

CYP2C19-ის ანალიზი (კლოპიდოგრელის ფარმაკოგენეტიკური ტესტირება)

CYP2C19 კლინიკურად მნიშვნელოვანი ენზიმი, რომელიც სხვადასხვა მედიკამენტის (მაგ. ზოგიერთი ანტიდეპრესანტის) ბიოტრანსფორმაციაში მონაწილეობს. ერთ-ერთი მედიკამენტი, რომლის გარდაქმნასაც ის ახდენს, არის კლოპიდოგრელი.

კლოპიდოგრელი მედიკამენტია, რომელიც თრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბიტორებს მიეკუთვნება. იგი მეორე თაობის თიენოპირიდინულ ანტითრომბულ საშუალებას წარმოადგენს.

კლოპიდოგრელი ამცირებს მიოკარდიუმის ინფარქტისა და იშემიური ინსულტის რისკს იმ პაციენტებში, რომელთაც მწვავე კორონარული სინდრომი ან სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზული დაავადება აღენიშნებათ. კლოპიდოგრელი ასევე ამცირებს სტენტისშიდა თრომბოზის რისკს.

კლოპიდოგრელი თრგუნავს თრომბოციტების P2Y₁₂ რეცეპტორს და ამ გზით უშლის ხელს მათ აგრეგაციას.

თუმცა გასათვალისწინებელია, რომ თავად კლოპიდოგრელი მედიკამენტის აქტიურ ფორმას არ წარმოადგენს. იმისთვის, რომ მან P2Y₁₂ რეცეპტორის ინჰიბირება მოახდინოს, იგი ორგანიზმში ჯერ უნდა გარდაიქმნას აქტიურ მეტაბოლიტად. ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ენზიმი, რომლითაც ეს გარდაქმნა ხორციელდება, არის CYP2C19, რომელიც ციტოქრომ P450 ენზიმებს ეკუთვნის.

პაციენტთა ნაწილში კლოპიდოგრელი სასურველ ეფექტს არ იძლევა და ამ პაციენტებისთვის თრომბოზის რისკი მაღალი რჩება. ამის ერთ-ერთი მიზეზია იმ გენის ვარიაციები, რომლებიც CYP2C19 ენზიმს აკოდირებენ. CYP2C19-ის მოცემული ტესტი სწორედ ამ გენეტიკური ვარიაციების აღმოჩენის საშუალებას იძლევა. ეს ანალიზი პჯრ (პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია, PCR) მეთოდით კეთდება.

CYP2C19-ის ანალიზით შესაძლებელია გამოვლინდეს, ამ გენის რომელი ვარიანტები აქვს ადამიანს და შესაბამისად, რა გავლენა შეიძლება ჰქონდეთ მათ კლოპიდოგრელის მეტაბოლიზმზე.

CYP2C19*1 ნორმალური ფუნქციის ალელია და ასეთ შემთხვევაში, CYP2C19 ენზიმი ნორმალურად ახდენს კლოპიდოგრელის მეტაბოლიზაციას.

CYP2C19*2 და CYP2C19*3 ალელები კი არაფუნქციური ალელებია – მათი არსებობა კლოპიდოგრელის მეტაბოლიზმის შეფერხებასთან არის დაკავშირებული.

აღსანიშნავია, რომ CYP2C19*2 და CYP2C19*3 შედარებით კარგად არის შესწავლილი სამეცნიერო კვლევებით. სხვა არაფუნქციური ალელები, მაგ., CYP2C19*4–*8 ნაკლებად არის შესწავლილი, თუმცა ისინიც ანალოგიურად შეიძლება იწვევდნენ კლოპიდოგრელის ეფექტურობის შემცირებას.

მეორე მხრივ, CYP2C19*17 ალელი CYP2C19 ენზიმის მომატებულ აქტივობასთან არის დაკავშირებული.

საბოლოოდ, რამდენად შეფერხებული იქნება კლოპიდოგრელის მეტაბოლიზმი, დამოკიდებულია იმაზე, თუ რომელი ალელების ჰეტეროზიგოტური ან ჰომოზიგოტური მტარებელია ადამიანი. იმის მიხედვით, თუ ალელების რა კომბინაცია აღენიშნება ადამიანს, კლოპიდოგრელის მეტაბოლიზმი შეიძლება იყოს:

- არასაკმარისი – ასეთ დროს, ადამიანს ორი არაფუნქციური ალელი აქვს (მაგ., *2/*3, *2/*2, *3/*3);
- შუალედური – ასეთ ადამიანებს ნორმალური ან მომატებული ფუნქციის ალელთან ერთად, ერთი არაფუნქციური ალელიც აღენიშნებათ (მაგ., *1/*2, *1/*3);
- ნორმალური – ასეთ ადამიანებს ორივე ალელი ნორმალური ფუნქციის აქვთ (*1/*1);
- სწრაფი – ასეთ ადამიანებს ერთი ნორმალური ფუნქციის ალელი და ერთი მომატებული ფუნქციის ალელი აქვთ (*1/*17);
- ულტრა-სწრაფი – ასეთ ადამიანებში ორივე ალელი მომატებული ფუნქციისაა (*17/*17).

პაციენტებში, რომლებშიც კლოპიდოგრელის შუალედური ან არასაკმარისი მეტაბოლიზმია ხდება, კლოპიდოგრელის მიერ თრომბოციტების ინჰიბირება შეფერხებულია. შესაბამისად, ეს პაციენტები სტენტისშიდა თრომბოზის, მიოკარდიუმის ინფარქტისა და იშემიური ინსულტის მომატებული რისკის ქვეშ რჩებიან.

კლოპიდოგრელის არასაკმარისი მეტაბოლიზმისას, პაციენტებს შესაძლოა ალტერნატიული მედიკამენტების (მაგ., პრასუგრელი, ტიკაგრელორი) გამოყენება დასჭირდეთ.

კლოპიდოგრელის ალტერნატიული საშუალებები ან უფრო მაღალი დოზებით მკურნალობა შეიძლება სჭირდებოდეთ მათ, ვისთანაც ამ მედიკამენტის მეტაბოლიზმი შუალედურად – ნორმალურთან შედარებით უფრო შეფერხებულად ხდება.

კლოპიდოგრელის სწრაფი ან ულტრა-სწრაფი მეტაბოლიზმის მქონე პაციენტებს კი შესაძლოა სისხლდენის განვითარების მეტი რისკი ჰქონდეთ.

ამ ტესტის პასუხების ინტერპრეტაციისას აუცილებლად გასათვალისწინებელია, რომ CYP2C19 ერთადერთი ფაქტორი არ არის, რომელმაც კლოპიდოგრელის მეტაბოლიზმზე ან მკურნალობის შედეგებზე შეიძლება იქონიოს გავლენა.

გამოყენებული წყაროები:

- Clopidogrel (CYP2C19 Genotyping). *Testing.com*, <https://www.testing.com/tests/clopidogrel-cyp2c19-genotyping/> (2020, accessed 24 April 2022).

- Dean L. Clopidogrel Therapy and CYP2C19 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al. (eds) *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84114/> (2012, accessed 24 April 2022).
- Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19*17 Allelic Variant, Platelet Aggregation, Bleeding Events, and Stent Thrombosis in Clopidogrel-Treated Patients With Coronary Stent Placement. *Circulation* 2010; 121: 512–518.