



آزمایشگاه پاتوبیولوژی نور

آزمایشگاه ژنتیک نوران

فارماکوژنتیک پلاویکس (Clopidogrel)

Clopidogrel یک داروی خوراکی ضد تشکیل پلاک است که در درمان بیماری های عروق کرونری (ACS) شامل بیماران PCI، افرادی با انفارکتوس میوکاردی (IM)، بیمارانی با مشکلات عروق مغزی و شریان های محیطی استفاده می شود. بخش عمده ای از Clopidogrel (حدود 85٪ آن) به عنوان یک پیش دارو توسط استرازاها به متابولیت غیر فعال تبدیل می شود و تنها حدود 15٪ از آن توسط آنزیم کبدی سیتوکروم (CYP)P450 به فرم فعال تبدیل می شود که این امر در مرحله ی نخست توسط ایزوآنزیم CYP2C19 انجام می شود. متابولیت فعال به طور برگشت ناپذیری به گیرنده ی ADP (آدنوزین دی فسفات) پلاکت متصل شده و مانع از تجمع پلاکتی و ایجاد ترومبوز می شود. اثر ضد ترومبوز Clopidogrel در تمام بیماران به شکل بهینه دیده نمی شود و پس از اندازه گیری میزان پلاکت مشخص شده است که در بیش از 30٪ بیماران تحت درمان با این دارو، تاثیر Clopidogrel کمتر از میزان مورد انتظار بوده است. عدم پاسخ دهی و یا پاسخ نامطلوب می تواند در نتیجه ی عوامل فارماکوژنتیک و یا فارماکودینامیک و اثر تداخلی مصرف همزمان دیگر داروها و همچنین زمینه های ژنتیکی، بالینی و سلولی باشد. در بین CYP ها برخی از تغییرات در ژن های کد کننده ی آنزیم CYP2C19 با متابولیسم ضعیف Clopidogrel در ارتباط بوده و در نهایت باعث کاهش تشکیل متابولیت فعال می شوند. سازمان غذا و دارو (FDA) یک جعبه سیاه هشدار در خصوص کاهش تاثیر Clopidogrel در بیمارانی با متابولیسم ضعیف این دارو را منتشر کرده است. FDA توانایی تست های مشخص کننده تفاوت های ژنتیکی در عملکرد ژن CYP2C19 را نشان داده و به متخصصان مراقبت های بهداشتی در نظر گرفتن درمان های جایگزین استفاده از دوز مناسب دارو را توصیه کرده است.

اهمیت بالینی تست ژنتیکی

Clopidogrel در کبد به وسیله آنزیم های CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP3A5, CYP2C19, CYP2B6 به متابولیت فعال تبدیل می شود. در بین این آنزیم ها CYP2C19 نقش اصلی را در تولید متابولیت فعال ایفا می کند. در بین بیماران تحت درمان با Clopidogrel تنوع زیادی در پاسخ به این دارو مشاهده شده است که این امر به حداقل 3 واریانت متداول از ژن CYP2C19 نسبت داده شده است. فرم طبیعی (وحشی) CYP2C19 (*1) به آنزیمی با عملکرد طبیعی کد می شود که بر مبنای آن در افراد واجد این ژن دوز معمول دارو تجویز می شود. واریانت *2 و *3 به آنزیم هایی با عدم عملکرد کافی کد می شوند در مقابل واریانت سوم (*17) به آنزیمی با عملکردی بیش از حد طبیعی (فوق متابولیزه کننده) کد می شود. در نتیجه در حالت وجود دو ژن CYP2C19*2 و CYP2C19*3 به طور قابل توجهی وضعیت متابولیک کاهش می یابد که این حالت با عدم پاسخ دهی به Clopidogrel همراه بوده و در نهایت به کاهش مهار تجمع پلاکت و افزایش ریسک ترومبوز، MI، سکته مغزی و مرگ می انجامد. از سوی دیگر CYP2C19*17 با افزایش پاسخ به این دارو و افزایش ریسک خون ریزی در ارتباط است. بر این اساس در حالیکه پاسخ کمتر از حد مطلوب به Clopidogrel می تواند منجر به ایجاد ترومبوز شود، پاسخ بیش از حد به این دارو نیز می تواند منجر به ایجاد خون ریزی گردد. بنابراین انجام آزمایش ژنتیک در تعیین نوع واریانت ژن CYP2C19 می تواند در درمان ترومبوز، به طور اختصاصی برای هر فرد موثر واقع شود.



آزمایشگاه پاتوبیولوژی نور

آزمایشگاه ژنتیک نوران

با این حال، ژنوتایپینگ برای تشخیص میزان پاسخ دهی پلاکت به Clopidogrel باید در ارتباط با تجمع Aspirin/ Clopidogrel مورد ارزیابی قرار گیرد. این آزمایش ژنتیکی برای شناسایی بیماران در معرض خطر ابتلا به عوارض جانبی اختلال متابولیسم Clopidogrel توصیه می شود. که این شناسایی از 2 طریق ذیل صورت می گیرد.

- تشخیص 2 واریانت ژن CYP2C19 که مسئول فعالیت های غیر عملکردی است: CYP2C19*2 CYP2C19*3
- تشخیص واریانت ژن CYP2C19 که مسئول افزایش فعالیت های عملکردی است: CYP2C19*17

تفسیر نتایج

- تفسیر این آزمایش بر مبنای حضور واریانت های ژنتیکی خاصی از CYP2C19 صورت می گیرد.
- افرادی با واریانت CYP2C19 که واجد الل های تعیین شده ی 2* و 3* هستند در مقایسه با افراد دارای الل طبیعی 1* دارای آنزیم هایی با فعالیت غیر عملکردی می باشند که این امر منجر به عدم حضور و یا کاهش قابل توجه متابولیت ها می شود که در نتیجه آن ممکن است نیاز به افزایش دوز Clopidogrel وجود داشته باشد
 - افرادی با واریانت CYP2C19 که الل 17* در آن ها تعیین شده است دارای افزایش عملکرد آنزیم نسبت به افرادی با الل طبیعی 1* می باشند که خود منجر به افزایش میزان متابولیت فعال می شود و در نتیجه می بایست دوز تجویزی Clopidogrel کاهش یابد.
 - افرادی با ژنوتایپ CYP2C19، متشکل از الل های 2*، 17* و یا 3*، 3* و یا با ترکیب الل های 4*، 6*، 10* یا 17* دارای فنوتایپ متابولیزه کننده شناخته شده ای نیستند. با توجه به فرکانس پایین این الل ها در جمعیت، فعالیت این سطح از CYP2C19 نمی تواند بر مبنای ژنوتایپ پیش بینی شود.
 - شیوع واریانت های ژن CYP2C19 بر اساس زمینه های قومی و نژادی متفاوت است. فراوانی الل CYP2C19*2 در جمعیت آسیایی در حدود 30-35٪ گزارش شده است که این میزان در جمعیت قفقازی و آمریکایی های آفریقایی تبار کمتر از 2٪ مشاهده شده است.
 - این روش ژنوتایپینگ باید همراه با سنجش تجمع آسپیرین / Clopidogrel مورد استفاده قرار گیرد تا بتوان از آن در تعیین پاسخ پلاکت به Clopidogrel بهره برد.
 - تفسیر ژنوتایپ-فنوتایپ می بایست بر مبنای وضعیت بالینی و داروهای مورد استفاده بیمار که ممکن است دارای اثرات مهاری یا القا کنندگی بر روی CYP2C19 باشد، انجام گیرد