



Altered Therapeutic Window of Coronary Heart Disease Treatment Drug Clopidogrel in Drug-Induced Cholestasis Patients

Bo ZHAO, Jian-Jun PENG*, Li-Hui REN, Zuo-Yan WANG, Li-Cheng LEI, Hui-Ming YE & Sheng ZHAO

Department of Cardiology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100038, China

SUMMARY. Clopidogrel is an important clinical drug used to treat coronary heart disease, and its therapeutic window might be changed in patients with liver diseases. Drug-induced cholestasis remains to be a major adverse effect to limit the clinical application of many drugs. Alpha-naphthylisothiocyanate (ANIT)-induced liver injury and intrahepatic cholestasis was used model drug-induced cholestasis in human. The results showed that oral gavage of 75 mg/kg for 2 days significantly increased the activity of ALT and AST. Metabolomics study showed the alteration of levels of bile acids, including significantly elevated level of CA. *In vitro* inhibition evaluation experiment was performed to determine the inhibition of bile acids towards human esterase-catalyzed metabolism of clopidogrel, trying to indicate the influence of bile acids towards the therapeutic window of clopidogrel. The results showed that CA inhibited the metabolism of clopidogrel. In conclusion, the present study demonstrated the altered therapeutic window of coronary heart disease treatment drug clopidogrel in drug-induced cholestasis patients, guiding the clinical application of coronary heart disease treatment drugs.

RESUMEN. El clopidogrel es un fármaco clínico importante que se utiliza para tratar las coronariopatías y su ventana terapéutica podría ser cambiada en pacientes con enfermedades hepáticas. La colestasis inducida por medicamentos sigue siendo un efecto adverso importante para limitar la aplicación clínica de muchos fármacos. La lesión hepática inducida por alfa-naftilisotiocianato (ANIT) y la colestasis intrahepática se utilizaron como modelo de colestasis inducida por fármacos en humanos. Los resultados mostraron que una sonda oral de 75 mg/kg durante 2 días aumentó significativamente la actividad de ALT y AST. El estudio metabolómico mostró una alteración de los niveles de ácidos biliares, incluyendo el nivel significativamente elevado de CA. Se llevó a cabo un experimento de evaluación de la inhibición *in vitro* para determinar la inhibición de los ácidos biliares sobre el metabolismo de clopidogrel catalizado por esterasa humana, tratando de establecer la influencia de los ácidos biliares sobre la ventana terapéutica de clopidogrel. Los resultados mostraron que CA inhibe el metabolismo de clopidogrel. En conclusión, el presente estudio demostró la alteración de la ventana terapéutica del tratamiento de coronariopatías con clopidogrel en pacientes con colestasis inducida por drogas, guiando la aplicación clínica de medicamentos para el tratamiento de estas enfermedades cardíacas.

KEY WORDS: bile acids, clopidogrel, cholestasis, hydrolysis.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* pjj19721@126.com