

# فارماکوژنتیک برای داروهای قلبی-عروقی

## ضدپلاکت‌ها

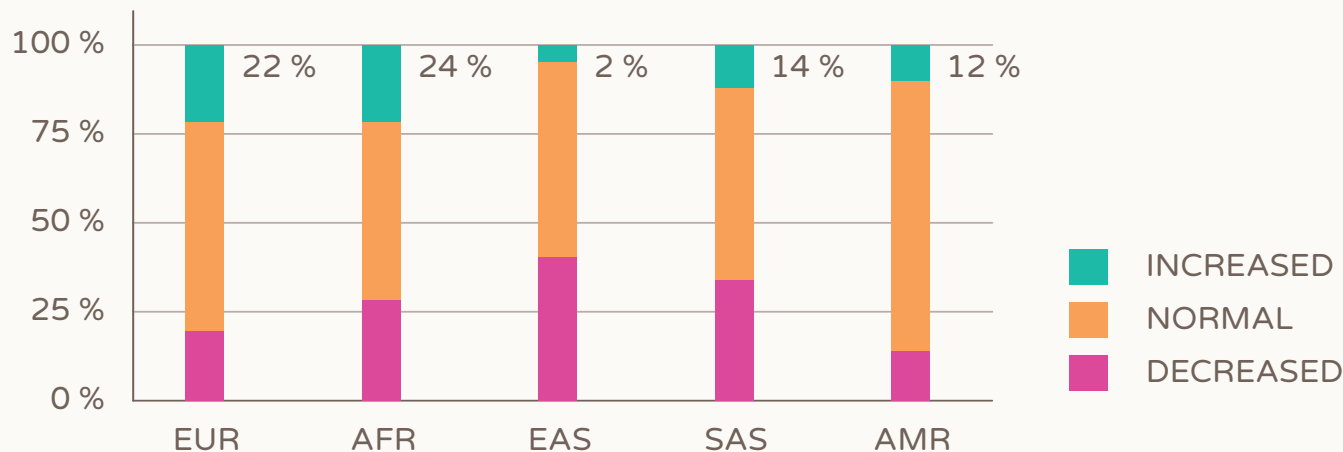
### کلوپیدوگرل (Clopidogrel)

کلوپیدوگرل و آسپیرین با دوز کم، به‌عنوان رژیم اصلی ضد پلاکت خوراکی برای پیشگیری از حوادث ایسکمیک (Ischemic) عود کننده پس از سندرم‌های حاد کرونری (Acute coronary syndromes) یا قرار دادن استنت مطرح می‌باشند.

### متابولیسم کلوپیدوگرل

کلوپیدوگرل یک پیش دارو است که نیازمند بیوترانسفورماسیون توسط آنزیم‌های سیتوکروم پی-۴۵۰ (Cytochrome P-450) CYP2C19، به طور عمده توسط CYP2C19، و تبدیل به مهارکننده برگشت ناپذیر و فعال رسپتور دخیل در تجمع پلاکت‌ها است. ۱۵٪ کلوپیدوگرل در یک فرایند ۲ مرحله‌ای توسط CYP2C19 به محصول فعال آن متابولیزه می‌شود، در حالیکه ۸۵٪ آن به یک محصول غیرفعال تبدیل می‌گردد.

CYP2C19 یک آنزیم پلی‌مورفیک است و میزان فعالیت آن در جمعیت‌های مختلف (شکل ۱) نشان می‌دهد که ۴۰-۱۰ درصد از جمعیت دارای آنزیم با عملکرد کاهش یافته‌اند، در حالی که ۲-۲۴ درصد از جمعیت، دارای آنزیم با عملکرد افزایش یافته هستند.



### فعالیت متفاوت CYP2C19 در جمعیت‌های مختلف

EUR: نژاد اروپایی، AFR: نژاد آفریقایی، EAS: نژاد آسیای شرقی، SAS: نژاد آسیای جنوبی، AMR: نژاد بومی آمریکا

تصویر ۱: فعالیت متفاوت CYP2C19 در جمعیت‌های مختلف برگرفته شده از: Y Zhou et al., Clin Pharmacol Ther (2017)

## کارآزمایی‌های بالینی 38 TRITON-TIMI

افراد درمان شده با کلوپیدوگرل با کاهش عملکرد CYP2C19 :

- دارای ۵۳٪ افزایش نسبی خطر مرگ در اثر بیماری‌های قلبی-عروقی، سکته قلبی و مغزی بودند.
- دارای افزایش ۳ برابری خطر ترومبوز ناشی از استنت (Stent thrombosis) در مقایسه با افراد غیرحامل بودند<sup>۱</sup>.

## متاآنالیز کارآزمایی‌های بالینی

برخی از متاآنالیزها با ارزیابی اثرات گوناگونی‌های ژنتیکی CYP2C19 بر روی خطر حوادث بالینی نامطلوب، نتیجه گرفتند که وجود رابطه بین این دو اثبات شده است<sup>۲</sup> درحالی که سایرین خلاف آن را نتیجه گرفته‌اند<sup>۳</sup>.

یک مطالعه مروری بر روی ۱۱ متاآنالیز انجام شده بر روی مطالعات دارای هم‌پوشانی اما با نتایج متضاد، دلیل اختلاف در نتایج را ناهمگونی بین مطالعات و مدیریت متفاوت سوگیری (Bias) دانسته است<sup>۴</sup>.

به طور کلی، متاآنالیزها عمدتاً نشان داده‌اند که تغییرات ژنتیکی منجر به از دست رفتن عملکرد در CYP2C19، اثرات بیشتری بر ایجاد ترومبوز ناشی از استنت (ST)، در مقایسه با پیامد بالینی نهایی دارند. ST با افزایش خطر سکته قلبی (Myocardial infarction) و مرگ، که از اجزای مجموعه تاثیرگذار بر پیامد بالینی نهایی بیمار هستند، مرتبط است<sup>۴</sup>.

## توصیه‌های مجموعه‌های نظارتی و انجمن‌های حرفه‌ای

FDA ایالات متحده آمریکا توصیه می‌کند که به بیمارانی که به عنوان متابولیزه‌کننده ضعیف CYP2C19 شناسایی می‌شوند، به جای کلوپیدوگرل درمان جایگزین تجویز شود. دستورالعمل‌های CPIC و DPWG برای کلوپیدوگرل یک درمان ضدپلاکتی جایگزین (به عنوان مثال پراسوگرل (Prasugrel) و تیکاگرلور (Ticagrelor)) را برای متابولیزه‌کننده‌های ضعیف یا متوسط CYP2C19، در صورت عدم منع مصرف آن‌ها توصیه می‌کنند.

1. Mega JL et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(4):354-62

2. Mega JL et al. Reduced-function **CYP2C19** genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for **PCI**: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304(16):1821-30

3. Bauer T et al. Impact of **CYP2C19** variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ*2011;343:d4588.

4. Osnabrugge RL et al. A systematic review and critical assessment of 11 discordant meta-analyses on reduced-function **CYP2C19** genotype and risk of adverse clinical outcomes in clopidogrel users. *Genet Med.* 2015;17(1):3-1

## پیامد بالینی درمان ضدپلاکتی با هدایت فارماکوژنتیک

یک مطالعه چندمرکزی نتایج کاربرد بالینی درمان ضدپلاکتی با هدایت وضعیت CYP2C19 را پس از آنژیوپلاستی (Percutaneous Coronary Intervention)، ارزیابی کرد. سازمان‌های علمی مرتبط درمان ضدپلاکتی جایگزین، پراسوگرل یا تیکاگرلور، را در ۶۰٪ از بیماران که دارای واریانت با فقدان عملکرد CYP2C19 هستند را توصیه کرده‌اند.<sup>۵</sup>

حوادث نامطلوب قلبی-عروقی مهم مانند MI، سکته مغزی یا مرگ طی مدت ۱۲ ماه پس از انجام آنژیوپلاستی در بیمارانی که دارای واریانت با فقدان عملکرد CYP2C19 بودند وکلوپیدوگرل برایشان تجویز شده بود، در مقایسه با موارد درمان جایگزین، به طور قابل توجهی بالاتر بود.

### وارفارین (Warfarin) :

وارفارین، رایج‌ترین داروی ضد انعقاد تجویز شده است که محدوده دوز درمانی اندکی دارد. اثر ضد انعقادی بیش از حد می‌تواند منجر به خونریزی شود، در حالی که دوز مصرفی پایین‌تر از حد درمانی می‌تواند منجر به عوارض ترومبوزی شود.

### متابولیسم وارفارین

وارفارین به طور گسترده توسط CYP2C9، که یک آنزیم پلی‌مورفیک است، متابولیزه می‌شود. ژن VKORC1 آنزیم مسئول فعال سازی فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K را رمزگذاری می‌کند. تغییرات ژنتیکی در ژن‌های CYP2C9 و VKORC1، ۴۰ تا ۶۰٪ گوناگونی شناخته شده در نیاز به دوز وارفارین را توجیه می‌کند.

### کارآزمایی بالینی ENGAGE AF-TIMI 48

این کارآزمایی تصادفی دو سوپه کور، نقش VKORC1 و CYP2C9 را در پاسخ به وارفارین<sup>۶</sup>، و نیاز ۳۹٪ از جمعیت مورد مطالعه به تنظیم دوز آن را تایید کرده است. ۳۶٪ از جمعیت مورد مطالعه با نیاز به دوز وارفارین ۲/۴-۴ میلی‌گرم "پاسخ دهنده‌های حساس" بودند، درحالی که ۳٪ از جمعیت با نیاز به دوز وارفارین ۲-۱ میلی‌گرم "پاسخ دهنده‌های بسیار حساس" محسوب شدند.

5. Cavallari LH et al. Multisite Investigation of Outcomes With Implementation of **CYP2C19** Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(2):181-191

6. Mega JL et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385(9984):2280-7

## متاآنالیز تعیین دوز با هدایت فارماکوژنتیکی و روش متداول

یک متاآنالیز این طور نتیجه‌گیری کرده است که:

تعیین دوز با هدایت ژنوتیپ به طور قابل توجهی مدت زمان لازم برای رسیدن به دوز مناسب را کوتاه کرد و به طور قابل توجهی خطر حوادث نامطلوب را کاهش داد، اما مدت زمان تجویز دارو در محدوده درمانی را در مقایسه با روش تعیین دوز متداول، بهبود نداد.<sup>۷</sup>

## حساسیت آزمایش فارماکوژنتیک

یک متاآنالیز این طور نتیجه‌گیری کرده است که:

حساسیت ناکافی آزمایش فارماکوژنتیک استفاده شده در کارآزمایی بالینی COAG در آمریکا برای تعیین دوز مصرفی وارفارین، اهمیت آن را تضعیف کرده است.<sup>۸</sup> این آزمایش فارماکوژنتیک شامل واریانت‌های شایع در نژاد اروپایی بود و واریانت‌های مهم در آمریکایی‌های آفریقایی تبار در نظر گرفته نشده بود که منجر به خطای زیادی در تعیین دوز مصرفی در این جمعیت شد، به طوری که برخی از افراد حامل واریانت‌های خاص به طور قابل توجهی، گاهی تا حد 2 میلی‌گرم در روز یا بیشتر، دوز داروی زیادی دریافت کردند. در نظر گرفتن واریانت‌های با فعالیت کاهش یافته CYP2C9 که معمولاً در آمریکایی‌های آفریقایی تبار (\*5، \*6، \*8، \*11) رخ می‌دهد، و همچنین آنالیز ژن CYP4F2، باعث بهبود پیش بینی دوز مناسب وارفارین در کارآزمایی‌های بالینی GIFT که بعداً در ایالات متحده انجام شد گردید.<sup>۹</sup>

7. Shi C et al. Pharmacogenetics-Based versus Conventional Dosing of Warfarin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2015;10(12):e0144511

8. Kimmel SE et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2283-93.

9. Drozda K et al. Poor Warfarin Dose Prediction with Pharmacogenetic Algorithms that Exclude Genotypes Important for African Americans. *Pharmacogenet Genomics*. 2015; 25:73-81

10. Limdi NA et al. Race influences warfarin dose changes associated with genetic factors. *Blood* 2015;126(4):539-45

## استاتین‌ها (Statins)

واریانت‌های SLC01B1، که انتقال دهنده مسئول جذب کبدی استاتین‌ها را کدگذاری می‌کند، منجر به تغییر انتقال استاتین‌ها می‌شود. مطالعات بالینی نشان می‌دهند که غلظت‌های استاتین در خون افراد دارای واریانت خاص در ژن SLC01B1 بالاتر است و خطر ابتلا به میوپاتی (Myopathy) ناشی از استاتین را افزایش می‌دهد. مکانیسم‌هایی که استاتین‌ها به واسطه آنها باعث ایجاد میوپاتی می‌شوند، ناشناخته هستند اما به نظر می‌رسد که به غلظت‌های استاتین در خون مرتبط باشد.

### سیمواستاتین (Simvastatin) و میوپاتی

یک مطالعه، درصد تجمعی بیماران مبتلا به میوپاتی را در طی یک دوره ۶ ساله از زمان شروع دوز ۸۰ میلی‌گرم سیمواستاتین بررسی کرد. بیماران هموزیگوت برای یک تغییر ژنتیکی خاص در ژن SLC01B1، در معرض خطر تجمعی ۱۸ درصد برای ایجاد میوپاتی عمدتاً در طی سال اول بودند<sup>۱۱</sup>.

### توصیه‌ها

دستورالعمل‌های CPIC توصیه می‌کنند که اگر بیماران دارای یک تغییر ژنتیکی خاص در ژن SLC01B1 (واریانت C در rs4149056) با مصرف یک دوز کم (به عنوان مثال ۲۰ میلی‌گرم) از سیمواستاتین کاهش مطلوب کلسترول LDL را به دست نیاورند، باید استاتین‌های جایگزین مانند آتورواستاتین (Atorvastatin)، رزوواستاتین (Rosuvastatin) یا پیتاواستاتین (Pitavastatin) برای آنها در نظر گرفته شود.

### مهارکننده‌های PCSK9

بیماران هموزیگوت برای واریانت C (rs4149056) در ژن SLC01B1 ممکن است قادر نباشند که حتی دوزهای کم استاتین‌ها را تحمل کنند و در نتیجه ممکن است به درمان جایگزین مانند مهارکننده‌های PCSK9 نیاز داشته باشند.

# مهارکننده‌های بتا (Beta-blockers)

## متوپرولول (Metoprolol)

متوپرولول به طور عمده توسط CYP2D6 متابولیزه می‌شود و غلظت پلاسمایی متوپرولول می‌تواند از محدوده کمتر از حد درمانی در متابولیزه کننده‌های بسیار سریع CYP2D6 تا مقادیر بیشتر از حد درمانی و به طور بالقوه سمی در متابولیزه کننده‌های ضعیف CYP2D6 متغیر باشد.

یک متآنالیز برروی فنوتیپ متابولیزه کننده CYP2D6 و فارماکوکینتیک‌های متوپرولول، تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای در پیک غلظت پلاسمایی، AUC و نیمه عمر حذف شدن را میان متابولیزه کننده‌های بسیار سریع و ضعیف CYP2D6 نشان داد<sup>۱۲</sup>.

## سایر مهار کننده‌های بتای دارای اطلاعات فارماکوژنتیکی

دستورالعمل‌های DPWG در خصوص میزان دوز مصرفی برای متابولیزه کننده‌های ضعیف CYP2D6 که داروی فلکاینید (Flecainide) برایشان تجویز شده است، موجود است. از سوی دیگر برچسب دارویی کارودیلول (Carvedilol) عوارض جانبی را برای متابولیزه کننده‌های ضعیف CYP2D6 لیست می‌کند.

## نتیجه‌گیری

ورود فارماکوژنتیک در حوزه مدیریت دارو می‌تواند تصمیم‌گیری‌های تجویز دارو را بهبود بخشد و استفاده از آن در مورد داروهای دارای دستورالعمل‌های فارماکوژنتیکی در حال روتین شدن است. برای کسب اطلاعات بیشتر در مورد Pillcheck، که یک آزمایش فارماکوژنتیک است، لطفاً به وب سایت [www.sagene.ir](http://www.sagene.ir) مراجعه کنید.