

REZISTENȚA LA CLOPIDOGREL - CAUZE, MECANISME, MANAGEMENT

Anastasia Caracaș¹, Ina Guțu¹, Eugenia Vasilache^{1,2}, Svetlana Latus¹

Conducător științific: Nicolae Bacinschi¹

¹Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”.

Introducere. Terapia antiagregantă, prin utilizarea unei game variate de preparate antiagregante, constituie o opțiune de bază în tratamentul patologiilor cardiovasculare. Clopidogrelul, un blocant ireversibil al receptorilor P2Y₁₂, s-a dovedit eficient și inofensiv. Cu toate acestea, există o variabilitate în răspunsul la tratamentul cu clopidogrel, inclusiv cazuri de rezistență la preparat. **Scopul lucrării.** Elucidarea cauzelor și mecanismelor rezistenței la clopidogrel pentru a evita evenimentele cardiovasculare adverse și a recomanda un management optim. **Materiale și metode.** S-au selectat și analizat publicații din ultimii 5 ani din revistele de specialitate utilizând bazele de date PubMed, Hinari. **Rezultate.** Cauzele rezistenței la clopidogrel pot fi genetice și non-genetice. Cauzele genetice sunt determinate de polimorfismul genelor responsabile de: absorbție (P-glicoproteina, ABCB1); metabolism (genele citocromului P-450-CYP2C19, CYP 3A4/5, CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6); acțiunea farmacodinamică (receptorului P2Y₁₂). Cauzele non-genomice sunt determinate de: factorii demografici (vârstă, sex, rasă, fumat, masa corporală); maladiile concomitente (diabet zaharat, ateroscleroză, inflamație, afecțiuni renale, obezitate etc.); interacțiuni medicamentoase (statine, blocantele canalelor de calciu, inhibitorii pompei protonice, ketoconazol etc.); complianța pacientului. Mecanismele rezistenței la clopidogrel implică dereglarea absorbției și distribuției, diminuarea formării metabolitului activ prin influențarea enzimelor CYP2C19, CYP3A4/5, modificarea reactivității și maturității trombocitelor. **Concluzii.** Pentru un management optim al terapiei antiagregante cu clopidogrel se recomandă: majorarea dozei preparatului; asocierea cu alte antiagregante; substituirea cu antagoniștii noi ai receptorilor P2Y₁₂; evitarea utilizării medicamentelor ce influențează absorbția și metabolismul clopidogrelului. **Cuvinte-cheie:** polimorfism genetic, rezistență la clopidogrel, antiagregante.

CLOPIDOGREL RESISTANCE - CAUSES, MECHANISMS, MANAGEMENT

Anastasia Caracaș¹, Ina Guțu¹, Eugenia Vasilache^{1,2}, Svetlana Latus¹

Scientific adviser: Nicolae Bacinschi¹

¹Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Nicolae Testemițanu University,

²Gheorghe Paladi Municipal Clinical Hospital.

Background. Antiplatelet therapy using a wide range of antiplatelet drugs is a basic option in the treatment of cardiovascular diseases. Clopidogrel, an irreversible P2Y₁₂ receptor antagonist, has shown to be effective and safe. However, there is variability in response to clopidogrel treatment, including cases of drug resistance. **Objective of the study.** Elucidation of the causes and mechanisms of clopidogrel resistance in order to avoid adverse cardiovascular events and to provide optimal management. **Material and methods.** Specialized journal publications from the past 5 years were selected and analyzed using the PubMed and Hinari databases. **Results.** The causes of clopidogrel resistance can be genetic and non-genetic. Genetic factors are determined by the polymorphism of the genes responsible for: absorption (P-glycoprotein, ABCB1); metabolism (cytochrome P-450-CYP2C19, CYP 3A4/5, CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6 genes); pharmacodynamic action (P2Y₁₂ receptor). Non-genomic factors are determined by: demographic factors (age, sex, race, smoking, body mass); concomitant diseases (diabetes, atherosclerosis, inflammation, kidney disease, obesity, etc.); drug interactions (statins, calcium channel blockers, proton pump inhibitors, ketoconazole, etc.); patient compliance. Mechanisms of resistance to clopidogrel involve dysregulation of absorption and distribution, reduced formation of the active metabolite by influencing CYP2C19, CYP3A4/5 enzymes, and alterations in platelet life span and reactivity. **Conclusion.** For an optimal management of antiplatelet therapy with clopidogrel, it is recommended to: increase the dose of the drug; associate with other antiplatelet agents; replace with new P2Y₁₂ receptor antagonists; avoid the use of drugs that influence the absorption and metabolism of clopidogrel. **Keywords:** genetic polymorphism, resistance to clopidogrel, antiplatelet agents.