

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ МАВЖУД БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА КЛОПИДОГРЕЛГА
РЕЗИСТЕНТЛИК РИВОЖЛАНИШИДА ГЕНЕТИК ПОЛИМОРФИЗМ
ВА БОШҚА ОМИЛЛАРНИНГ ЎРНИ**

АЛЯВИ Б.А., ПУЛАТОВ Н.Н.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА И ДРУГИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КЛОПИДОГРЕЛУ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Аляви Б.А., Пулатов Н.Н.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Клопидогрел является широко применяемым антитромбоцитарным препаратом для лечения и профилактики ишемической болезни сердца. Он ингибирует агрегацию тромбоцитов, снижая риск тромбоза стента и повторных ишемических событий. Однако у некоторых пациентов развивается резистентность к клопидогрелу (CR), которая обусловлена генетическими и негенетическими факторами, влияющими на метаболизм и биодоступность препарата. Ген CYP2C19 (*2, *3 и *17 аллели) играет ключевую роль в развитии CR. В азиатской популяции частота этих аллелей составляет 23,00 %, 4,61 % и 15,18 % соответственно. Клинические, фармакологические и демографические факторы также влияют на эффективность терапии. По данным исследований, распространённость CR в азиатской популяции варьирует от 17,2 % до 81,6 %. Понимание распределения генетических полиморфизмов и других факторов важно для разработки персонализированных подходов к терапии и оптимизации применения клопидогрела.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; клопидогрел; резистентность к клопидогрелу; генетический полиморфизм; CYP2C19; персонализированная медицина.

SUMMARY

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM AND OTHER FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CLOPIDOGREL RESISTANCE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Alyavi B.A., Pulatov N.N.

SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

Clopidogrel is a widely used antiplatelet drug for the treatment and prevention of coronary heart disease. It inhibits platelet aggregation, reducing the risk of stent thrombosis and recurrent ischemic events. However, some patients develop clopidogrel resistance (CR), which is influenced by genetic and non-genetic factors affecting drug metabolism and bioavailability. The CYP2C19 gene (*2, *3, and *17 alleles) plays a key role in CR. In the Asian population, these alleles are present at frequencies of 23,00 %, 4,61 %, and 15,18 %, respectively. Clinical, pharmacological, and demographic factors also impact therapy effectiveness. Studies report that CR prevalence in Asian populations ranges from 17,2 % to 81,6 %. Understanding the distribution of genetic polymorphisms and other influencing factors is crucial for developing personalized medicine strategies and optimizing clopidogrel therapy.

Keywords: coronary heart disease, clopidogrel, clopidogrel resistance, genetic polymorphism, CYP2C19, personalized medicine.

ХУЛОСА

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ МАВЖУД БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА КЛОПИДОГРЕЛГА РЕЗИСТЕНТЛИК РИВОЖЛАНИШИДА ГЕНЕТИК ПОЛИМОРФИЗМ ВА БОШҚА ОМИЛЛАРНИНГ ЎРНИ

Аляви Б.А., Пулатов Н.Н.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

Клопидогрел юрак ишемик касаллигида кенг қўлланиладиган асосий антитромбоцитар препарат бўлиб, тромбоцитлар агрегациясини ингибитация қилиш орқали стентлар тромбози ва қайта

ишемик ҳодисалар хавфини камайтиради. Бироқ айрим беморларда клопидогрелга резистентлик ривожланиши мумкин, бу дори метаболизми ва биоқулайлигига таъсир этувчи генетик ва ногенетик омиллар билан изоҳланади. Айниқса, CYP2C19 гени (*2, *3 ва *17 аллеллари) генетик полиморфизми клопидогрелга резистентликда муҳим роль ўйнайди. Ушбу аллеллар осие популяциясида мос равишда 23,00 %, 4,61 % ва 15,18 % да учрайди. Шунингдек, клиник, фармакологик ва демографик омиллар ҳам терапия самарадорлигига таъсир қилади. Тадқиқотлар кўрсатадики, осие популяциясида клопидогрелга резистентлик 17,2 % дан 81,6 % гача ўзгариб туради. Бу натижалар персоналлаштирилган тиббиёт ва дори дозалаш стратегияларини ишлаб чиқишда муҳим илмий асос бўлиб хизмат қилади.

Калит сўзлар: юрак ишемик касаллиги, клопидогрел, клопидогрелга резистентлик, генетик полиморфизм, CYP2C19, персоналлаштирилган тиббиёт.

Клопидогрел тромбоцитлар агрегациясини ингибиторлашда юқори самарага эга бўлишига қарамасдан, тадқиқотлар тромбоцитларнинг клопидогрелга жавоби шахслар ўртасида сезиларли даражада фарқ қилишини кўрсатган [9, 10]. Айрим беморларда клопидогрел билан даволаниш давомида коронар стент тромбози ва миокард инфаркти каби қайта ишемик ҳодисалар ривожланиши мумкин. Клопидогрел қабул қилаётган беморларда тромбоцитлар агрегациясини етарли даражада ингибция қила олмаслик ҳолати «клопидогрелга резистентлик» ёки «тромбоцитларнинг гиперреактивлиги» деб аталади [11, 12, 13]. Тадқиқотлар маълумотларига кўра, беморларнинг 4–30 % ида клопидогрелга резистентлик кузатилади, стент имплантациясидан кейин эса беморларнинг 5–6 % ида иккиламчи антитромбоцитар терапияга резистентлик ривожланади [14, 15]. Matetzky ва ҳаммуаллифлар (2004) ўткир ST сегменти кўтарилиши билан кечувчи миокард инфарктининг оғир шаклига эга беморларнинг 25 % гача қисмида клопидогрелга резистентлик аниқланганини ва ушбу ҳолат юрак-қон томир касалликлари ривожланиш хавфининг ошиши билан боғлиқ эканлигини кўрсатган [16]. Muller ва ҳаммуаллифлар (2003) тери орқали коронар аралашувдан кейин клопидогрел қабул қилган беморларнинг 4,7 % ида тромбоцитлар ингибциясининг паст даражаси кузатилганини аниқлаб, бу ҳолат клиник тромбоз ривожланиш хавфининг ошиши билан боғлиқ эканлигини таъкидлаган [17]. Бир қатор тадқиқотлар натижаларига асосланиб, осие популяциясида клопидогрелга резистентлик тарқалиши 17,2 % дан 81,6 % гача оралиқда эканлиги қайд этилган.

Клопидогрелнинг фармакологик таъсирлари

Клопидогрел тиофен-пиридин гуруҳига мансуб бўлиб, у ўзининг тромбоцитларга қарши агрегация таъсирини намоён этиши учун аввало, ичакларда сўрилиши ва жигарда турли ферментлар иштирокида фаол метаболитларга айланиши лозим [26]. ABCB1 гени томонидан кодланадиган P-гликопротеин (P-gp) клопидогрелнинг ингичка ичакда сўрилишини тартибга солади [27]. P-gp – трансмембран оқсил бўлиб, унинг асосий вазифаси дори воситасини ҳужайрадан қон айланишига чиқариб юборишдан иборат. Ушбу «насос» механизми препаратнинг биоқулайлигига таъсир кўрсатиши мумкин. Клопидогрел ичакда сўрилгандан сўнг, унинг тахминан 85 % қисми карбоксилэстераза 1 (CES1) таъсирида нофаол метаболитларга гидролизланади ва сийдик ёки нажас орқали организмдан чиқариб юборилади [28]. Фақатгина 15 % қисми жигардаги цитохром P450 тизими орқали метаболизмга учрайди. Бу жараёнда клопидогрел дастлаб CYP2C19, CYP1A2 ва CYP2B6 ферментлари иштирокида оралиқ метаболит – 2-оксо-клопидогрелга айланади, кейинчалик эса CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 ва CYP2B6 ферментлари таъсирида фаол метаболит ҳосил қилади. Ҳосил бўлган фаол метаболит тромбоцит мембранасида жойлашган аденозиндифосфат (ADP) P2Y12 рецепторлари билан селектив ва қайтмас тарзда боғланади. Ушбу боғланиш ADP орқали фибриногеннинг ўз рецептори – гликопротеин IIb/IIIa билан боғланишини блоклайди, натижада тромбоцитлар фаоллашуви ва агрегацияси ингибция қилинади ҳамда антитромбоцитар таъсир юзага келади [29, 30].

Клопидогрелга резистентлик тушунчаси

Ҳозирги вақтга қадар клопидогрелга резистентлик учун ягона, умумқабул қилинган таъриф мавжуд эмас, бироқ энг кенг қабул қилинган таърифга кўра, мазкур ҳолат препаратнинг ўз таъсир нуқтасига етиб бормаётгани ёки самара кўрсатмаётганини англатади. Одатда, клопидогрелга резистентлик деганда клопидогрел билан даволанишга қарамасдан беморда тромботик ҳодисалар сақланиб қолиши ва лаборатор текширувларда тромбоцит функциясининг етарли даражада ингибция қилинмагани аниқланиши тушунилади [31]. Айрим тадқиқотчилар ушбу ҳолатни клиник резистентлик сифатида таърифлаб, узоқ муддат давомида оғзаки клопидогрел қабул қилган бемор-

ларда тромбоземболик ва бошқа нохуш клиник ҳодисалар кузатилиши билан изоҳлайдилар [1]. Клопидогрелга резистентлик учраш частотаси турли географик ҳудудлар ва ирқий гуруҳлар ўртасида сезиларли даражада фарқ қилади. Адабиёт маълумотларига кўра, Ғарбий мамлакатларда клопидогрелга резистентлик тарқалиши 5–44 % ни ташкил этса, осийё популяциясида бу кўрсаткич 20–65 % гача етиши мумкин [1, 32].

Клиник амалиётда эса препарат қабул қилинганидан сўнг тромбоцит функциясини баҳолаш орқали беморда юрак-қон томир асоратлари ёки қон кетиш хавфининг ошиш эҳтимолини аниқлаш мумкин. Кексаларда клопидогрелга резистентлик частотаси ёш беморларга нисбатан юқорироқ бўлиши мумкин, шу билан бирга ушбу гуруҳда клопидогрел билан боғлиқ қон кетиш хавфи ҳам ортиши қайд этилган [35, 36, 37].

Сўнгги ўн йил давомида тромбоцит функцияси тестларидан фойдаланиб, юрак-қон томир касалликлари бўлган беморлар учун антитромбоцитар препаратларни оптимал танлаш масаласи кенг муҳокама қилинмоқда [38]. Ушбу тадқиқотлар тромбоцит функцияси тести натижаларига асосланган ҳолда антитромбоцитар терапияни кучайтириш клиник фойда бермаслигини кўрсатди. 2011 йилда Америка кардиология коллежи ва Америка юрак ассоциацияси (ACC/AHA) томонидан P2Y₁₂ ингибиторларини қабул қилаётган беморларда тромбоцит функцияси тести қўллаш IIb синф тавсияси сифатида белгиланган эди [39], бироқ 2016 йилда ушбу тавсия III синфга туширилди [40]. Ўткир коронар синдром ҳолатларида эса, сўнгги Европа қўлланмаларига мувофиқ, тромбоцит функцияси тести асосида P2Y₁₂ ингибиторларини камайитириш (деэскалация), аммо кучайтириш эмас, IIb синф тавсияси сифатида кўриб чиқилиши мумкин [41].

Клопидогрелга резистентлик билан боғлиқ омиллар

Клопидогрелга резистентлик ривожланиш механизми ҳалигача тўлиқ аниқланмаган. Мавжуд тадқиқотлар клопидогрелга резистентлик турли омиллар таъсирида шаклланиши мумкинлигини кўрсатади. Улар қаторига ирқ, ёш, тана вазни, генетик полиморфизм, дори воситалари ўртасидаги ўзаро таъсир, қандли диабет, яллиғланиш жараёнлари, етилмаган тромбоцитлар, атеросклероз, даволашга риоя қилиш даражаси ва бошқа омиллар киради. Шу омиллар кўплигига қарамасдан, клопидогрелга резистентликнинг аниқ молекуляр механизми ҳозирга қадар номаълумлигича қолмоқда [1, 37, 42–49].

Генетик полиморфизм

P2Y₁₂ рецептор гени полиморфизми ва клопидогрелга резистентлик ўртасидаги боғлиқликни ўрганишга қаратилган кўплаб тадқиқотлар олиб борилган. Zoheir ва ҳаммуаллифлар (2023) P2Y₁₂ рецептор гени полиморфизми тромбоцитлар фаоллиги билан яқин боғлиқ эканлигини аниқлаган [50]. ABCB1 гени томонидан кодланган Р-гликопротеин (P-gp) клопидогрелнинг ичакларда сўрилишини тартибга солади. Мега ва ҳаммуаллифлар (2009) томонидан ўтказилган дастлабки тадқиқотларда ABCB1 гени полиморфизми тромбоцит ингибицияси даражасига таъсир қилиши ва йирик нохуш юрак ҳодисалари (MACE) хавфи билан яқин боғлиқ эканлиги кўрсатилган [5]. Бироқ кейинги йилларда Хитой популяциясида ўтказилган тадқиқотлар ABCB1 гени полиморфизми билан клопидогрелга резистентлик ўртасида аниқ боғлиқлик мавжуд эмаслигини кўрсатди. CYP3A4/5 ферментлари клопидогрелнинг фаол метаболитларга айланишида муҳим аҳамиятга эга бўлган асосий ферментлар қаторига киради. Илгариги тадқиқотларда Lau ва ҳаммуаллифлар (2014) CYP3A4 фаоллигининг паст даражаси клопидогрелнинг антитромбоцитар таъсири пасайиши билан боғлиқ эканлигини кўрсатган. Бир тадқиқот ўткир коронар синдром билан оғриган ва тери орқали коронар аралашув ўтказилган беморларда CYP3A ферментлари гомологлари – CYP3A422 ва CYP3A53 аллел вариантларининг клопидогрел самарадорлигига таъсирини баҳолашни мақсад қилган. Тадқиқот натижаларига кўра, CYP3A4/5 фаоллиги тромбоцитлар агрегацияси даражаси билан боғлиқ эмаслиги, шунингдек CYP3A4/CYP3A5 генотиплаш ва фенотиплаш клопидогрелнинг антитромбоцитар таъсирини башорат қила олмаслиги аниқланган. Муаллифлар ушбу натижаларнинг клиник аҳамиятини тасдиқлаш учун кенг қамровли тадқиқотлар ўтказишни тавсия этганлар [45]. Дори воситаларининг метаболизмида иштирок этувчи CYP450 изоферментлари (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ва CYP3A4) генларидаги генетик вариантлар клопидогрелга нисбатан фармакодинамик жавобдаги ўзгарувчанликка таъсир кўрсатиши мумкин. Айниқса, CYP2C19 изоферментидаги генетик ўзгаришлар катта аҳамиятга эга ҳисобланади. Ушбу фермент клопидогрелни фаол метаболитларга айланитириш жараёнидаги икки кетма-кет оксидланиш босқичида муҳим роль ўйнайди. Шу сабабли, CYP2C19 гени полиморфизми клопидогрелга клиник жавобдаги шахслараро ва этник фарқларнинг кенг доирасини белгилаб берувчи ҳал қилувчи омил дея қаралмоқда [41].

Антитромбоцитар терапияни (клопидогрел, тикагрелор ёки прасугрел) беморнинг индивидуал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда танлаш, жумладан клопидогрел метаболизми билан боғлиқ генетик маълумотларга асосланган ёндашув ҳамда беморнинг клиник хусусиятларини инobatга олиш, одатий амалиётга нисбатан ишемик ва геморрагик ҳодисалар частотасининг сезиларли даражада камайишига олиб келади [40]. CYP2C19 генидаги функция оширувчи (GOF) ва функцияни йўқотувчи (LOF) аллелларни ҳисобга олган ҳолда антитромбоцитар терапияни танлаш, тери орқали коронар аралашув ўтказилган ўткир коронар синдром беморларида барчага бир хил клопидогрел ёки барчага бир хил P2Y12 ингибиторларини қўллашга нисбатан афзал ёндашув сифатида қаралмоқда [22]. CYP2C19 асосида терапияни кучайтириш ёки камайитириш (эскалация/деэскалация) кенг қўлланилмоқда, чунки функционал бўлмаган аллел ташувчиларида клопидогрел билан даволашни давом эттириш салбий клиник оқибатлар билан боғлиқ эканлиги аниқланган [33]. CYP2C19 генидаги генетик полиморфизмлар аллеллар гуруҳига ажратилган. Дастлаб 36 га яқин аллеллар аниқланган бўлиб, улар қаторига CYP2C19*1, *2, *3, *4, *5, *6, *7, 8 ва бошқалар киради. Улар орасида клопидогрел метаболизмига энг катта таъсир кўрсатувчи вариантлар CYP2C19*2 ва 3 (секин метаболизаторлар) ҳамда CYP2C19*17 (тез метаболизаторлар) ҳисобланади. Бошқа вариантларнинг аксарият популяцияларда учраш частотаси паст [44]. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) томонидан ишлаб чиқилган клиник қўлланмаларга мувофиқ, CYP2C19 генотипига боғлиқ метаболит фермент фаоллигидаги индивидуал фарқлар тўртта прогноз қилинган фенотипга ажратилади: суст метаболизаторлар (Poor metabolisers, PM), ўртача метаболизаторлар (Intermediate metabolisers, IM), нормал/кенг метаболизаторлар (Extensive metabolisers, EM) ва ўта тез метаболизаторлар (Ultrarapid metabolisers, UM) [25]. Кўплаб тадқиқотларда CYP2C19 гени полиморфизмининг ирқий гуруҳлар ўртасида кенг даражада фарқ қилиши қайд этилган. Осиё популяциясида (~55,0–70,0 %) CYP2C19 функцияни йўқотувчи (loss-of-function, LOF) вариант аллеллари – CYP2C19*2 ва CYP2C19*3 – тарқалиши оқ (европеоид) популяцияга (~25,0–35,0 %) ва қора танли популяцияга (~35,0–45,0 %) нисбатан анча юқори эканлиги аниқланган. Шу билан бирга, осие популяциясида (~4,0 %) CYP2C19 функцияни оширувчи (gain-of-function, GOF) вариант аллели – CYP2C19*17 – тарқалиши оқ популяцияга (~18,0 %) нисбатан паст эканлиги кўрсатилган [38, 39].

Сўнги тадқиқотлар осие популяцияси ичида ҳам CYP2C19 аллелларини ташувчи шахслар тарқалишида маълум даражадаги фарқлар мавжудлигини кўрсатмоқда. CYP2C19*2 аллели турли мамлакатлар аҳолисида аниқланган бўлиб, унинг тарқалиш кўрсаткичлари 4,0 % дан 59,6 % гача оралиқда ўзгарган, ўртача тарқалиш частотаси эса 23,00 % ни ташкил этган. Саудия Арабистони, Қатар ва Иорданияда (Арабистон яриморали аҳолиси) CYP2C19*2 аллелининг тарқалиши 10 % дан кам бўлиб, бу кўрсаткич бошқа мамлакатлар билан таққослаганда паст ҳисобланади. CYP2C19*3 аллелининг тарқалиш частотаси 0–13,03 % оралиғида бўлиб, ўртача кўрсаткич 4,61 % ни ташкил этган. Ушбу аллелнинг тарқалиши Жануби-Шарқий ва Шарқий Осиё мамлакатларида нисбатан юқори эканлиги қайд этилган. Бироқ унинг тарқалиши Жанубий Осиёда жойлашган Ҳиндистонда, Шимолий Осиёда жойлашган Россияда ҳамда Ғарбий Осиёнинг аксарият мамлакатларида (Туркиядан ташқари) паст даражада кузатилган. CYP2C19*17 аллелининг тарқалишига оид маълумотлар таҳлили шуни кўрсатадики, унинг тарқалиш частотаси 1 % дан 28,72 % гача оралиқда бўлиб, ўртача кўрсаткич 15,18 % ни ташкил этган. Бу аллелнинг тарқалиши Шимолий, Жанубий ва Ғарбий Осиё мамлакатларида юқори эканлиги кузатилган, Марказий ва Жануби-Шарқий Осиёнинг айрим давлатларида эса ўртача ёки паст даражада қайд этилган. Умуман олганда, CYP2C19 *2 ва *17 аллелларининг осие популяциясида юқори тарқалиши клопидогрелга шахсий жавобни баҳолаш, дозани танлаш ва даволашдан сўнг салбий дори таъсирларидан сақланиш мақсадида даводан олдин тест ўтказиш тавсиясини тақозо қилади.

Дори воситалар ўзаро таъсири

Маълумки, клопидогрел CYP ферментлари орқали метаболизмга учраб фаол метаболитга айланади. Бу жараёнда турли изоферментлар иштирок этади, жумладан, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ва бошқалар. Аммо энг муҳимлари CYP3A4 (~40 %) ва CYP2C19 (~45 %) бўлиб, клопидогрелнинг фаол метаболитини шакллантиришда асосий роль ўйнайди. Шу сабабли, CYP3A4 ва CYP2C19 ингибиторларини бирга қўллаш клопидогрел метаболизмга таъсир қилиши мумкин [27,29]. Клопидогрелдан ташқари, CYP3A4 йўли орқали статинлар ва кальций канал блокаторлари (CCB), CYP2C19 йўли орқали эса протон насос ингибиторлари (PPI) метаболизация қилинади [28]. Клопидогрел ва статинлар ўртасидаги дори воситалари ўзаро таъсири кўп йиллар давомида ўрганилган. Кўпчилик маълумотлар ушбу ўзаро таъсирни кўрсатади, аммо клиник аҳамият терапевтик фойда ва хавфни баҳолашда асосий омил ҳисобланади. Статинлар 3-гидрокси-3-метилглутарил коэн-

зим А (HMG-CoA) редуктаз ферментини ингибиция қилади ва холестерин синтезини пасайтиради. Правастатиндан ташқари, статинлар жадал жигар метаболизмига учрайди, асосан СYP ферментлари орқали. Клопидогрел ва статинларнинг асосий метаболизация ферментлари СYP3A4 ва СYP2C9 ҳисобланади. СYP3A4 асосан аторвастатин, ловастатин ва симвастатинни метаболизация қилади, СYP2C9 эса флувастатин ва розувастатинни метаболизация қилади. СYP3A4 фаоллиги ва клопидогрелнинг антитромбоцитар таъсири орасида тесқари боғлиқлик мавжуд [28]. Клопидогрел ва статинлар биргаликда қўлланилганда, СYP3A4 орқали метаболизм сайқалланиши натижасида дори таъсирида рақобат кузатилиши мумкин. Бу комбинация клопидогрелнинг антитромбоцитар фаоллигини пасайтириши мумкин, аммо натижалар баҳсли. Lau ва ҳаммуаллифлар аторвастатин СYP3A4 йўли орқали клопидогрел даражасига таъсир кўрсатишини, аммо СYP3A4 субстрати бўлмаган правастатинда бундай таъсир кузатилмаганини хабар қилган [40-44]. Бошқа тадқиқотлар статинларнинг СYP3A4 орқали метаболизми клопидогрелнинг антитромбоцитар таъсирига таъсир қилмаслигини кўрсатган [48]. Метаанализ шуни кўрсатдики, клопидогрел билан бирга статинлар қўлланилганда беморларнинг ўлим хавфи камайган, тромбоцит активлиги ва агрегациясига таъсирсиз [38]. Karañiewicz-Łada ва ҳаммуаллифлар биринчи бўлиб аторвастатин ва розувастатиннинг клопидогрел ва унинг метаболитлари фармакокинетикасига таъсирини аниқлаган, натижада коронар стент қўйилган беморларда клопидогрелнинг системик концентрацияси статинларга боғлиқ эмаслиги тасдиқланган [50].

Кальций канал блокаторлари юқори қон босими, коронар артериал касалликлар ва аритмияли беморларда кенг қўлланилади. Кальций канал блокаторлари СYP3A4 орқали нофаол метаболитларга айланади [34, 39]. Бу клопидогрелнинг СYP3A4 орқали метаболизмига таъсир кўрсатиши мумкин [25]. Сўнгги йилларда тадқиқотчилар клопидогрел ва ССВлар ўртасидаги ўзаро таъсир ва клопидогрел самарадорлигига таъсирини *in vitro* ва *in vivo* тадқиқ қилишга қизиқиш билдирганлар [25–28]. Lee ва ҳаммуаллифлар (2020) СYP3A4 орқали метаболизация қилинган Кальций канал блокаторлари клопидогрел таъсирини тромбоцит ингибициясида пасайтириши мумкинлигини кўрсатган. Аммо, клопидогрел ва кальций канал блокаторлари ўртасидаги ўзаро таъсир ҳақидаги маълумотлар баҳсли. Амлодипин (СYP3A4 орқали метаболизация қилинади, Р-гр субстрати эмас) клопидогрел жавоби ўзгаришига сабаб бўлиши мумкин. Бошқа томондан, клопидогрел ва верапамил/дилтиаземнинг биргаликда қўлланилиши антитромбоцитар таъсирни пасайтирмаган. Бу фарқ Р-гр ингибициясининг мавжудлиги ёки йўқлиги билан изоҳланиши мумкин. Р-гр кальций канал блокаторлари орқали ингибиция қилинса, клопидогрел плазма концентрацияси ошиши мумкин ва СYP3A4 орқали таъсир пасайиши мумкин. Аммо, амлодипин ва клопидогрел ўртасидаги эҳтимолий дори-дармон ўзаро таъсирининг клиник натижаларга таъсирига оид қатъий далиллар мавжуд эмас [46].

Протон насос ингибиторлари ўз фаол метаболитларига айланиши учун фермент фаолиятига муҳтож эмас. Ситоплазмадаги паретал ҳужайраларда Н⁺/К⁺-АТРаза ингибиция қилиниб, ошқозон кислота ишлаб чиқариши пасаяди. Бу дори гуруҳига омепразол, лансопразол, эзомепразол, рабепразол, декслансопразол ва пантопразол киради. Протон насос ингибиторларни нофаол метаболитларга айлантиришда асосан СYP2C19 ва СYP3A4 иштирок этади. Клопидогрел ва Протон насос ингибиторларни бир вақтда қабул қилган беморларда ушбу комбинация клопидогрел жавобини қандай таъсир қилишини аниқлаш номуайян. Бир қатор тадқиқотлар клопидогрел ва Протон насос ингибиторлари ўртасида ўзаро таъсир йўқлигини кўрсатган, аммо бир вақтда қўлланилганда клопидогрел антитромбоцитар ингибицияси камайиши сабаблари бўйича саволлар пайдо бўлган. 2016–2019 йилларда эълон қилинган тадқиқотларда ушбу комбинация РСІдан сўнг катта юрак-қон томир асоратлари (MACE) ва ST сегментли миокард инфаркти (STEMI) хавфини ошириши қайд этилган, аммо узоқ муддатли ўлим билан боғлиқ эмаслиги аниқланган [21–28]. Бу ҳолат АҚШ Озиқ-овқат ва Дори воситалари маъмурияти (FDA) ва Европа Дори воситалари агентлиги (EMA) томонидан 2011–2016 йилларда «қора қутуча» огоҳлантируви билан қайд қилинди. Ҳар бир протон насос ингибиторлари учун фармакокинетика/фармакодинамика тестлари клопидогрел билан протон насос ингибиторлари ўртасидаги дори-дармон ўзаро таъсирларининг фарқлилигини кўрсатди. Шу сабабли, бу умумий «синф эффекти» эмас, балки асосан СYP2C19 таъсирини ўз ичига олган махсус дори эффекти ҳисобланади. 2011–2012 йилларда FDA белгиларини ўзгартириб, омепразол ва эзомепразолни клопидогрел билан бирга қўллашдан эҳтиёт бўлишни тавсия қилди, пантопразол, лансопразол ва декслансопразол билан клопидогрелда ўзаро таъсир йўқлигини таъкидлади [29–34].

Клопидогрелнинг антитромбоцитар таъсири дозага боғлиқ [17]. 300 мг юкловчи доза (loading dose) 4–24 соат ичида стационар ҳолатга етади. Агар юкловчи доза берилмаса, стационар

ҳолатга етиш учун 4–7 кун керак бўлади [35–38]. Allier ва ҳаммуаллифлар тадқиқотларича, биринчи марта берилган 600 мг клопидогрелнинг антитромбоцитар таъсири узоқ муддатли 75 мг қабул қилувчи беморниқига тенг. Узоқ муддатли даволаш давомида берилган 600 мг клопидогрел тромбоцит агрегациясини янада камайтиради [2]. Даволашдан олдин тромбоз хавфининг ошиши сабабли стандарт юкловчи доза оғир симптомли беморларда самарали тромбоцит ингибицияси учун етарли эмас. Шу сабабли, аъъанавий доза билан даволашда ҳам клопидогрел резистентлиги рўй бериши мумкин.

Беморларнинг дориларга риоя қилувчанлиги ҳам клопидогрел самарадорлигига тўғридан-тўғри таъсир қилади. Шунингдек, 2-тип қандли диабетга эга беморларда клопидогрелнинг антитромбоцитар таъсири чекланган, чунки бу касаллик кўпинча атеросклеротик касаллик билан боғлиқ [50]. Диабет клопидогрел таъсирини камайтирадиган хавф омилларидан ҳам ҳисобланади [47–49]. Шунингдек, илдизли тромбоцит функцияси билан боғлиқ клопидогрел резистентлигида яллиғланиш омиллари даражаси билан муҳим боғлиқлик топилган [44–49].

Дозани ошириш клопидогрелнинг биологик таъсирини кучайтиради ва клопидогрел резистентлиги инцидентини камайтиради. Катта дозалар клопидогрел резистентлиги бўлган беморларда тромбоцит агрегациясини камайтиради [36]. PCI беморлари учун 600 мг юкловчи доза 300 мг юкловчи дозага нисбатан тезроқ таъсир кўрсатади ва тромбоцит ингибицияси кучлироқ бўлади. Шу тарзда клопидогрел резистентлиги ҳолатлари сезиларли даражада камаяди [38–42]. Шу билан бирга, тадқиқотлар шуни кўрсатдики, 600 мг юкловчи доза берилгандан кейин ҳам клопидогрел резистентлиги ёки тромбоцит гиперреактивлиги кузатилиши мумкин, аммо дозани ошириш юрак-қон томир касалликлари, миокард инфаркти ва стент тромбозидан ўлим хавфини камайтиради [5]. Барқарор коронар артериал касалликда CYP2C192 гетерозигот носителлари кунлик 225 мг клопидогрел қабул қилганда, CYP2C19 нормотип носителлари кунлик 75 мг клопидогрел билан бир хил антитромбоцитар таъсирга эришади. CYP2C192 гомозигот беморлар эса 300 мг клопидогрел техник дозасини ҳам қабул қилса керакли таъсирга эришолмайдилар. PCI даволанган беморларда юқори техник дозада (150 мг-қунига) клопидогрел қўллаш аъъанавий техник доза (75 мг-қунига) билан солиштирганда катта юрак-қон томир асоратларини (MACE) самарали олдини олиши мумкин. PCIdан кейин 1 ойлик кузатувда 150 мг-қунига қабул қилувчи гуруҳда стент тромбози 75 мг-қунига қабул қилувчи гуруҳга нисбатан пастроқ (1,1 % ва 4,9 %, $p=0,03$) бўлган. Шу билан бирга, юқори доза олувчи гуруҳда юрак-қон томир асоратлари ҳам сезиларли даражада камайган (2,7 % ва 7,6 %, $p=0,03$) [130]. Бироқ баъзи тадқиқотлар юқори доза клопидогрел PCIdан сўнг юрак-қон томир асоратлари ёки стент тромбози ўлимини стандарт дозага нисбатан камай-тирмаслигини кўрсатган [31]. Шунингдек, юқори доза қон кетиш асоратлари хавфини ошириши мумкин, шу боис клопидогрел резистентликни олдини олиш учун юқори дозали техник даволашда қўшимча тадқиқотлар талаб қилинади.

Ainetdinova ва ҳаммуаллифлар таъкидлашча, аспирина, клопидогрелга ва уларнинг комбинациясига резистентлик эҳтимоли мос равишда 25,7 %, 17,1 % ва 5,7 % бўлган. Шу боис аспирин ва клопидогрел билан бирга қўлланадиган DAPT клопидогрел резистентлигини камайтиради. Бошқа комбинацияда GPIIb/IIIa рецептор антагонистлари (абциксимаб, тирофибан ва эптифибатид каби) қўлланилади. Улар тромбоцит фаоллашиши, илтиқобланиши ва агрегациясининг сўнгги йўлини тўсади. Клопидогрел терапиясида GPIIb/IIIa рецептор антагонистларини қўшиш тромбоцит агрегациясини янада камайтиради [33,40].

Янги P2Y₁₂ ингибиторлари – тикарелор ва прасугрел – тромбоцит гиперреактивлигини сезиларли даражада камайтиради ва клопидогрелнинг оддий дозасига нисбатан клиник натижани яхшилади. Клопидогрелга жавоб бермайдиган беморлар учун прасугрелга ўтиш тромбоцит агрегациясини самарали ингибиция қилади [35], чунки прасугрел ADP орқали тромбоцит агрегациясини тезроқ ва кучлироқ ингибиция қилади. Прасугрелнинг узоқроқ антитромбоцитар таъсири ишемик асоратларни камайтиради [36]. Бошқа томондан, тикарелор жигар метаболизмни талаб қилмайди ва CYP2C19 ген полиморфизмига боғлиқ эмас. Шунингдек, тикарелор юрак-қон томир асоратлари ва миокард инфаркти билан боғлиқ ўлимни сезиларли даражада камайтиради [28–37]. STEMI билан беморларда биринчи марта PCIdа тикарелорнинг 180 мг юкловчи дозаси клопидогрелнинг 600 мг юкловчи дозасидан микроқон томир зарарланишини камайтиришда самаралироқ эканлиги кўрсатилган [38]. Шунингдек, Сангрелор ҳам тромбоцит ингибициясида кучли таъсирга эга эканлиги қайд этилган. Унинг таъсири клопидогрелга нисбатан каттароқ бўлиши мумкин, ярим ҳаётан даври қисқа, жигар активациясини талаб қилмайди ва P2Y₁₂ гўнасига тўғридан-тўғри антагонист ҳисобланади [26].

Хулоса

Клопидогрел юрак ишемик касаллигини даволашда муҳим аҳамиятга эга. Бироқ турли омиллар – генетик полиморфизм, айниқса, осие популяциясида CYP2C19 *2/*3/*17, дорига индивидуал жавобга таъсир кўрсатиши мумкин. Тромбоцит резистентлигини аниқлашда кўплаб усуллар мавжуд бўлса-да, халқаро бир хил стандартлар ва лаборатория тест тизимлари етишмайди. Клопидогрел резистентлигини бошқаришда асосланган далил тиббиёт етишмайди. Клопидогрел резистентлиги олдини олиш ва даволаш стратегияларини оптимизация қилиш юқори хавфли беморларни эрта аниқлаш ва даволашда муҳим аҳамиятга эга.

АДАБИЁТЛАР

1. Aggarwal S., Loomba R.S., Arora, R.R. Effects of concurrent calcium channel blocker on antiplatelet efficacy of clopidogrel therapy: A systematic review. *Am. J. Ther.* 2016. Vol. 23. e29–e36.
2. Aĭnetdinova D.; Udovichenko A.; Sulimov V. Resistance to antiplatelet drugs in patients with non ST elevation acute coronary syndrome. *Kardiologĭia* 2018. Vol. 48. P. 35–39.
3. Al-Azzam S.I., Alzoubi K.H., Khabour O.F., Nusair M.B., Al-Hadidi H., Awidi A., Saleh A. Factors that contribute to clopidogrel resistance in cardiovascular disease patients: Environmental and genetic approach. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 51. P. 179–186.
4. Albadr Y., Bohassan A.K., Ming L.C., Khan T.M. An exploratory study investigating the potential drug–drug interactions in internal medicine department, Alahsa, Saudi Arabia. *J. Pharm. Health Serv. Res.* 2014. Vol. 5. P. 237–241.
5. Alhazzani A.A., Munisamy M., Karunakaran G. Pharmacogenetics of CYP2C19 genetic polymorphism on clopidogrel response in patients with ischemic stroke from Saudi Arabia. *Neurosciences* 2017. Vol. 22. P. 31–37.
6. Al-Husein B.A., Al-Azzam S.I., Alzoubi K.H., Khabour O.F., Nusair M.B., Alzayadeen S. Investigating the effect of demographics, clinical characteristics, and polymorphism of MDR-1, CYP1A2, CYP3A4, and CYP3A5 on clopidogrel resistance. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2018. Vol. 72. P. 296–302.
7. Al-Jenoobi F.I., Alkharfy K.M., Alghamdi A.M., Bagulb K.M., Al-Mohizea A.M., Al-Muhsen S., Halwani R., Parvez M.K., Al-Dosari M.S. CYP2C19 genetic polymorphism in Saudi Arabians. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2013. Vol. 112. P. 50–54.
8. Alnasser S., Huang W., Gore J., Steg P., Eagle K., Anderson F., Fox K., Gurfinkel E., Brieger D., Klein W. et al. Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up. *Am. J. Med.* 2015. Vol. 128. P. 766–775.
9. Amin Mostafa A.M., Chin L.S., Mohamed Noor D.A., Amin Mostafa H.M. Ali SK Abdul Kader, M.; Hay, Y.K.; Ibrahim, B. TCT-841 Integrative Pharmacometabonomics-Pharmacogenetics approach to predict clopidogrel response in Coronary Artery Disease (CAD) patients undergoing Interventional Angiographic Procedure (IAP). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 70. B340.
10. Amin, A.M.; Chin, L.S.; Noor, D.A.M.; Mostafa, H.; Kader, M.A.S.A.; Hay, Y.K.; Ibrahim, B. The effect of CYP2C19 genetic polymorphism and non-genetic factors on clopidogrel platelets inhibition in East Asian coronary artery disease patients. *Thromb. Res.* 2017. Vol. 158. P. 22–24.
11. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., Casey D.E., Jr., Ganiats T.G., Holmes D.R., Jr. Jaffe A.S., Jneid H., Kelly R.F., Kontos M.C. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014. Vol. 130. P. 2354–2394.
12. An K., Huang R., Tian S., Guo D., Wang J., Lin H., Wang S. Statins significantly reduce mortality in patients receiving clopidogrel without affecting platelet activation and aggregation: A systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2019. Vol. 18. P. 121.
13. Angiolillo D.J., Jakubowski J.A., Ferreira J.L., Tello-Montoliu A., Rollini F., Franchi F., Ueno M., Darlington A., Desai B., Moser B.A. Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64. P. 1005–1014.
14. Anichavezhi D., Chakradhara Rao U., Shewade D., Krishnamoorthy R., Adithan C. Distribution of CYP2C19* 17 allele and genotypes in an Indian population. *J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 37. P. 313–318.

-
15. Arici M., Özhan G. CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 gene profiles and gene susceptibility to drug response and toxicity in Turkish population. *Saudi Pharm. J.* 2017. Vol. 25. P. 376–380.
 16. Ayesb B.M., Al-Astal I.R., Yassin M.M. The clinical effects of CYP2C19* 2 allele frequency on Palestinian patients receiving clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Int. J. Clin. Pharm.* 2019. Vol. 41. P. 96–103.
 17. Bates E.R., Lau W.C., Angiolillo D.J. Clopidogrel–drug interactions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57. P. 1251–1263.
 18. Brown S.-A., Pereira N. Pharmacogenomic impact of CYP2C19 variation on clopidogrel therapy in precision cardiovascular medicine. *J. Pers. Med.* 2018. Vol. 8. P. 8.
 19. Bundhun P.K., Teeluck A.R., Bhurtu A., Huang W.-Q. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: A systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012–2016). *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017. Vol. 17. P. 3.
 20. Capodanno D., Angiolillo D.J. Antithrombotic Therapy for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Mitigation in Patients With Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus. *Circulation* 2020. Vol. 142. P. 2172–2188.
 21. Cay S., Cagirci G., Aydogdu S., Balbay Y., Sen N., Maden O., Demir A.D., Erbay A.R. Safety of clopidogrel in older patients. *Drugs Aging.* 2011. Vol. 28. P. 119–129.
 22. Chen F., Zhang J., Bian C.X., Zhang J., Xin X.B., Pan Y.Y., Zhang X. A Study on the Correlation Between MDR1 Polymorphism and Clopidogrel Resistance in Hui Patients Treated with Percutaneous Coronary Intervention. *Int. J. Gen. Med.* 2021. Vol. 14. P. 665–671.
 23. Cirillo P., Tagliatalata V., Pellegrino G., Morello A., Conte S., Di Serafino L., Cimmino G. Effects of colchicine on platelet aggregation in patients on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020. Vol. 50. P. 468–472.
 24. Dehbozorgi M., Kamalidehghan B., Hosseini I., Dehghanfard Z., Sangtarash M.H., Firoozi M., Ahmadipour F., Meng G.Y., Houshmand M. Prevalence of the CYP2C19* 2 (681 G> A),* 3 (636 G> A) and* 17 (-806 C> T) alleles among an Iranian population of different ethnicities. *Mjof. Med. Rep.* 2018. Vol. 17. P. 4195–4202.
 25. El Roubi N., Lima J.J., Johnson J.A. Proton pump inhibitors: From CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2018. Vol. 14. P. 447–460.
 26. Elewa H., Ali Z.O., Bader L. CYP2C19 Genetic Polymorphism Prevalence in Qataris. In *Proceedings of the Qatar Foundation Annual Research Conference Proceedings, Doha, Qatar, 19–20 March 2018. Issue 2; HBPD660.* [Google Scholar]
 27. Fong A.Y.Y., Ling H.S. Dual Antiplatelet and Glycoprotein Inhibitors in Emergency PCI. In *Primary Angioplasty: A Practical Guide; Watson, T., Ong, P., Tchong, J., Eds.; Springer: Gateway East, Singapore, 2018. Chapter 8. P. 99–108.* [Google Scholar]
 28. Fontana P., Roffi M., Reny J.-L. Platelet function test use for patients with coronary artery disease in the early 2020s. *Med. Clin. Med.* 2020. Vol. 9. P. 194.
 29. Han Y.-L. De-escalation of anti-platelet therapy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: A narrative review. *Chin. Med. J.* 2019. Vol. 132. P. 197–210.
 30. Jiang M., You J.H. CYP2C19 LOF and GOF-guided antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: A cost-effectiveness analysis. *Cardiovasc. Drug Ther.* 2017. Vol. 31. P. 39–49.
 31. Karaźniewicz-Łada M., Rzeźniczak J., Główska F., Gumienka A., Dolatowski F., Słomczyński M., Burchardt P. Influence of statin treatment on pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and its metabolites in patients after coronary angiography/angioplasty. *Biomed. Pharmacother.* 2019. Vol. 116. P. 108991.
 32. Larmore C., Efron M.B., Molife C., DeKoven M., Zhu Y., Lu J., Karkare S., Lieu H.D., Lee W.C., Vetrovec G.W. «Real-world» comparison of prasugrel with ticagrelor in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention in the United States. *Catherter. Cardiovasc. Interv.* 2016. Vol. 88. P. 535–544.
 33. Lee C.H., Franchi F., Angiolillo D.J. Clopidogrel drug interactions: A review of the evidence and clinical implications. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2020. Vol. 16. P. 1079–1096.
 34. Li Z., Dong W., Yang D., Sun L., He X., Hu H., Zhang J., Wang C., Li Y., Zhao M. Body weight, CYP2C19, and P2Y12 receptor polymorphisms relate to clopidogrel resistance in a cohort of Chinese ischemic stroke patients with aspirin intolerance. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2020. Vol. 76. P. 1517–1527.

-
-
35. Liang J., Wang Z., Shi D., Liu Y., Zhao Y., Han H., Li Y., Liu W., Zhang L., Yang L. High clopidogrel dose in patients with chronic kidney disease having clopidogrel resistance after percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2015. Vol. 66. P. 319–325.
 36. Máchal J., Hlinomaz O. Efficacy of P2Y₁₂ receptor blockers after myocardial infarction and genetic variability of their metabolic pathways. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2019. Vol. 17. P. 35–40.
 37. Mansour V., Murdico A.T., Fudin J. Do Statins Interfere With Clopidogrel During Platelet Therapy? *Pharm. Times* 2019. P. 85. [Google Scholar]
 38. Martin J., Williams A.K., Klein M.D., Sriramoju V.B., Madan S., Rossi J.S., Clarke M., Cicci J.D., Cavallari L.H., Weck K.E. Frequency and clinical outcomes of CYP2C19 genotype-guided escalation and de-escalation of antiplatelet therapy in a real-world clinical setting. *Genet. Med.* 2020. Vol. 22. P. 160–169.
 39. Michelson A.D., Bhatt D.L. How I use laboratory monitoring of antiplatelet therapy. *Blood J. Am. Soc. Hematol.* 2017. Vol. 130. P. 713–721.
 40. Mirzaev K., Samsonova K., Potapov P., Andreev D., Grishina E., Ryzhikova K., Sychev D. Genotyping and phenotyping CYP3A4/CYP3A5: No association with antiplatelet effect of clopidogrel. *Mjol. Biol. Resp.* 2019. Vol. 46. P. 4195–4199.
 41. Mirzaev K.B., Zelenskaya E.M., Barbarash O.L., Ganyukov V.I., Apartsin K.A., Saraeva N.O., Nikolaev K.Y., Ryzhikova K.A., Lifshits G.I., Sychev D.A. CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome. *Pharm. Pers. Med.* 2017. Vol. 10. P. 107–114.
 42. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.-P., Falk V., Head S.J. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularisation. *Eur. Heart J.* 2019. Vol. 40. P. 87–165.
 43. Notarangelo F.M., Maglietta G., Bevilacqua P., Cereda M., Merlini P.A., Villani G.Q., Moruzzi P., Patrizi G., Malagoli Tagliazucchi G., Crocimo A. Pharmacogenomic approach to selecting antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes: The PHARMCLO trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 71. P. 1869–1877.
 44. Pareed S.A., Vijayaraghavan G., Kartha C., Manoj M. Antiplatelet drug resistance in Indians. *Ann. Clin. Cardiol.* 2020. Vol. 2. P. 36.
 45. Park S.-D., Lee M.-J., Baek Y.-S., Kwon S.-W., Shin S.-H., Woo S.-I., Kim D.-H., Kwan J., Park K.-S. Randomised trial to compare a protective effect of Clopidogrel Versus Ticagrelor on coronary Microvascular injury in ST-segment Elevation myocardial infarction (CV-TIME trial). *EuroIntervention J. Eur. Colab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 2016. Vol. 12. e964–e971.
 46. Patti G., Micieli G., Cimminiello C., Bolognese L. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovasc. Ther.* 2020, 8703627.
 47. Riaz S., Din S.M., Tareen M.U., Tariq F., Latif Y., Siddiqi S., Sultan A., Mansoor A. Genetic Polymorphism of CYP2C19 in Pakistani Population. *Iran. J. Pharm. Res. IJPR* 2019. Vol. 18. P. 1097–1102.
 48. Rjoub M., Saleh A., Hakooz N., Imraish A., Jarrar Y., Zihlif M. Allelic frequency of PON1 Q192R, CYP2C19* 2 and CYP2C19* 17 among Jordanian patients taking clopidogrel. *Trop. J. Pharm. Res.* 2018. Vol. 17. P. 2275–2280.
 49. Sahib H.A., Mohammad B.I., Abdul-Majid B.A. Therapeutic Effectiveness of Clopidogrel-Induced Platelets Inhibition: An Inter-Individual Response Variability among Iraqi Patients. *World Heart J.* 2016. Vol. 8. P. 23–28. [Google Scholar]
 50. Sakr H.I., Alamri H.S., Almoghairi A.M., Alkhudair A.A., AlMasood A.S. Prevalence and risk factors of clopidogrel non-response among Saudi patients undergoing coronary angiography. *Saudi Med. J.* 2016. Vol. 37. P. 166–172.