

Распределение клопидогрела в органах отравленных животных

Л.С. Аносова

Донецкий национальный медицинский университет,
Украина, 83003, Донецк, пр. Ильича, д. 16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Аносова Людмила Сергеевна – доцент кафедры фармацевтической и медицинской химии Донецкого национального медицинского университета, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +380 (50) 681-04-79. E-mail: apteka-NaNya@yandex.ru. *ORCID*: 0000-0002-9380-4619

РЕЗЮМЕ

Введение. Клопидогрел – представитель антитромбоцитарных средств, который эффективно применяется в комплексном лечении сердечно-сосудистых заболеваний (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, заболевания периферических артерий и др.). В КНР очень часто данный препарат используется в целях самоубийства. Зафиксированы также случаи отравления клопидогрелом при лечении COVID-19. Химико-токсикологическое изучение данного препарата является в современных условиях актуальным.

Целью исследования явилось изучение распределения клопидогрела в органах отравленных животных этим препаратом.

Материал и методы. Исследования проводились на лабораторных животных. Как методы анализа применялись ТСХ, экстракционная фотометрия. Крысам-самцам вводили в желудок тройную LD_{50} клопидогрела бисульфата. Исследуемое вещество извлекали из биоматриц погибших животных диэтиловым эфиром и хлороформом, элюировали системой хлороформ-ацетон (80:20) и этанол-уксусная кислота-вода (5:3:2). Вещество идентифицировали по величине R_f (ТСХ). Количественное определение анализа проводили с использованием экстракционной фотометрии.

Результаты. Наибольшие количества исследуемого вещества было обнаружено в печени ($82,88 \pm 1,34$ мкг/г), кишечнике ($54,43,6 \pm 1,97$ мкг/г), моче ($89,69 \pm 1,33$ мкг/г) животных.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что для клинических лабораторных исследований на анализ нужно отбирать кровь (сыворотку) в течение первых трех часов после приема клопидогрела. Для целей судебно-химического анализа при летальных отравлениях клопидогрелом рекомендовано на исследование отправлять желудок с содержимым, кишечник, печень и мочу.

Ключевые слова: клопидогрел, клопидогрел-карбоновая кислота, метаболит, распределение в организме, химико-токсикологический анализ.

Для цитирования: Аносова Л.С. Распределение клопидогрела в органах отравленных животных. Фармация, 2021; 70 (6): 31–36. <https://doi.org/10/29296/25419218-2021-06-06>

THE DISTRIBUTION OF CLOPIDOGREL IN THE ORGANS OF POISONED ANIMALS

L.S. Anosova

Donetsk National Medical University, 16, Ilyich Pr., Donetsk 83003, Ukraine

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Anosova Lyudmila Sergeevna – Associate professor of the Department of Pharmaceutical and Medical Chemistry of Donetsk National Medical University, PhD. Tel.: +380 (50) 681-04-79. E-mail: apteka-NaNya@yandex.ru. *ORCID*: 0000-0002-9380-4619

SUMMARY

Introduction. Clopidogrel is a representative of antiplatelet agents, which is effectively used in the combination treatment of cardiovascular diseases (acute coronary syndrome, ischemic stroke, transient ischemic attack, peripheral artery diseases, and others). In China, this drug is very often used for suicide. There have also been cases of clopidogrel poisoning in the treatment of COVID-19. The chemical and toxicological study of this drug is relevant in today's conditions.

Objective: to investigate the distribution of clopidogrel in the organs of animals poisoned with this drug.

Material and methods. The investigations were conducted on laboratory animals. TLC and extraction photometry were used as methods of analysis. Male rats were injected with a triple LD_{50} of clopidogrel bisulfate into the stomach. The test substance was extracted from the biomatrices of dead animals with diethyl ether and chloroform, eluted with chloroform-acetone (80:20) and ethanol-acetic acid-water (5:3:2) systems. The substance was identified by the R_f value (TLC). The analyte was quantitative determined using extraction photometry.

Results. The largest amounts of the test substance were found in the liver ($82.88 \pm 1.34 \mu\text{g/g}$), intestines ($54.43.6 \pm 1.97 \mu\text{g/g}$), and urine ($89.69 \pm 1.33 \mu\text{g/g}$) of the animals.

Conclusion. The findings suggest that for clinical laboratory studies, blood (serum) should be taken for analysis within the first three hours after taking clopidogrel. For the purposes of forensic chemical analysis in case of fatal poisoning with clopidogrel, it is recommended to send the stomach with the contents, intestines, liver, and urine for their examination.

Key words: clopidogrel, clopidogrel carboxylic acid, metabolite, body distribution, chemical and toxicological analysis.

For reference: Anosova L.S. The distribution of clopidogrel in the organs of poisoned animals. *Farmatsiya*, 2021; 70 (6): 31–36. <https://doi.org/10/29296/25419218-2021-06-06>

Введение

Во всем мире высокий риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, инсульт, сосудистая смерть) ежегодно отмечается более чем у 32 млн человек [1]. В большинстве случаев в основе всех этих заболеваний лежит атеросклероз, осложняющийся атеротромбозом, обусловленным тромботическими нарушениями в области атеросклеротической бляшки или субэндотелия, где происходит адгезия тромбоцитов и лейкоцитов [2].

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности и заболеваемости населения, особенно в развитых странах, где обуславливают до 45% летальных исходов [1]. Инсульты в североамериканских и западноевропейских странах вызывают 27–30% всех летальных исходов, из них около 85% имеют ишемическое происхождение. У 12% лиц пожилого возраста встречаются поражения периферических артерий [3]. Россия занимает первое место в Европе по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. ВОЗ располагает данными, согласно которым только от инфаркта миокарда в России ежегодно умирают 330 мужчин и 154 женщины на 100 тыс. населения. Еще 204 мужчины и 151 женщина из 100 тыс. умирают от инсульта, развивающегося на фоне артериальной гипертензии. В целом, на долю сердечно-сосудистых заболеваний в России приходится до 55% от общей смертности.

Антиагрегационные препараты являются одной из важнейших групп лекарственных средств, применяющихся для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Одним из представителей данной группы является клопидогрел бисульфат (метил (+)-(S)- α -(2-хлорфенил)-6,7-дигидротиено-[3,2-с]пиридин-5(4H)-ацетатсульфат (1:1)), который является пероральным антиагрегантом класса тиенопиридина, используемым для ингибирования образования тромбов при

ишемической болезни сердца, заболеваниях периферических сосудов и цереброваскулярных заболеваниях [3].

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) и Европейского общества кардиологов в стандарты лечения больных с общим коронарным синдромом (ОКС), как один из вариантов, входит антиагрегационная терапия именно клопидогрелом. Также в протоколах лечения пациентов с осложнениями сердечно-сосудистых заболеваний, вызванными COVID-19, лидирующее место занимает препарат клопидогрел.

Маркетинговые исследования фармацевтического рынка [4] показывают, что в группе «антиагреганты» зарегистрировано 87 номенклатурных позиций в соответствии с международной классификацией АТС. Ассортимент сформирован 11 подгруппами антиагрегантов, ведущую позицию занимает подгруппа В01АС04 Клопидогрел, на которую приходится 44,8%.

В медицине клопидогрел применяется в виде соли серной кислоты – клопидогрела бисульфата и является пролекарством, биотрансформация которого с образованием активного метаболита происходит в печени и опосредуется ферментной системой цитохрома Р450. Неактивным метаболитом клопидогрела является клопидогрел-карбоновая кислота, которая образуется из 85% всосавшегося клопидогрела под действием эстераз [1].

Клопидогрел – белый или слегка желтый порошок, горький на вкус, без особенностей запаха. Практически нерастворим в воде при нейтральном рН, легко растворим при рН 1, легко растворим в метиловом спирте, мало растворим в метилхлориде, умеренно растворим в ацетоне, практически не растворим в этиловом спирте. Растворяется в разбавленных минеральных кислотах [5, 6]. Методы анализа лекарственной субстанции клопидогрела бисульфата описываются Кларком [5]. Европейская, Российская (ГФ РФ XIV) и Украинская фармакопеи (ДФУ) дают описание

методов анализа клопидогрела бисульфата в таблетированной лекарственной форме.

Клопидогрел, как и близкие к нему структуры, токсичны для организма человека. При контакте со слизистыми оболочками глаз, оказывает раздражающее действие [7], из-за своего общетоксического действия в Российской Федерации клопидогрел отнесли к вредным веществам. На данное лекарственное вещество разработаны и подготовлены методические указания о «безопасном уровне воздействия (ОБРВ) клопидогрела гидросульфата в воздухе рабочей зоны» в соответствии с требованиями ГОСТ 12.1.016-79 «Воздух рабочей зоны. Требования к методикам измерения концентраций вредных веществ» с изм. 1, ГОСТ 12.1.005-88 [7].

Лекарственные средства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы занимают одно из первых мест на рынке лекарственных препаратов, и, как следствие, смертельные случаи при приеме указанных препаратов встречаются достаточно часто. В связи с этим клопидогрел представляет интерес с точки зрения химико-токсикологических исследований [8, 9]. Так, Al R. Asmag и соавт. описывают случаи передозировки данного лекарственного препарата, а также случаи использования клопидогрела в целях самоубийства [10]. Неоднократные случаи использования клопидогрела в целях самоубийства описаны Т. Fukusako et al. и G. Kocabay et al. Особенно часто данный лекарственный препарат для таких целей используется в КНР. В описании экспертиз случаев отравления клопидогрела не указываются органы или биожидкости, наиболее целесообразные для определения в них отравляющего вещества при проведении направленного химико-токсикологического анализа.

Целью исследований является изучение распределения клопидогрела в органах животных после внутрижелудочного введения заведомо летальной дозы данного вещества.

Материал и методы

Предварительно были разработаны методы идентификации, количественного определения и выделения клопидогрела из биологического материала и биологических жидкостей [11–14].

Исследования на лабораторных животных проводились при соблюдении принципов биоэтики в соответствии с положением Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которых используют в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1986), Директивы Сове-

та Европы 2010/63/EU, Закона Украины №3447-IV «О защите животных от жестокого поведения».

Для экспериментальных исследований были отобраны крысы (самцы) массой 190–200 г в возрасте 2–3 мес. Животные содержались в виварии Донецкого Национального медицинского университета согласно санитарно-гигиеническим нормам. Выбор летальных концентраций клопидогрела обусловлен тем, что в практике судебно-химического анализа, как правило, исследуют группный материал, взятый от значительно большего, чем летальная доза, количества отравляющего вещества.

Были сформированы 4 исследовательские и 2 контрольные группы (по 5 животных в каждой). Опытным группам животных вводили клопидогрел в количествах, которые соответствовали терапевтической и высшей разовой дозе препарата. Терапевтическая доза клопидогрела для человека составляет 0,94 мг/кг, а высшая разовая доза – 7,5 мг/кг. [13]. Клопидогрел вводили животным однократно, через зонд, в виде водных растворов, которые готовили растворением в воде таблеток Плавикс (75 мг, Pfizer, Франция). После введения у исследуемых животных был свободный доступ к пище и воде. Контрольные группы животных препарат не получали, им вводили в желудок только дистиллированную воду. Мочу животных собирали в течение 3 и 24 ч, начиная с момента введения препарата.

Декапитацию животных проводили под эфирным наркозом через 3 и 24 ч после введения соответствующей дозы каждого из исследуемых препаратов. Трупы погибших от отравления животных вскрывали, одноименные органы извлекали, объединяли, измельчали до частиц размером 0,2–0,4 см и исследовали на наличие в них клопидогрела и его неактивного метаболита. Параллельно исследовали органы животных контрольной группы. Для исследований отбирали мозг, сердце, легкие, печень, желудок, кишечник, кровь и мочу. Параллельно отбирали эти же биологические жидкости и органы из контрольных групп. Каждый орган взвешивали, а для биологических жидкостей – измеряли их объем. При необходимости биологический материал хранили при -20°C . При исследовании крови проводили изолирование из сыворотки и эритроцитарной массы. Для этого отобранную кровь центрифугировали 20 мин при 15 000 об/мин для отделения плазмы от эритроцитарной массы. Полученные водные смеси использовали для изолирования клопидогрела и его метаболита диэтиловым эфиром и хлороформом [12].

Выделение клопидогрела и его метаболита – клопидогрел-карбоновой кислоты из органов и проб мочи проводили методом изолирования диэтиловым эфиром и хлороформом [13, 14]. Во всех случаях для изолирования лекарственного вещества и его метаболита использовали десятикратный объем растворителя относительно массы исследуемого органа. Обнаружение клопидогрела и клопидогрел-карбоновой кислоты в пробах из органов и биологических жидкостей крыс проводили методом ТСХ [11]. Количественное определение клопидогрела в пробах осуществляли экстракционно-фотокolorиметрическим методом [12].

Результаты и обсуждение

При проведении идентификации методом ТСХ хроматограммы проявляли в УФ-свете (длина волны генерируемого излучения 254 нм), с последующей обработкой реактивом Драгендорфа. При проявлении пластинок в УФ-свете метаболит клопидогрела флуоресцирует зеленым цветом, а клопидогрел – желтым цветом, с реактивом Драгендорфа – пятно окрашивается в коричневый цвет. Полученные результаты показали, что из

систем, рекомендованных ТИАФТ для определения веществ основного характера, наилучшее разделение исследуемого препарата с метаболитом наблюдается в системе растворителей: хлороформ-ацетон (80:20). После этого проводили ТСХ-анализ в подтверждающей системе растворителей: этиловый спирт-кислота ацетатная концентрированная-вода (5:3:2).

Величины R_f клопидогрела и его метаболита, идентифицированных методом ТСХ в органах и биологических жидкостях крыс, приведены в табл. 1. Установлено, что при приеме однократной терапевтической дозы клопидогрел идентифицируется во всех пробах биологического материала животных, отобранных на исследование через 3 ч, при этом значения R_f выделенных соединений совпадают с соответствующими значениями чистых веществ. Метаболит клопидогрела в отобранных образцах биологического материала обнаружено в сыворотке крови, печени и моче.

Исследование извлечений из тканей органов, содержимого желудка и тонкого кишечника, а также крови крыс контрольной группы показало отсутствие в данных объектах клопидогре-

Таблица 1

Значение величины R_f клопидогрела и его метаболита, выделенных из тканей и биологических жидкостей крыс (через 24 ч после однократной терапевтической дозы)

Table 1

The R_f value of clopidogrel and its metabolite, which are isolated from rat tissues and biological fluids (24 hours after a single therapeutic dose)

Исследуемый орган или биологическая жидкость	Система растворителей	Значение величины R_f					
		пластинка Sorbfil		высокоэффективная тонкослойная хроматография		Alugram Sil G/UV 254	
		клопидогрел	метаболит	клопидогрел	метаболит	клопидогрел	метаболит
Легкие	1	–	0,33	–	0,53	–	0,55
	2	–	0,66	–	0,72	–	0,68
Печень	1	0,57	0,32	0,96	0,54	0,95	0,57
	2	0,88	0,67	0,85	0,70	0,86	0,68
Желудок	1	0,57	0,31	0,97	0,54	0,96	0,57
	2	0,90	0,66	0,96	0,68	0,87	0,67
Кишечник	1	0,56	0,31	0,95	0,54	0,94	0,56
	2	0,88	0,66	0,86	0,69	0,87	0,69
Моча	1	0,57	0,33	0,97	0,55	0,96	0,57
	2	0,88	0,67	0,86	0,71	0,85	0,69
Кровь	1	0,57	0,32	0,96	0,54	0,95	0,57
	2	0,88	0,67	0,85	0,70	0,86	0,68

Примечание: система 1 – хлороформ:ацетон (80:20); система 2 – этиловый спирт:уксусная кислота:вода (5:3:2).

Note: system 1 – chloroform:acetone (80:20) system; 2 – ethanol:acetic acid:water (5:3:2)

ла или близких по структуре веществ.

В биологическом материале, отобранном на исследование через 24 ч после введение животным препарата в количестве, соответствующем однократной терапевтической дозе, методом ТСХ, клопидогрел обнаружен в печени, желудке, кишечнике, моче и крови. Метаболит клопидогрела при этом идентифицированы в легких, печени, желудке, кишечнике, моче и крови. В пробах из мозга, сердца, отобранных на исследование через 24 ч после введения однократной терапевтической дозы клопидогрела, исследуемого препарата и его метаболита не обнаружено.

Общее содержание клопидогрела в крови получали путем суммирования количеств препаратов, определенных в сыворотке крови и эритроцитарной массе. Результаты определения уровня концентрации клопидогрела в тканях и биологических жидкостях крыс, отобранных на исследование через 24 ч после введения препаратов в высшей разовой дозе, приведено в табл. 2.

Сравнительная оценка распределения клопидогрела в органах и биологических жидкостях крыс при введении высшей разовой дозы, в пробах биологического материала, приведена на рис. 1. Соотношение между общим количеством исследуемого препарата и его структурного метаболита в пробах из органов и биологических жидкостей крыс, отобранных на исследование через 24 ч после введения высших разовых доз, представлено на рис. 2.

Таблица 2

Содержание клопидогрела в органах крыс, отобранных через 24 ч после введения препарата в высшей разовой дозе (n=6)

Table 2

The content of clopidogrel in the organs of rats selected 24 hours after administration of the drug in the highest single dose (n=6)

Орган или биологическая жидкость	Масса органа, г / объем жидкости, мл	Определено клопидогрела, мкг	
		во взятом объекте	в пересчете на 1 г (1 мл) объекта
Мозг	1,30±0,79	0,43	0,33
Сердце	0,83±0,11	0,35	0,42
Легкие	2,07±0,55	0,56	0,27
Печень	6,96±1,15	82,88	10,92
Желудок с содержимым	2,03±0,49	5,86	2,88
Кишечник	9,04±2,04	54,43	6,02
Кровь	5,10±1,30	31,13	5,10
Моча	13,44±3,63	89,68	6,67

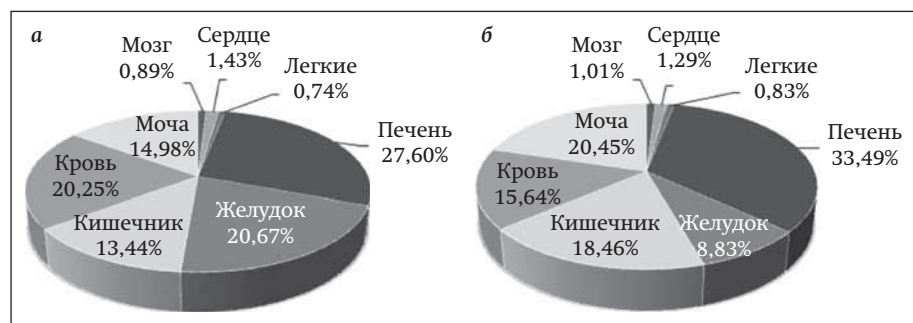


Рис. 1. Распределение клопидогрела в органах крыс при исследовании биологического материала: а – через 3 ч, б – через 24 ч после введения препарата
Fig. 1. Distribution of clopidogrel in the rat organs during the study of biological material: а – at 3 hours after drug administration, б – at 24 hours

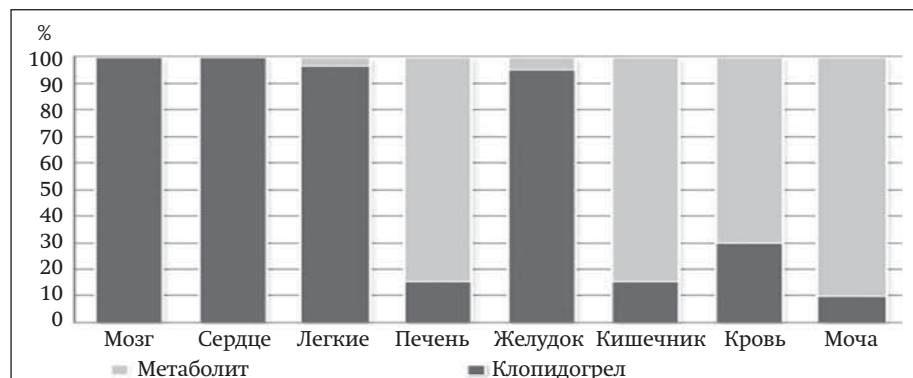


Рис. 2. Соотношение между уровнем концентрации клопидогрела и его метаболитом в органах и биологических жидкостях (через 24 ч после введения высшей разовой дозы)
Fig. 2. The ratio between the concentration level of clopidogrel and its metabolite in the organs and biological fluids (24 hours after administration of the highest single dose)

Заключение

Поскольку клопидогрел является липофильным веществом, основная часть введенной дозы в неизменном виде находится в желудке. В моче и кишечнике содержание клопидогрела является низким, при чем большее количество (до 90%) клопидогрела составляет его метаболит. В крови, отобранной на исследование через 3 ч после введения препарата, уровень концентрации клопидогрела выше уровня концентрации, который наблюдается через 24 ч после введения исследуемого препарата, что можно объяснить небольшим периодом полувыведения данного препарата – в среднем 3–5 ч.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для клинических лабораторных исследований на анализ нужно отбирать кровь (сыворотку) в течение первых 3 ч после приема клопидогрела. Для судебно-химического анализа при летальных отравлениях клопидогрелом на исследование рекомендовано отправлять желудок с содержимым, кишечник, печень и мочу.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The author declare no conflict of interest

Литература/References

1. Nijenh V.J. et al. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1696–707. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915152>
2. Nairooz R. et al. Meta-analysis of clopidogrel pretreatment in acute coronary syndrome patients undergoing invasive strategy. *International J. of Cardiology.* 2017; 229 (15): 82–9.
3. Capodanno D., Alberts M.J., Angiolillo D.J. Antithrombotic therapy for secondary prevention of atherothrombotic events in cerebrovascular disease. *Nature Reviews Cardiology.* 2016; 13: 609–22.
4. Редькіна Є.А., Ткаченко Н.О., Гладишев В.В. Маркетингові дослідження українського ринку антиагрегантів. *Фармацевтичний журнал*, 2016; 3-4: 12–15. [Red'kina E.A., Tkachenko N.O., Gladishev V.V. Marketing of antiplatelet agents in the Ukrainian market. *Farmaceutichnyi zhurnal.* 2016; 3–4: 12–5 (in Ukrainian)]
5. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 4th ed. (ed. by A.C. Moffat, M.D. Osselton, B. Widdop). London : The Pharm. Press, 2011; 2609.
6. Lin G.-Q., You Q.-D., Cheng J.-F. Chiral drugs: chemistry and biological action. Hoboken: Wiley. 2011; 472.

7. Методика измерений массовой концентрации метил-(+)-(8)-альфа-(о-хлорфенил)-6,7-дигидроотиено [3,2-с] пиридин-5(4Н)-ацетата гидросульфат (клопидогрела гидросульфит) в воздухе рабочей зоны методом спектрофотометрии. Методические указания. МУК 4.1.3333-16. Москва, 2016. [Электронное издание]. Режим доступа: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293751/4293751370.htm> (дата обращения: 23.05.2021). [Methods for measuring the mass concentration of methyl – (+) – (8) -alpha- (o-chlorophenyl) -6,7-dihydrothieno [3,2-c] pyridine-5 (4H) -acetate hydrogen sulfate (clopidogrel hydrosulfite) in working area air by spectrophotometry. Methodical instructions. MUK 4.1.3333-16. Moscow, 2016. [Electronic resource]. Access mode: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293751/4293751370.htm> (circulation date 23.05.2021) (in Russian)]

8. Wang Z.Y., Chen M., Zhu L.L. et al. Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2015; 11: 449–67.

9. Wolfe K.S., Kress J.P. Risk of procedural hemorrhage. *Chest.* 2016; 150: 237–46. DOI: 10.1016/j.chest.2016.01.023

10. Al Asmar R., Zeid F. Acute Hemothorax Causing Hemorrhagic Shock Following Small-bore Thoracocentesis in a Patient on Clopidogrel: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2020; 12 (3): 7431. DOI: 10.7759/cureus.7431

11. Бондар В.С., Аносова Л.С., Шовкова З.В. Ідентифікація клопидогрелю та його метаболіту за допомогою методу тонкошарової хроматографії. *Український медичний альманах.* 2013; 16 (1): 50–2. [Bondar V.S., Anosova L.S., Shovkova Z.V. Identification of clopidogrel to this metabolite using an additional method of fine spherical chromatography. *Ukrains'kiy medichniy al'manakh.* 2013; 16 (1): 50–2 (in Ukrainian).]

12. Бондар В.С., Аносова Л.С. Екстракційно-фотометричне визначення клопидогрелю. *Український медичний альманах*, 2012; 15 (5): 43 – 44. [Bondar V.S., Anosova L.S. Extraction-photometric value of clopidogrel. *Ukrains'kiy medichniy al'manakh.* 2012; 15 (5) 43–4 (in Ukrainian)]

13. Бондар В.С., Аносова Л.С., Шовкова З.В. Изолирование клопидогрела и его метаболита из биоматериала. *Фармация Казахстана*, 2013; 7: 34 – 37. [Bondar V.S., Anosova L.S., Shovkova Z.V. Isolation of clopidogrel and its metabolite from biomaterial. *Farmatsiya Kazakhstan.* 2013; 7: 34–7 (in Russian)]

14. Бондар В.С., Аносова Л.С., Шовкова З.В. Изолирование клопидогрела и его метаболита из биологических жидкостей. *Фармация Казахстана*. 2013; 9: 59–60. [Bondar V.S., Anosova L.S., Shovkova Z.V. Isolation of clopidogrel and its metabolite from biological fluids. *Farmatsiya Kazakhstan.* 2013; 9: 59–60 (in Russian)]

15. Patti G., Micieli G., Cimminiello C., Bolognese L. The Role of Clopidogrel in 2020: a Reappraisal. *Cardiovasc. Ther.* 2020. DOI: 10.1155/2020/8703627

Поступила 30 июня 2021 г.

Received 30 June 2021

Принята к публикации 13 сентября 2021 г.

Accepted 13 September 2021