



**XVII Nedelja bolničke kliničke farmakologije, 27-28 decembar 2025.
Sekcija za kliničku farmakologiju "dr Srdjan Djani Marković"
Srpsko lekarsko društvo**

Rezistencija na klopidogrel kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom

Nemanja Rančić,

Milena Pandrc, Nenad Ratković

Medicinski fakultet VMA

Univerzitet odbrane

Effect of loss-of-function CYP2C19 variants on clinical outcomes in coronary artery disease patients treated with clopidogrel:

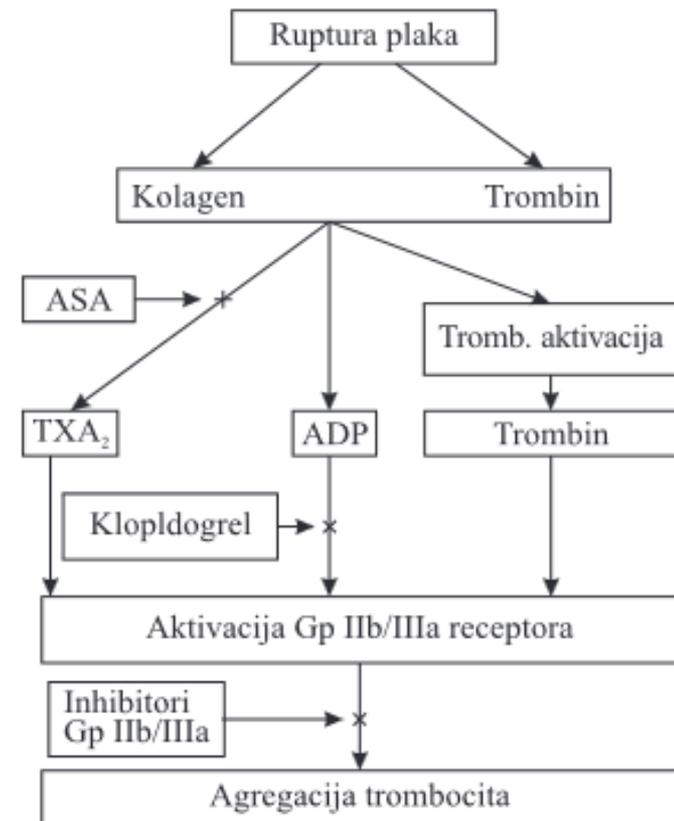
A systematic meta-analysis approach

August 2024

- For many years, clopidogrel has been a commonly utilised antiplatelet drug in the management of coronary artery disease (CAD). It's thought that the CYP2C19 loss of function (LoF) polymorphism causes clopidogrel's poor metabolism, which eventually leads to resistance. Previous research produced **extremely divergent and inconsistent results**, making it impossible to draw definitive conclusions. Therefore, current, investigation was carried out to obtain definitive evidence from an updated meta-analysis on the connection between CYP2C19 LoF polymorphism and coronary artery event in patients treated with clopidogrel. 52,542 individuals with coronary artery disease who were receiving clopidogrel treatment were included in 87 carefully chosen trials from reliable databases that we used for our meta-analysis. According to our data, those who carry one or more CYP2C19 LoF alleles worldwide are much more likely to experience composite events and coronary artery events than people who do not carry these alleles, especially in Asian populations. Our meta-analysis observed that the global population, particularly Asians receiving clopidogrel treatment, is at risk of recurrent coronary artery events and composite events if they carry the CYP2C19 LoF alleles. Additional research is essential on alternative antiplatelet therapies for individuals who exhibit poor or intermediate metabolic activity.

Klopidogrel:

- Terapijska strategija koja obezbeđuje efikasnu antitrombocitnu terapiju
- **Inhibicija ADP-om posredovane agregacije trombocita**
- Lekovi iz ove grupe su tienopiridini (tikagrelor, klopidogrel, prasugrel, tiklopidin)



Mehanizam dejstva klopidogrela:

- U ranoj fazi trombocitne aktivacije
- Primarno sprečava degranulaciju trombocita i oslobađanje protrombotskih i inflamatornih medijatora
- Sekundarno postiže inhibiciju trombocitne agregacije
- Ovaj lek **selektivno i ireverzibilno blokira vezivanje ADP molekula za njihov receptor P2Y12 na membrani trombocita**

Klopidogrel: farmaceutska formulacija!

- Prolek
- Da bi se aktivirao neophodna je transformacija u aktivni metabolit
- CYP2C19
- Relativno sporije nastupanje dejstva
- Velika interindividualna varijabilnost
- Ireverzibilan učinak na agregaciju trombocita

Klopidogrel: farmaceutska formulacija!

- Klopidogrel se metaboliše putem dva glavna metabolička puta:
- posredovan esterazama dovodi do hidrolize i formiranja neaktivnog metabolita, derivata karboksilne kiseline (čini oko **85%** cirkulišućih metabolita) i
- posredovan citohromom P450. Klopidogrel se prvo metaboliše u 2-okso-klopidogrel (intermedijarni metabolit), a zatim u aktivni metabolit, tiolni derivat klopidogrela. In vitro, ovaj metabolički put posredovan je izoenzimima CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 i CYP2B6. Aktivni tiolni metabolit, izolovan u in vitro uslovima, brzo i ireverzibilno se vezuje za receptore trombocita, inhibirajući time njihovu agregaciju

Klopidogrel: CYP2C19

- Farmakogenetika: Kod pacijenata koji sporo metabolišu lekove preko izoenzima CYP2C19 (engl. Poor CYP2C19 metabolisers), primena klopidogrela u preporučenim dozama dovodi do stvaranja manje aktivnog metabolita i ostvarivanja slabijeg efekta na funkciju trombocita.
- Dostupni su testovi za određivanje CYP2C19 genotipa pacijenta

Šta je aktuelno kod klopidogrela?

- Efikasnost klopidogrela zavisi od njegove konverzije u aktivni metabolit, što se postiže enzimom citokrom P450 2C19 (CYP2C19)
- Pojedinci koji imaju **2 kopije gena CYP2C19 sa gubitkom funkcije** klasifikovani su kao CYP2C19 spori metabolizatori (PM)
- Pojedinci sa fenotipom CYP2C19 PM imaju značajno smanjenu aktivnost enzima i ne mogu da aktiviraju klopidogrel preko CYP2C19, što znači da će lek imati **smanjeni antitrombocitni efekat**
- Otprilike **2% belaca** su CYP2C19 PM

Šta je aktuelno kod klopidogrela?

- Efikasnost klopidogrela je takođe smanjena kod osoba koje su **intermedijalni metabolizatori CYP2C19 (IM)**
- Ove osobe imaju **jednu kopiju CYP2C19 sa gubitkom funkcije**, sa jednom kopijom normalne funkcije ili jednom kopijom povećane funkcije
- Učestalost **IM fenotipa** je više od 45% kod pojedinaca istočnoazijskog porekla, više od 40% kod pojedinaca poreklom iz centralne ili južne Azije, približno 30% kod osoba afričkog porekla, **20-26% kod pojedinaca američkog, evropskog ili bliskoistočnog porekla** i nešto manje od 20% kod osoba latinoameričkog porekla

Genotipizacija CYP2C19:

- CYP2C19*1 alel korelira sa potpuno funkcionalnim metabolizmom
- Aleli CYP2C19*2 i CYP2C19*3 su nefunkcionalni
- Ovi nefunkcionalni aleli CYP2C19*2 i CYP2C19*3 odgovorni su za većinu slučajeva sporog metabolisanja leka kod belaca (85%) i Azijata (99%)
- Ostali aleli povezani sa odsutnim ili sniženim metabolizmom su znatno ređi - aleli CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8
- Pacijent koji se odlikuje sporim metabolisanjem leka poseduje dva nefunkcionalna alela
- Objavljeni podaci pokazuju da učestalost pacijenata sa genotipom sporog metabolizma preko CYP2C19 izoenzima iznosi oko 2% kod belaca, 4% kod crnaca i čak 14% kod Kineza

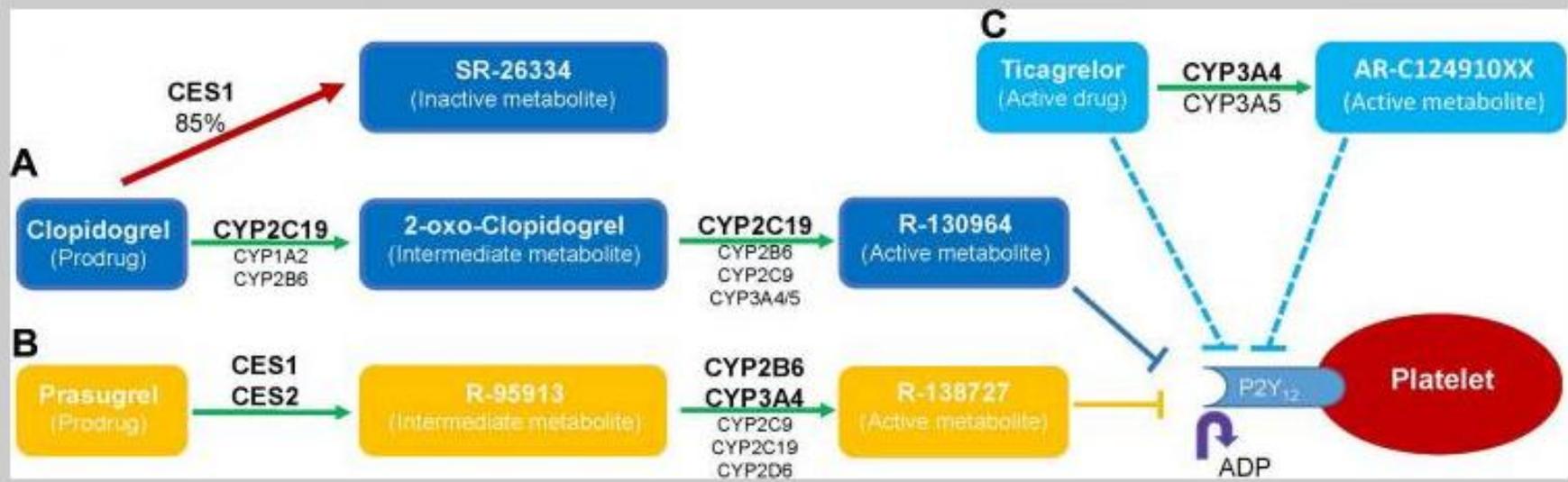
FDA

- Oznaka leka za klopidogrel koju je odobrila FDA iz 2022. uključuje upozorenje u kutiji o smanjenom antitrombocitnom efektu klopidogrela u CYP2C19 sporim metabolizerima (PM)
- U upozorenju se navodi da su dostupni testovi za identifikaciju pojedinaca koji su CYP2C19 PM, kao i za razmatranje upotrebe drugog P2Y12 inhibitora trombocita kod osoba identifikovanih kao CYP2C19 PM

The CPIC (2022) Antiplatelet Therapy Recommendations based on CYP2C19 Phenotype when considering Clopidogrel for Cardiovascular Indications.

Phenotype	Examples of diplotypes	Implications for clopidogrel	Therapeutic recommendations	Classification of recommendation-ACS, or PCI ^a , or both	Classification of recommendation, non-ACS, non-PCI cardiovascular indications ^b
Ultrarapid metabolizer (UM)	<i>*17/*17</i>	Increased clopidogrel active metabolite formation; lower on-treatment platelet reactivity; no association with higher bleeding risk	If considering clopidogrel, use at standard dose (75 mg/day)	Strong	No recommendation
Rapid metabolizer (RM)	<i>*1/*17</i>	Normal or increased clopidogrel active metabolite formation; normal or lower on-treatment platelet reactivity; no association with higher bleeding risk			
Normal metabolizer (NM)	<i>*1/*1</i> <i>*1/*13</i>	Normal clopidogrel active metabolite formation; normal on-treatment platelet reactivity	If considering clopidogrel, use at standard dose (75 mg/day)	Strong	Strong

Likely intermediate metabolizer	*1/*9 *1/*16 *1/*10	Reduced clopidogrel active metabolite formation; increased on-treatment platelet reactivity; increased risk for adverse cardiac and cerebrovascular events	Avoid standard-dose clopidogrel (75 mg/day) if possible. Use prasugrel or ticagrelor at standard dose if no contraindication	Strong ^c	No recommendation ^c
Intermediate metabolizer (IM)	*1/*2 *1/*3 *2/*17	Reduced clopidogrel active metabolite formation; increased on-treatment platelet reactivity; increased risk for adverse cardiac and cerebrovascular events	Avoid standard-dose (75 mg/day) clopidogrel if possible. Use prasugrel or ticagrelor at standard dose if no contraindication	Strong	No recommendation
Likely poor metabolizer	*2/*9 *3/*19 *4/*10	Significantly reduced clopidogrel active metabolite formation; increased on-treatment platelet reactivity; increased risk for adverse cardiac and cerebrovascular events	Avoid clopidogrel if possible. Use prasugrel or ticagrelor at standard dose if no contraindication	Strong ^c	Moderate ^c
Poor metabolizer (PM)	*2/*2 *2/*3 *3/*3	Significantly reduced clopidogrel active metabolite formation; increased on-treatment platelet reactivity; increased risk for adverse cardiac and cerebrovascular events	Avoid clopidogrel if possible. Use prasugrel or ticagrelor at standard dose if no contraindication	Strong	Moderate



Zaključak:

Preporuka je da se radi genotipizacija kod svih pacijenata koji su planirani za primenu antitrombocitnih lekova, što će značajno uticati na poboljšanje ishoda lečenja kod ovih pacijenata!!