

Kajian Sistematis: Efek Gen *Multi Drug Resistance-1* pada Farmakokinetik Klopido­grel

A Systematic Review: Impact of Multi Drug Resistance-1 Gene on Clopidogrel Pharmacokinetics

Rasmaya Niruri^{1*}, Rini Noviyani^{2,4}, Indah Mei Rahajeng³

¹Program Studi Farmasi, FMIPA, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

²Program Studi Farmasi, FMIPA, Universitas Udayana, Indonesia

³Program Studi Ilmu Keperawatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Indonesia

⁴Doctor of Philosophy Program in HTA (International Program), Faculty of Pharmacy, Mahidol
University, Thailand

*E-mail: rasmaya@staff.uns.ac.id

Diterima: 15 Oktober 2018

Direvisi: 26 Januari 2019

Disetujui: 16 Februari 2019

Abstrak

Polimorfisme gen *Multi Drug Resistance-1 (MDR-1)*, yang merupakan gen penyandi *P-glycoprotein*, dapat mempengaruhi absorpsi pada saluran cerna. Kajian sistematis ini bertujuan untuk mengidentifikasi efek dari gen *MDR-1* varian 3435 pada farmakokinetik klopido­grel. Literatur kajian diperoleh dari *database MEDLINE, Science Direct, Scopus, Clinical Key, ProQuest* dan *Google Scholar*. Dilakukan *critical review* dan analisis artikel riset yang diperoleh untuk mencapai tujuan kajian ini. Hasil kajian menunjukkan bahwa pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, kadar puncak (C_{maks}) dan total daerah dibawah kurva/*total Area Under Curve (AUC)* klopido­grel dan/atau metabolit aktifnya adalah lebih rendah secara signifikan pada subjek dengan 3435TT dibandingkan pada 3435CC. Namun, varian Gen *MDR-1* tidak berkorelasi secara signifikan pada konsentrasi plasma subjek sehat. Profil farmakokinetik klopido­grel menunjukkan perbedaan pada *MDR-1* varian 3435 dan status kesehatan yang berbeda.

Kata kunci: MDR-1; Varian 3435; Farmakokinetik klopido­grel

Abstract

Multi Drug Resistance-1 (MDR-1) gene polymorphisms encoding for P-glycoprotein can affect clopidogrel intestinal absorption. This systematic review aim to identify the impact of MDR-1 gene 3435 variants on clopidogrel pharmacokinetics. Literature review were retrieved from MEDLINE, Science Direct, Scopus, Clinical Key, ProQuest and Google Scholar databases. The articles are critically reviewed and analyzed to answer this systematic review's aim. The result showed that, in patients with cardiovascular disease, the peak plasma concentration (C_{max}) and the total area under the plasma concentration–time curve (AUC) of clopidogrel and its active metabolites were lower in 3435TT compared to 3435CC. Nevertheless, the variants of MDR-1 gene were not significantly correlated to the plasma concentration in healthy subjects. Clopidogrel pharmacokinetic profile varied widely between MDR-1 3435 variants and subjects.

Keywords: MDR-1; 3435 variant; Clopidogrel pharmacokinetic

PENDAHULUAN

Gen *Multi Drug Resistance-1* (MDR-1) varian 3435 ditemukan dengan frekuensi tinggi pada populasi Asia.¹ Varian tersebut berkaitan secara signifikan pada *major adverse cardiovascular outcome* (MACE).² *P-glycoprotein* (P-gp), yang disandi oleh Gen MDR-1, adalah suatu *adenosine triphosphate (ATP)-dependent-drug-efflux pump*. P-gp atau MDR-1 *transporter* berperan penting dalam bioavailabilitas xenobiotika. Adanya varian pada gen MDR-1 dapat mempengaruhi tingkat ekspresi dan fungsi P-gp.¹

Respon yang buruk (*poor responsiveness*) pada terapi clopidogrel berkaitan dengan genotip TT pada polimorfisme 3435. Pasien yang mengalami agregasi platelet lebih dari 70% diklasifikasikan ke dalam *poor responsiveness*.³ Terdapatnya T *allele carrier* pada 3435 tersebut juga merupakan faktor risiko terjadinya MACE pada pasien dengan *loading dose* klopidogrel 300 mg.² Riset kajian sistematis ini bertujuan untuk mengidentifikasi efek dari Gen MDR-1 varian 3435 pada farmakokinetik klopidogrel.

METODE

Dilakukan kajian sistematis terhadap sejumlah artikel riset dari tahun 2006 yang ditelusuri, diseleksi, dan dilakukan penilaian terhadap kualitasnya. Seleksi dan penilaian kualitas artikel riset dilakukan oleh 2 (dua) *reviewer*. Jika terdapat perbedaan, maka dipecahkan dengan diskusi antara 2 *reviewer*. Ketika perbedaan tetap tidak dapat diselesaikan maka dilakukan konsultasi lebih lanjut dengan *reviewer* ketiga.

Strategi pencarian dan seleksi artikel riset

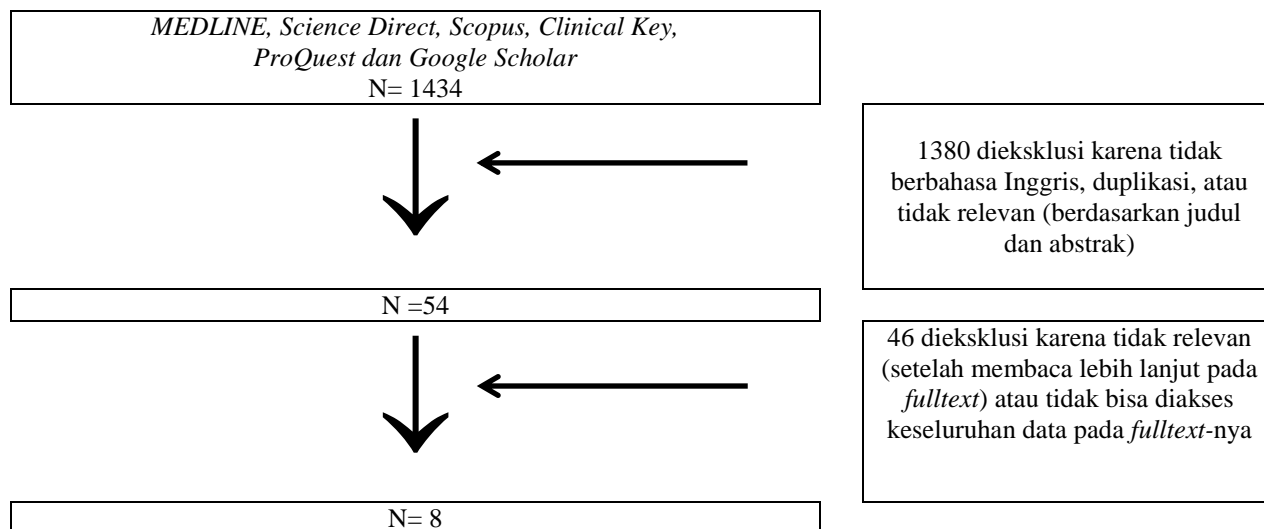
Pencarian secara komprehensif pada *database MEDLINE, Science Direct, Scopus, Clinical Key, ProQuest, dan Google Scholar* dilakukan untuk memperoleh literatur yang paling relevan dengan tujuan kajian ini. Keseluruhan kombinasi kata kunci yaitu ("*platelet aggregation inhibitors*") or

("clopidogrel") and ("*mdr1 gene*") or ("ABCB1") and ("*bioavailability*") or ("*pharmacokinetic*") or ("*pharmacokinetics*") diterapkan pada pencarian artikel riset pada *database*.

Artikel riset yang memenuhi kriteria inklusi akan dianalisis, yaitu *fulltext* studi observasional dan *clinical trial* yang original dimana subjeknya mendapatkan pemeriksaan genotip pada gen MDR-1 varian 3435 dan dilakukan evaluasi parameter farmakokinetik dari klopidogrel. Artikel yang memenuhi kriteria eksklusi akan dikeluarkan dan tidak dianalisis. Kriteria eksklusi pada kajian ini adalah: artikel riset yang tidak dalam Bahasa Inggris, adanya duplikasi artikel, artikel riset yang hanya diperoleh dalam bentuk abstrak atau dalam bentuk laporan, dan jika keseluruhan data pada *fulltext* tidak dapat diakses. Jika artikel merupakan duplikasi (terdapat lebih dari satu artikel dengan pengarang yang sama, judul, dan abstrak yang sama) namun dipublikasikan pada penerbit yang berbeda, maka akan dipilih artikel dengan tahun terbit lebih awal. Artikel riset yang potensial dan relevan akan di ekstrak berdasarkan judul dan abstrak, selanjutnya *fulltext* disaring berdasarkan kriteria kajian ini.

Penilaian kualitas artikel riset dan sintesis data

The Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies dari *the National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute* digunakan untuk mengevaluasi kualitas dari artikel riset.⁵ Pada penilaian kualitas metodologi, yang dimasuk *exposure* adalah subjek (pada artikel riset yang dianalisis) yang telah dilakukan pemeriksaan genotip gen MDR-1 pada posisi 3435 dan *outcome* adalah hasil parameter farmakokinetik pada subjek dengan varian 3435. Data yang terekstrak akan dianalisis secara deskriptif.



Gambar 1. Flow chart hasil seleksi riset artikel

HASIL DAN PEMBAHASAN

Seleksi artikel

Terdapat 1434 artikel yang dapat diakses judul dan abstraknya melalui enam *database* yang digunakan. Dari artikel tersebut, diperoleh 8 artikel riset yang memenuhi kriteria (Gambar 1, Tabel 1, dan Tabel 2) dan dilakukan penilaian kualitas metodologi.

Berdasarkan penilaian kualitas, terdapat setidaknya 1 kriteria yang tidak sesuai dengan *tool criteria*, sehingga mempengaruhi kualitas (Tabel 2 dan Tabel 3). Faktor yang berkontribusi membuat kualitas artikel lebih rendah adalah jumlah

sampel yang relatif sedikit, jumlah persentase yang besar (>20%) untuk partisipan yang tidak dapat diikuti hingga akhir penelitian (*participants who loss to follow up*), tidak adanya *adjustment/pengukuran* dari *confounding variable* yang potensial berpengaruh pada farmakokinetik klopidoogrel, serta ketidakcukupan data pada *baseline* karakteristik subjek riset.

Hasil penilaian kualitas artikel pada kajian ini (Tabel 3) diperoleh 1 artikel dengan rating yang bagus, 6 artikel rating cukup, dan 1 artikel rating kurang.

Tabel 1. Area Under Curve pada subyek sehat dan pasien

Subyek	Dosis Klopidoogrel	Genotipe	AUC dari klopidoogrel (ng/ml x jam)	AUC darimetabolit aktifklopidoogrel* (ng/ml x jam)
Subyek sehat ⁶	300 mg	TT	4.5 ± 1.7	236.6
		TC	11.7 ± 7.9	1641 ± 61.2
		CC	8.1 ± 6.9	195.7 ± 136.4
Pasien Coronary artery disease ⁹	300 mg	TT	11.35 ± 3.27	1.88 ± 1.03
		TC	33.38 ± 26.12	7.62 ± 5.82
		CC	38.08 ± 30.93	8.22 ± 6.07
	600 M	TT	25.09 ± 7.72	3.48 ± 1.65
		TC	120.58 ± 96.78	11.72 ± 9.20
		CC	109.43 ± 84.03	14.25 ± 9.53

AUC: Area Under Curve; Data AUC diberikan dalam nilai *mean* ± standar deviasi (SD);

(*): Metabolit aktif klopidoogrel yang dievaluasi adalah metabolit thiol

Tabel 2. Ringkasan riset artikel yang terseleksi

Subjek/(N)	Etnis / negara	Dosis klopidogrel	Profil farmakokinetik pada gen <i>MDR-1</i> varian 3435	Pustaka nomor
Subjek sehat/(22)	Korea	Klopidogrel 300 mg (hari pertama) dan 75 mg sehari sekali selama 6 hari berturut turut	AUC dari klopidogrel dan metabolit aktifnya adalah 3435 TT < 3435CC < 3435TC (tapi tidak berbeda bermakna)	6
Subjek sehat/(160)	USA	Klopidogrel 75 mg/hari selama 9 hari	AUC dan konsentrasi maksimum (C_{max}) klopidogrel metabolit aktif tidak berkorelasi dengan varian 3435	7
Pasien <i>Acute coronary syndrome</i> (ACS)/(401)	Cina	Klopidogrel 300 mg <i>loading dose</i>	AUC dan C_{max} klopidogrel dan metabolit (inaktif dan aktif) berkurang secara signifikan pada 3435TT dan 3435TC, dibandingkan 3435CC	8
Pasien <i>Coronary artery disease</i> (CAD)/(60)	Jerman	Klopidogrel 300 mg, 600 mg	AUC dan C_{max} klopidogrel dan metabolit aktifnya berkurang secara signifikan pada TT, dibandingkan dengan TC dan CC	9
Subjek yang akan menjalani <i>elective coronary angiography</i> dan <i>Percutaneous Coronary Intervention</i> (PCI)/(38)	Kaukasia (<i>central Poland</i>)	Klopidogrel 75 mg <i>maintenance dose</i> setidaknya 7 hari sebelum tindakan	AUC pada klopidogrel lebih rendah secara signifikan pada 3435TT dibandingkan pada 3435CC dan 3435TC	10
Pasien kandidat untuk <i>revascularization</i> dengan PCI/(10)	Italia	Klopidogrel (<i>single oral loading dose</i>) 600mg, diikuti 75 mg per hari	AUC dan C_{max} diukur. Hasilnya adalah 3435TT genotip menurunkan secara signifikan absorpsi klopidogrel	11
Pasien yang menjalani <i>coronarography</i> atau PCI/(22)	Kaukasia	Klopidogrel 75-mg setidaknya 7 hari Sebelum tindakan	3435TT genotip adalah kovariat dari <i>clearance</i> /bioavailabilitas (CL/F), dengan adanya 3435TT <i>apparent clearance</i> dari klopidogrel adalah lebih tinggi	12
Pasien dengan <i>coronary artery disease</i> /(73)	Kaukasia (mayoritas)	Klopidogrel (<i>single oral loading dose</i>) 600mg, diikuti 75 mg per hari	Tidak dapat mendeteksi efek dari ABCB1 genotip, karena 3435CC tidak ditemukan	13

Tabel 3. Hasil penilaian kualitas riset artikel yang terseleksi

Kriteria*	Kim <i>et al</i> ⁶	Frelinger <i>et al</i> ⁷	Wang <i>et al</i> ⁸	Taubert <i>et al</i> ⁹	Karazniewicz- lada <i>et al</i> ¹⁰	Danese <i>et al</i> ¹¹	Danielak <i>et al</i> ¹²	Braun <i>et al</i> ¹³
1	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
2	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
3	N	NR	NR	NR	NR	Y	N	NR
4	Y	Y	NR	Y	Y	Y	Y	Y
5	N	N	N	Y	N	N	N	N
6	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
7	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
8	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
9	Y	Y	Y	Y	Y	Y	CD	Y
10	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	CD
12	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	N
13	Y	Y	NR	Y	Y	N	Y	Y
14	N	Y	N	N	N	N	N	N
Rating	Cukup	Bagus	Cukup	Cukup	Cukup	Kurang	Cukup	Cukup

Y= *Yes* (Ya), N= *No* (Tidak), NR = *Not Response* (tidak ada respon), NA = *Not Applicable* (tidak dapat diterapkan), CD = *Cannot be Determined* (Tidak dapat ditentukan)

(*)Kualitas metodologi berdasarkan 14 kriteria pada *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*, dari *the National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute*, yaitu :

1. Apakah pertanyaan atau tujuan riset dinyatakan secara jelas?
2. Apakah populasi pada penelitian sudah dinyatakan secara spesifik dan jelas batasannya?
3. Apakah subjek yang dapat berpartisipasi dalam penelitian tersebut adalah setidaknya 50% dari populasi ?
4. Apakah keseluruhan subjek diseleksi atau direkrut dari populasi yang sama atau hampir sama (termasuk periode waktu yang sama)? Apakah kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian telah dinyatakan secara spesifik dan diterapkan pada keseluruhan partisipan?
5. Apakah ada justifikasi tentang besar sampel, *power description*, atau *variance and effect estimates*?
6. Untuk analisis pada artikel tersebut, apakah *exposure of interes* telah diukur atau ditentukan sebelum *outcome* diukur?
7. Apakah waktu pengamatan adalah cukup untuk dapat melihat hubungan *exposure* dan *outcome* jika ada?
8. Untuk *exposure* yang berbeda jumlah atau tingkatannya, apakah dilakukan pengukuran dengan berbagai *level* yang berbeda dari *exposure* yang berkaitan dengan *outcome* (seperti kategori *exposure* atau *exposure* diukur dengan variabel *continuous*)?
9. Apakah pengukuran *exposure* (sebagai variabel bebas) dinyatakan secara jelas, valid, reliabel, dan diimplementasikan secara konsisten di seluruh partisipan?
10. Apakah *exposure* dinilai lebih dari satu kali?
11. Apakah pengukuran *outcome* (sebagai variabel tergantung) dinyatakan secara jelas, valid, reliabel, dan diimplementasikan secara konsisten di seluruh partisipan?
12. Apakah *outcome assessors blinded* pada status *exposure* pada partisipan?
13. Apakah subjek yang tidak dapat mengikuti penelitian hingga akhir (*loss to follow-up*) adalah 20% atau kurang dari jumlah awal penelitian (*baseline*)?
14. Apakah potensial *confounding variables* diukur dan dilakukan *adjustment* secara statistik terkait *impact*-nya pada hubungan antara *exposure(s)* dan *outcome(s)*?

Outcome (efek gen MDR-1 varian 3435 pada parameter farmakokinetik)

Gen MDR-1 terdapat pada exon 26. Varian genotip yang terdapat pada gen MDR1 posisi 3435 adalah CC, TT, dan TC.^{1,2,3} Tabel 2 menunjukkan bahwa 535 subjek dengan *ischemia-related cardiovascular disease* (yaitu pasien dengan diagnosis *acute coronary syndrome/ACS*, *coronary artery disease/CAD*, dan pasien *percutaneous coronary intervention/PCI*) yang diperoleh dari 5 artikel riset^{8,9,10,11,12} menunjukkan varian 3435 dari gen *MDR-1* dapat mengubah farmakokinetik klopidogrel. Sejumlah 513 dari 535 pasien tersebut menunjukkan kadar puncak (C_{max}) dan total area dibawah kurva (AUC) klopidogrel dan/atau metabolit aktifnya, menurun secara signifikan pada 3435TT dibandingkan pada 3435CC.^{8,9,10,11} Dilaporkan pula pada 22 subjek menunjukkan bahwa 3435TT merupakan kovariat dari *clearance* (CL)/bioavailabilitas (F) klopidogrel; dan nilai *apparent clearance* klopidogrel lebih tinggi pada subjek dengan polimorfisme tersebut.¹²

Klopidogrel adalah substrat P-gp. Absorpsi, bioavailabilitas, dan eliminasi dari substrat P-gp dapat dipengaruhi dengan adanya induksi atau inhibisi pada ekspresi P-gp.^{1,14} Pada sel epitel intestinal, P-gp bertanggung jawab terhadap efluks obat sehingga membatasi *drug cellular uptake* dan absorpsinya sedangkan pada sel tubuli ginjal dan permukaan kanalikular hepatosit, ekspresi P-gp dapat meningkatkan eliminasi obat.¹³

Adanya varian 3435TT dapat menyebabkan tingginya ekspresi P-gp sehingga dapat mengakibatkan peningkatan intestinal efluks. Peningkatan efluks tersebut dapat menyebabkan nilai AUC klopidogrel dan metabolit aktifnya yang lebih rendah pada pasien *coronary artery disease* dengan genotip TT dibandingkan pada genotip CC maupun TC (Tabel 1 dan 2). Peningkatan intestinal efluks, dapat membatasi absorpsi klopidogrel, sehingga dapat berimplikasi pada keterbatasan fungsinya sebagai

antiplatelet.^{8,11}

Tabel 1 dan 2 memperlihatkan hasil riset pada subjek sehat, yaitu efek polimorfisme 3435 pada farmakokinetik klopidogrel yang berbeda dibandingkan hasil yang diperoleh pada pasien dengan *ischemia-related cardiovascular disease*. Pada 182 subjek sehat (dari 2 artikel riset), menunjukkan bahwa AUC klopidogrel dan/atau metabolit aktifnya adalah lebih rendah pada *mutant* 3435TT dibandingkan dengan *wild type* (3435CC), namun perbedaan hasil tersebut tidak bermakna secara signifikan. Nilai C_{max} dari metabolit klopidogrel juga tidak berkorelasi dengan polimorfisme tersebut pada subjek sehat.^{6,7}

Status penyakit (metastasis kanker, iskemia, infeksi) dapat mengubah fungsi P-gp.¹⁵ Kondisi iskemia dapat mempengaruhi ekspresi P-gp. Pada kondisi normal, ekspresi P-gp tidak ditemukan pada jantung atau hanya ditemukan pada *endothelial cells of arterioles* dan kapiler, tapi tidak pada kardiomyosit.¹⁶ Namun, terjadi overekspresi P-gp pada kardiomyosit yang mengalami hipoksia iskemik akut maupun kronik.^{15,16} Iskemia juga dapat mempengaruhi fungsi P-gp pada otak. Pada studi tentang *cilnidipine*, dilaporkan bahwa pada otak umumnya *cilnidipine* diblok oleh P-gp. Tapi pada otak yang iskemik, *cilnidipine* dapat terdistribusi masuk kedalam otak.¹⁵ Ekspresi P-gp dapat menurunkan absorpsi obat.^{14,17} Terdapat variasi ekspresi P-gp pada berbagai segmen intestinal manusia. Pada usus kecil, aktivitas P-gp paling tinggi dideteksi pada daerah ileum sentral.¹⁵ Variasi ekspresi P-gp juga telah ditemukan pada kolon dan lambung manusia.¹⁷ Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengidentifikasi efek iskemia dan polimorfisme gen dalam kaitannya dengan farmakokinetik klopidogrel.

KESIMPULAN

Pada pasien dengan dengan *ischemia-related cardiovascular disease*, AUC, dan C_{\max} klopidogrel dan/atau metabolit aktifnya lebih rendah secara signifikan pada 3435 TT dibandingkan dengan 3435 CC. Namun pada subjek sehat, adanya varian 3435 dari gen *MDR-1* tidak berkorelasi dengan AUC and C_{\max} klopidogrel dan/atau metabolit aktifnya. Profil farmakokinetik klopidogrel dapat bervariasi dengan adanya varian 3435 dari gen *MDR-1* dan pada status kesehatan yang berbeda.

DAFTAR RUJUKAN

1. Brambilia AJL, Tapia. *MDR1 (ABCB1) polymorphisms: functional effects and clinical implications*. Revista de Investigación Clínica. 2013 Sept-Oct;65(5):445-54
2. Su J, Xu J, Li X, Zhang H, Hu J, Fang R. et al. *ABCB1 C3435T polymorphism and response to clopidogrel treatment in coronary artery disease (CAD) patients: a meta-analysis*. Plos One. 2012 Oct;7(10):1-14
3. Calderón-Cruz B, Rodríguez-Galván K, Manzo-Francisco LA, Vargas-Alarcón G, Fragoso JM, Peña-Duque MA, et al. *C3435T polymorphism of the ABCB1 gene is associated with poor clopidogrel responsiveness in a Mexican population undergoing percutaneous coronary intervention*. Thrombosis Research. 2015 Nov;136(5):894-8
4. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N. et al. *Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events*. New England Journal of Medicine. 2009 Jan;360(4):363-75
5. National Heart Lung and Blood Institute. *Quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies*. USA: US Department of Health & Human Services; 2014.
6. Kim HS, Cho DY, Park BM, Bae SK, Yoon YJ, Minkyung O, et al. *The Effect of CYP2C19 genotype on the timecourse of platelet aggregation inhibition after clopidogrel administration*. The Journal of Clinical Pharmacology. 2013;54(8):850-7.
7. Frelinger AL 3rd, Bhatt D, Lee RD, Mulford DJ, Wu J, Nudurupati S, Nigam A, et al. *A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers*. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(14):1304-11
8. Wang XQ, Shen CL, Wang BN, Huang XH, Hu ZL, Li J. *Genetic polymorphisms of CYP2C19 and ABCB1 C3435T affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel in 401 patients with acute coronary syndrome*. Gene. 2012 Mar;558(2):200-7.
9. Taubert D, Von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goeser T, et al. *Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption*. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2006 Nov;80(5):486-501
10. Karazniewicz-Łada M, Danielak D, Rubis B, Burchardt P, Komosa A, Lesiak M, et al. *Impact of common ABCB1 polymorphism on pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and its metabolites*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2014 Nov;40(2):226-31
11. Danese E, Fava C, Beltrame F, Tavella D, Calabria S, Benati M, et al. *Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: comparison between vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation assay and multiple electrode aggregometry*. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016 Feb; 14(2): 282-93.
12. Danielak D, Karazniewicz-Łada M, Komosa A, Burchardt P, Lesiak M, Kruszyna L. et al. *Influence of genetic co-factors on the population pharmacokinetic model for clopidogrel and its active thiol metabolite*. European Journal of Clinical Pharmacology. 2017;73(12):1623-32

13. Braun OÖ, Angiolillo DJ, Ferreiro JL, Jakubowski JA, Winters KJ, Effron M, et al. Enhanced active metabolite generation and platelet inhibition with prasugrel compared to clopidogrel regardless of genotype in thienopyridine metabolic pathways. *Thrombosis and Haemostasis*. 2013 Dec; 110(6): 1223–31
14. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Jun;61(25):2495–502
15. Yano K, Tomono T, Ogihara T. Advances in studies of P-glycoprotein and Its expression regulators. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2018;41(1): 11–9.
16. Auzmendi J, Merelli A, Girardi E, Orozco-Suarez S, Rocha L, Lazarowski A. Progressive heart P-glycoprotein (P-gp) overexpression after experimental repetitive seizures (ERS) associated with fatal status epilepticus (FSE) Is it related with SUDEP?. *Molecular & Cellular Epilepsy*. 2014 Feb;3:1-9
17. Ho GT, Moodie FM, Satsangi J. Multidrug resistance 1 gene (P-glycoprotein 170): an important determinant in gastro intestinal disease?. *Gut*. 2003 May;52(5):759–66.