

Streszczenie

Najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce są choroby układu krążenia. Spośród nich najczęstszą przyczyną bezpośrednią jest zawał mięśnia sercowego, a następnie rozwijająca się w konsekwencji niewydolność serca. Złotym standardem leczenia ostrych zespołów wieńcowych jest przezskórna interwencja wieńcowa, a następnie terapia przeciwplatekowa (zazwyczaj przez pierwsze 12 miesięcy podwójna, następnie pojedyncza). Obok od lat stosowanego kwasu acetylosalicylowego będącym inhibitorem cyklooksygenazy-1, stosowane są 3 leki przeciwplatekowe jak: kłopidogrel, prasugrel i tikagrelor, będące inhibitorami receptora P2Y₁₂. Pomimo szerokiego stosowania nowszych leków przeciwplatekowych (tikagrelor i prasugrel) w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych, wciąż wielu pacjentów jest leczonych znanym od lat kłopidogrelem, głównie ze względu na konieczność stosowania dodatkowej terapii przeciwkrzepliwej, przy której wymienione wcześniej inhibitory receptora P2Y₁₂ są przeciwwskazane. Wiele lat doświadczeń w zastosowaniu kłopidogrelu obok jego niezaprzeczalnych korzyści, wykazały również jego ograniczenia, wiążące się głównie z formą pro-leku, którym faktycznie jest kłopidogrel, a tym samym koniecznością jego metabolizacji do formy aktywnej w szeregu skomplikowanych przemian biochemicznych przez enzymy cytochromu P450 (m.in. CYP2C19). Ponadto lek po zażyciu podlega w jelicie absorpcji, której skuteczność regulowana jest aktywnością p-glikoproteiny (P-GP). Wobec powyższego, stwierdzane u ludzi polimorfizmy genów kodujących funkcjonowanie białka ABCB1 i CYP2C19, mogą przyczyniać się do nieadekwatnej odpowiedzi płytek krwi na działanie leku czyli tzw. zwiększonej reaktywności płytek pomimo leczenia kłopidogrelem, co niesie ryzyko istotnych powikłań. W przedstawionej pracy zbadaliśmy dystrybucję polimorfizmów genów w populacji pacjentów z Dolnego Śląska leczonych z powodu ostrego zespołu wieńcowego, wykazując że częstość występowania polimorfizmu genu ABCB1 w populacji jest duża, częstość występowania polimorfizmu typu CYP2C19*2 w populacji jest względnie duża oraz, że częstość występowania polimorfizmu typu CYP2C19*3 w populacji jest bardzo niska. Potwierdziliśmy, że przyjmowanie form generycznych kłopidogrelu nie różni się w stosunku do preparatu oryginalnego, zarówno pod względem osiągniętych stężeń aktywnego metabolitu kłopidogrelu, ani także jego działania antyagregacyjnego. Finalnie udowodniliśmy, że obecność badanych polimorfizmów genów nie wpływa na stężenie aktywnego metabolitu kłopidogrelu we krwi pacjentów z zawałem z- i bez uniesienia odcinka ST oraz na działanie przeciwplatekowe leku.

Summary

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality in Poland. Acute coronary syndromes (ACS) constitute a common reason for hospital admission. Percutaneous coronary intervention together with dual antiplatelet therapy can be seen as a gold standard in the treatment of ACS. Besides acetylsalicylic acid – a well-established cyclooxygenase-1 inhibitor – also P2Y₁₂ platelet receptor antagonists are employed including: prasugrel, ticagrelor and clopidogrel. While newer antiplatelet agents (namely prasugrel and ticagrelor) are preferred in the therapy of ACS, a proportion of patients present with significant contraindications to their use such as the need for parallel antithrombotic treatment. In such cases clopidogrel might be an antiplatelet of choice. Years of clinical experience with the use of clopidogrel have defined its undisputable advantages but also pointed at its limitations related to being a pro-drug which requires complex conversion to the active metabolite. Metabolic changes of clopidogrel take place in liver in several oxidative steps involving cytochrome P450 and enzymes coded by CYP2C19 gene. Moreover, clopidogrel is absorbed in intestines which is regulated by p-glycoprotein (P-GP) coded by ABCB1 gene. Hence, genetical polymorphisms within these genes (coding transport proteins of digestive tract and several oxidative enzymes) might contribute to inadequate platelets inhibition in response to clopidogrel. This could potentially lead to disastrous complications in patients undergoing percutaneous coronary interventions. In the current dissertation, the prevalence of gene polymorphisms involved in clopidogrel absorption and metabolism in the population of patients from Lower Silesia treated for ACS was analysed. The ABCB1 gene polymorphism was highly prevalent, type CYP2C19*2 was quite prevalent and type CYP2C19*3 was very rare. The generic formulations of clopidogrel were as effective as the original one both in terms of the concentration of active metabolite and the level of antiplatelet activity. Finally, we showed that the presence of investigated genetic variations does not influence the serum concentration of active metabolite nor the antiplatelet activity in patients with myocardial infarction (with and without ST elevation).