

پارادوکس کلوییدوگرل

چرا یک داروی حیاتی در ۳۰ تا ۵۰ درصد بیماران شکست می‌خورد؟ پاسخی که در ژنتیک شما نهفته است.



یک استاندارد طلایی با یک نقص مرگبار

کلوپیدوگrel سنگ بنای درمان ضدپلاکت است، اما "واکنش‌پذیری بالای پلاکتی حین درمان" (HTPR) یک واقعیت خاموش است که مستقیماً با افزایش حوادث ناگوار بالینی مرتبط است.

شکست درمانی: افزایش چشمگیر خطر
ترومبوز استنت.



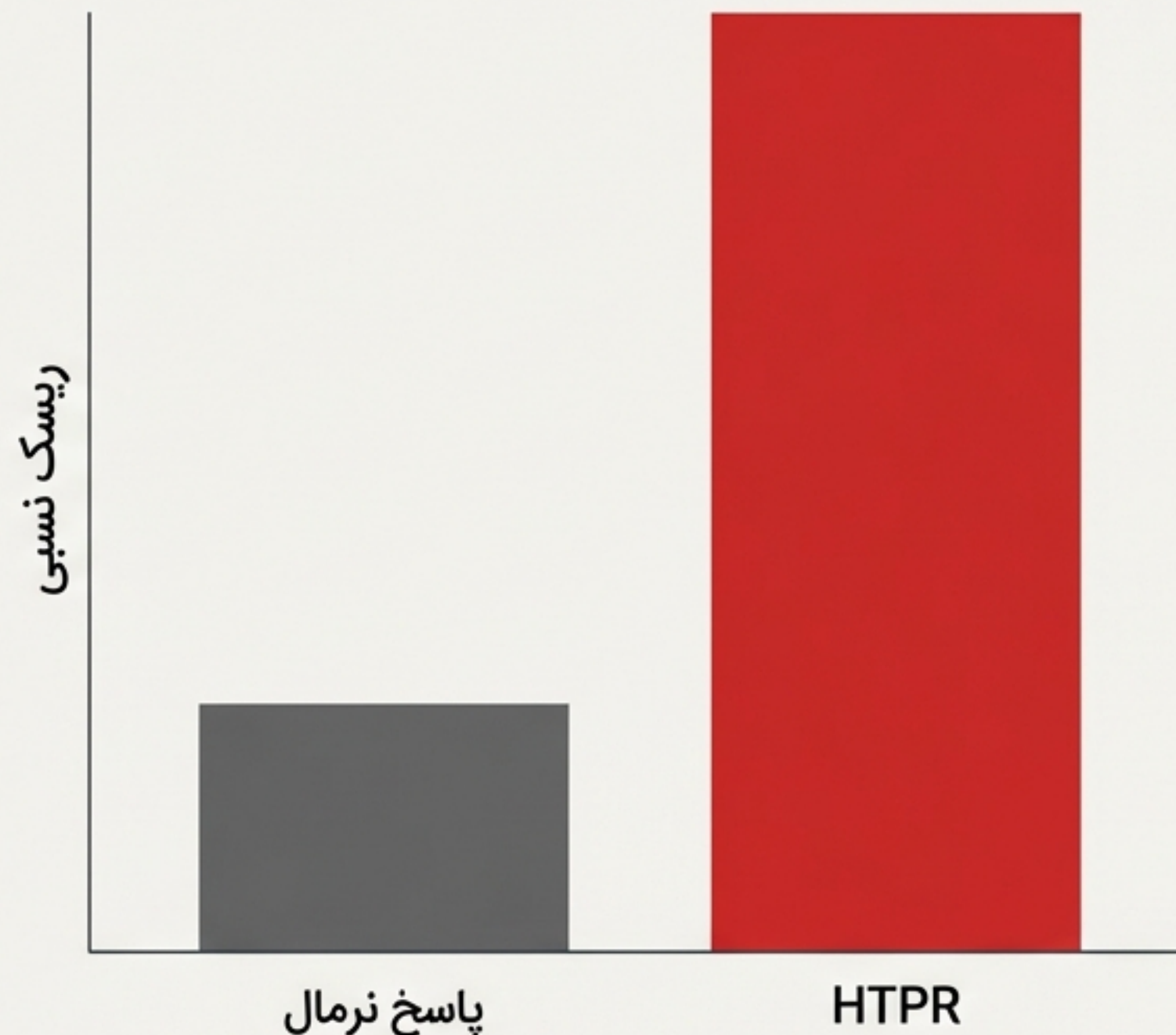
عواقب بالینی: انفارکتوس مجدد میوکارد، سکته
مغزی و مرگ قلبی-عروقی.



سوال محوری: چرا بیمارانی که به طور منظم دارو
مصرف می‌کنند، همچنان دچار این عوارض
می‌شوند؟

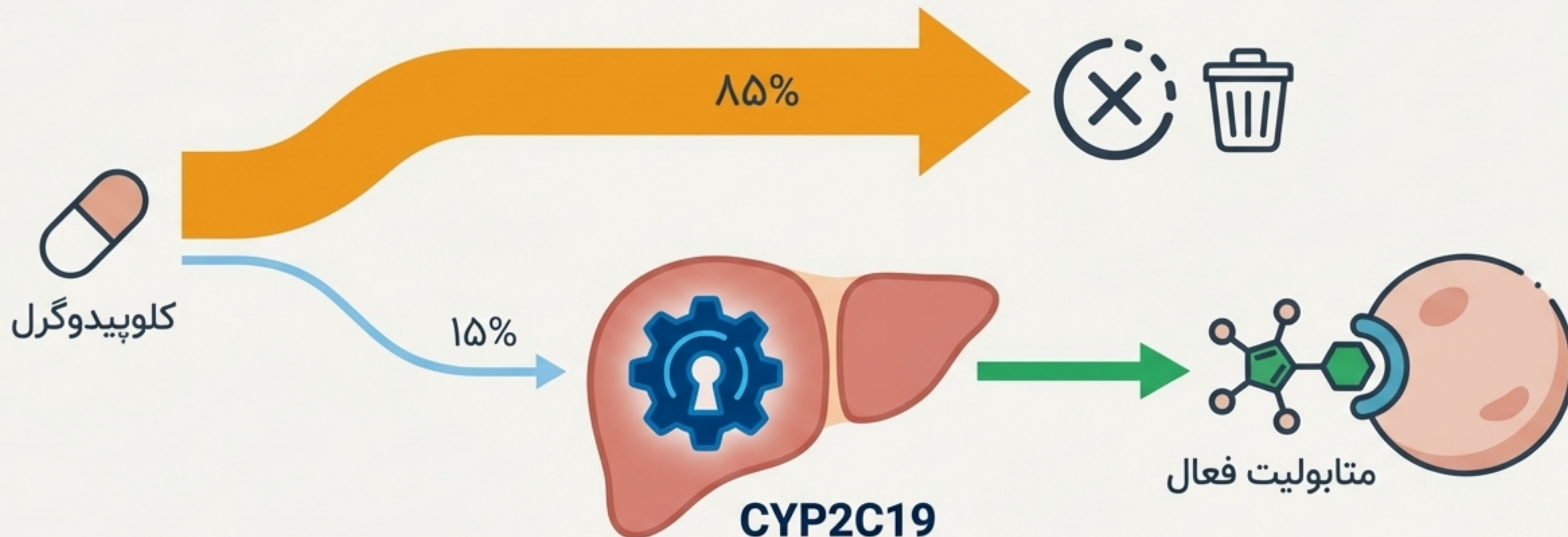


ریسک حوادث قلبی-عروقی شدید



کلوپیدوگرل یک پیش‌دارو است: بدون فعال‌سازی، بی‌اثر است

مسیر غیرفعال: توسط آنزیم‌های استراز به متابولیت غیرفعال تبدیل می‌شود.



تنها ۱۵٪ از دارو شانس فعال شدن دارد و سرنوشت آن در دستان آنزیم CYP2C19 است.

DNA شما، تعیین کننده قدرت آنزیم CYP2C19 است

هر فرد دو نسخه (آل) از ژن CYP2C19 به ارث می برد. ترکیب این دو آل، فعالیت آنزیم را مشخص می کند.

آل عملکرد نرمال

کد: CYP2C19*1

توضیح: آنزیم با عملکرد طبیعی (Wild-Type).



آل های فقدان عملکرد (LOF)

کد: CYP2C19*2 (شایع ترین)،

CYP2C19*3 (شایع در آسیایی ها)

توضیح: تولید پروتئین ناقص یا غیرفعال.



آل افزایش عملکرد (GOF)

کد: CYP2C19*17

توضیح: افزایش تولید آنزیم.



پنج پروفایل متابولیک، پنج پیامد بالینی متفاوت



متابولیزه‌کننده ضعیف (PM)

ژنوتیپ: *2/*2*

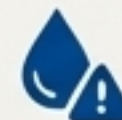
پیامد: ریسک بالقوه خونریزی.



متابولیزه‌کننده نرمال (NM)

ژنوتیپ: *1/*1*

پیامد: اثربخشی و ایمنی متعادل.



متابولیزه‌کننده بسیار سریع (UM)

ژنوتیپ: *17/*17*

پیامد: ریسک بسیار بالای ترومبوز.



متابولیزه‌کننده متوسط (IM)

ژنوتیپ: *1/*2*

پیامد: ریسک افزایش یافته.



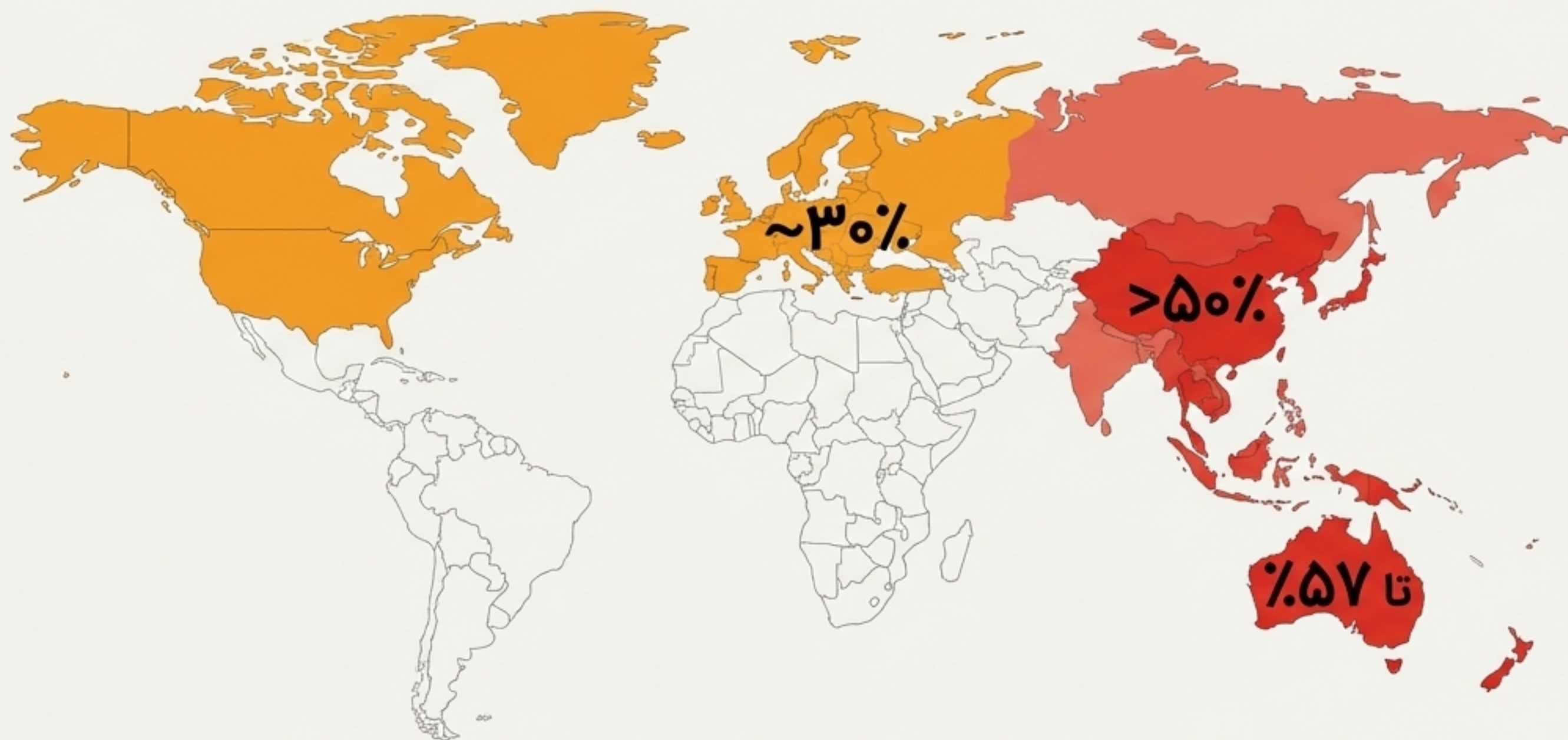
متابولیزه‌کننده سریع (RM)

ژنوتیپ: *1/*17*

پیامد: پاسخ درمانی مطلوب.

برای یک متابولیزه‌کننده ضعیف (PM)، مصرف کلپیدوگرل تقریباً معادل مصرف دارونما (پلاسیبو) است.

این یک مشکل نادر نیست؛ یک اپیدمی خاموش ژنتیکی است



در جمعیت‌های آسیایی، از هر دو بیمار یک نفر قادر به فعال‌سازی کامل کلوییدوگرل نیست. این آمار، بازنگری در دستورالعمل‌های درمانی مبتنی بر جمعیت غربی را ضروری می‌سازد.

شواهد قطعی: مطالعه 38 TRITON-TIMI اولین زنگ خطر را به صدا درآورد



افزایش نسبی در خطر تجمعی
مرگ قلبی، سکته قلبی یا سکته
مغزی در حاملین آل‌های LOF.



افزایش خطر ترومبوز استنت در
مقایسه با افراد با ژنتیک نرمال.

راه حل اثبات شده: مطالعه POPular Genetics پارادایم را تغییر داد

آیا می‌توانیم به جای تجویز داروهای قوی و گران به همه، درمان را شخصی‌سازی کنیم؟



درمان هدایت شده
با ژنوتیپ

حوادث ایسکمیک: ۵.۱٪ 

خونریزی شدید: ۹.۸٪ 



درمان استاندارد
(داروی قوی برای همه)

حوادث ایسکمیک: ۵.۹٪ 

خونریزی شدید: ۱۲.۵٪ 

غربالگری ژنتیکی، با کاهش معنادار خونریزی در افراد با ژنتیک نرمال و بدون افزایش حوادث قلبی، نتایج بالینی را بهبود می‌بخشد.

جنگ بر سر CYP2C19: چگونه داروی معده، داروی قلب شما را خنثی می‌کند



جایگزین ایمن

داروها: پانتوپرازول (Pantoprazole) و رابپرازول (Rabeprazole)

- مکانیسم: حداقل تداخل با CYP2C19.
- نتیجه: حفظ اثربخشی کلوییدوگرل.



ممنوع

داروها: امپرازول (Omeprazole) و اس‌امپرازول (Esomeprazole)

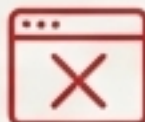
- مکانیسم: مهارکننده‌های قوی CYP2C19.
- نتیجه: کاهش ۴۰-۵۰٪ متابولیت فعال کلوییدوگرل.

تجویز همزمان امپرازول با کلوییدوگرل، معادل ایجاد یک نقص ژنتیکی اکتسابی در بیمار است. همیشه از جایگزین‌های ایمن‌تر استفاده کنید.

تکامل دستورالعمل‌ها: از هشدار تا توصیه قوی

2010

FDA



اقدام: هشدار جعبه سیاه (Boxed Warning).
پیام: ریسک افزایش یافته در متابولیزه‌کننده‌های ضعیف.
پزشکان باید استراتژی‌های جایگزین را در نظر بگیرند.



2021

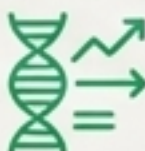


ACC/AHA

اقدام: به روزرسانی دستورالعمل بازسازی عروق.
پیام: تست ژنتیک را به عنوان یک رویکرد "پزشکی دقیق"
در بیماران تحت PCI تأیید می‌کند.

2022

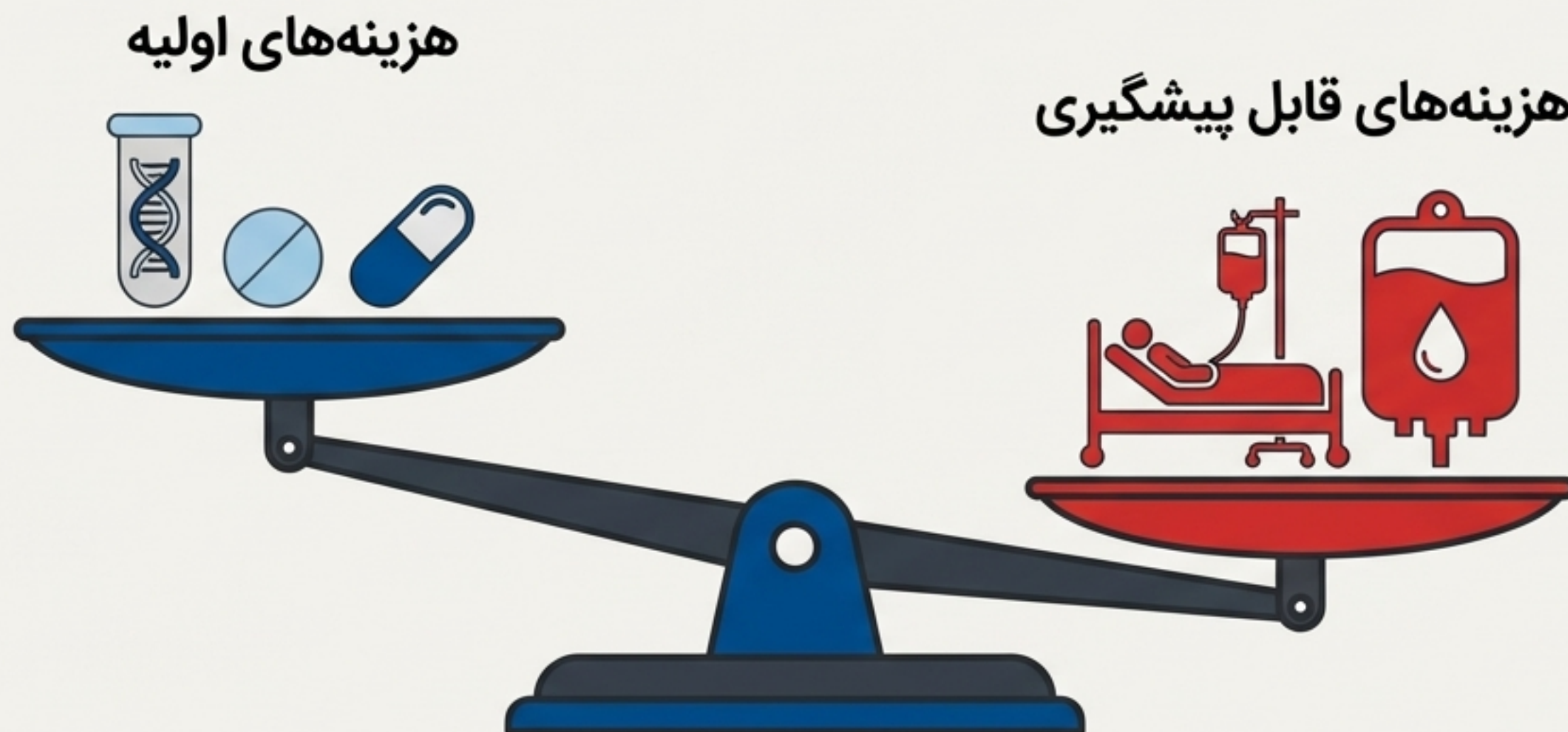
CPIC



اقدام: انتشار دستورالعمل مبتنی بر ژنتیک (معتبرترین مرجع).
پیام: توصیه **قوی (Strong)** برای **منع مصرف** کلوییدوگرل
در متابولیزه‌کننده‌های **ضعیف (PM)** و **متوسط (IM)** و تجویز
داروهای جایگزین.

پزشکی دقیق، یک سرمایه‌گذاری هوشمندانه است

استراتژی "تست برای همه + درمان هدفمند" در بلندمدت هزینه‌های سیستم سلامت را کاهش می‌دهد.



جلوگیری از یک ترومبوز استنت، هزینه هزاران تست ژنتیک را پوشش می‌دهد.

راهنمای عملی: چه کسانی باید در اولویت تست قرار گیرند؟

✓ تمام بیماران کاندید PCI: به ویژه با **استنت گذاری پرخطر** (مانند تنه اصلی شریان کرونر).

✓ بیماران با سابقه **ترومبوز استنت**: به خصوص اگر حین مصرف کلوپیدوگrel رخ داده باشد.

✓ بیماران با تبار آسیایی: به دلیل شیوع **بسیار بالای آللهای معیوب** (۵۰٪).

✓ بیماران با **ریسک خونریزی بالا**: برای اطمینان از ایمنی تجویز کلوپیدوگrel (کم خطرتر) به جای داروهای قوی تر.

ترجمه نتایج ژنتیک برای بیمار شما



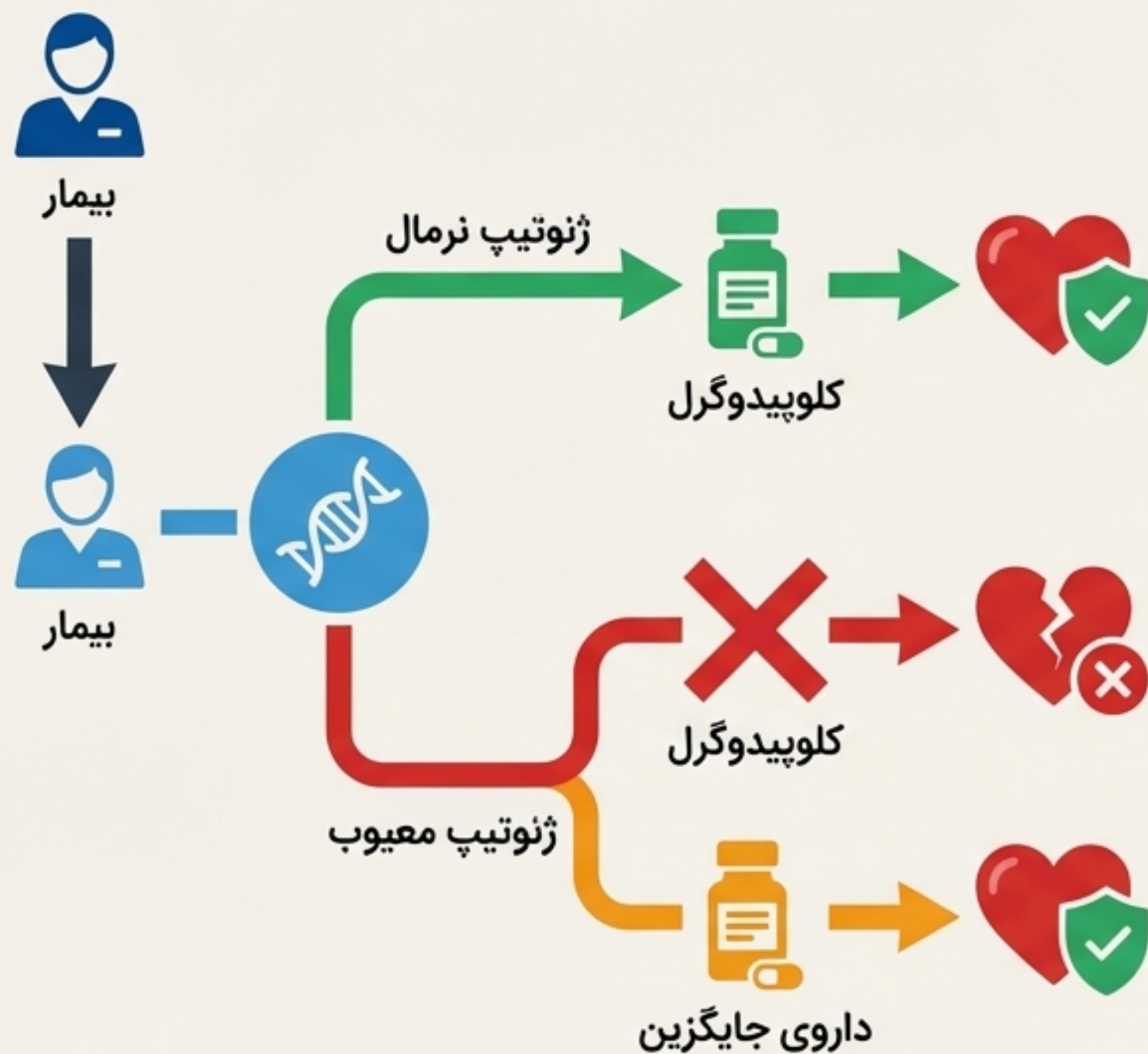
پزشک: "نتیجه تست نشان داد که بدن شما کارخانه فعال سازی این دارو را ندارد. برای محافظت کامل از قلب شما، باید فوراً دارو را به یک جایگزین قوی تر تغییر دهیم."



پزشک: "خبر خوب! ژنتیک شما برای برای این دارو عالی است. ما از کلوپیدوگرل که یک داروی مؤثر، ایمن و ارزان است برای شما استفاده خواهیم کرد."

تصمیم گیری آگاهانه و مشترک، اعتماد بیمار را افزایش می دهد.

چهارراه درمانی



آیا کلوپیدوگرل برای بیمار شما مناسب است؟ به DNA او بستگی دارد.

- نادیده گرفتن ژنتیک CYP2C19 در عصر پزشکی دقیق، دیگر قابل دفاع نیست.
- برای ۷۰٪ بیماران (NM/RM): کلوپیدوگرل همچنان یک انتخاب عالی، مؤثر و ایمن است.
- برای ۳۰٪ دیگر (IM/PM): تست ژنتیک یک ضرورت نجات‌بخش برای انتخاب درمانی جایگزین است.

پزشکی دقیق را به بخشی از استاندارد درمانی خود تبدیل کنید.



www.zimad.org

برای کسب اطلاعات بیشتر درباره تست ژنتیک CYP2C19 و پیاده‌سازی آن در مرکز درمانی خود، با ما در تماس باشید.