УДК 616-036:616.127:575.224.2

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ ВА МЕТАБОЛИК СИНДРОМЛИ БЕМОРЛАРДА КЛОПИДОГРЕЛГА ГЕНЕТИК РЕЗИСТЕНТЛИК

Адилова И.Г., Тулабоева Г.М.
Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Тошкент.

GENETIC RESISTENCE OF CLOPIDOGREL IN PATIENTS WITH ISHEMIC HEART DISEASE AND METABOLIC SYNDROME

Adilova I.G., Tulaboeva G.M.
Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К КЛОПИДОГРЕЛЮ У ПАЦИЕНТОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Адилова И.Г., Тулабоева Г.М.
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников.

Хулоса. *Мақолада юрак ишемик касаллиги ва метаболик синдромли кекса беморларда антитромбоситар терапия. Шуниндек, резистентликнинг клиник оқибатлари жуда жиддий: қайта инфаркт, инсулт, стент тромбози ва ўлим хавфи ортиши мумкин. CYP2C19 секин аллеллик генининг тромбоцитлар активлигига бўлган таъсир механизми ва клопидогрел фармакотерапиясида қон кетиш хавфи ҳақида ёритилган.*

Калит сўзлар: *юрак шемик касаллиги, метаболик синдром, клопидогрел, секин аллел генлар, тромбоситлар активлиги, полиморф генлар.*

Summary. *The article discusses antiplatet therapy in elderly patients with ishemic heart disease and metabolic syndrome. Moreover, the clinical consequences of resistance are very serious: the risk of reinfarkt stroke, stent thrombosis and death may increase. The mechanism of action of the CYP2C19 slow allele gene on platelet activity and the risk of bleeding in clopigogrel pharmacotherapy are discusses.*

Keywords: *ishemic heart disease, metabolic syndrome, clopidogrel, slow alleles, platelet activity, polymorphic markers of genes.*

Резюме. *В статье освящены антиагрегантная терапия у пожилых больных ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом. Более того, клинические последствия резистентности весьма серьёзны: может возрасти риск повторного инфаркта, инсульта, тромбоза стента и смерти. Обсуждается механизм влияния медленного аллеля гена CYP2C19 на активность тромбоцитов и риск кровотечений при фармакотерапии клопидогрелем.*

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, клопидогрел, медленные аллели генов, активность тромбоцитов, полиморфные гены.*

Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва метаболик синдром компонентларининг тарқалиши кекса ёшдаги беморлар орасида метаболик синдром (МС) жуда кенг тарқалган бўлиб, турли манбаларда қайд этилишича, унинг учраш тезлиги 40% дан 60% гача бўлиши мумкин. Аниқроқ қилиб айтганда: 60 ёш ва ундан катта ёшдаги аҳоли орасида МС тарқалиш кўрсаткичи тахминан 45–60% ни ташкил этади (бу кўрсаткич жинс, ирсият, турмуш тарзи ва ҳамоҳанг касалликларга қараб ўзгариши мумкин). Аёллар орасида, айниқса менопаузадан кейин, метаболик синдром анча юқори фоизда учрайди — 50–60% гача. Эркакларда бу кўрсаткич бироз пастроқ бўлиши мумкин — 40–50% атрофида. Бу маълумотлар жаҳон тажрибаси ва эпидемиологик тадқиқотлар NCEP ATP III, IDF тахлиллари асосида баҳоланган [1].

Метаболик синдром (МС) сўнгги ўн йилликларда кенг тарқалаётган ва ЮИКнинг ривожланишига туртки бераётган замонавий хавф омилларидан биридир. Ушбу мақолада ЮИК ва МС ўртасидаги патогенетик, клиник ва эпидемиологик боғлиқликлар чуқур таҳлил этилади. Метаболик синдром: таърифи ва клиник аҳамияти МС — бу метаболик бузилишлар мажмуаси бўлиб, қуйидаги компонентлардан иборат: абдоминал семизлик, гипертриглицеридемия, HDL холестериннинг паст даражаси, артериал гипертония ва қандли диабет тип 2 (ёки инсулин резистентлиги).

IDF (International Diabetes Federation) томонидан 2005 йилда таклиф этилган таърифга кўра, марказий семизлик асосий компонент ҳисобланади, унга қўшимча 2 ёки ундан ортиқ қуйидаги ҳолатлар қўшилганда МС ташхиси қўйилади [2]. МСнинг клиник аҳамияти шундаки, у фақатгина юрак-қон томир касалликлари эмас, балки қандли диабет, ноналкогол ёғли жигар касалликлари, подагра ва ҳатто баъзи онкологик касалликлар билан ҳам боғлиқдир.

ЮИКнинг кекса ёшдаги аҳолида юқори тарқалиши соғлиқни сақлаш тизимига катта юк келтиради. Чунки бу беморлар кўп ҳолларда узоқ муддатли даволаш, қайта-қайта стационарга ётиш ва реабилитацияга муҳтож бўлади. Бу эса давлат бюджети учун салмоқли харажатларни талаб этади [3]. Шу билан бирга, қариндошларга юк бўлиш, меҳнат қобилиятининг йўқолиши ва ижтимоий фаолликнинг камайиши каби омиллар ЮИКнинг иқтисодий юкламасини янада оширади.

Кекса ёшда ЮИКни даволашда индивидуал ёндашув асосий ўрин тутади. Бирламчи профилактика сифатида турмуш тарзини ўзгартириш – овқатланишни назорат қилиш, жисмоний фаолликни ошириш, стрессни камайтириш муҳим аҳамиятга эга [4]. Иккиламчи профилактикада эса антиагрегантлар (аспирин, клопидогрел), гипотензив воситалар, статинлар ва шакар алмашинувига таъсир қилувчи дори воситалари самарали ҳисобланади [4,5].Шу билан бирга, кекса ёшда дори-

дармонлар ўртасидаги ўзаро таъсир ва организмнинг ёшга боғлиқ фармакокинетик ўзгаришлари ҳам ҳисобга олиниши лозим. Яъни дозани тўғри танлаш, кузатувда ушлаш ва зудлик билан таъсирини баҳолаш зарур.

Ишемик юрак касалликларининг даволашида дуал антиагрегант терапия, хусусан ацетилсалицилат ишқори ва клопидогрел препарати кенг қўлланилиб келинмоқда. Клопидогрел — тиенопиридинлар синфига мансуб бўлиб, тромбоцитлардаги P2Y12 пурин рецепторларини блоклаш орқали ўзининг антиагрегант таъсирини амалга оширади. У ишемик инсульт, миокард инфаркти, периферик артерия касалликлари ва стентлашдан кейинги ҳолатларда кенг қўлланилади [6,7,8,9].

Клопидогрел — нофаол дори воситаси бўлиб, фаол метаболитга айланиши учун цитохром P450 (CYP) ферментларининг иштироки билан ферментатив ўзгаришни талаб қилади [10,12]. Клиник маълумотлар шуни кўрсатадики, CYP2C19 фаолияти етарли бўлмаган беморларда (масалан, суст метаболизаторлар ёки дори воситалари ўзаро таъсири натижасида) даволаш вақтида тромбоцитлар реактивлиги анча юқори бўлади. Бу эса уларни стандарт дозалаш режимидаги даволашдан сўнг ишемик ҳодисалар хавфига кўпроқ дучор этади. Шу сабабли, АҚШнинг FDA ташкилоти бу ҳақда чегараланган (рамкали) огоҳлантириш чиқарди [13, 14, 15, 16]. Шу билан бирга, антитромбоцитар аралашув фармакогеномикаси (PAPI) тадқиқотининг кўп омилли таҳлили шуни кўрсатдики, CYP2C19 полиморфизмлари клопидогрелга жавобдаги шахслараро фарқнинг тахминан 12% учун жавобгар ҳисобланади. Шу билан бирга, ёш ёки тананинг масса индекси (ИМТ) мос равишда 3,8% ва 2,3% ўзгарувчанликка ҳисса қўшади [17]. Худди шундай натижалар бошқа тадқиқотларда ҳам қайд этилган бўлиб, барчаси шуни кўрсатадики, CYP2C19 полиморфизмига қўшимча равишда турли демографик ва касаллик хавф омиллари ҳам клопидогрелга жавобдаги шахслараро фарққа ҳисса қўшади [18, 19, 20, 21]. Шу билан бирга, ушбу ички ва ташқи омиллар билан боғлиқ асосий механизмлар ҳанузгача тўлиқ ўрганилмаган.

Шуни ҳам таъкидлаш лозимки, клопидогрелга даволаш жавобини аниқлашда қўлланилган таҳлиллар ҳам таҳлиллараро сезиларли ўзгарувчанликка эга. Кўплаб клиник тадқиқотлар (Caprie, Cure, Clarity, Commit, Charisma ва бошқалар) клопидогрелнинг юрак–қон томир асоратларини камайтиришда самарадор эканини тасдиқлаган [22, 23, 24, 25, 26]. Клопидогрелга бўлган қизиқиш илк бор йирик кўп марказли Caprie тадқиқоти (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events — Ишемик ҳолатлар хавфи юқори бўлган беморларда клопидогрел ва аспиринни таққослаш) орқали пайдо бўлди. Бу тадқиқотда 19185 нафар атеросклероз билан боғлиқ касалликка (ўтказилган миокард инфаркти, ишемик инсульт ёки периферик артерия касаллиги) чалинган беморлар иштирок этган [27].

Клиник самарадорлик жиҳатидан клопидогрел ацетилсалицил кислотаси (АСК)дан кам эмаслиги аниқланган. Аксинча, кунлик 75 мг клопидогрелни 325 мг АСК билан таққослаганда, умумий ишемик ҳодисалар (ИМ/МИ/ССС) ривожланиш хавфи 8,7% га камайгани (p=0,043) кузатилган. ПОА (периферик артерия касаллиги) бўлган беморлар гуруҳида эса фарқлар янада яққол бўлиб, ишемик касалликлар сони клопидогрел фондида 23,8% га кам (p=0,0028) бўлган.

Caprie тадқиқотининг асосий хулосаларидан бири шундаки, клопидогрел яхши толерантлик ва юқори хавфсизлик профилига эга экани тасдиқланган: жигар-ичак тизими (ЖИТ)да дискомфорт, яра ва қон кетиш ҳолатлари икки гуруҳда деярли бир хил бўлган. Шу билан бирга, оғир қон кетиш ҳолатлари АСК фондида бироз юқори (0,71%) бўлган, клопидогрелда эса бу кўрсаткич 0,49% бўлган (p<0,05).

Charisma тадқиқоти юрак-қон томир касалликлари ёки аспиринни қабул қилишда бир нечта хавф омиллари бўлган беморларда кунига 75 мг узоқ муддатли клопидогрелни плацебо билан таққослайдиган рандомизацияланган синов эди [10]. Асосий якуний нуқта 28 ойлик ўртача кузатув давомида миокард инфаркти, инсульт ёки юрак-қон томир ўлимининг бирикмаси эди. Бунда клопидогрел ва плацебонинг статинлар билан ўзаро таъсирини баҳолаган ҳолда, статинларнинг асосий қўлланилишини асосан CYP3A4 метаболизмлашадиганларга (аторвастатин, ловастатин, симвастатин; CYP3A4-МЕТ) ёки бошқаларга (правастатин, флувастатин; А4-СМЕТП бўлмаган) тоифаларга ажратилган.

Шу билан бирга, сўнгги йилларда клопидогрелга резистентлик муаммоси тобора кўпроқ долзарблик касб этмоқда. Резистентлик – клопидогрел қабул қилинишига қарамасдан, тромбоцитлар фаоллигининг етарлича пасаймаслиги билан намоён бўлади ва бу ҳолат ишемик асоратлар ривожланиш хавфини сезиларли оширади [26,27,40,41,42]. Турли манбаларга кўра, резистентлик 5%дан 30% гача беморларда кузатилиши мумкин. Бу ҳолатнинг келиб чиқишида турли омиллар иштирок этади: генетик полиморфизмлар (айниқса CYP2C19 ферментининг *2 ва *3 аллеллари), қандли диабет, семизлик, буйрак етишмовчилиги, ёшга доир метаболик ўзгаришлар, дори-дармонлар билан ўзаро таъсир ва бошқалар.

Резистентлик клопидогрелнинг метаболизмига ёки тромбоцитлар рецепторларининг сезгирлигига таъсир этиши мумкин. Масалан, CYP2C19 ферментидаги loss-of-function мутациялар препаратнинг фаол метаболитга айланишини чеклайди [16,17,18,19,20]. Шу билан бирга, резистентлик ҳолатлари кекса ёшли беморларда ҳам кўпроқ учрайди, бу эса терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигига жиддий таъсир кўрсатади. Уларда жигар ва буйрак функцияси пасайганлиги, кўп дори воситаларини қабул қилиши ва фармакокинетик ўзгаришлар фонида клопидогрел таъсири сусайиши мумкин.

Резистентликнинг клиник оқибатлари жуда жиддий: қайта инфаркт, инсульт, стент тромбози ва ўлим хавфи ортиши мумкин. Шу сабабли, бундай беморларда терапияни шахсийлаштириш, лаборатор ва фармакогенетик назорат асосида юритиш мақсадга мувофиқ. Генотиплаш асосида CYP2C19 полиморфизмини аниқлаш, тромбоцитлар фаоллигини мониторинг қилиш ва тегишли ҳолларда альтернатива антиагрегантлар — тикагрелор ёки прасугрелни танлаш терапиянинг самарадорлигини ошириши мумкин [31,32,33,34].

Бундан ташқари, клопидогрел дозасини ошириш (150 мг/кун) баъзи ҳолларда самарали бўлса-да, қон кетиш хавфини ошириши мумкин. Шу сабабли, ҳар бир ҳолатда хавф–фойда нисбати индивидуал баҳоланиши лозим. Айниқса, кекса ёшли беморларда дозани ошириш эҳтиёткорлик билан амалга оширилиши керак. Препаратга жавоб қай даражада етарли эканини баҳолашда агрегометрия, фосфопротеин тестлари каби усуллардан кенг фойдаланиш тавсия этилади [38,39].

Хулоса қилиб айтганда, клопидогрел – юқори самарадорликка эга бўлган антиагрегант восита бўлиб, ишемик касалликлар профилактикаси ва

давосида асосий ўрин тутади. Бироқ, резистентлик ҳолатлари унинг клиник қўлланилишини чеклаб қўяди. Клопидогрел резистентлиги ривожланишида қуйидаги омиллар: генетик (CYP2C19 LOF аллеллар) ва метаболик (семизлик, гипергликемия, гиперлипидемия) ҳал қилувчи ўрин тутади. Резистентлик самарали тромбоцитар ингибицияни таъминламаслиги орқали қайта реваскуляризация, миокард инфаркти ва ҳатто ўлим хавфини оширади [35,36]. Шунинг учун клопидогрел резистентлигини эрта аниқлаш, хавф гуруҳларини баҳолаш ва индивидуал терапия тактикасини шакллантириш клиник амалиётда долзарб масалаларидан бири ҳисобланади [37]. Ушбу муаммони чуқур ўрганиш ва аниқ диагностика усулларини жорий этиш орқали ЮИК ва метаболик синдром билан касалланган беморларда асоратларни камайтириш ва даволаш самарадорлигини ошириш мумкин.

Бу муаммони бартараф этиш учун замонавий диагностик усуллар, шахсийлаштирилган ёндошув ва альтернатив терапия схемаларини жорий этиш зарур. Келгусида мазкур муаммони янада чуқур ўрганиш ва илмий асосланган алгоритмлар яратиш клопидогрел самарадорлигини янада оширишга хизмат қилади. Сўнгги йилларда клопидогрелнинг самараси барча беморларда бир хил эмаслиги, айрим ҳолларда унинг антиагрегант таъсири етарли даражада намоён бўлмаслиги кузатилмоқда. Бу ҳолат "клопидогрел резистентлиги" деб юритилиб, клиник амалиётда жиддий муаммолардан бири сифатида тан олинмоқда.

Юкоридагиларни хулоса қилиб, юрак ишемик касаллиги ва метаболик синдромли беморларда клопидогрелга генетик резистентлик муаммоси нафақат клиник аҳамиятга эга, балки фармакогенетик ёндашувларни амалга ошириш заруратини ҳам кўрсатади. Олиб борилган тадқиқотлар шунчаки бир дори воситасини стандарт тарзда қўллашнинг етарли эмаслигини, беморларнинг индивидуал генетик профилини ҳисобга олиш зарурлигини кўрсатади.

Фойдаланган адабиётлар:

1. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet. 1989 Jun 3;1(8649):1215–20.

2. Bellavance A Efficacy of ticlopidine and aspirin for prevention of reversible cerebrovascular ischemic events. The Ticlopidine Aspirin Stroke Study. Stroke. 1993 Oct;24(10):1452–7.

3. Bergovist D, Almgren B, Dickinson JP. Reduction of requirement for leg vascular surgery during long–term treatment of claudicant patients with ticlopidine: results from the Swedish Ticlopidine Multicentre Study (STIMS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 1995 Jul;10(1):69–76.

4. Juergens CP, Wong AM, Leung DY, et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after coronary stent implantation. Am Heart J. 2004 Apr;147(4):E15.

5. Yousef AM, Arafat T, Bulatova NR, Al–Zumyli R. Smoking behaviour modulates pharmacokinetics of orally administered clopidogrel. J Clin Pharm Ther. 2008 Aug;33(4):439–49.

6. De Luca G, Suryapranata H. et al. Comparison between ticlopidine and clopidogrel in patients with ST–segment elevation myocardial infarction treated with coronary stenting. Thromb Haemost. 2004 Jun;91(6):1084

7. Ташкенбаева Э.Н., Абдиева Г.А., Хайдарова Д.Д. Распространенность метаболического синдрома у пациентов с ишемической болезнью сердца. Журнал кардиореспираторных исследований. 2021г. Т. 2, № 1. С. 85–88.

8. Casella G, Ottani F, Pavesi PC, et al. Safety and efficacy evaluation of clopidogrel compared to ticlopidine after stent implantation: an updated meta–analysis. Ital Heart J. 2003 Oct;4(10):677–84.

9. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS Investigators. Double–blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). Circulation. 2000 Aug 8;102(6):624–9.

10. Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, et al; CHARISMA Investigators. Lack of evidence of a clopidogrel–statin interaction in the CHARISMA trial. J Am Coll Cardiol. 2007 Jul 24;50(4):291–5.

11. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiagregant Therapy and NSAID Use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Forceon Clinical Expert Consensus Documents. Circulation 2008;118;1894–1909.

12. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O и др. Идентификация ферментов цитохрома P450 человека, участвующих в двух окислительных этапах биоактивации клопидогреля в его фармакологически активный метаболит. Drug Metab Dispos. 2010;38(1):92–9. doi: 10.1124/dmd.109.029132.

13. Шулдинер AR, O'Коннелл JR, Блиден KP, Ганди A, Райан K, Хоренштейн RB и др. Ассоциация генотипа цитохрома P450 2C19 с антиагрегантным эффектом и клинической эффективностью терапии клопидогрелем. JAMA. 2009 26 августа;302(8):849–57.

14. Siller-Matula J.M., Delle-Karth G, Lang IM, Neunteufl T, Kozinski M, Kubica J и др. Фенотипирование против генотипирования для прогнозирования эффективности и безопасности клопидогреля: исследование PEGASUS-PCI. J Thromb Haemost. 2012 апрель;10(4):529–42.

15. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N и др. Генетические детерминанты ответа на клопидогрель и сердечно-сосудистые события. N Engl J Med. 2009 22 января;360(4):363–75.

16. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al.; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiagregant therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002 Nov 20;288 (19): 2411–20.

17 . Collet J.P., Hulot J.S., Anzaha G. et al. High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2). JACC Cardiovasc Interv. 2011;4(4):392-402.

18. Лами А., Хролавичус С., Гафни А. и др.: «Экономическая эффективность использования клопидогреля при острых коронарных синдромах на основе исследования CURE» . Circulation 2002 ; 106 : II758.

19. Lins R, Broekhuysen J, Necciari J, Deroubaix X. Pharmacokinetic profile of 14C–labeled clopidogrel . Semin Thromb Hemost. 1999;25 Suppl 2:29–33.

20. Nirogi RV, Kandikere VN, Mudigonda K. Effect of food on bioavailability of a single oral dose of clopidogrel in healthy male subjects. Arzneimittelforschung. 2006;56(11):735–739.

21. Tiroch K., Sibbing D., Koch W. et al. Protective

effect of the CYP2C19*17 polymorphism with increased activation of clopidogrel on cardiovascular events. Am Heart J. 2010;160(3):506-512.

22. Sibbing D., Gebhard D., Koch W. et al. Isolated and combined effects of CYP2C19 and ABCB1 polymorphisms on anti-platelet effect and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2011;32(23):2914-2923.

23. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al.; TRITON–TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST–elevation myocardial infarction (TRITON–TIMI 38): double–blind, randomised controlled trial. Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):723–31.

24. Serebruany V, Shalito I, Kopyleva O. Prasugrel development – claims and achievements. Thromb Haemost. 2009 Jan;101(1):14–22.

25. Weber A.A., Braun M., Hohlfeld T. et al. Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2001,Sep;52(3):333–6

26. Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. Drugs. 1997 Nov;54(5):745–50.

27. Savi P, Combalbert J, Gaich C, et al. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450–1A. Thromb Haemost. 1994 Aug;72(2):313–7.

28. Collet JP, Hulot JS, Anzaha G, et al. High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2). JACC Cardiovasc Interv. 2011;4(4):392-402.

29. Lins R, Broekhuysen J, Necciari J, Deroubaix X. Pharmacokinetic profile of 14C–labeled clopidogrel. Semin Thromb Hemost. 1999;25 Suppl 2:29–33.

30. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329–39.

31. Tiroch K, Sibbing D, Koch W, et al. Protective effect of the CYP2C19*17 polymorphism with increased activation of clopidogrel on cardiovascular events. Am Heart J. 2010;160(3):506-512.

32. Sibbing D, Gebhard D, Koch W, et al. Isolated and combined effects of CYP2C19 and ABCB1 polymorphisms on antiplatelet effect and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2011;32(23):2914-2923.

33. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al.; TRITON–TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST–elevation myocardial infarction (TRITON–TIMI 38): double–blind, randomised controlled trial. Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):723–31.

34. Serebruany V, Shalito I, Kopyleva O. Prasugrel development – claims and achievements. Thromb Haemost. 2009 Jan;101(1):14–22.

35. Weber AA, Braun M, Hohlfeld T, et al. Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2001 Sep;52(3):333–6.

36. Caplain H, Donat F, Gaud C, Necciari J. Pharmacokinetics of clopidogrel. Semin Thromb Hemost. 1999;25 Suppl 2:25–8.

37. Comparison of Prasugrel and Clopidogrel in Thrombotic Stroke Patients with Risk Factors for Ischemic Stroke Recurrence: An Integrated Analysis of PRASTRO-I, PRASTRO-II, and PRASTRO-III. Cerebrovascular Diseases. 2021;52(6):720–728.

38. A comparative evaluation of prasugrel and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. J Clin Diagn Res. 2014 Jan;8(1):30–33.

39. Randomized Comparison of Prasugrel (CS-747, LY640315), a Novel Thienopyridine P2Y12 Antagonist, With Clopidogrel in Percutaneous Coronary Intervention. Circulation. 2007;115(25):3113–3120.

40. Comparison of Prasugrel and Clopidogrel Used as Antiplatelet Medication for Endovascular Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Meta-Analysis. Front Neurol. 2020;11:23.

41. Comparison of Reduced-Dose Prasugrel and Standard-Dose Clopidogrel in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Revascularization. Circulation. 2018;137(23):2435–2445.

42. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel. Clin Pharmacokinet. 2017;56(8):793–806.