Україні. Порівняння ЛЗ групи антиагрегантів, що входять до Державного формуляру лікарських засобів України, до британського формуляру, до Нац. переліку основних ЛЗ, BNF та NICE guideline DRAFT, з тими, що представлені на фармацевтичному ринку України.

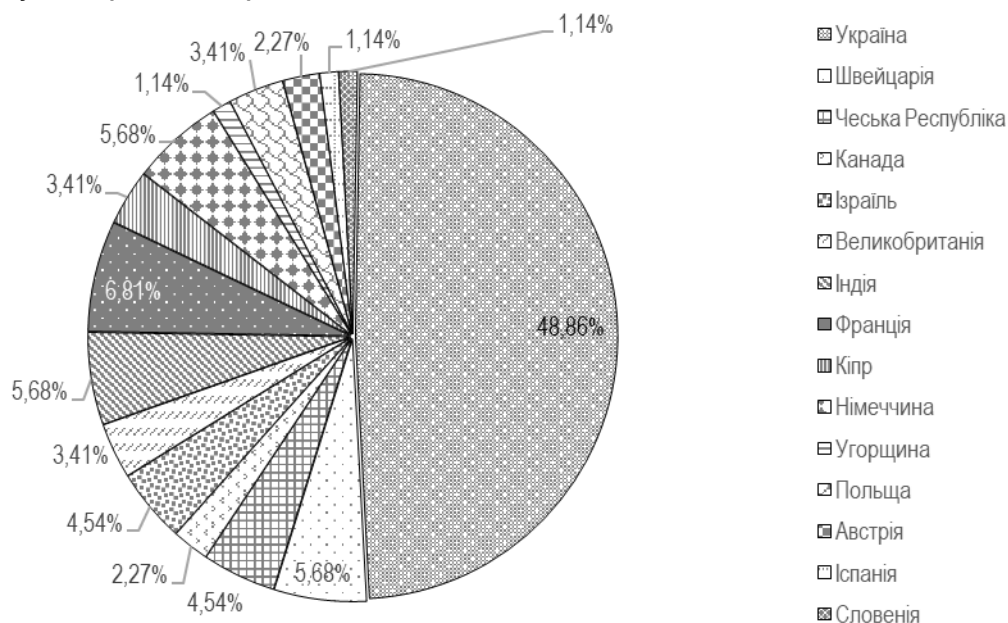
Матеріали та методи. Як матеріали використано науково-практичні публікації за темою дослідження. Як методи дослідження ATC/DDD – методологія, аналіз доступності ЛЗ за розрахованим показником платоспроможності, методи логічного та порівняльного аналізу, формальний VEN-аналіз.

Викладення основного матеріалу дослідження. П

роведено аналіз асортименту антиагрегантів на ринку України. Протягом 2018 - 2020 років антиагреганти були представлені в Україні від 89 до 95 ТН на основі 10 МНН. Якщо розглянути, які країни скільки представляють на українському ринку препаратів, то у 2020 році більша кількість ТН були Українського виробництва 50,56% - 45 ЛЗ.

Рисунок

Розподіл ринку антиагрегантів за країнами походження, %



На другому місці з 6,74% імпорт з Франції і третє місце займають Швейцарія, Індія та Німеччина, імпорт з яких склав по 5,62%. Всі інші країни поставляли значно менший відсоток ТН від їх загальної кількості. Це такі країни: Чеська Республіка та Ізраїль по (4,49%), Великобританія, Кіпр та Польща по (3,37%), Канада та Австрія по (2,25%), Угорщина та Іспанія по (1,12%).

Співвідношення вітчизняних ТН до кількості ТН зарубіжного виробництва складало: 1 у 2018 році, 0,98 у 2019 та 0,95 у 2020 відповідно. З чого можна зробити висновок, що вітчизняне виробництво займає близько половини ринка антиагрегантів.

Таблиця 1

Рівень доступності ЛЗ, що представлені на основі 10 МНН

АТС – код та МНН	% кількості ТН різного ступеня доступності за показником С а.с.			
	Категорія доступності	2018	2019	2020
В01АС04 – Клопідогрель	ВД	87 (31 ТН)	91 (29 ТН)	97 (34 ТН)
	СД	13 (4 ТН)	9 (3 ТН)	3 (1 ТН)
	МД	-	-	-
В01АС05 - Тиклопідин	ВД	100 (1 ТН)	100 (1 ТН)	100 (1 ТН)
	СД	-	-	-
	МД	-	-	-
В01АС06 – Кислота ацетилсаліцилова	ВД	100 (38 ТН)	100 (37 ТН)	100 (35 ТН)
	СД	-	-	-
	МД	-	-	-
В01АС07 - Дипіридамо́л	ВД	100 (9 ТН)	100 (9 ТН)	100 (4 ТН)
	СД	-	-	-
	МД	-	-	-
В01АС11 – Ілопрост	ВД	-	-	-
	СД	-	-	-
	МД	100 (2 ТН)	100 (1 ТН)	100 (2 ТН)
В01АС16 - Ептіфібатид	ВД	-	-	-
	СД	-	-	-
	МД	100 (1 ТН)	100 (1 ТН)	100 (1 ТН)
В01АС18 - Трифлузал	ВД	100 (1 ТН)	100 (1 ТН)	100 (1 ТН)
	СД	-	-	-
	МД	-	-	-
В01АС23 - Цилостазол	ВД	50 (3 ТН)	67 (4 ТН)	67 (4 ТН)
	СД	50 (3 ТН)	33 (2 ТН)	33 (2 ТН)
	МД	-	-	-
В01АС24 - Тікагрелор	ВД	-	-	-
	СД	-	-	-
	МД	100 (2 ТН)	100 (2 ТН)	100 (2 ТН)
В01АС54 - Клопідогрель, комбінації	ВД	-	-	-
	СД	100 (1 ТН)	100 (1 ТН)	100 (1 ТН)
	МД	-	-	-
Усього ТН	ВД	86 (83 ТН)	89 (81 ТН)	90 (79 ТН)
	СД	8 (8 ТН)	7 (6 ТН)	4 (4 ТН)
	МД	5 (5 ТН)	4 (4 ТН)	6 (5 ТН)

Примітка: при підготовці таблиці були використані дані аналітичної бази ТОВ «Моріон»

Для аналізу соціально-економічної доступності антиагрегантів розрахували показник адекватності платоспроможності (Са.с.), який показує частку

середньої заробітної плати, що витрачається на придбання ЛЗ на місячний курс лікування та розраховується за формулою:

$$Ca.s. = P/Wa.w. \times 100\%, \text{ де}$$

P – вартість курсу лікування,

Wa.w. – середня заробітна плата за досліджуваний рік.

За допомогою сайту державної служби статистики України знаходили значення величини середньої заробітної плати в Україні за досліджувані роки.

Отримані результати показали, що протягом всього досліджуваного періоду найбільш доступними виявилися: V01AC05 – Тиклопідин (1 ТН), V01AC06 – Кислота ацетилсаліцилова (38 ТН), V01AC07 – Дипіридамом (9 ТН) та V01AC18 – Трифлузал (1 ТН), їх доступність склала 100% по усіх досліджуваних роках. Переважно малодоступними препаратами представлені на ринку V01AC16 – Ептифібатид (1 ТН) та V01AC24 – Тікагрелор (2 ТН). Високодоступними та середньодоступними ТН представлені на ринку 2 МНН: V01AC04 – Клопідогрель (35 ТН), V01AC23 – Цилостазол (6 ТН) та тільки середньодоступними V01AC54 - Клопідогрель, комбінації (1 ТН).

Узагальнення доступності групи Антиагрегантів показало, що переважна більшість ТН за досліджуваний період за усіма МНН відноситься до високодоступних ЛЗ. Відповідно по роках: 2018р. – 83 ТН (86%), 2019р. - 81 ТН (89%) та 2020р.- 79 ТН (90%). Середньодоступні ЛЗ відповідно по роках склали – 8% (8 ТН), 7% (6 ТН) та у 2020р. 4% (4 ТН). Найменшою кількістю представлені малодоступні ЛЗ: від 4 до 5 ТН, що склало протягом досліджуваного періоду 4-6% асортименту даної групи на ринку.

Таблиця 2

Результати дослідження споживання антиагрегантів на фармацевтичному ринку України у 2018-2020 рр.

№	АТС – код та МНН	DDDs/1000 жителів/день		
		2018р.	2019р.	2020р.
1	V01AC04 – Клопідогрель	10,79912	12,52964	12,76587
2	V01AC05 - Тиклопідин	0,04135	0,03747	0,01377
3	V01AC06 – Кислота ацетилсаліцилова	8,83381	7,36565	9,40048
4	V01AC07 - Дипіридамом	0,07904	0,07487	0,18615
5	V01AC11 – Ілопрост	0,00129	0,00343	0,00107
6	V01AC16 - Ептифібатид	0,00003	0,00011	0,00022
7	V01AC18 - Трифлузал	0,24482	0,31478	0,36257
8	V01AC23 - Цилостазол	0,65188	0,85268	0,88438
9	V01AC24 - Тікагрелор	1,38310	2,33277	2,96194
10	V01AC54 - Клопідогрель, комбінації	0,01151*	0,03514*	0,05732*
	Усього по роках	22,04595	23,54654	26,63377

Одним із кількісних показників, що характеризує тенденції у лікуванні хворих, є рівень споживання антиагрегантів, аналіз якого проводили за показником DDDs/1000 жителів/день. Для кожного антиагреганта було розраховано кількість визначених підтримувальних добових доз – DDDs. Був взятий показник DDDs на 1000 жителів на день (DDDs/1000/день або DID) для розрахунку споживання антиагрегантів за МНН. Розрахунок DID проводили за формулою:

$$DID = DDDs \times 1000 / \text{кількість населення в Україні} \times 365 \text{ днів,}$$

де DDDs – кількість зазначених добових доз, що прийняли хворі в Україні за відповідний рік.

Аналіз динаміки споживання антиагрегантів в Україні показав, що протягом 2018 - 2020 рр. загальне споживання даних препаратів становило 22,05 (2018 р.), 23,55 (2019 р.) та 26,63 (2020 р.). Найбільш споживаними протягом досліджуваних трьох років були наступні ЛЗ (дані об'єми споживання наведено за 2020 рік): Клопідогрель – 12,77, Кислота ацетилсаліцилова - 9,41, Тікагрелор - 2,96. Об'єми споживання вказаних препаратів за даний період дещо збільшувались. Останнє підтверджує, що дані ЛЗ мають клінічні та економічні переваги та велику кількість високо-доступних ТН на фармацевтичному ринку [5].

Таблиця 3

Порівняльний аналіз антиагрегантів на фармацевтичному ринку України та у вітчизняних та закордонних нормативних документах

№	МНН	Наявність МНН на фармацевтичному ринку України	Наявність в нормативних документах України	Кількість ТН на ринку України у 2020 році	ДФЛЗ У 12 випуск	BNF	NICE guideline DRAFT	Наці. перелік
1	V01AC01 - Дітазол	-	-	-	-	-	-	-
2	V01AC02 - Клорикроман	-	-	-	-	-	-	-
3	V01AC03 - Пікотахід	-	-	-	-	-	-	-
4	V01AC04 - Клопідогрель	+	35	+	+	+	+	+
5	V01AC05 - Тиклопідин	+	1	+	-	-	-	-
6	V01AC06 - Кислота ацетилсаліцилова	+	35	+	+	+	+	+
7	V01AC07 - Дипіридазол	+	4	+	+	+	+	-
8	V01AC08 - Карбасалат кальцій	-	-	-	-	-	-	-
9	V01AC09 - Елопростенол	-	-	-	+	+	+	-
10	V01AC10 - Індобуфен	-	-	-	-	-	-	-
11	V01AC11 - Ілопрост	+	2	+	+	+	+	-
12	V01AC13 - Абциксимаб	-	-	-	-	-	-	-
13	V01AC15 - Алоксіпрін	-	-	-	-	-	-	-
13	V01AC16 - Ептіфібатид	+	1	+	+	+	+	-
14	V01AC17 - Тирофібан	+	-	-	+	+	+	-
15	V01AC18 - Трифлусал	-	1	-	-	-	-	-
16	V01AC19 - Берапрост	-	-	-	-	-	-	-
17	V01AC21 - Трепростиніл	-	-	-	+	+	+	-
18	V01AC22 - Прасугрель	-	-	-	+	+	+	-
19	V01AC23 - Цилостазол	+	6	-	+	+	+	-
20	V01AC24 - Тікагрелор	+	2	+	+	+	+	-
21	V01AC25 - Кангрелор	-	-	-	+	+	+	-
22	V01AC30 - Інгібітори агрегації тромбоцитів (виключаючи гепарин) в комбінації з іншими препаратами	-	-	-	-	-	-	-
23	V01AC54 - Клопідогрель, комбінації	+	1	-	-	-	-	-
24	V01AC56 - Кислота ацетилсаліцилова, комбінації	-	-	-	-	-	-	-
	Всього:	10	88	7	12	12	12	2

Згідно з проведеним аналізом було виявлено, що з 24 МНН антиагрегантів, що є у світі на ринку України представлено 10 МНН (41,6%): Клопідогрель, Тиклопідин, Кислота ацетилсаліцилова, Дипіридазол, Ілопрост, Ептіфібатид, Трифлусал, Цилостазол, Тікагрелор та Клопідогрель, комбінації.

З них до жодного з нормативних документів не входять: Трифлусал, Цилостазол та комбінації Клопідогрелю.

У всі чотири документи ввійшли два МНН: Клопідогрель та Аспірин (Кислота ацетилсаліцилова). Обидва входять також до Переліку основних ЛЗ ВООЗ як безпечні та ефективні. Якщо порівнювати не асортимент, а кількість МНН, включених в різні документи, то встановлено, що в Нац. перелік основних ЛЗ України входить тільки 2 антиагреганти, в ДФЛЗУ – 7 ЛЗ з 10 МНН, що представлені на фармацевтичному ринку України у 2020 році. В BNF включено 12 МНН і в NICE guideline DRAFT- 12 МНН. Таким чином, до проаналізованих документів входить 58% МНН (з 24 МНН зареєстрованих у світі), а у 2 вітчизняні документи входить 7 МНН, що складає 70% загального переліку МНН на ринку України (10 МНН).

Висновки

1.Протягом 2018 - 2020 років антиагреганти були представлені в Україні від 89 до 95 ТН на основі 10 МНН. Основними представниками закордонних виробників антиагрегантів є Німеччина, Великобританія, Франція, Швейцарія, Польща, Ізраїль, Індія, Австрія, Канада.

2.Аналіз економічної доступності антиагрегантів групи В01АС показав, що протягом всього досліджуваного періоду найбільш доступними виявилися: В01АС05 – Тиклопідин, В01АС06 – Кислота ацетилсаліцилова, В01АС07 – Дипіридамол, В01АС18 – Трифлузал. їх доступність склала 100% по усіх досліджуваних роках.

Найменш доступними на фармацевтичному ринку за 2018-2020 роки був МНН В01АС16 – Ептіфібатид (1 ТН) та В01АС24 – Тікагрелор (2 ТН).

Високодоступними та середньодоступними ТН представлені на ринку 2 МНН: В01АС04 – Клопідогрель (35 ТН), В01АС23 – Цилостазол (6 ТН) та тільки середньодоступними В01АС54 - Клопідогрель, комбінації (1 ТН). За результатами аналізу встановлено, що більшість антиагрегантів є високо- та середньодоступними. У 2020 році високодоступні ЛЗ склали 91% за ТН.

3.Аналіз динаміки споживання антиагрегантів в Україні показав, що протягом 2014- 2018 рр. загальне споживання даних препаратів становило 22,05 (2018 р.), 23,55 (2019 р.) та 26,63 (2020 р.). За три роки показники споживання даної групи препаратів зростали щорічно. Препарати Клопідогрель (12,77), Кислота ацетилсаліцилова (9,41) та Тікагрелор (2,96) – були лідерами споживання протягом усіх досліджуваних років за показником DDDs/1000 жителів/день.

4. Формальний VEN аналіз антиагрегантів (за МНН) за їх наявністю у нормативних документах, що вибрані для аналізу (ДФЛЗУ №12, BNF, NISE, Нац. перелік осн. ЛЗ), показав, що до всіх 4-х документів, які регламентують фармакотерапію, включено 20% ЛЗ (2 МНН), що наявні на фармацевтичному ринку. Якщо розглядати тільки вітчизняні документи, то до них включено 70% антиагрегантів (7 МНН).

5. У порівнянні з міжнародним ринком антиагрегантних ЛЗ український ринок значно обмежений (у 2,5 рази), що обґрунтовує впровадження генеричних препаратів вітчизняного виробництва за іншими МНН.

Перелік використаних джерел інформації

1. ВООЗ: 10 ведущих причин смерти в мире [Електронний ресурс] <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: Медпресс-информ, 2008
3. И.И. Староверов. Антитромбоцитарные препараты в лечении больных острым коронарным синдромом. *Consilium medicum*, т.2/№11/2000
4. Скворцова В.И., Чазова Е.И., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. – М.: ПАГРИ, 2002. –120 с
5. Кукес В.Г., Остроумова О.Д. Кардиомагнил. Новый взгляд на ацетилсалициловую кислоту: пособие для врачей. 2004.
6. Л.І. Казак, І.С. Чекман, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ// Антиагреганти у фармакотерапії серцево-судинних захворювань
7. PROTOCOL: STROKE ALERT (Essentia Health- ST. JOSEPH'S MEDICAL CENTER BRAINERD, MINNESOTA) /Protocol #141
8. Thompson GR. A Handbook of Hyperlipidaemia. London: Current Science Ltd 1990; 236 p
9. Uster V., Fallon J.T., Badimon J.J., Nemerson Y. The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention. *Thrombosis and Hemostasis* 1997; 78 (1): 247–255.