

# Ο πολυμορφισμός του κυτοχρώματος P450 CYP2C19 και η αντίσταση στη κλοπιδογρέλη

Χρήστος Σίμογλου

Χειρουργική Κλινική Καρδιάς-Θώρακα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Έβρου

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σκοπός της παρούσης μελέτης είναι να διερευνήσουμε το ρόλο του πολυμορφισμού CYP2C19 στην επίπτωση των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς υπό αγωγή με κλοπιδογρέλη και η ανίχνευση πιθανών προγνωστικών παραγόντων οι οποίοι προγνωστική παράγοντες της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη δεν έχουν σαφώς διευκρινιστεί.



**Λέξεις ευρετηρίου:** κλοπιδογρέλη, CYP2C19, αορτο-στεφανιαία παράκαμψη, στεφανιαία νόσος



Παραπομπή

Χ. Σίμογλου. Ο πολυμορφισμός του κυτοχρώματος P450 CYP2C19 και η αντίσταση στη κλοπιδογρέλη. *Επιστημονικά Χρονικά* 2017; 22(1): 54-63

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρά το καθαρό κλινικό όφελος που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση κλοπιδογρέλης σε καρδιαγγειακούς ασθενείς, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών εξακολουθεί να παρουσιάζει καρδιαγγειακά συμβαματα με τη θρόμβωση του stent ή των μοσχευμάτων μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη (by-pass) και το οποίο αποτελεί το πιο καταστροφικό ενδεχόμενο. Αυτό εν μέρει αποδίδεται στο γεγονός ότι σε μερικούς ασθενείς η επαγόμενη από την κλοπιδογρέλη αντιαιμοπεταλιακή δράση μπορεί να είναι ελαττωμένη.

Πράγματι, αυτοί οι ασθενείς, παρά την θεραπεία με κλοπιδογρέλη, παρουσιάζουν αυξημένη αιμοπεταλιακή αντιδραστικότητα (platelet reactivity-PR). Έχει δειχθεί σε πολλές μελέτες ότι η αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης διαφέρει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή και η ανταπόκριση των ασθενών στο φάρμακο έχει χαρακτηριστικά κωδωνοειδούς καμπύλης. Έτσι, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών μπορεί να παρουσιάζει φτωχή ή και καθόλου ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη. Οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίστηκαν ως ασθενείς με (αντίσταση) στην κλοπιδογρέλη.

Διάφοροι πολυμορφισμοί γονιδίων που κωδικοποιούν τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 έχουν ενοχοποιηθεί για την φαρμακευτική αποτυχία με τη κλοπιδογρέλη.

Το κυτόχρωμα P450 (CYP450) είναι ένας τύπος ενζύμων που συμμετέχουν στον οξειδωτικό μεταβολισμό των φαρμάκων in vivo και μπορεί να αλλάξει την φαρμακοκινητική και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων.

Το κυτόχρωμα P450 βρίσκεται σε όλους σχεδόν τους ιστούς αλλά σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στις μιτοχονδριακές μεμβράνες ή στο ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων του ήπατος.

Τα ένζυμα του CYP450 που ανήκουν στην υπεροικογένεια των πρωτεϊνών που περιέχουν μια αίμη συνπαράγοντα και ως εκ τούτου είναι αιμοπρωτείνες. Όταν ο σίδηρος της αίμης είναι  $Fe^{+2}$  τότε το κυτόχρωμα P450 μπορεί να συνδέεται με το CO και να σχηματίζει ένα σύμπλοκο, το οποίο απορροφάει στα 450nm.

Το κυτόχρωμα P450 παίζει σημαντικό ρόλο στην ένταση και στη διάρκεια δράσης των φαρμάκων.

Το σημαντικότερο πρόβλημα στην φαρμακευτική αγωγή με τη κλοπιδογρέλη είναι το φαινόμενο της αντίστασης.

## ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ

**Αντίσταση στη κλοπιδογρέλη** ορίζεται η αδυναμία του φαρμάκου να προκαλέσει την αναμενόμενη αναστολή της

δραστηριότητας των αιμοπεταλίων. Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον ως προς την αντίσταση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έχει επικεντρωθεί τα τελευταία χρόνια στην κλοπιδογρέλη [1]. Η αυξημένη αιμοπεταλιακή αντιδραστικότητα στην κλοπιδογρέλη όπως αυτή διαπιστώνεται χρησιμοποιώντας διάφορες εργαστηριακές μεθόδους, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο για ένα νέο θρομβωτικό επεισόδιο συμπεραλαμβανομένης και της θρόμβωσης του stent. Στα **αίτια της αντίστασης** στην κλοπιδογρέλη συμπεριλαμβάνονται η κακή συμμόρφωση του ασθενούς ως προς τη λήψη του φαρμάκου, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η προχωρημένη ηλικία, η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων, όπως οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (Proton Pump Inhibitors, PPIs), καθώς και γενετικοί παράγοντες [2]. Μεταξύ των γενετικών παραγόντων, οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί του CYP2C19 και του ABCB1 επηρεάζουν σημαντικά τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της κλοπιδογρέλης. Ασθενείς με τον πολυμορφισμό CYP2C19 ή τον ABCB1 C3435T έχουν χαμηλότερα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης στο πλάσμα, μικρότερη αναστολή των αιμοπεταλίων και συνεπώς μεγαλύτερο κίνδυνο ενός νέου θρομβωτικού επεισοδίου μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο (Acute Coronary Syndrome-ACS) ή μια διαδερμική παρέμβαση των στεφανιαίων (Percutaneous Coronary Intervention-PCI) [3].

Αντίθετα, ασθενείς που εμφανίζουν τον πολυμορφισμό CYP2C19 έχουν αυξημένα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης, αυξημένη αναστολή του

P2Y12 και αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο [4-6]. Προοπτικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν κλοπιδογρέλη μετά από PCI έδειξαν ότι οι ασθενείς που έχουν μη λειτουργικά αλληλία των παραπάνω γονιδίων εμφανίζουν στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά τη διάρκεια 12 μηνών παρακολούθησης μετά από PCI, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έχουν λειτουργικά αλληλία των παραπάνω γονιδίων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης 9 μελετών που συμπεριέλαβε 9.685 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, το 26,3% και το 2,2% των ασθενών είχαν ένα ή δύο, αντίστοιχα, CYP2C19 αλληλία και εμφάνισαν ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) ή καρδιαγγειακής αιτιολογίας θάνατο, επίσης εμφάνισαν και τετραπλασιασμό της συγγότητας θρόμβωσης στο stent. Αντίθετα, πρόσφατα αποτελέσματα γονοτυπικής ανάλυσης σε υποπληθυσμό της μελέτης CHARISMA έδειξαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών του CYP2C19 και ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου (Coronary Artery Disease- CAD) ή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για CAD. Επιπρόσθετα, φαρμακογενετική ανάλυση δύο τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών δεν επιβεβαίωσε τη συσχέτιση μεταξύ των CYP2C19 αλληλιών και του κινδύνου μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων. Τέλος πρόσφατες μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι δεν υπάρχει ουσιαστική και σταθερή επίδραση των πολυμορφισμών του CYP2C1 στην κλινική αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης. Συνεπώς, ο πιθανός ρόλος των πολυμορφισμών του CYP2C19 στην κλινική αποτελεσματικότητα της

κλοπιδογρέλης χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση [7,8].

Οι μηχανισμοί που συμβάλουν στην θεραπευτική αποτυχία με την κλοπιδογρέλη είναι πολλοί. Διάφοροι πολυμορφισμοί γονιδίων που κωδικοποιούν για τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 έχουν ενοχοποιηθεί για την φαρμακευτική αποτυχία με τη κλοπιδογρέλη.

### **ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ**

Οι βιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους η κλοπιδογρέλη αποτυγχάνει να ασκήσει πλήρως την αντιαιμοπεταλιακή της δράση με αποτέλεσμα την εμφάνιση της αντίστασης ή υψηλής υπολειπόμενης αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων (HTPR) έχουν μελετηθεί εκτενώς την τελευταία δεκαετία. Έχοντας κατά νου τα στάδια που χρειάζονται για το σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης ο οποίος είναι τελικά υπεύθυνος για τη μη αναστρέψιμη αναστολή του υποδοχέα P2Y12 στα αιμοπετάλια μέσω σύνδεσης με δισουλφυδικούς δεσμούς, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι το φάρμακο είναι ευαίσθητο σε έναν αριθμό παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την αντιαιμοπεταλιακή του δράση και να οδηγήσει έτσι στην εμφάνιση υψηλής υπολειπόμενης αιμοπεταλιακής αντιδραστικότητας. Έτσι, παρεμβάσεις στην βιοενεργοποίηση της κλοπιδογρέλης είναι δυνατό να συμβούν σε διάφορα στάδια του μεταβολισμού της, όπως α) στην εντερική απορρόφηση, η οποία μπορεί να επηρεάζεται από πολυμορφισμό του γονιδίου ABCB1, β)

στην ενεργοποίηση από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 και γ) κατά την αναστολή του P2Y<sub>12</sub> από τον ενεργό μεταβολιτή. Το φαινόμενο της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη, δηλαδή η υψηλή υπολειπόμενη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων κατά τη θεραπεία με κλοπιδογρέλη (HTPR), που πρωτοπεριγράφηκε 6 χρόνια μετά την έγκριση του φαρμάκου από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) το 1997, αποτελεί σήμερα ένα καθιερωμένο χαρακτηριστικό του φαρμάκου [9].

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων που θεωρούνται υπεύθυνο για την εμφάνιση HTPR οι οποίοι μπορούν να ταξινομηθούν σε γενετικούς και μη γενετικούς.

### **Γενετικοί παράγοντες υπεύθυνοι για HTPR**

Οι γενετικοί πολυμορφισμοί αποτελούν έναν από τους μηχανισμούς αντίστασης που έχει μελετηθεί εκτενώς. Έχει ήδη αναφερθεί ότι η κλοπιδογρέλη είναι προφάρμακο του οποίου ο ενεργός μεταβολίτης σχηματίζεται στο ήπαρ σε δύο στάδια με τη συμμετοχή ενζύμων της οικογένειας του κυτοχρώματος P450 (CYP) [10].

Το ισόενζυμο CYP2C19 φαίνεται να συμμετάσχει και στα δύο μεταβολικά στάδια του σχηματισμού του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης στο ήπαρ και πολλές μελέτες και μεταanalύσεις έχουν αποδείξει ότι η παρουσία του CYP2C19 αλληλίου χαμηλής λειτουργικότητας (loss-of-function allelic variant) σχετίζεται με εξασθενημένη απάντηση του ασθενούς στην κλοπιδογρέλη

(HTPR) και υψηλότερο κίνδυνο για ισχαιμικά συμβάματα, μεταξύ των οποίων η καταστροφική θρόμβωση του stent σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί PCI.

Τα αποτελέσματα πρόσφατα δημοσιευμένης μετανάλυσης με πληροφορίες από περισσότερους από 9.000 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI επιβεβαίωσαν ξεκάθαρα το σημαντικό ρόλο τόσο της ομόζυγης όσο και της ετερόζυγης φορείας του CYP2C19 αλληλίου στην παρούσα κλινικών συμβαμάτων, ιδιαίτερα στην περίπτωση ασθενών που έχουν αντιμετωπιστεί με αγγειοπλαστική και εμφύτευση stent.

Από την άλλη πλευρά, ένας πολυμορφισμός του γονιδίου CYP2C19 συγκεκριμένα το CYP2C19 σχετίζεται με αυξημένη λειτουργικότητα του ενζύμου με αποτέλεσμα ελάττωση της επαγόμενης από το ADP συσσώρευσης αιμοπεταλίων και σημαντικά υψηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο [11].

### **Μη γενετικοί παράγοντες υπεύθυνοι για HTPR**

Πριν θεωρήσουμε ότι ένας παρουσιάζει αντίσταση στην κλοπιδογρέλη θα πρέπει πάντα να διερευνούμε την πιθανότητα μη συμμόρφωσης στην θεραπεία.

Πέρα από τη μη συμμόρφωση, πολλαπλοί κλινικοί παράγοντες και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων φαίνεται να συμμετέχουν στην εμφάνιση HTPR, αρκετοί από τους οποίους φαίνεται να επιβεβαιώνονται επαναλαμβανόμενα σε διάφορες μελέτες, ενώ για άλλους υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έτσι, ο

αυξημένος δείκτης μάζας σώματος, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παρουσία οξέος στεφανιαίου συνδρόμου φαίνεται σταθερά να συσχετίζονται με εμφάνιση ΗΤΡΡ. Επίσης η μεγάλη ηλικία ή η νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και το θήλυ φύλο μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων παρά τη θεραπεία με κλοπιδογρέλη [12].

Σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου που επιπλέκεται με καρδιογενές shock, η κλοπιδογρέλη παρουσιάζει μικρή ή και καθόλου αντιαιμοπεταλιακή δράση πιθανώς λόγω ελαττωμένης εντερικής απορρόφησης του προφαρμάκου και μειωμένη βιοενεργοποίηση του.

Επίσης η ΗΤΡΡ έχει σχετιστεί με την παρουσία συστηματικής φλεγμονής και ελαττωμένου κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Η συγχορήγηση διαφόρων φαρμάκων επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης. Έτσι μερικοί αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs) αλληλεπιδρούν σε άλλοτε άλλο βαθμό με το σύστημα του P450, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται ο μεταβολισμός της κλοπιδογρέλης. Παρά το γεγονός ότι αυτή η αλληλεπίδραση έχει αποδειχθεί σε επίπεδο μέτρησης της αιμοπεταλιακής δραστηριότητας, η κλινική σημασία της δεν έχει καθαρά αποδειχθεί, καθώς υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα από πολυάριθμες μελέτες [13].

**ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ  
ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ  
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ**

Παράλληλα με την διερεύνηση του φαινομένου της αντίστασης και την εισαγωγή στην κλινική πράξη των νεότερων ισχυρότερων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, πολλές διαφορετικές μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για τη μέτρηση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων και την παρακολούθηση της λειτουργίας τους, που χρησιμοποιούνται κυρίως στην έρευνα, αλλά και στην κλινική πράξη. Αυτές οι μέθοδοι διαφέρουν σημαντικά στην αποτελεσματικότητά τους να προβλέψουν κλινικά συμβάματα, στο κόστος, καθώς και στη δυνατότητα χρήσης τους για την παρακλινία παρακολούθηση της αιμοπεταλιακής δραστηριότητας [14].

Σε αντίθεση με κλασσικές εργαστηριακές μετρήσεις, όπως για παράδειγμα η μέτρηση της συγκέντρωσης ηλεκτρολυτών όπου υπολογίζεται η ποσότητα μιας ουσίας, οι μετρήσεις της αιμοπεταλιακής λειτουργίας βασίζονται σε σύνθετες κυτταρικές λειτουργίες που γίνονται συντονισμένα και τελικά καθορίζουν το μέγεθος της αιμοπεταλιακής δραστηριότητας. Η αιμοπεταλιακή δραστηριότητα μπορεί να εξαρτάται όχι μόνο από τους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες αλλά και από την αρχική δραστηριότητα αναφοράς των αιμοπεταλίων του ασθενή.

Αυτές οι μέθοδοι χωρίζονται στις εργαστηριακές που απαιτούν κατάλληλα εξειδικευμένο και εκπαιδευμένο προσωπικό και είναι σχετικά χρονοβόρες και σ' αυτές που μπορούν να γίνουν κοντά στον ασθενή, δηλαδή παρακλινία (point-of-care), είναι γρήγορες και δεν απαιτούν ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό. Στον πίνακα 1 που ακολουθεί γίνεται μια συνοπτική αναφορά

των πιο διαδεδομένων μεθόδων μέτρησης της αιμοπεταλιακής λειτουργίας [15].

Τεστ	Λειτουργία	Θετικά στοιχεία	Περιορισμοί
<b>LTA</b>	Μετρά τη φωτεινότητα καθώς πραγματοποιείται η συσσώρευση αιμοπεταλίων στο ενεργοποιημένο από διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) εμπλουτισμένο σε αιμοπετάλια πλάσμα	Θεωρείται ο χρυσός κανόνας, έχει μελετηθεί ευρέως	Απαιτεί πολύ χρόνο και εργασία, επιτάσσει ειδική γνώση, στερείται τυποποίησης
<b>VASP</b>	Μετρά την αναστολή της Φωσφορυλίωσης της VASP πρωτεΐνης από το ADP, η οποία διαμεσολαβείται από τον P2Y <sub>12</sub> μέσω της αναστολής της αδενυλικής κυκλάσης	Σταθερό, ειδικό για το P2Y <sub>12</sub>	Ακριβό, χρονοβόρο, απαιτεί κυτταρομετρία
<b>PFA-100</b>	Υπολογίζει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων υπό υψηλή διάτμηση, μιμούμενο τον πλούσιο σε αιμοπετάλια σχηματισμό θρόμβου κατόπιν βλάβης σε μικρό αιμοφόρο αγγείο	Απλό, ταχύτατο	Εξαρτάται από τον παράγοντα Von Willebrand και τη μέτρηση αιμοπεταλίων.  Κακή συσχέτιση με το LTA
<b>WBA</b>	Μετρά τη σύνθετη ηλεκτρική αντίσταση (μέγιστο εύρος) μεταξύ δύο ηλεκτροδίων που εμβαπτίζονται σε πλήρες αίμα 5 λεπτά μετά την προσθήκη της ADP	Περισσότερο ευαίσθητο στο αποτέλεσμα, απαιτεί λιγότερη προετοιμασία	Μη ειδικό (εξαρτώμενο από την ασπιρίνη)  Κακή συσχέτιση με το LTA
<b>Verify Now</b>	Μετρά τη συσσώρευση αιμοπεταλίων σε ένα σύστημα που περιέχει σφαιρίδια επικαλυμμένα με ινωδογόνο, περιέχει ADP ως αγωνιστή των αιμοπεταλίων και PGE1 ως κατασταλτικό παράγοντα των ενδοκυτταρικών επιπέδων ελεύθερου ασβεστίου.	Σύστημα ταχύ αυτοματοποιημένο, εύκολο στη χρήση τυποποιημένο, δεν χρειάζεται ειδική γνώση. Βέλτιστη συσχέτιση με το LTA	Δεν απαιτεί ρύθμιση οργάνων μέτρησης

**Πίνακας 1.** Κυριότερες μέθοδοι μέτρησης αιμοπεταλιακής λειτουργίας

Η βασική αρχή παρακολούθησης, με τις διάφορες μεθόδους, της ανταπόκρισης του ασθενή στη θεραπεία με κλοπιδογρέλη, είναι η ποσοτικοποίηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε δείγματα αίματος.

Η μέθοδος **LTA (Light Transmission Aggregometry)**-μέτρηση συσσώρευσης με βάση τη μετάδοση του φωτός θεωρείται σήμερα ο χρυσός κανόνας μέτρησης της αιμοπεταλιακής λειτουργίας. Με την LTA μετράται η αύξηση στην μετάδοση του φωτός μέσω ενός εναιωρήματος αιμοπεταλίων, που προκαλείται όταν τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται σε απάντηση ενός αγωνιστή. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων εκφράζεται σαν το μέγιστο ποσοστό αύξησης της μετάδοσης του φωτός σε σχέση με την αρχική τιμή αναφοράς 5 λεπτά μετά την προσθήκη του αγωνιστή. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό και είναι χρονοβόρα.

Η συσκευή **Verify Now** αποτελεί μια απλή μέθοδο μέτρησης της αιμοπεταλιακής λειτουργίας αφού γίνεται παρά την κλίση του ασθενούς και δεν απαιτεί εξειδικευμένη γνώση από τον χειριστή. Μελέτες έχουν δείξει ότι σε σύγκριση με τις υπόλοιπες μεθόδους έχει την ισχυρότερη συσχέτιση με την LTA.

Η μέθοδος **VASP (Vasodilator Stimulated Phosphoprotein)**-μέθοδος φωσφορυλίωσης φωσφοπρωτεϊνης επαγόμενης από αγγειοδιαστολεις) είναι ένα *in vitro* τεστ που με ακρίβεια μετράει την απάντηση στην κλοπιδογρέλη. Τα επίπεδα της φωσφορυλιωμένης VASP αντιπροσωπεύουν την ανενεργή της μορφή, ενώ τα επίπεδα της αποφωσφορυλίωσης είναι ενδεικτικά της ενεργής μορφής. Παρουσία της προσταγλανδίνης E2 η

σύνδεση του ADP στον υποδοχέα P2Y12 επάγει την αποσφωφορυλίωση της VASP. Ο υποδοχέας P2Y12 αποτελεί τον μοριακό στόχο των θειενοπυριδινών, επομένως τα επίπεδα φωσφορυλίωσης της VASP αντανakλούν την αναστολή P2Y12 υποδοχέα. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι το κόστος της, η ανάγκη εξειδικευμένου προσωπικού και χρήση κυτταρομετρίας ροής.

Άλλες μέθοδοι εκτίμησης της αιμοπεταλιακής λειτουργίας είναι το Multiplate Analyser, ή PFA-100, η μέτρηση συσσώρευσης σε πλήρες αίμα (Whole Blood Aggregometry-WBA), οι συσκευές Platelet works και Impact Cone and Platelet Analyser [16].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι γνωστό ότι ο βαθμός αναστολής των αιμοπεταλίων ποικίλει στους διάφορους ασθενείς μετά από φόρτιση με κλοπιδογρέλη, ενώ στα πλαίσια των καρδιαγγειακών συμβάντων παράγοντες όπως η αυξημένη αιμοπεταλιακή αντιδραστικότητα και η καθυστερημένη εντερική απορρόφηση της κλοπιδογρέλης μπορεί περαιτέρω να επιδεινώσουν την ταχύτητα και την αποτελεσματικότητα της αιμοπεταλιακής αναστολής.

Παρά ταύτα ο ρόλος του πολυμορφισμού CYP2C19 στην επίπτωση των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς υπό αγωγή με κλοπιδογρέλη και η ανίχνευση πιθανών προγνωστικών παραγόντων οι οποίοι προγνωστική παράγοντες της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη δεν έχουν σαφώς διευκρινιστεί.

Η κλοπιδογρέλη παραμένει ένα πολύτιμο αντιαιμοπαταλιακό φάρμακο, ιδιαίτερα στην περίπτωση που δεν είναι

διαθέσιμο ή αντενδείκνυται οι νεότεροι παράγοντες.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007;76:391-6
2. Guengerich FP. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol*. 2008;21:70-83
3. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet*. 2002;360:1155-62
4. Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell based model of hemostasis. *Thromb Haemostat*. 2001;85:958-65
5. Jose R, Chandrasekaran A, Sam SS, Gerard N, Chanolean S, Abraham BK, et al. CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms: Frequencies in the South Indian population. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:101-5
6. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2429-36
7. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2003;108:989-95
8. Lee SJ, Jung IS, Jung EJ, et al. Identification of P2Y12 single-nucleotide polymorphisms and their influences on the variation in ADP-induced platelet aggregation. *Thromb Res* 2011;127:220-7.
9. Williams MS, Weiss EJ, Sabatine MS, et al. Genetic regulation of platelet receptor expression and function: application in clinical practice and drug development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30: 2372-84
10. Tan J, Liu Y, Lin L, et al. Relationship between CYP2C19 polymorphism and clopidogrel resistance in patients with percutaneous coronary intervention. *J Clin Cardiol China* 2013;29: 108-11
11. Leng WX, Fan L. Research status of high platelet reactivity after clopidogrel treatment. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis* 2013;5:545-7



12. Geisler T, Zürn C, Simonenko R, et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions. *Eur Heart J* 2010;31:59-66
13. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): A randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-43.
14. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-62
15. Su J, Xu J, Li X, Zhang H, Hu J, Fang R, et al. ABCB1 C3435T polymorphism and response to clopidogrel treatment in coronary artery disease (CAD) patients: A meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:463
16. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1925-34

# *The polymorphism of cytochrome P450 CYP2C19 and resistance to clopidogrel*

**C. Simoglou**

Department of Cardiothoracic Surgery, University General Hospital of Evros, Greece

## ABSTRACT

The purpose of this study is to investigate the role of CYP2C19 polymorphism on the incidence of adverse cardiovascular events in patients treated with clopidogrel and detection of potential prognostic factors predictive of resistance factors to clopidogrel have not been clearly elucidated.



**Keywords:** clopidogrel, CYP2C19, By pass, coronary heart disease



Citation

C. Simoglou. The polymorphism of cytochrome P450 CYP2C19 and resistance to clopidogrel. *Scientific Chronicles* 2017; 22(1): 54-63

Συγγραφέας επικοινωνίας

Χρήστος Σιμογλου, E-mail addresses: [simoglouchristosdoctor@yahoo.com](mailto:simoglouchristosdoctor@yahoo.com)