

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

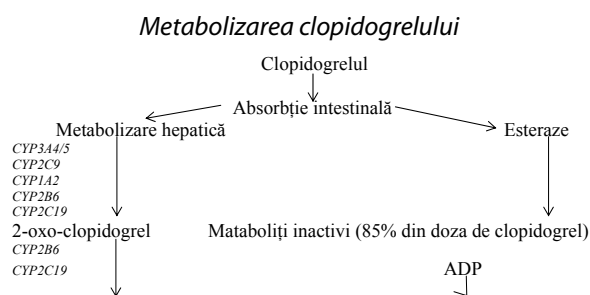
*Studierea surselor bibliografice a avut loc în anii 2001-2016, în bazele de date: PubMed, Google Scholar, Cochrane.*

## Rezultate obținute

Clopidogrelul nu afectează agregarea plachetară indusă de adenzinul difosfat (ADP) când sunt adăugate *in vitro* până la 500  $\mu$ M, ceea ce sugerează că transformarea lui hepatică *in vivo* într-un metabolit sau metaboliți activi este necesară pentru exercitarea efectelor antiplachetare [2].

A fost descris un metabolit activ, cu durată scurtă de viață, al clopidogrelului, care induce alterări ireversibile ale receptorului plachetar ADP-P2Y12 [4, 6].

Acest preparat este metabolizat prin două căi metabolice principale: una mediată de către esteraze și care conduce la hidroliză în derivatul carboxilic inactiv (85% dintre metaboliții circulanți) și cealaltă mediată de enzimele citocromului P450 [15]. Transformarea clopidogrelului în metabolitul său activ urmează două etape oxidative. Prima etapă oxidativă implică inserarea unui atom de oxigen în clopidogrel, pentru a se obține 2-oxo-clopidogrelul – un metabolit de tiolactonă (*vezi figura*). A doua etapă de oxidare implică bioactivarea suplimentară a metabolitului de tiolactonă, pentru a produce metabolitul activ, ce se leagă ireversibil la receptorul plachetar P2Y12 [4, 15].



Metaboliti activi (15% din doza de clopidogrel) → receptorul P2Y12

Notă: CYP – citocromul P450; ADP – adenzindifosfat, P2Y2 – receptor plachetar.

În etapele de biotransformare sunt implicate mai multe enzime ale citocromului P450 (CYP450): CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 și CYP3A4/5 [7, 15]. CYP3A4 și CYP3A5 sunt enzimele responsabile de oxidarea inelului tiofenic al clopidogrelului la 2-oxoclopidogrel, care este în continuare oxidată, ducând la deschiderea tiofenului și formarea atât a carboxilului, cât și a tiolului [10]. CYP2C19 este implicat în formarea atât a metabolitului activ, cât și a produsului intermediar 2-oxo-clopidogrel (*vezi figura*). După formarea de metabolit tiolic activ, prin biotransformare hepatică, acesta formează o punte disulfidică, ce se leagă rapid și ireversibil de receptorii plachetari, inhibând astfel agregarea plachetară.

Este cunoscut faptul că enzima hepatică CYP2C19 contribuie la metabolismul multor medicamente relevante din punct de vedere clinic, cum ar fi antidepressantele, benzodiazepinele, mefenitoina, unii inhibitori ai pompei de protoni și clopidogrel [2].

Asocierea inhibitorilor pompei de protoni la tratamentul cu clopidogrel a dovedit o reducere a complicațiilor gastrointestinale, însă există suspiciuni că, mai ales omeprazolul, dar și alți inhibitori ai pompei de protoni, determină o reducere a acțiunii antiagregante a clopidogrelului. Clopidogrelul este un prodrug care necesită activare hepatică enzimatică de către CYP2C19, pe când omeprazolul este un inhibitor potent al acestei enzime [8].

Este cunoscut faptul că și enzima CYP3A4 joacă un mare rol în metabolizarea clopidogrelului, și anume CYP3A4 și CYP3A5 sunt enzimele responsabile pentru oxidarea inelului tiofenic al clopidogrelului la 2-oxo-clopidogrel [12].

În studii s-a demonstrat că la administrarea concomitentă a clopidogrelului cu atorvastatina, aceasta fiind un inhibitor al CYP3A4, inhibă metabolismul clopidogrelului. La administrarea concomitentă a clopidogrelului cu rifampicina, care este un inductor al CYP3A4, crește eficacitatea clopidogrelului [9].

Enzimele necesare în biotransformarea hepatică a clopidogrelului pot fi produse de polimorfismele genelor care le codifică, astfel aceste enzime având activitate variată (activitate normală, scăzută, absentă sau crescută). Au fost identificate polimorfisme specifice ale genei care codifică CYP2C19 variată (*vezi tabelul*), ce induc alterări ale activității enzimatice [4, 11].

### Polimorfismele genei CYP2C19 și efectul asupra activității enzimatice

Alela CYP2C19	Modificarea nucleotidică	Efectul asupra activității enzimatice
*1	Alela de tip „sălbatic”	Activitate normală
*2	c.681G->A	Activitate absentă
*3	c.636G->A	Activitate absentă
*4	c.1A->G	Activitate absentă
*6	c.395G->A	Activitate absentă
*7	IVS5+2T->A	Activitate absentă
*8	c.358T->C	Activitate foarte redusă (70-90%)
*17	c.-806C->T	Activitate crescută

Notă: CYP2C19\*1 – alelă cu activitate normală; CYP2C19\*1 – alelă cu activitate absentă etc.; c.681G->A – modificări ce au loc la nivel de nucleotid.

Toate polimorfismele identificate sunt autozomal recesive, astfel că numai indivizii homozigoți sau heterozigoți sunt „metabolizatori lenți”. Persoanele heterozigote, cu o alelă normală și una polimorfică, reprezintă un fenotip metabolic intermediar, între „metabolizator extensiv” și „metabolizator lent” [11].

Alelele care determină pierderea sau reducerea severă a activității enzimice (\*2, \*3, \*4, \*6, \*7, \*8) sunt asociate cu o inhibiție plachetară mai redusă, cu un risc crescut de complicații cardiovasculare, cum ar fi infarctul miocardic, tromboza de stent, accidente vasculare cerebrale, în comparație cu persoanele homozigote pentru fenotipul „sălbatic” (\*1/\*1). Totodată, persoanele purtătoare ale alelei \*17 sunt considerate „metabolizatori rapizi” și prezintă un risc crescut de sângerări în cursul administrării clopidogrelului [3, 5, 14, 15].

### Concluzii

1. Clopidogrelul este supus biotransformării de către enzimele citocromului P450 hepatic în metabolitul său activ.

2. Calea de biotransformare a clopidogrelului în metabolit activ parcurge două etape de oxidare, cu implicarea mai multor enzime ale citocromului P450; enzimele CYP3A4 și CYP2C19 au rolul principal în acest proces.

3. Genele codificatoare de enzime CYP3A4 și CYP2C19 ale citocromului P450 pot avea diferite polimorfisme, producând enzime cu activitate variată de biotransformare a clopidogrelului în metabolit activ.

### Bibliografie

1. Angiolillo D. *Variability in Responsiveness to Oral Antiplatelet Therapy*. In: *The American Journal of Cardiology*, 2009, vol. 103, suppl. 3, p. 27-34.
2. Clarke T., Waskell L. *The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin*. In: *Drug metabolism and disposition*, 2003, vol. 31, no. 01, suppl. 31, p. 53-59.
3. Collet J-P., Hulot J-S., Pena A. et al. *Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study*. In: *The Lancet*, 2009, vol. 373, issue 9660, p. 309-317.
4. Fontana P., Hulot J-S., Moerlose P., Gaussem P. *Influence of CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms on clopidogrel responsiveness in healthy subjects*. In: *J. Thromb. Haemost.*, 2007, vol. 5, p. 215.
5. Geisler T., Schaeffeler E., Dippon J. et al. *CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation*. In: *Pharmacogenomics*, 2008, vol. 9, no. 9, p. 1251.
6. Ghidul ESC de management al sindroamelor coronariene acute la pacienții care se prezintă fără supradenivelare de segment ST. În: *Revista română de cardiologie*, 2011, vol. 21, no. 4, p. 347-398.
7. Hagihara K., Kazui M. et al. *A Possible Mechanism for the Differences in Efficiency and Variability of Active Metabolite Formation from Thienopyridine Antiplatelet Agents, Prasugrel and Clopidogrel*. In: *Drug Metabolism and Disposition*, 2009, vol. 37, no. 11, suppl. 37, p. 2145-2152.
8. Hagiu C., Hagiu R. *Riscul hemoragic gastrointestinal în sindroamele coronariene acute*. În: *Clujul Medical*, 2010, vol. 83, no. 1, p. 24-30.
9. Lau W., Gurbel P A., Watkins P. et al. *Contribution of Hepatic Cytochrome P450 3A4 Metabolic Activity to the Phenomenon of Clopidogrel Resistance*. In: *Circulation*, 2004, vol. 109, p. 166-171.
10. Matcovschi C., Safta V. În: *Ghid farmacoterapeutic*, 2010, p. 376.
11. Mega J., Simon T., Collet J-P. et al. *Reduced-Function CYP2C19 Genotype and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Patients Treated With Clopidogrel Predominantly for PCI*. In: *JAMA*, 2010, vol. 304, no. 16, p. 1821-1830.
12. Nguyen T. A., Diodati J., Pharand C. et al. *Resistance to Clopidogrel: A Review of the Evidence*. In: *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, vol. 45, no. 8, p. 1157-1164.
13. Patrono C., Bachmann F. ș.a. *Document de consens al experților privind utilizarea agenților antiplachetari*. În: *Eur. Heart Journal*, 2004, vol. 25, p. 166-181.
14. Shuldiner A., O'Connell J., Bliden K. et al. *Association of Cytochrome P450 2C19 Genotype With the Antiplatelet Effect and Clinical Efficacy of Clopidogrel Therapy*. In: *JAMA*, 2009, vol. 302, no. 8, p. 849-858.
15. Varenhorst Ch., James S., Erlinge D. et al. *Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamics responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease*. In: *European Heart Journal*, 2009, no. 30, p. 1744-1752.

**Marta Dogot**, studentă-doctorandă,  
Catedra Sinteze Clinice,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
Chișinău, str. Aleco Russo 11,  
tel. mob.: 069805430,  
e-mail: mdogot@inbox.ru