

7. Erickson S.K. *Liver disease*. In: J. Lipid. Res., 2009, Apr.; nr. 50, p. 412-416. Epub 2014, Dec. 12. PMCID: PMC2674744. PMID: 19074370.
8. Gastaldelli A., Harrison S.A., Belfort-Aguilar R. et al. *Importance of changes in adipose tissue to histological response during thiazolidinedione treatment of patients with hepatitis*. In: Hepatology. 2012, Oct.; nr. 50(4), p. 1087-1093. PMID: 19670459.
9. Kleiner D.E. *The pathology of drug-induced liver injury*. In: Semin. Liver. Dis., 2009, Nov.; nr. 29(4), p. 364-372. Epub 2014, Oct. 13. PMID: 19826970.
10. Loria P., Adinolfi L.E., Bellentani S. et al. *Practice guidelines for the diagnosis and management of liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee*. In: Dig. Liver. Dis., 2010, Apr.; nr. 42(4), p. 272-282.
11. Ильченко Л.Ю. *Влияние дозированной физической нагрузки на функциональные и гемодинамические показатели у больных хроническими диффузными заболеваниями печени* Автореф., 2010, ЦНМБ; Шифр 02-5373.
12. Anghelici Gh. *Diagnosticul și tratamentul chirurgical al complicațiilor cirozei hepatice*. Teză de dr. hab. șt. med., Chișinău, 2008, 242 p.
13. Dumbrava V., Lupașco I. *Ciroza hepatică: aspecte contemporane etiopatogenetice, diagnostice și evolutive*. În: Bazele Hepatologiei, 2010, p. 147-172.
14. Țâmbala C. ș.a. *Parametrii hemodinamicii dopplerografice în corelare cu severitatea cirozei hepatice*. În: Materialele celei de-a XVIII-a Conferințe Naționale a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Constanța, 25-27 iunie, 2015, p. 55.
15. Țâmbala C., Secrieru I. *Portal hemodynamics disorders severity in liver cirrhosis assessment by duplex ultrasound*. În: Curierul medical, nr. 1, vol. 59, 2016, p. 36-39.

**Nicolae Bodrug**, dr. hab. șt. med,  
profesor universitar,  
disciplina *Boli ocupaționale*,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: 022-26-70-58,  
e-mail: n.bodrug@usmf.md

CZU: 616.36-004:616.61-005  
**ROLUL HEMODINAMICII INTRARENAL  
ÎN EVALUAREA PROGNOSTICULUI  
PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ**

**Irina CABAC-POGOREVICI**,  
Departamentul Medicină Internă,  
Disciplina Cardiologie, USMF Nicolae Testemițanu

**Summary**

***Intrarenal hemodynamics in the prognostic assessment of the patients with liver cirrhosis***

*Liver cirrhosis is characterized by complex changes in systemic hemodynamics. Especially renal dysfunction*

*frequently complicates the clinical course of this disease. Hemodynamic alterations with reduced effective arterial blood volume and peripheral vasodilation are followed by activation of vasoconstrictive hormones and neurohumoral systems. According to the guidelines, acute kidney injury and chronic kidney disease are defined according to the serum creatinine (SCr). However, it is well known that SCr as an important indicator reflecting kidney function still has severe limitations and limited potential in the diagnosis of early kidney impairment. In predicting the outcomes of patients with cirrhosis, the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and MELD-Na have been shown to be superior to the traditional Child-Pugh classification and other systems of risk stratification. Doppler ultrasound measurement of the renal resistive index (RRI) is a useful method to quantify renovascular resistance in cirrhotic patients. On the basis of previous studies intrarenal RI of 0.70 was considered as a threshold value being indicative of increased renal vasoconstriction, and may even disclose progress of the liver disease before changes in laboratory results and cirrhotic patients with elevated RRIs have impaired short and long-term survival. Thus RRI may help identify high-risk patients that require special therapeutic care.*

**Keywords:** *liver cirrhosis, intrarenal hemodynamics, renal resistive index, prognostic scores*

**Резюме**

***Интраренальная гемодинамика в прогностической оценке пациентов с циррозом печени***

*Цирроз печени характеризуется сложными изменениями в системной гемодинамике. Особенно почечная дисфункция часто осложняет клиническое течение этого заболевания. Гемодинамические изменения с уменьшением эффективного объема крови и периферической вазодилатацией сопровождаются активацией сосудосуживающих гормонов и нейрогуморальных систем. Согласно общепринятым принципам, острое повреждение почек и хроническое заболевание почек определяются в зависимости от креатинина сыворотки (КС). Однако хорошо известно, что КС как важный показатель, отражающий функцию почек, по-прежнему имеет серьезные ограничения и ограниченный потенциал в диагностике ранней почечной недостаточности. Показано, что при прогнозировании исходов пациентов с циррозом, Модель для конечной печеночной болезни (MELD) и MELD-Na превосходит традиционную классификацию Child-Pugh и другие системы стратификации риска. Допплеровское ультразвуковое измерение индекса резистентности внутривисцеральных артерий (ИРП) является полезным методом для количественной оценки реноваскулярной резистентности у пациентов с циррозом печени. На основании предыдущих исследований ИРП 0,70*

считалось пороговым значением, указывающим на вазоконстрикцию внутриспочечных артерий, и может даже раскрывать прогресс заболевания печени до изменений в лабораторных результатах, а пациенты с циррозом и повышенными ИРП имели более неблагоприятные краткосрочные и долгосрочные прогнозы, и более неблагоприятную долгосрочную выживаемость. Таким образом, ИРП может помочь выявить пациентов с высоким риском, требующих специального терапевтического ухода.

**Ключевые слова:** цирроз печени, интрааренальная гемодинамика, индекс резистентности внутриспочечных артерий

## Introducere

Ciroza hepatică este frecvent asociată cu insuficiența renală funcțională, în special în stadiile timpurii ale patologiei hepatice. Insuficiența renală este una dintre complicațiile cele mai grave ale cirozei hepatice și unul din factorii prognostici atunci când se ia în considerație transplantul hepatic. Pacienții cu ciroză hepatică și insuficiență renală au un risc mai mare de deces în perioada de așteptare a transplantului și au mortalitate și morbiditate post-transplant crescute, în comparație cu cei fără insuficiență renală [17].

În pofida vasodilatației splanhnice și circulației hiperdinamice, pacienții cu ciroză hepatică manifestă un tonus arterial sporit, rezultând o perfuzie renală precară. Rezistența vasculară redusă, alterările hemodinamice cu volum sangvin arterial efectiv redus și vasodilatația periferică cu activarea mecanismelor compensatorii (sistemul renină–angiotensină aldosteron, endotelina și hormonul antidiuretic), sistemelor neuroumorale (inclusiv activitatea sistemului nervos simpatic) produc vasoconstricție renală [1].

Cele mai comune dereglări funcționale renale la pacienții cu ciroză hepatică sunt capacitatea redusă de excreție a sodiului și a apei și reducerea fluxului sangvin renal și a ratei filtrării glomerulare, cea din urmă fiind secundară vasoconstricției în patul circulator renal. Prin urmare, insuficiența renală este direct corelată cu rata mortalității pacienților cu ciroza hepatică, fiind de o importanță clinică deosebită în monitorizarea minuțioasă a funcției renale pentru estimarea prognosticului și determinarea metodelor terapeutice optime [12].

## Hemodinamica intrarenală în evaluarea insuficienței renale la pacienții cu ciroza hepatică

Parametrii hemodinamicii intrarenale sunt cel mai frecvent utilizați pentru evaluarea

rezistențelor intrarenale, fiind markeri-surogați, derivați prin tehnici duplex Doppler intrarenal. *Indicele de rezistență renal* (IRR) pare a fi cel mai fidel parametru pentru studierea particularităților clinico-hemodinamice și funcționale ale rinichilor în utilizarea metodei Doppler renal, relevând existența anumitor aspecte clinice și patofiziologice, a căror stabilire va contribui la diagnosticarea corectă și timpurie a complicațiilor renale la pacienții cu ciroza hepatică. IRR este definit ca raportul diferenței dintre viteza maximală sistolică și viteza telediastolică la viteza maximală sistolică, obținute prin examenul Doppler duplex intrarenal (arterele segmentare sau interlobare). Valorile normale ale IRR variază în diapazonul 0,47-0,70, cu o diferență între cei doi rinichi mai mică de 8%.

Inițial, IRR a fost propus de către L. Pourcelot pentru definirea rezistenței vasculare în arterele periferice, fiind preconizat să aibă o utilitate înaltă în diagnosticul stenozei de arteră carotidă. Totuși, studiile ulterioare au demonstrat utilitatea evaluării IRR la arterele renale (segmentare), carotide, orbitale și uterine. Actualmente, IRR determinat la arterele segmentare este un marker al leziunilor vasculare și interstițiale pe larg acceptat, corespunzând unui risc cardiovascular total înalt. Reproducibilitatea și repetitivitatea IRR în majoritatea cazurilor sunt suficiente sau chiar foarte bune, dar sunt dependente de operator, experiența și acuratețea acestuia fiind extrem de importante pentru obținerea datelor veridice. În cazul personalului bine pregătit, variabilitatea intraobservațională variază între 2,01% și 5,1%, în timp ce variabilitatea interobservațională variază între 3,61% și 6,2%. Diferențele intraobservațională și interobservațională în diapazonul între 0,02 și 0,04 au fost considerate nesemnificative [3].

În ciroza hepatică, disfuncția imună și/sau dereglările hemodinamice cauzează afectarea renală prin mai multe căi, rezultând uneori chiar într-un sindrom hepatorenal. Deci, evaluarea timpurie a afectării renale în ciroza hepatică este crucială pentru menținerea unei funcții renale favorabile și pentru amânarea progresării bolii.

În ghidul dedicat sindromului hepato-renal (SHR) al Societății Internaționale de Hepatologie și în ghidurile KDIGO pentru managementul insuficienței renale acute și cronice, creatinina serică este recomandată pentru evaluarea funcției renale. Prin urmare, creatinina serică este utilizată de clinicieni pentru evaluarea funcției renale la pacienții cu ciroză hepatică. Cu toate acestea, de cele mai multe ori, afectarea renală

precede modificările creatininei serice în ciroza hepatică, astfel că creatinina serică eșuează în diagnosticul afectării renale în stadiile timpurii la acești pacienți.

Există dovezi certe despre faptul că interacțiunile dintre hemodinamica portală și cea sistemică pot induce vasoconstricția intrarenală și, respectiv, ca urmare – SHR. Principalele mecanisme fiziopatologice țin de creșterea rezistenței arteriale renale, afectându-se în special cortexul renal, ceea ce conduce la hipoperfuzie renală și hipotensiune arterială. Volumul mic al ultrafiltratului este resorbit aproape complet în tubii proximali, pe când aproape o cantitate nulă de sodiu ajunge până la ansa Henle. Ca urmare, intensificarea activității aldosteronului are o aplicare mică în această fază, iar diureticele-standard nu au niciun efect. Datorită activității vasopresinei, urina finală este produsă printr-o natriureză hiperosmolară, iar cantitatea ei variază între oligurică și anurică. În aceste condiții, sistemul de reglare la nivel local prin intermediul prostaglandinelor, care este de o importanță clinică neînsemnată, joacă un rol esențial în menținerea perfuziei renale reziduale. Eliminarea acestui sistem de reglare poate avea consecințe nefaste [14].

Conceptul despre dozarea creatininei serice în cadrul cirozei hepatice este un fals. Vasoconstricția renală poate persista săptămâni sau chiar luni până la înregistrarea unei creșteri evidente a ureei sau creatininei serice. La pacienții cu ciroză hepatică, din cauza sarcopeniei, sinteza redusă de creatinină rezultă în supraestimarea ratei filtrării glomerulare. Prin urmare, definiția actuală a insuficienței renale în ciroză identifică doar pacienții cu o rată a filtrării glomerulare considerabil redusă (<30 ml/min).

Astfel, este foarte prudentă identificarea insuficienței renale în stadiile timpurii prin metode înalt senzitive, pentru a interveni cât mai rapid, la necesitate. Metoda de ultrasonografie duplex Doppler a rinichilor este un instrument neinvaziv pentru evaluarea fluxului sangvin și a rezistenței vasculare arteriale ca parametru pentru vasoconstricție. Un studiu mic a demonstrat că impedanța renovasculară corelează cu tensiunea portală la pacienții cu ciroză hepatică. IRR servește pentru detectarea timpurie a afectării funcției renale la acești pacienți. Rolul vasoconstricției în patogenia patologiei rinichiului cirotic a fost confirmată de corelația dintre IRR crescut și azotemie. De asemenea, o corelație pozitivă a fost descrisă între IRR și activitatea reninei plasmatică, precum și concentrația plasmatică a aldosteronului [10].

Evaluarea parametrilor hemodinamicii intrarenale prin tehnica duplex Doppler este o metodă utilă pentru cuantificarea rezistenței renovasculare la pacienții cu ciroză hepatică. Mai multe studii au cercetat valoarea-prag a IRR pentru stabilirea fenomenului vasoconstricției arteriale renale semnificative, valoarea de 0,70 fiind acceptată de cei mai mulți autori. În studiul realizat de Goyal și coaut. [8] s-a raportat că valorile IRR au fost semnificativ mai înalte la pacienții cu ciroză hepatică neascitici, în comparație cu indivizii sănătoși, și chiar mai înalte la pacienții cu ascită chiar și în lipsa creșterii creatininei serice. IRR crește semnificativ și progresiv la progresarea patologiei de la ciroză hepatică neascitică la ciroză hepatică cu ascită și la sindrom hepato-renal, respectiv. Totuși, modificările longitudinale ale IRR nu au fost urmărite în studiul respectiv. Valori înalte ale IRR au fost determinate la 16% din pacienții cu ciroză hepatică fără ascită și la 60% dintre cei cu ascită.

Într-un mod similar, mai mulți autori au observat valori mai înalte ale IRR la pacienții cu ciroză hepatică asociată cu ascită, în comparație cu ceilalți pacienți cirolici. Gotzberger și coaut. [7] au investigat nivelul IRR la bolnavii cu ciroză hepatică cu sau fără ascită, la cei cu steatoză hepatică și la indivizii sănătoși. IRR era semnificativ mai înalt la pacienții cu ascită, în comparație cu cei neascitici (0.74 versus 0.67,  $p < 0.01$ ), și la cei neascitici comparativ cu subiecții din grupul de control (0.67 vs 0.62,  $p < 0.01$ ). De asemenea, 48% din pacienții cu ciroză hepatică și creatinina în limitele normei au prezentat valori înalte ale IRR. Nu au fost găsite diferențe semnificative între nivelul IRR la pacienții cu steatoză hepatică și la subiecții sănătoși (0.63 vs 0.62). Pacienții au fost urmăriți timp de șase luni după înrolare, observându-se un prognostic nefavorabil la cei cu valori ale IRR  $> 0,70$  [7]. Rezultate similare au fost raportate și în studiile realizate de Cazzaniga și coaut. [4], care au notat valori mai înalte la bolnavii cu ciroză hepatică, în comparație cu subiecții sănătoși. Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele raportate de Ustundag și coaut. [16], Fouad și coaut. [5], Koda și coaut. [9], cu valori semnificativ mai înalte ale IRR la pacienții cu ciroză hepatică ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$  și  $P < 0.01$ , respectiv).

### **Hemodinamica intrarenală și scorurile de prognostic în ciroza hepatică**

În evaluarea prognosticului pacienților cu ciroză, modelul *The Model for End-Stage Liver*

Disease (MELD) și-a demonstrat superioritatea asupra clasificării tradiționale Child-Pugh și a altor scoruri de stratificare a riscului. Mai multe studii au demonstrat că hiponatriemia este un predictor puternic al mortalității timpurii independent de scorul MELD. Astfel, a fost propus un scor de alternativă, care să includă sodiul seric, denumit *MELD-Na*. Acuratețea celui din urmă este ușor superioară față de scorul clasic MELD pentru candidații la transplant. După cum am menționat anterior, creatinina serică (una din componentele scorului MELD) are o acuratețe redusă în diagnosticul disfuncției renale, din cauza producerii reduse de creatinină de către ficat, malnutriției protein-calorice și atrofiei musculare. Deci, este necesară introducerea markerilor noi, fezabili pentru utilizarea în practica cotidiană.

Recent, Gotzberger și coaut. [7] au demonstrat noninferioritatea IRR ca specificitate și sensibilitate față de scorul MELD. De asemenea, o corelație pozitivă între IRR și MELD ( $r = 0.86$ ,  $P < 0.001$ ) și MELD-Na ( $r = 0.769$ ,  $P < 0.001$ ) a fost observată în studiul realizat de Abdel-bary și coaut.: pacienții cu IRR înalt prezentau scoruri MELD, MELD-Na și creatinină mai înalte față de cei cu IRR normal. Aceste date sunt în concordanță cu cele prezentate de Umbro și coaut. [15].

O altă constatare realizată de Abdel-bary și coaut. [10] și de alți crecetători [18] a fost corelația dintre IRR și clasificarea Child-Pugh. Mai mult decât atât, pacienții cu clasa Child C prezentau cele mai înalte valori ale IRR, urmate de Child B și, în fine, de cei cu clasa Child A. Aceste date sunt concordante cu un număr impunător de alte studii, care au dezvăluit că pacienții din clasa Child C au cele mai înalte valori ale IRR, în comparație cu celelate clase: Yan și coaut. ( $P < 0.01$ ) [18]; Al-Karemy și coaut. ( $P < 0.01$ ) [2] și Sacerdoti și coaut. [13].

### Concluzii

Astfel, putem conchide că IRR este un test funcțional eficient, neinvaziv, economic, ce oferă informații utile pentru managementul și prognosticul pacienților cu ciroză hepatică. Conform rezultatelor multiplelor studii, valorile crescute ale IRR pot dezvălui progresarea patologiei hepatice chiar înaintea modificărilor datelor de laborator, iar pacienții cu ciroză hepatică și valori crescute ale IRR au un prognostic redus de supraviețuire, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. Așadar, IRR ar putea fi util în identificarea pacienților care necesită asistență terapeutică specială.

IRR ar trebui să fie evaluat inițial pentru fiecare pacient cu ciroză hepatică, și apoi urmărit la fiecare vizită de rutină la intervale de 6-12 luni, pacienții cu IRR peste valoarea prag fiind urmăriti la intervale mai scurte. Cu toate acestea, sunt necesare studii populaționale mari pentru evaluarea ratei supraviețuirii pe termen scurt și pe termen lung, pentru confirmarea importanței IRR în evaluarea severității patologiei și a prognosticului pacienților cu ciroză hepatică [11].

### Bibliografie

1. Abdel-bary A. et al. *Value of renal resistive index in hepatitis C virus related liver cirrhosis and its response to midodrine*. In: The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, no. 45, December 2014, p. 1079-1087.
2. Al-Karemy E.A., Sobh M.A., Muhammad A.M. et al. *Renal dysfunction in liver cirrhosis: renal duplex Doppler US vs. scintigraphy for early identification*. In: Clin. Radiol., 2015; nr. 53(1), p. 44-48.
3. Cabac-Pogorevici I., Revenco V. *The renal artery resistive index as an integral marker of target organ damage in hypertensive patients*. În: Curierul medical, vol. 57, nr. 4, august 2014, p. 75-79.
4. Cazzaniga M., Salerno F., Visentin S. et al. *Increased flow-mediated vasodilation in cirrhotic patients with ascites: relationship with renal resistive index*. In: Liver Int., 2008; nr. 28(10), p. 1396-1401.
5. Fouad Y.M., Mokarrab H., Elgebaly A.F. et al. *Renal duplex Doppler ultrasound in patients with HCV related liver cirrhosis*. In: Trop. Gastroenterol., 2009; nr. 30(4), p. 213-218.
6. Ghosh J. *Intrarenal resistance index (RI) as a predictor of early renal impairment in patients with liver cirrhosis*. In: Tropical Gastroenterology, 2014, no. 34, p. 235-239.
7. Götzberger M. et al. *Intrarenal Resistance Index as a Prognostic Parameter in Patients with Liver Cirrhosis Compared with Other Hepatic Scoring Systems*. In: Digestion, 2012; no. 86, p. 349-354.
8. Goyal S. et al. *Intrarenal resistance index (RI) as a predictor of early renal impairment in patients with liver cirrhosis*. In: Tropical Gastroenterology, 2013, no. 29, p. 235-239.
9. Koda M., Murawaki Y., Kawasaki H. *Renovascular resistance assessed by color Doppler ultrasonography in patients with chronic liver diseases*. In: J. Gastroenterol. Hepatol., 2000; nr. 15(12), p. 1424-1429.
10. Modi R. et al. *Outcomes of liver transplantation in patients with hepatorenal syndrome*. In: World J. Hepatol., 2016, Aug. 28; nr. 8(24), p. 999-1011.
11. Mohsin Dr. et al. *The renal resistive index is a non-invasive indicator of hepatorenal syndrome in cirrhotics*. In: Journal of Advanced Clinical and Research Insights, 2016, no. 3, p. 23-27.
12. Popov D., R. Krasteva, R. Ivanova, et al. *Doppler Parameters of Hepatic and Renal Hemodynamics in Patients with Liver Cirrhosis*. In: International Journal of Nephrology, vol. 2012, p. 9. doi:10.1155/2012/961654

13. Sacerdoti D. et al. *Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography*. In: *Hepatology*, 1993; nr. 17(2), p. 219–224.
14. Tcaciuc E. *Hemodinamica centrală, pulmonară, hepatică și renală la pacienții cu ciroză hepatică*. Teză de doctor habilitat în științe medicale, 2017.
15. Umbro I., Tinti F., Fiacco F. et al. *Resistive index and MELD-Na: nephrologic monitoring in cirrhotic patients awaiting liver transplantation*. In: *Transplant Proc.*, 2013; nr. 45(7), p. 2676–2679.
16. Ustundag Y., Hekimoglu K., Ilikhan S. et al. *Serum glucagon and cystatin C levels with renal doppler sonography findings in non-azotemic liver cirrhosis cases*. In: *Hepatogastroenterology*, 2011; nr. 58(107–108), p. 926–931.
17. Wang Dong et al. *Role of Cystatin C and Glomerular Filtration Rate in Diagnosis of Kidney Impairment in Hepatic Cirrhosis Patients*. In: *Medicine*, 96.20, 2017: e6949.
18. Yan Y., Zhang B.L. *Clinical study of renal blood flow and endothelin in cirrhotic patients*. In: *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2004; nr. 12(5), p. 278–280.

**Irina Cabac-Pogorevici,**

asistent universitar, doctorandă,  
Disciplina Cardiologie,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
mob. 069154544,  
e-mail: irinutzai@yahoo.com

CZU: 615.273.53:616.36  
METABOLIZAREA HEPATICĂ  
A CLOPIDOGRELULUI

**Marta DOGOT,**

Departamentul Medicina Internă,  
Disciplina Sinteze clinice,  
USMF Nicolae Testemițanu;  
Spitalul Clinic Municipal Sfânta Treime

**Summary**

**Hepatic metabolism of clopidogrel**

*The purpose of the paper was to investigate the pathways of hepatic metabolism of clopidogrel by cytochrome P450 enzymes, depending on the genes encoding polymorphism. The bibliographic sources from 2001-2016 were explored in the databases: PubMed, Google Scholar, Cochrane. It was concluded that clopidogrel is biotransformed by the hepatic cytochrome P450 enzymes in its active metabolite. The pathway of biotransformation of clopidogrel into the active metabolite undergoes two oxidation steps, involving several enzymes of cytochrome P450, predominantly CYP3A4 and CYP2C19, which play a leading role in this process. Genes encoding cytochrome P450 enzymes may have different polymorphisms, producing enzymes with*

*varying biotransformation activity of clopidogrel in the active metabolite.*

**Keywords:** clopidogrel, biotransformation, metabolite

**Резюме**

**Печеночный метаболизм клопидогреля**

*Целью данной работы было исследование печеночного метаболизма клопидогреля ферментами цитохрома P450 в зависимости от полиморфизма кодирующих их генов. Библиографические источники с 2001 по 2016 годы были изучены в базах данных: PubMed, Google Scholar, Cochrane. Был сделан вывод о том, что клопидогрель биотрансформируется ферментами печеночного цитохрома P450 в его активном метаболите. Путь биотрансформации клопидогреля в активный метаболит претерпевает две стадии окисления с участием нескольких ферментов цитохрома P450, преимущественно CYP3A4 и CYP2C19, которые играют ведущую роль в этом процессе. Гены, кодирующие ферменты цитохрома P450, могут иметь разные полиморфизмы, производя ферменты с различной биотрансформационной активностью клопидогреля в активном метаболите.*

**Ключевые слова:** клопидогрель, биотрансформация, метаболит

**Introducere**

*Clopidogrelul este un antiplachetar din grupa tienopiridinelor, care în ficat se transformă în substanță activă, ce inhibă în mod ireversibil fixarea adenoindifosfatului (ADP) pe receptorii plachetelor sangvine și face imposibilă agregarea plachetară [4, 18]. Este cunoscută utilizarea acestui preparat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu risc cardiovascular înalt în tratamentul sindroamelor coronariene acute [6, 13].*

*Terapia dublă antiplachetară (aspirina și clopidogrel) reduce numărul pacienților care prezintă rezultate cardiovasculare adverse cu 20% față de aspirină în monoterapie. Cu toate acestea, aproximativ 10% dintre pacienți prezintă evenimente aterotrombotice suplimentare, chiar și în timpul tratamentului cu antiplachetare dublă. Variabilitatea răspunsului individual, inclusiv „rezistența”, a fost atribuită apariției acestor evenimente [1].*

*Scopul lucrării a fost analiza literaturii privind metabolizarea hepatică a clopidogrelului de către enzimele citocromului P450 în funcție de polimorfismul genelor care le codifică.*

**Materiale și metode**

*Studierea surselor bibliografice a avut loc în anii 2001-2016, în bazele de date: PubMed, Google Scholar, Cochrane.*