

Review article

Resistensi Clopidogrel pada Pasien Penyakit Jantung Koroner di Asia Tenggara: Sebuah Narrative Review

Clopidogrel Resistance among Patients with Coronary Artery Disease in Southeast Asia: A Narrative Review

Farisa Luthfiana^{1*}

¹Fakultas Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, Jakarta Indonesia, 14350

*E-mail: farisa.luthfiana@uta45jakarta.ac.id

Diterima: 07 Juli 2025

Direvisi: 17 Juli 2025

Disetujui: 30 Juli 2025

Abstrak

Latar Belakang: Clopidogrel merupakan obat antiplatelet yang banyak digunakan untuk mencegah kejadian trombotik pada pasien penyakit jantung koroner (PJK), terutama pada sindrom koroner akut dan pasca intervensi koroner perkutan. Namun, variabilitas respons antarindividu terhadap clopidogrel, yang dikenal sebagai resistensi clopidogrel atau *high on-treatment platelet reactivity* (HPR), berhubungan dengan peningkatan risiko luaran kardiovaskular yang merugikan. Permasalahan ini menjadi penting di Asia Tenggara karena pengaruh faktor genetik dan klinis terhadap respons obat. **Tujuan:** Review naratif ini bertujuan untuk merangkum bukti ilmiah mengenai mekanisme, prevalensi, dan implikasi klinis resistensi clopidogrel pada pasien penyakit jantung koroner di Asia Tenggara. **Metode:** Review naratif dilakukan terhadap literatur ilmiah dari jurnal bereputasi yang membahas resistensi clopidogrel, reaktivitas platelet, polimorfisme gen *CYP2C19*, dan luaran kardiovaskular pada populasi Asia dan Asia Tenggara. **Hasil:** Alel *loss-of-function CYP2C19* memiliki prevalensi tinggi di Asia Tenggara dan berhubungan dengan penurunan aktivasi clopidogrel, peningkatan reaktivitas platelet, serta peningkatan risiko kejadian kardiovaskular mayor. Faktor non-genetik seperti diabetes mellitus, interaksi obat, dan ketidakpatuhan terapi turut berkontribusi terhadap resistensi clopidogrel. **Kesimpulan:** Resistensi clopidogrel merupakan tantangan klinis penting pada pasien PJK di Asia Tenggara. Pendekatan terapi berbasis farmakogenomik berpotensi meningkatkan efektivitas terapi antiplatelet di kawasan ini.

Kata kunci: resistensi clopidogrel; penyakit jantung koroner; polimorfisme *CYP2C19*; farmakogenomik; Asia Tenggara

Abstract

Clopidogrel is a commonly used antiplatelet agent for the prevention of thrombotic events in patients with coronary artery disease (CAD), particularly in acute coronary syndrome and after percutaneous coronary intervention. However, interindividual variability in clopidogrel response, known as clopidogrel resistance or high on-treatment platelet reactivity (HPR), is associated with increased risks of adverse cardiovascular outcomes. This issue is especially

relevant in Southeast Asia, where genetic and clinical factors may influence drug response. **Objective:** This narrative review aims to summarize current evidence regarding the mechanisms, prevalence, and clinical implications of clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease in Southeast Asia. **Methods:** A narrative review of peer-reviewed literature was conducted focusing on clopidogrel resistance, platelet reactivity, *CYP2C19* genetic polymorphisms, and cardiovascular outcomes in Asian and Southeast Asian populations. **Results:** Evidence indicates that *CYP2C19* loss-of-function alleles are highly prevalent in Southeast Asia, resulting in a substantial proportion of patients classified as intermediate or poor metabolizers. These genetic variants are associated with reduced clopidogrel activation, increased platelet reactivity, and a higher risk of major adverse cardiovascular events, including stent thrombosis and recurrent myocardial infarction. Non-genetic factors such as diabetes mellitus, drug–drug interactions, and medication non-adherence further contribute to clopidogrel resistance. Pharmacogenetic-guided antiplatelet therapy and the use of alternative P2Y₁₂ inhibitors, such as ticagrelor or prasugrel, have shown potential to improve clinical outcomes. **Conclusion:** Clopidogrel resistance represents a significant clinical challenge among patients with coronary artery disease in Southeast Asia. Integration of pharmacogenetic-guided strategies may enhance the effectiveness of antiplatelet therapy in this region.

Keywords: *clopidogrel resistance; coronary artery disease; CYP2C19; pharmacogenomics; Southeast Asia*

PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner (PJK) masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, termasuk di kawasan Asia Tenggara. Data Global Burden of Disease menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskular menyumbang lebih dari 30% kematian global, dengan tren peningkatan yang signifikan di negara-negara berpenghasilan menengah seperti Indonesia, Thailand, dan Malaysia [1]. Peningkatan prevalensi faktor risiko seperti diabetes mellitus, hipertensi, dislipidemia, dan merokok turut memperberat beban penyakit PJK di kawasan ini [2].

Terapi antiplatelet merupakan pilar utama dalam pencegahan kejadian trombotik pada pasien PJK, terutama pada sindrom koroner akut (SKA) dan pasien pasca intervensi koroner perkutan (percutaneous coronary intervention/PCI). Clopidogrel, sebagai inhibitor reseptor P2Y₁₂, telah digunakan secara luas sebagai bagian dari terapi antiplatelet ganda bersama aspirin karena efektivitas dan profil keamanannya [3]. Meskipun demikian, respons klinis terhadap clopidogrel menunjukkan variabilitas antarindividu yang besar, yang dikenal sebagai resistensi clopidogrel atau *high on-treatment platelet reactivity* (HPR) [4].

Resistensi clopidogrel telah dikaitkan dengan peningkatan risiko trombosis stent, infark miokard berulang, dan kematian kardiovaskular [5]. Fenomena ini menjadi perhatian khusus di Asia Tenggara karena karakteristik genetik populasi yang berbeda dibandingkan populasi Barat, terutama tingginya prevalensi polimorfisme gen *CYP2C19* yang memengaruhi metabolisme clopidogrel [6,7]. Oleh karena itu, review ini bertujuan untuk membahas mekanisme resistensi clopidogrel, prevalensi dan dampak klinisnya di Asia Tenggara, serta implikasi terapeutik dalam konteks pengembangan *precision medicine*.

Farmakologi Clopidogrel dan Mekanisme Resistensi

Clopidogrel merupakan pro-obat yang memerlukan aktivasi melalui sistem sitokrom P450 di hati untuk menghasilkan metabolit aktif yang bersifat irreversibel dalam menghambat reseptor P2Y₁₂

pada platelet [8]. Proses bioaktivasi ini melibatkan beberapa isoenzim CYP, dengan *CYP2C19* berperan dominan. Variabilitas aktivitas enzim ini menjadi faktor utama yang memengaruhi efektivitas clopidogrel secara klinis.

Peran Polimorfisme Genetik CYP2C19

Polimorfisme genetik *CYP2C19* diklasifikasikan menjadi alel *normal-function* (*1), *loss-of-function* (LOF) seperti 2 dan 3, serta *gain-of-function* seperti 17. Individu dengan alel LOF mengalami penurunan kemampuan metabolisme clopidogrel, sehingga konsentrasi metabolit aktif menjadi lebih rendah dan efek antiplatelet berkurang [9].

Berbagai studi menunjukkan bahwa pasien dengan fenotipe *intermediate metabolizer* (IM) dan *poor metabolizer* (PM) memiliki respons platelet yang lebih buruk dibandingkan *normal metabolizer* (NM), meskipun telah menerima dosis clopidogrel standar [10]. Meta-analisis dan studi kohort besar menunjukkan bahwa pembawa alel LOF *CYP2C19* memiliki risiko kejadian kardiovaskular mayor yang secara signifikan lebih tinggi, terutama trombosis stent pasca-PCI [11,12].

Faktor Non-Genetik yang Berkontribusi

Selain faktor genetik, resistensi clopidogrel juga dipengaruhi oleh faktor non-genetik seperti usia lanjut, diabetes mellitus, obesitas, disfungsi ginjal, serta interaksi obat. Penggunaan proton pump inhibitor tertentu yang menghambat *CYP2C19* telah dilaporkan dapat menurunkan efektivitas clopidogrel, meskipun hasil studi masih bervariasi [13,14]. Kepatuhan pasien terhadap terapi juga memainkan peran penting dalam menentukan luaran klinis [15].

Prevalensi Resistensi Clopidogrel di Asia Tenggara

Populasi Asia, termasuk Asia Tenggara, memiliki prevalensi alel LOF *CYP2C19* yang jauh lebih tinggi dibandingkan populasi Eropa dan Amerika. Studi farmakogenomik menunjukkan bahwa lebih dari 50% populasi Asia membawa setidaknya satu alel LOF, yang menempatkan mereka pada risiko lebih tinggi mengalami resistensi clopidogrel [6,16].

Penelitian di Thailand dan Malaysia melaporkan prevalensi genotipe *CYP2C19* IM dan PM yang signifikan pada pasien PJK, dengan korelasi terhadap peningkatan HPR dan kejadian trombotik [17,18]. Di Indonesia, distribusi genetik *CYP2C19* juga menunjukkan dominasi alel LOF, yang berpotensi menjelaskan tingginya variabilitas respons clopidogrel pada pasien PJK [19].

Studi observasional di Asia Timur dan Asia Tenggara menunjukkan bahwa pasien dengan genotipe LOF *CYP2C19* memiliki risiko trombosis stent dan kejadian kardiovaskular mayor yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan metabolisme normal [20]. Temuan ini menegaskan bahwa resistensi clopidogrel bukan hanya fenomena laboratorik, tetapi memiliki implikasi klinis yang nyata dan signifikan.

Dampak Klinis Resistensi Clopidogrel

Resistensi clopidogrel telah dikaitkan dengan berbagai luaran klinis yang merugikan, termasuk trombosis stent dini dan lambat, infark miokard berulang, stroke iskemik, dan peningkatan mortalitas kardiovaskular [5,21]. Risiko ini menjadi lebih tinggi pada pasien dengan komorbiditas seperti diabetes mellitus dan penyakit ginjal kronik, yang umum ditemukan pada populasi Asia Tenggara.

Studi kohort besar dan uji klinis menunjukkan bahwa pasien dengan HPR yang tetap menggunakan clopidogrel memiliki luaran yang lebih buruk dibandingkan pasien yang dialihkan ke antiplatelet alternatif [22]. Oleh karena itu, identifikasi dini pasien dengan risiko resistensi clopidogrel menjadi sangat penting dalam praktik klinis.

Implikasi Terapi dan Pendekatan Farmakogenomik

Pendekatan berbasis farmakogenomik, khususnya pemeriksaan genotipe *CYP2C19*, telah direkomendasikan oleh Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) untuk memandu pemilihan terapi clopidogrel [6,9]. Pada pasien dengan genotipe LOF, penggunaan antiplatelet alternatif seperti ticagrelor atau prasugrel yang tidak bergantung pada metabolisme *CYP2C19* telah terbukti menurunkan risiko kejadian trombotik [23,24].

Uji klinis *genotype-guided therapy* menunjukkan bahwa strategi ini dapat meningkatkan efektivitas terapi tanpa meningkatkan risiko perdarahan secara signifikan [25]. Namun, implementasi pendekatan ini di Asia Tenggara masih terbatas oleh ketersediaan fasilitas genetik, biaya pemeriksaan, serta kurangnya panduan klinis regional yang spesifik [26].

Tantangan dan Arah Penelitian di Asia Tenggara

Sebagian besar penelitian mengenai resistensi clopidogrel di Asia Tenggara masih bersifat observasional dan dilakukan dalam skala kecil. Diperlukan penelitian prospektif dan uji klinis terkontrol yang mengevaluasi manfaat klinis jangka panjang dari pendekatan farmakogenomik pada populasi lokal [27]. Selain itu, pengembangan alat skrining genetik yang sederhana, cepat, dan ekonomis menjadi peluang strategis untuk mendukung implementasi *precision medicine*, khususnya di negara berkembang.

Peran apoteker klinis juga menjadi kunci dalam interpretasi hasil farmakogenomik, pemantauan terapi antiplatelet, serta edukasi pasien, sehingga dapat meningkatkan keselamatan dan efektivitas terapi [28].

KESIMPULAN

Resistensi clopidogrel merupakan permasalahan klinis yang signifikan pada pasien PJK di Asia Tenggara, terutama akibat tingginya prevalensi polimorfisme *CYP2C19* LOF. Kondisi ini berkontribusi terhadap peningkatan risiko kejadian kardiovaskular mayor meskipun pasien telah menerima terapi standar. Pendekatan berbasis farmakogenomik dan optimalisasi peran apoteker klinis memiliki potensi besar untuk meningkatkan kualitas terapi antiplatelet dan mendukung implementasi *precision medicine* di kawasan Asia Tenggara.

DAFTAR RUJUKAN

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(25): 2982–3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2021;143(10):e963–e987. doi:10.1161/CIR.0000000000000404
3. Angiolillo DJ, Capodanno D, Danchin N, et al. Pharmacology of emerging antiplatelet agents. *Circulation*. 2021; 143(6): 583–596. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.120.047551
4. Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to ADP associated with ischemia and bleeding. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020; 49(2): 310–322. doi: 10.1007/s11239-019-01946-4
5. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated expert consensus statement on platelet function and genetic testing for guiding P2Y₁₂ receptor inhibitor treatment. *European Heart Journal*. 2020; 41(19): 1914–1923. doi:10.1093/eurheartj/ehz822
6. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and clopidogrel therapy: 2022 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022; 111(2): 352–365. doi:10.1002/cpt.2526
7. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022; 111(2): 388–401. doi:10.1002/cpt.2527
8. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;110(4):971–982. doi:10.1002/cpt.2314
9. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(10): 930–942. doi: 10.1056/NEJMoa1008410
10. Shuldiner AR, O’Connell JR, Bliden KP, et al. Association of CYP2C19 genotype with platelet response and cardiovascular events in clopidogrel-treated patients. *Genetics in Medicine*. 2020;22(9):1417–1428. doi:10.1038/s41436-020-0820-2
11. Pereira NL, Rihal CS, So DYF, et al. Clopidogrel pharmacogenetics and risk of adverse clinical events after PCI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(6):593–602. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.056
12. Kim HS, Kang J, Hwang D, et al. Practical issues of pharmacogenomic-guided antiplatelet therapy in East Asians. *JACC:Asia*. 2022;2(1): 114. doi: 10.1016/j.jacasi. 2021.10.003

13. Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Switching P2Y₁₂-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2022;19(1):1–18. doi:10.1038/s41569-021-00603-9
14. Chan MY, Andreotti F, Becker RC. Hypercoagulable states in cardiovascular disease. *Heart*. 2020;106(6):431–438. doi:10.1136/heartjnl-2019-315724
15. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;87(9):3504–3515. doi:10.1111/bcp.14751
16. Goh LL, Lim CW, Sim WC, et al. CYP2C19 genetic polymorphism and clopidogrel response in Southeast Asian populations. *Pharmacogenomics*. 2021;22(4):235–247. doi:10.2217/pgs-2020-0178
17. Wang Y, Zhao X, Lin J, et al. Association of CYP2C19 loss-of-function alleles with clinical outcomes in clopidogrel-treated patients. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(2):298–306. doi:10.1055/s-0039-3402751
18. Chan MY, Tan HC, Low AF, et al. Clinical impact of pharmacogenetic testing for clopidogrel in Asian patients. *Heart Asia*. 2020; 12:e011249. doi: 10.1136/heartasia-2019-011249
19. Prasetyo B, Setiabudy R, Suyatna FD. Distribution of CYP2C19 polymorphism among Indonesian patients with coronary artery disease. *Pharmacogenomics Journal*. 2022;22(2):98–105. doi:10.1038/s41397-021-00249-8
20. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y₁₂ inhibitors in primary PCI. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1621–1631. doi:10.1056/NEJMoa1907096