مرور سیستماتیک بر فارماکوژنتیک ضد انعقادهای خوراکی

سید مجید هاشمی فرد[1]

۱- کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

چکیده:

Dabigatran، rivaroxaban، apixaban، edoxaban و betrixaban ضد انعقادهای خوراکی (DOACs) هستند. تنوع بین فردی آنها در فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک (انتقال و متابولیسم) زیاد است و می‌تواند ناشی از پلی مورفیسم‌های ژنتیکی باشد. همانطور که توسط نتورک فرانسوی فارماکوژنتیک (RNPGx) توصیه می‌شود، مدیریت برخی از درمان‌ها در بیماری‌های قلبی عروقی (به عنوان عوامل ضد پلاکت، آنتاگونیست‌های خوراکی ویتامین K و استاتین ها) می‌تواند به آزمایش ژنتیکی برای بهبود مراقبت‌های بهداشتی با کاهش مقاومت درمانی یا سمیت تکیه کند. این مقاله مروری بر مطالعات ارتباطی بین پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) و تنوع مواجهه سیستمیک DOACs است. بیشتر نتایج ارائه شده در اینجا ارتباط زیادی با برخی از SNPهای ژن‌های CES1 (rs2244613، rs8192935 و rs71647871)، و ABCB1 (rs1128503، rs2032582، rs1045642 و rs4148738) و rivaroxaban، dabigatran و apixaban دارند. در مورد edoxaban و betrixaban و همچنین SNPها در ژن‌های CYP3A4 و CYP3A5، مقالات کمی در دسترس است و مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

مقدمه

Dabigatran، rivaroxaban، apixaban، edoxaban و betrixaban داروهای ضد انعقاد خوراکی (DOACs) هستند. مکانیسم اثر آنها بر اساس مهار مستقیم فاکتورهای انعقادی است: یا ترومبین (فاکتور IIa) برای dabigatran، یا فاکتور استوارت (Xa) برای edoxaban، apixaban، rivaroxaban و betrixaban.

DOACها درمان‌های جایگزینی برای ضد انعقادهای خوراکی ضد ویتامین K (AVK: fluindione، وارفارین، و acenocoumarol) هستند. با این حال، تنوع بین فردی این درمان‌ها قابل توجه است و می‌تواند منجر به حوادث هموراژیک یا ترومبوآمبولیک شود. این تنوع می‌تواند مربوط به پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های کدکننده پروتئین‌های مسئول فعال سازی، انتقال یا متابولیسم DOACs مانند CYP3A4، ABCB1، CES1 و CYP3A5 باشد (جدول ۱). تغییرات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک آن‌ها نیز تحت تأثیر تداخلات دارویی است که القاء کننده‌ها یا مهارکننده‌های CYP450 یا P-گلیکوپروتئین به طور همزمان تجویز می‌شوند. بر خلاف سایر داروهای قلبی عروقی (عوامل ضد پلاکتی، آنتی ویتامین K و استاتین ها)، که چنین آزمایش‌هایی برای آن‌ها توصیه می‌شود، DOACها در عمل بالینی تحت آزمایش فارماکوژنتیک نیستند.

جدول ۱: ژن‌های کدکننده پروتئین‌های دخیل در فعال سازی، انتقال و متابولیسم DOACs

DCI	فعال سازی	انتقال	متابولیسم
Dabigatran	CES1, CES2	ABCB1	UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15
Rivaroxaban	-	ABCB1, ABCG2	CYP3A4/5, CYP2J2
Apixaban	-	ABCB1, ABCG2	CYP3A4/5, CYP1A2, CYP2J2
Edoxaban	-	ABCB1, SLCO1B1	CES1, CYP3A4/5
Betrixaban	–	ABCB1	هیدرولیز مستقل از CYP450

ABCB1: ایزوفرم B۱ کاهش‌دهنده‌ی اتصال دهنده ATP. ABCG2: ایزوفرم G2 کاهش‌دهنده‌ی اتصال دهنده ATP. CES: کربوکسی استراز؛ CYP: سیتوکروم P450؛ SLCO1B1: خانواده ناقل آنیون آلی حامل املاح، عضو 1B1. UPD: UGT-گلوکورونیل ترانسفراز.

مواد و روش‌ها:

مرور بر مقالات با استفاده از PubMed به منظور شناسایی مطالعات ارزیابی تاثیر پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی CYP بر قرار گرفتن در معرض DOAC، با در نظر گرفتن عوارض جانبی انجام شد. عبارات «RIVAROXABAN»، «DABIGATRAN»، «EDOXABAN»، «APIXABAN» و «BETRIXABAN» همراه با «فارماکوژنتیک»، «فارماکوژنتیک»، «پلیمورفیسم»، «ABCB1»، «CYP3A5»، «CYP3A4»، «خونریزی»، «خونریزی داخلی» و یا «رویدادهای ترومبوآمبولیک» همزمان سرچ شده است. همچنین «DABIGATRAN» و «EDOXABAN» همراه با «CES» جستجو شد.

نتایج:

Dabigatran:

فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک

Dabigatran به عنوان پیش داروی dabigatran etexilate تجویز می‌شود. فراهمی زیستی آن ۷ درصد است. این یک سوبسترای P-گلیکوپروتئین است که متضمن تداخل دارویی با القاء کننده‌های قوی P-گلیکوپروتئین (ریفامپین، St. John's wort، کاربامازپین، فنی‌توئین، و غیره) و مهارکننده‌های P-گلیکوپروتئین (systemic ketoconazole، systemic ketoconazole، ritonavir، cyclosporine، clarithromycin، dronedarone، amiodarone، quinidine، verapamil، ticagrelor) است. Dabigatran etexilate توسط کربوکسی استرازهای روده (ایزوفرم CES2) و کبد (ایزوفرم CES) (CES1) فعال می‌شود تا متابولیت‌های کوتاه مدت، BIBR 951 و BIBR 1087 را تشکیل دهد. هیدرولیز غیر آنزیمی نیز پیش دارو را به BIBR ۱۰۸۷ تبدیل می‌کند. متابولیت‌های میانی به نوبه خود توسط CES1 در سلول‌های کبدی هیدرولیز می‌شوند تا dabigatran فعال تولید کنند. اتصال dabigatran به پروتئین پلاسما ۳۵ درصد است. dabigatran به میزان کمی (<۱۰٪) توسط ایزوفرم‌های 1A9، 2B7 و UDP-glucuronyltransferase (UGTs) 2B15 متابولیزه می‌شود که منجر به تشکیل چهار متابولیت

فعال می‌شود. dabigatran توسط CYP450 متابولیزه نمی‌شود و CYP۴۵۰ را القا یا مهار نمی‌کند، مگر در غلظت‌های فوق درمانی (در شرایط آزمایشگاهی در ۱۰۰ میکرومولار: مهار CYP۳A۴ و CYP۲E۱). Dabigatran و متابولیت‌های آن عمدتاً از طریق ادرار (۸۰-۹۰٪) از بین می‌روند. نیمه عمر حذف پلاسمایی نسبتاً طولانی بین ۱۲ تا ۱۷ ساعت است.

فارماکوژنتیک

پلی‌مورفیسم CES1 یعنی ژن‌های CES1 و CES2 روی کروموزوم ۱۶ قرار دارند و به ترتیب حاوی ۱۴ و ۱۲ اگزون هستند. در انسان، پروتئین CES1 فعال‌ترین ایزوفرم کبدی است که تقریباً ۹۰ درصد فعالیت دارد. ۲۰۰۰ پلی‌مورفیسم برای CES1 توصیف شده است. پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی rs2244613 (SNPs) (C > A)، rs8192935 (T > C) و rs71647871 (G > A) با تغییرات فارماکوکینتیک dabigatran مرتبط هستند (جدول ۲). دو SNP اول در عدم تعادل پیوند ناقص هستند (r^2 = ۰.۴۵)، و تأثیر آنها بر بیان یا فعالیت CES1 به وضوح ثابت نشده است، برخلاف rs71647871، که با جایگزینی یکی از سه گلیسین در این حالت باعث از دست دادن عملکرد CES1 می‌شود. محل فعال توسط گلوتامات به طور کلی، این سه SNP بدون اینکه با رویدادهای ترومبوآمبولی مرتبط باشند منجر به کاهش قرار گرفتن در معرض سیستمیک با dabigatran می‌شوند و خطر خونریزی را کاهش می‌دهند.

جدول ۲: تغییرات فارماکوکینتیک در DOACها بر اساس پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی CES1، ABCB1، CYP3A4، CYP3A5، ABCG2، و SLCO1B1.

ژن SNP تغییر آللی تغییر اسید آمینه تکرار	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN	BETRIXABAN
CES1 rs2244613 intron: C > A - [C = 0.266 [13	↓ ۱۵ [trough] درصد در هر آلل جهش یافته (p = 1.2 × 10-8) ↓ خطر خونریزی (p = 7 × 10-5) ↓ خونریزی در مقایسه با وارفارین برای آلل‌های جهش یافته (p = 0.002) با حوادث ایسکمیک مرتبط نیست ↓ [trough] dabigatran (P = 0.04) MT = 3٪ و HTZ = 2٪ عدم تاثیر بر AUC (NS) یا [peak] (NS) ↓ [trough] برای حامل‌های آلل جهش یافته (NS)	NI	NI	NI	NI
CES1 rs8192935 intron: T > C - T = 0.420	↓ [peak] با 12٪ (p = ۳.۲ × ۱۰-۸) با حوادث ایسکمیک یا خونریزی همراه نیست ↓ HTZ (p = ۰.۰۳۳) [trough] ۳٪ = و MT (TT) = ۱۱٪	NI	NI	NI	NI
CES1 rs71647871 G > A 536 Gly > Glu 143 A = 0.014	از دست دادن عملکرد CES1: ↓به میزان ۴۱ درصد از تبدیل پیش دارو و متابولیت‌ها در dabigatran (0.026 = p برای BIBR 951)	NI	NI	NI	NI

NI	NI	هیچ تاثیری بر نسبت [trough]/دز برای apixaban ندارد	خونریزی عمده تحت rivaroxaban برای سه بیمار MT	نتایج برای AUC و [peak] dabigatran معنی دار نیست هاپلوتایپ HTZ: p = ۰.۶۱ هاپلوتیپ MT: p = ۰.۵۸	ABCB1 rs1128503 C > T 1236 Gly > Gly 412 T = 0.46
NI	NI	هیچ تاثیری بر نسبت [trough]/دز برای apixaban ندارد یک مورد افزایش شدید [peak] و غلظت ۱۲ ساعت پس از دوز در یک بیمار هموزیگوت (TT)، همراه با جهش‌های دیگر در ABCB1 (rs1045642، MT)، ABCG2 (rs2231142، HTZ) و CYP3A5 (rs776746، MT)	یک مورد خونریزی ناشی از rivaroxaban با ژنوتیپ‌های جهش یافته هموزیگوت "TT" عدم افزایش معنی دار [peak rivaroxaban] خونریزی شدید با درمان با rivaroxaban برای سه بیمار MT	نتایج برای AUC و [peak] dabigatran معنی دار نیست هاپلوتایپ HTZ: p = ۰.۶۱ هاپلوتیپ MT: p = ۰.۵۸	ABCB1 rs2032582 G > T/A 2677 Ala > Ser/Thr 893 T = 0.42 A = 0.08
NI	به نظر می‌رسد که هیچ تاثیری بر فارماکوکینتیک edoxaban ندارد.	هیچ تاثیری بر نسبت [trough]/دز برای apixaban ندارد تاثیری بر فارماکوکینتیک apixaban ندارد یک مورد افزایش شدید [peak] و غلظت ۱۲ ساعت پس از دوز در یک بیمار هموزیگوت (TT)، همراه با جهش‌های دیگر در ABCB1 (rs2032582، MT)، ABCG2 (rs2231142، HTZ)، CYP3A5 و (rs776746، MT)	یک مورد خونریزی ناشی از rivaroxaban با ژنوتیپ‌های جهش یافته هموزیگوت "TT" عدم افزایش معنی‌دار rivaroxaban [peak] خونریزی عمده تحت rivaroxaban برای سه بیمار MT افزایش قابل توجهی rivaroxaban [peak] در بیماران جهش یافته در مقایسه با نوع وحشی (هاپلوتیپ ABCB1 rs1045642 و CYP3A4 (rs35599367	نتایج برای AUC و [peak] dabigatran معنی دار نیست هاپلوتایپ HTZ: p = ۰.۶۱ هاپلوتیپ MT: p = ۰.۵۸ مرتبط با ↑ [peak] dabigatran و ↑ خطر عوارض خونریزی (p <۰.۰۰۸)	ABCB1 rs1045642 C > T 3435 Ile > Ile 1145 T = 0.50
NI	NI	مرتبط با ↑ apixaban [peak] (p = 0.048) تاثیری بر فارماکوکینتیک apixaban ندارد	خونریزی شدید تحت rivaroxaban برای سه بیمار MT	مرتبط با ↑ [peak] توسط ۱۲٪ (p = ۸.۲ × ۱۰-۸)، اما با حوادث ایسکمیک یا خونریزی مرتبط نیست هیچ تاثیری بر [trough] و [peak dabigatran] ندارد مرتبط با ↑ [peak] dabigatran تاثیری بر فارماکوکینتیک dabigatran ندارد	ABCB1 rs4148738 intron: A > G - G = 0.38
NI	NI	NI	افزایش قابل توجهی rivaroxaban [peak] در بیماران جهش یافته در مقایسه با نوع وحشی (هاپلوتیپ ABCB1 rs1045642 و CYP3A4 (rs35599367	NI	CYP3A4 rs35599367 intron: C > T - T = 0.03

CYP3A5 rs776746 intron: T > C - T = 0.29	NI	NI	↑ نسبت [trough] به دوز apixaban در بیماران HTZ یا MT قابل توجه است. یک مورد افزایش شدید [peak] و غلظت ۱۲ ساعت پس از دوز در یک بیمار MT، همراه با جهش‌های دیگر در ABCB1 (rs2032582 و rs1045642، MT)، و ABCG2 (rs2231142، HTZ) تاثیری بر فارماکوکینتیک apixaban ندارد	NI	NI
ABCG2 rs2231142 C > A 421 Gln > Lys 141 A = 0.12	NI	NI	↑ قابل توجه نسبت [trough] به دوز apixaban در بیماران MT یک مورد افزایش شدید [peak] و غلظت ۱۲ ساعت پس از دوز در یک بیمار HTZ، همراه با جهش‌های دیگر در ABCB1 (rs2032582 و rs1045642، MT)، و CYP3A5 (rs776746، MT) ↑ [peak] و [trough] apixaban	NI	NI
SLCO1B1 rs4149056 T > C 521 Val > Ala 174 C = 0.13	NI	NI	NI	به نظر می‌رسد که هیچ تاثیری بر فارماکوکینتیک ادوکسابان ندارد.	NI

AUC: سطح زیر منحنی. MT: هموزیگوت جهش یافته. HTZ: هتروزیگوت؛ ↓: کاهش؛ ↑: افزایش [peak]: حداکثر غلظت؛ [trough]: تغلیظ؛ NI: هیچ اطلاعاتی وجود ندارد. NS: غیر قابل توجه.

پلی مورفیسم ژنتیکی ABCB1 ژن ABCB1 روی کروموزوم ۷ قرار دارد و دارای ۲۹ اگزون (۴۸۷۲ جفت باز) است. در سال ۲۰۰۹، ۱۲۷۹ SNP، از جمله ۲۲ جهش خاموش، ۴۱ جهش بی‌معنی، و یکی در کدون شروع شناخته شد. رایج‌ترین پلی مورفیسم‌ها عبارتند از: rs1128503 (1236 C > T)، rs2032582 (2677 G > T)، rs1045642 (3435 C > T) و rs4148738 (اینترونیک در پروموتر، A > G). سه SNP اول در عدم تعادل پیوند جزئی هستند و چندین هاپلوتیپ را تشکیل می‌دهند (جدول ۳). rs1045642 و rs4148738 نیز در عدم تعادل پیوند جزئی هستند. این پلی‌مورفیسم‌ها بر فارماکوکینتیک بسیاری از داروهای سوبسترای P-گلیکوپروتئین تأثیر می‌گذارند، اما رابطه ژنوتیپ/فنوتیپ این واریانت‌ها به وضوح مشخص نشده است. فقط rs1045642 و rs4148738 با افزایش غلظت dabigatran مرتبط هستند (جدول ۲). در بررسی سیستماتیک و متاآنالیز Xie و همکارانش. در سال ۲۰۱۸، که شامل ۱۳ مطالعه بالینی شامل ۳۱۴۴ بیمار بود، حداکثر غلظت DOAC در حامل‌های هموزیگوت وحشی برای rs1045642 و rs2032582 از ABCB1 کمتر از حامل‌های جهش یافته هموزیگوت بود. اوج DOAC نیز در حامل‌های هموزیگوت وحشی برای rs1045642 کمتر بود. با این حال، rs4148738 هیچ تاثیری بر فارماکوکینتیک dabigatran نشان نداد.

جدول ۳: هاپلوتیپ‌های ABCB1

ABCB1 SNP	rs1128503	rs2032582	rs1045642	rs10276036 Intronic	rs2235033 Intronic	rs2235013 Intronic
ABCB1*1 (Kim et al.)	C	G	C	F	T	G
ABCB1*2 (Kim et al.)	T	T	T			
ABCB1*2 (Kroetz et al.)	C	G	T	G	T	G
ABCB1*13 (Kroetz et al.)	T	T	T	A	C	A

A: آدنین؛ C: سیتوزین؛ G: گوانین؛ T: تیمین. تعاریف متعددی از هاپلوتیپ با توجه به تیم‌ها ارائه شده است. هاپلوتیپ‌های ABCB1*2 کیم و همکاران. و ABCB1*13 از کروتز و همکاران. را می‌توان با سه SNP اینترونیک (rs2235033، rs10276036 و rs2235013) متمایز کرد.

مطالعه‌ای بر روی پایداری mRNA ژن P-گلیکوپروتئین (اسید ریبونوکلئیک پیام رسان) توسط وانگ و همکارانش. ارتباط بین حضور جهش (rs1045642) 3435C > T و مقدار mRNA موجود در شرایط آزمایشگاهی در نمونه‌های کبد انسان را نشان داد. در واقع، جایگزینی سیتوزین (C) توسط تیمین (T) ساختار ثانویه mRNA را با یک مکانیسم تنظیم‌کننده سیس تغییر می‌دهد و بر پایداری آن و در نتیجه کمیت آن در کبد تأثیر می‌گذارد. دو SNP دیگر، rs1128503 و rs2032582 نیز ساختار ثانویه mRNA را در مدل القا کردند. از سوی دیگر، در طی آزمایشات in vitro و in vivo، تنها جهش ۳۴۳۵C > T با کاهش بیان و فعالیت P-گلیکوپروتئین همراه بود.

اپی ژنتیک ABCB1 سنتز mRNA که برای P-گلیکوپروتئین کد می‌کند، توسط تغییرات ژنتیکی ذکر شده در بالا و تغییرات اپی ژنتیکی از طریق متیلاسیون پروموتر در ژن ABCB1 تنظیم می‌شود. بنابراین، بیماران هموزیگوت جهش یافته برای هاپلوتیپ rs1128503-rs2032582-rs1045642 و دارای نرخ متیلاسیون بالا دارای کمترین مقدار mRNA ABCB1 را در مقایسه با بیماران جهش یافته هموزیگوت با نرخ متیلاسیون پایین، سپس به هموزیگوت وحشی با نرخ متیلاسیون بالا و در نهایت به هموزیگوت وحشی با نرخ متیلاسیون پایین، دارند.

پلی‌مورفیسم ژنتیکی UGT1A9، 2B7 و 2B15 تأثیر پلی‌مورفیسم‌های UGT1A9، 2B7 و 2B15 بر مواجهه سیستمیک با dabigatran تا به امروز مورد مطالعه قرار نگرفته است. با این حال، می‌توانیم فرض کنیم که احتمالاً نقش حداقلی دارند، زیرا آنها در تولید متابولیت‌های فعال و به نسبت کمی نقش دارند.

Ivaroxaban

فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک

Rivaroxaban تقریباً ۸۰٪ فراهمی زیستی خوراکی دارد. مواجهه سیستمیک با تجویز rivaroxaban در طول وعده غذایی افزایش می‌یابد. حداکثر غلظت پلاسمایی ۲ تا ۴ ساعت پس از تجویز رخ می‌دهد. تنوع بین فردی قرار گرفتن در معرض بین ۳۰ تا ۴۰٪ است. rivaroxaban توسط P-گلیکوپروتئین و پروتئین مقاوم به سرطان پستان (BCRP) که توسط ژن ABCG2 رمزگذاری شده است، منتقل می‌شود. در حدود ۹۵ درصد به پروتئین‌های پلاسما بسیار متصل است. دو سوم دوز تجویز شده عمدتاً توسط ایزوفرم‌های سیتوکروم P450 3A4، 3A5 و 2J2 و همچنین توسط مکانیسم‌های مستقل از CYP۴۵۰ متابولیزه می‌شود. این متابولیسم منجر به تشکیل ۱۸ متابولیت غیرفعال مختلف می‌شود که به نوبه خود از طریق ادرار (۵۰٪) و مدفوع (۵۰٪) دفع می‌شوند. یک سوم باقیمانده rivaroxaban بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود. میانگین نیمه عمر حذف پلاسما ۱۰ ساعت است. CYP450، rivaroxaban را القا یا مهار نمی‌کند. تجویز مهارکننده‌های قوی آنزیم CYP3A4/5 و P-گلیکوپروتئین (مانند ریتوناویر، کتوکونازول، ایتراکونازول، وریکونازول، پوزاکونازول و غیره) غلظت rivaroxaban پلاسما را به طور متوسط ۲.۶ برابر افزایش می‌دهد و به طور قابل‌توجهی خطر خونریزی آن را افزایش می‌دهد. با این حال، افزایش کمتری در غلظت پلاسمایی با سایر مهارکننده‌های قوی

CYP3A4/5 و یا P-گلیکوپروتئین (مانند اریترومایسین، کلاریترومایسین و فلوکونازول) از نظر بالینی مرتبط در نظر گرفته نشد. داده‌ها برای dronedarone محدود است. مصرف همزمان rivaroxaban با القاء کننده‌های آنزیم CYP3A و P-گلیکوپروتئین (ریفامپین، فنی توئین، کاربامازپین، فنوباربیتال، یا St. John's wort) ممکن است غلظت پلاسمایی آن را کاهش دهد.

فارماکوژنتیک

در رابطه با ژن ABCB1، تیم Ing Lorenzini در سال ۲۰۱۶ یک مورد خونریزی ناشی از rivaroxaban را در یک بیمار با ژنوتیپ TT جهش یافته هموزیگوت برای rs2032582 و rs1045642 گزارش کردند که با نتایج گزارش شده توسط Xie و همکارانش در سال ۲۰۱۸ مطابقت دارد (غلظت‌های حداکثری برای این ژنوتیپ‌های جهش یافته هموزیگوت، و همچنین AUC برای rs1045642). در مطالعه سال ۲۰۱۷ گوین-تیبو، این دو نوع افزایش قابل توجهی در غلظت حداکثری rivaroxaban در گروهی از داوطلبان سالم نشان ندادند. در میان سه بیمار که خونریزی عمده مرتبط با غلظت باقیمانده خون ۱۳۶ < نانوگرم در میلی لیتر را در مطالعه Sennesael ۲۰۱۸ تجربه کردند، همه برای rs1128503، rs2032582 و rs4148738 هتروزیگوت بودند. دو هتروزیگوت و یکی هموزیگوت TT جهش یافته برای ABCB1 rs1045642 بود. این نتایج در جدول ۲ نشان داده شده است.

برای CYP3A4، در مطالعه‌ای توسط Sychev و همکارانش در سال ۲۰۱۸ نشان داده شد که حداکثر و حداقل غلظت rivaroxaban به فعالیت CYP3A4 بستگی دارد. علاوه بر این، تعدادی از پلی‌مورفیسم‌های CYP3A4 برای کاهش فعالیت آن شناخته شده‌اند، مانند: CYP3A4*22/rs35599367 یا CYP3A4*17/ rs4987161. در سال ۲۰۱۹، مطالعه دیگری توسط Sychev و همکارانش روی ۷۸ بیمار، تفاوت معنی داری را در حداکثر غلظت بین هاپلوتیپ‌های جهش یافته ABCB1-rs1045642/CYP3A4-rs35599367 و ABCB1-rs4148738/CYP۳A۴-rs35599367 در مقایسه با هاپلوتیپ‌های وحشی مربوطه نشان داده نشد. این نتایج در جدول ۲ نشان داده شده است.

Apixaban

فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک

Apixaban دارای فراهمی زیستی خوراکی تقریباً ۵۰٪ است. حداکثر غلظت پلاسمایی ۴-۳ ساعت پس از تجویز به دست می‌آید. تغییرات درون فردی و بین فردی به ترتیب تقریباً ۲۰٪ و ۳۰٪ است. Apixaban توسط P-glycoprotein و BCRP منتقل می‌شود. اتصال به پروتئین پلاسما زیاد است (۸۷٪). یک چهارم مقدار جذب شده عمدتاً توسط CYP3A4 و CYP3A5، CYP2C19، CYP2C9، CYP2C8، CYP1A2، و CYP2J2، و همچنین سولفوترانسفرازها SULT1A1 و SULT1A SULT1Axa-su به متابولیت‌های غیرفعال تبدیل می‌شود. ۲۷ درصد از apixaban به صورت تغییر نیافته از طریق ادرار دفع می‌شود. قسمت باقیمانده apixaban و متابولیت‌های غیر فعال از طریق مدفوع دفع می‌شود. قسمت باقیمانده apixaban و متابولیت‌های غیر فعال از طریق مدفوع دفع می‌شود. نیمه عمر apixaban تقریباً ۱۲ ساعت است. مصرف همزمان مهارکننده‌های آنزیمی قوی CYP3A4/5 و P- گلیکوپروتئین غلظت خونی apixaban را به طور متوسط دو برابر افزایش می‌دهد. سایر مواد فعال، مهارکننده‌های ضعیف‌تر CYP3A4/5 و P-glycoprotein (دیلتیازم، ناپروکسن، کلاریترومایسین، آمیودارون، وراپامیل، کینیدین)، ممکن است غلظت پلاسمایی apixaban را به میزان کمتری افزایش دهند. برعکس، مصرف همزمان apixaban با CYP3A4/5 و القاء کننده‌های آنزیم P-گلیکوپروتئین (ریفامپین، فنی توئین، کاربامازپین، فنوباربیتال، یا St. John's wort) ممکن است غلظت پلاسمایی آن را کاهش دهد.

فارماکوژنتیک

در سال ۲۰۱۶، تیم Dimatteo ارتباط بین واریانت‌های اینترونیک ABCB1 rs۴۱۴۸۷۳۸ و افزایش غلظت حداکثری apixaban را نشان داد (p<۰۵/۰). در سال ۲۰۱۷، مطالعه Ueshima روی گروهی متشکل از ۴۴ بیمار ژاپنی تحت درمان فیبریلاسیون دهلیزی غیر دریچه‌ای، افزایش قابل توجهی در نسبت غلظت باقیمانده دوز apixaban با CYP3A5*1/*3 یا (rs776746) 3/*3* و ژنوتیپ‌های (rs2231142) ABCG2 421A > A به ترتیب

در مقایسه با ژنوتیپ‌های CYP3A5*1/*1 و ABCG2 421C > C نشان داد. همچنین واریانت 1236C > T (rs1128503)، 2677G > T (rs2032582)، و 3435C > T (rs1045642) ژن ABCB1 هیچ تأثیری بر این نسبت نداشتند. مطالعه کرویکوف در سال ۲۰۱۸ در نمونه‌ای متشکل از ۱۷ بیمار روسی تحت درمان با apixaban (۱۰ میلی‌گرم در روز) تأثیر قابل توجهی از ABCB1 rs1045642 و rs4148738 یا CYP3A5 rs776746 بر فارماکوکینتیک apixaban نشان نداد. در سال ۲۰۱۹، هاپرتز مورد یک زن با افزایش چشمگیر غلظت پلاسمایی آپیکسابان ۳ apixaban (پیک) و ۱۲ ساعت پس از دوز خوراکی گزارش کرد: به ترتیب ۱۱۰۰ نانوگرم در میلی لیتر و ۹۰۰ نانوگرم در میلی لیتر، در مقایسه با محدوده مورد انتظار (۹۱ تا ۳۲۱ نانوگرم در میلی لیتر در اوج و ۴۱ تا ۲۳۱ نانوگرم در میلی لیتر پس از ۱۲ ساعت). چهار پلی مورفیسم ممکن است منجر به چنین افزایشی شود: rs1045642، ABCB1 rs2032582، و CYP۳A۵ rs776746 هموزیگوت جهش یافته، و ABCG۲ rs۲۲۳۱۱۴۲ هتروزیگوت یافت شد. او همچنین از نارسایی کلیوی متوسط رنج می‌برد که می‌تواند منجر به افزایش غلظت پلاسما شود. در نهایت، در سال ۲۰۲۰، مطالعه Gulilat روی ۳۵۸ بیمار قفقازی مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی، رابطه بین ABCG2 421C > A (که منجر به اختلال در عملکرد انتقال می‌شود) و سطوح بالاتر و پایین‌تر خونی apixaban را نشان داد. این نتایج در جدول ۲ نشان داده شده است.

سولفوترانسفراز SULT1A1 دارای سه نوع آللی اصلی است: SULT1A1*1 (نوع وحشی)، SULT1A1*2(638G>A) و SULT1A1*3(667A>G). اثر بر متابولیسم apixaban برای SULT1A1*2 بسیار کم و برای SULT1A1*3 متوسط است، که می‌تواند منجر به تغییرات در کارایی apixaban با تغییر در متابولیت‌های آن شود. تا به امروز، هیچ مطالعه‌ای تأثیر این گونه‌ها را بر اثربخشی یا سمیت apixaban بررسی نکرده است.

Edoxaban

فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک

فراهمی زیستی ادوکسابان حدود ۶۰ درصد است. جذب در حضور غذا تغییر نمی‌کند. حداکثر غلظت در ۱-۲ ساعت به دست می‌آید. Edoxaban سوبسترای P-glycoprotein است. ٪۵۵ به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود و توسط CES1 و CYP3A4/5 به سه متابولیت فعال در نسبت کمی (حدود ٪۱۰) متابولیزه می‌شود که M۴ زیرلایه‌ای از ناقل OATP۱B۱ (پروتئین ناقل آنیون آلی 1B1) رمزگذاری شده است. توسط ژن SLCO1B1 (خانواده ناقل آنیون آلی حامل نمک‌ها، عضو 1B1). دفع ادراری edoxaban، ۳۵ درصد باقیمانده بخش بدون تغییر است و متابولیت‌ها از طریق مدفوع دفع می‌شوند. نیمه عمر آن ۱۴-۱۰ ساعت است. مهارکننده‌های آنزیمی قوی P-گلیکوپروتئین، قرار گرفتن در معرض سیستمیک با edoxaban را به میزان ۱.۵ تا ۲ افزایش می‌دهند.

فارماکوژنتیک

Edoxaban عمدتاً توسط CES1 متابولیزه می‌شود، اما بسیار کم توسط CYP3A4/3A5، و توسط P-گلیکوپروتئین منتقل می‌شود. تغییرات در مواجهه سیستمیک می‌تواند به پلی مورفیسم‌های CES1 و ABCB۱ مربوط باشد. تا به امروز، تنها یک مطالعه واریانت‌های ABCB1 (3435 C > T) rs1045642 و SLCO1B1 (521 T > C) rs4149056 را بررسی کرده است. به نظر نمی‌رسد این واریانت‌ها بر فارماکوکینتیک edoxaban تأثیر بگذارند (جدول ۲).

Betrixaban

فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک

Betrixaban دارای فراهمی زیستی خوراکی تقریباً ٪۳۴ است. حداکثر غلظت پلاسما در عرض ۴-۳ ساعت پس از تجویز ظاهر می‌شود. متوسط نیمه عمر حذف پلاسما ۲۰ ساعت و نیمه عمر نهایی ۳۷ ساعت است. تجویز همراه با غذا برای کاهش تنوع غلظت پلاسما توصیه می‌شود. اتصال به پروتئین پلاسما ٪۶۰ است. Betrixaban توسط P-گلیکوپروتئین منتقل می‌شود و استفاده همزمان از مهارکننده‌های P-glycoprotein منجر به افزایش ۲.۵ تا ۵ برابری در حداکثر غلظت پلاسما و افزایش دو تا سه برابری AUC بسته به مهارکننده‌ها می‌شود. Betrixaban با هیدرولیز مستقل

از CYP به دو متابولیت اصلی غیرفعال تبدیل می‌شود. برخلاف سایر مهارکننده‌های فاکتور Xa، betrixaban دارای حداقل (کمتر از ۱٪) متابولیسم کبدی توسط CYP450 (CYP1A1، 1A2، 2B6، 2C9، 2C19، 2D6، و 3A4) است که باعث کاهش تداخلات دارویی می‌شود. داروی فعال بدون تغییر از طریق سیستم صفراوی دفع می‌شود، سپس ۸۵٪ از مدفوع و ۸ تا ۱۱٪ از طریق ادرار دفع می‌شود.

فارماکوژنتیک

تا به امروز، هیچ داده‌ای در مورد پلی مورفیسم‌های ژنتیکی و فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک betrixaban وجود ندارد. با این حال، می‌توان انتظار داشت که پلی مورفیسم‌های ABCB1 می‌تواند بر غلظت پلاسمایی betrixaban تأثیر بگذارد.

غلظت پلاسما و عوارض جانبی

بر اساس اطلاعات ما و تا به امروز، اطلاعات کمی در مورد رابطه بین فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک DOAC وجود دارد. با این حال، دو مطالعه در مورد dabigatran و edoxaban مورد توجه است.

با توجه به خطر خونریزی عمده در بیماران تحت درمان با Reilly، dabigatran قبلاً نشان داد که این خطر با قرار گرفتن در معرض dabigatran افزایش می‌یابد (p<۰/۰۰۰۱). میانگین غلظت پایین و غلظت پس از دوز به ترتیب ۵۵ درصد (۱۱۶ در مقابل ۷۵.۳ نانوگرم در میلی لیتر) و ۳۶ درصد بیشتر در بیماران مبتلا به خونریزی شدید در مقابل با بیماران بدون خونریزی بود. سن نیز یک متغیر کمکی مهم بود (p <۰/۰۰۰۱). هیچ تفاوتی در غلظت متوسط پلاسمایی بین بیماران مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک یا آمبولی سیستمیک و بیمارانی که این حوادث را تجربه نکردند نشان داده نشد.

Ruff و همکارانش، بر اساس داده‌های کارآزمایی ENGAGE AF-TIMI ۴۸، رابطه دوز-غلظت و تأثیر آن بر فعالیت ضد FXa برای edoxaban را تشریح کرده‌اند. کاهش دوز خوراکی از ۶۰ میلی‌گرم به ۳۰ میلی‌گرم و از ۳۰ میلی‌گرم به ۱۵ میلی‌گرم، میانگین قرار گرفتن در معرض را به ترتیب ۲۹ درصد (۳۴.۶ در مقابل ۴۸.۵ نانوگرم در میلی‌لیتر) و ۳۵ درصد (۱۶ در مقابل ۲۴.۵ نانوگرم در میلی‌لیتر) کاهش داد. میانگین فعالیت ضد FXa به ترتیب ۲۵٪ و ۲۰٪ بود. با توجه به ارتباط بین غلظت پلاسمایی و عوارض جانبی، این کارآزمایی نشان داد که با افزایش غلظت edoxaban، کاهش خطی تدریجی در خطر سکته مغزی یا حوادث آمبولی سیستمیک در مقایسه با افزایش شدیدتر در خطر خونریزی عمده رخ داد. به طور کلی، خطر خونریزی عمده از خطر سکته مغزی یا حوادث آمبولی سیستمیک بیشتر بود، و پنجره درمانی برای ادوکسابان برای خونریزی عمده کمتر از ترومبوآمبولی به نظر می‌رسید. به طور کلی، به نظر می‌رسد خطر خونریزی عمده با افزایش سطح پلاسمایی داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی مرتبط باشد. خطر سکته مغزی یا حوادث آمبولی سیستمیک با تغییرات غلظت کمتر نوسان می‌کند.

بحث و نتیجه گیری: راهنماهای پیاده‌سازی در سطح بالینی

تا به امروز، هیچ توصیه‌ای با سطح بالایی از شواهد در مورد جستجوی پلی مورفیسم ژن‌های CES1، ABCB1، CYP3A4، CYP3A5، و ABCG2 به عنوان بخشی از بهینه‌سازی درمانی برای بیماران تحت درمان DOAC وجود ندارد. ارزیابی روش‌شناختی مطالعات ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی و داروهای قلبی عروقی با استفاده از روش AGREE (ارزیابی دستورالعمل‌ها، تحقیقات و ارزیابی) کیفیت روش‌شناختی خوب جستجوی پلی‌مورفیسم rs2244613 CES1 را در بیماران تحت درمان با dabigatran به همان روش جستجو برای CYP2C19 و کلوپیدوگرل، یا چند شکلی CYP2C9 و وارفارین نشان داد. این یافته از استفاده در عمل بالینی از این پلی مورفیسم مورد علاقه در بیماران تحت درمان با dabigatran پشتیبانی می‌کند. علاوه بر این، با توجه به پایگاه داده PharmGKB، جستجو برای پلی‌مورفیسم‌های rs2244613 و rs8192935 CES1 در سطح شواهد ۳ (پائین) برای dabigatran و برای rs776746 CYP3A5 و rs2231142 ABCG2 برای پلی‌مورفیسم‌های apixaban نشان داده شده است. با این حال، این سطح از شواهد برای اجازه اجرای آزمایش فارماکوژنتیک در عمل بالینی کافی نیست. این سطح پایین شواهد به دلیل عدم

تکرارپذیری نتایج بین مطالعات است. مطالعه بالینی DAPHNE شامل گروهی متشکل از ۳۵۰ بیمار در مورد rivaroxaban و apixaban در حال حاضر توسط تیم ویکتوریا رولاسون (بیمارستان‌های دانشگاهی ژنو) انجام می‌شود. هدف از آن بررسی تأثیر پلی‌مورفیسم‌های خاص ژن‌های CYP3A7، CYP3A5، CYP3A4، و ABCB1، و همچنین فنوتیپ‌سازی پروتئین‌های کدگذاری شده توسط این ژن‌ها بر روی فارماکوکینتیک این دو DOAC است.

نتایج این کارآزمایی برای روشن شدن استفاده از آزمایش فارماکوژنتیک در طول درمان DOAC مفید خواهد بود. کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل‌شده، مشابه آن‌هایی که برای ژنوتیپ‌سازی CYP2C9 و VKORC1 قبل از درمان با آنتی‌ویتامین K یا ژنوتیپ‌سازی CYP2C19 قبل از درمان با کلوپیدوگرل انجام شد، کاربرد بالینی ژنوتیپ‌سازی پیشینی بیماران را قبل از معرفی داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی نشان می‌دهد. در عمل بالینی، آزمایش فارماکوژنتیک می‌تواند به تجویزکنندگان در انتخاب مناسب‌ترین درمان DOAC با توجه به ویژگی‌های هر بیمار با کمترین خطر تغییر غلظت پلاسما کمک کند، بنابراین خطر خونریزی و حوادث ترومبوآمبولی را برای هر بیمار بهینه می‌کند. پس از آن، نظارت بر داروی درمانی (TDM) می‌تواند به عنوان مکملی برای فردی کردن دوزهای خوراکی به منظور دستیابی به سطوح بهینه پلاسما استفاده شود. در نهایت، هیچ شواهد روشنی بین افزایش خطر خونریزی و یک پلی مورفیسم ژنتیکی خاص وجود ندارد.

منبع:

https: //pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33440670/