

פרמקוגנטיקה של תגובתיות לקלופידוגרל - מידע קיים ושאלות פתוחות

ד"ר אביב אברהם שאול, ד"ר אלי לב

המערך הקרדיולוגי, מרכז רפואי רבין ובית הספר לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

רקע

קלופידוגרל (בשמה המסחרי Plavix, מיוצרת על ידי Sanofi-Aventis) הוא נוגד איגור טסיות מקבוצת הטיאנופירידינים הנלקח דרך הפה, ונמצא בשימוש כטיפול בתסמונת כלילית חדה בשילוב עם אספירין למניעה שניונית של אירועים קרדיוסקולריים. בנוסף, קלופידוגרל ניתן לאחר צנתור התערבותי הכולל השתלת תומכן בעורק כלילי למניעת סיבוכים איסכמיים, בייחוד קריש דם בתומכן (סטנט טרומבוזיס). המולקולה היא פרו־תרופה העוברת מטבוליזם בכבד. 15% מהכמות הנספגת ממערכת העיכול עוברת שפעול בכבד למטבוליט הפעיל בתהליך חמצון דו־שלבי באמצעות מערכת ציטוכרום P450 שאר הכמות שנספגה ממערכת העיכול (85%) עוברת הידרוליזה על ידי אסטראזות למטבוליט בלתי פעיל. (תמונה 1). שלב מכריע בתהליך איגור טסיות הוא קשירה של מולקולת ADP לרצפטור P2Y12 הממוקם על ממברנת הטסית. קישור זה מביא להגברה של התבטאות גליקופורוטאין IIb/IIIa על דופן הטסית, המשמש כרצפטור לפיברינוגן. המטבוליט הפעיל של קלופידוגרל הוא מעבב בלתי הפיך של קשירת ADP לרצפטור הטסית P2Y12, ובכך מעבב איגור טסיות ויצירת קריש דם.

עמידות לקלופידוגרל

באוכלוסיית המטופלים בקלופידוגרל קיימת שונות רבה מבחינת התגובתיות לקלופידוגרל, כפי שמתבטאת במידת עיכוב הטסיות. עמידות לקלופידוגרל נצפתה ב-10%–45% מהמטופלים (תלוי בהגדרה המדויקת). כמו כן, הוכח כי במטופלים שבהם נמצאה עמידות לקלופידוגרל ישנה עלייה ברורה בסיכון לאירועים קרדיוסקולריים, כולל סטנט טרומבוזיס.

הסיבות לעמידות זו מגוונות וכוללות חוסר היענות לטיפול התרופתי, מצבים רפואיים קיימים (השמנה ועמידות לאינסולין), אינטראקציה בין־תרופתית, חוסמי משאבת פרוטונים (1) (PPI), חוסמי תעלת סידן (2), קפה (3) ומשתנים גנטיים המשפיעים על התהליכים הפרמקולוגיים (ספיגה, פרמקוקינטיקה ופרמקודינמיקה) שעוברת התרופה.

פולימורפיזם גנטי ותגובה לקלופידוגרל

פולימורפיזם (SNP – Single nucleotide polymorphism) של הגנים המקודדים לאנזימים האחראים לתהליכים הפרמקולוגיים, יכול להביא ליצירת אללים המשנים את תפקוד אותם האנזימים ובכך לשנות את רמת עיכוב הטסיות של קלופידוגרל. עבודות קודמות הראו כי נשאים של אללים מסוימים לציטוכרום P450 הציגו

עמידות לקלופידוגרל. נסקור כאן שלוש עבודות שפורסמו לאחרונה ושופכות אור על הקשר בין נשאות של אללים המקושרים לעמידות לקלופידוגרל, לבין עלייה בהיארעות אירועים קרדיוסקולריים.

עבודות מחקר

העבודה הראשונה, שבוצעה על ידי Mega וחב' [4], מורכבת משני חלקים נפרדים: הראשון בדק את הקשר בין פולימורפיזם גנטי לבין עיכוב טסיות על ידי קלופידוגרל, והשני בדק את הקשר בין וריאנט גנטי מסוים לבין היארעות אירועים קרדיוסקולריים. בחלק הראשון, 162 נבדקים בריאים וצעירים (גיל ממוצע 35) קיבלו מנת קלופידוגרל, ולאחריה נמדדו רמות המטבוליט הפעיל (להזכיר, נוצר בכבד לאחר מודיפיקציה על ידי CYP 450) בפרקי זמן קבועים עד להיעלמותו ממחזור הדם. במקביל נמדדה רמת ההשפעה הפרמקולוגית של קלופידוגרל על ידי אגרומטר לאחר שפעול הטסיות באמצעות ADP. בבדיקת הקשר בין רמות המטבוליט הפעיל ורמת עיכוב הטסיות לבין נשאות אללים וריאנטים של חמישה סוגי CYP, נמצא כי נשאים של וריאנט CYP2C19 הראו ירידה מובהקת ברמות המטבוליט הפעיל של קלופידוגרל, ובמקביל ירידה ברמת עיכוב הטסיות.

בחלקה השני של העבודה נכללו 1,477 מטופלים עם תסמונת כלילית חדה שהחלו טיפול בקלופידוגרל ועמדו לפני צנתור כלילי (יש לציין כי אין קשר בינם לבין הנבדקים בחלקה הראשון של העבודה). אפיון גנטי של אוכלוסיית המחקר הראה כי 27.1% מתוכה הם נשאים של אללים וריאנטים שונים

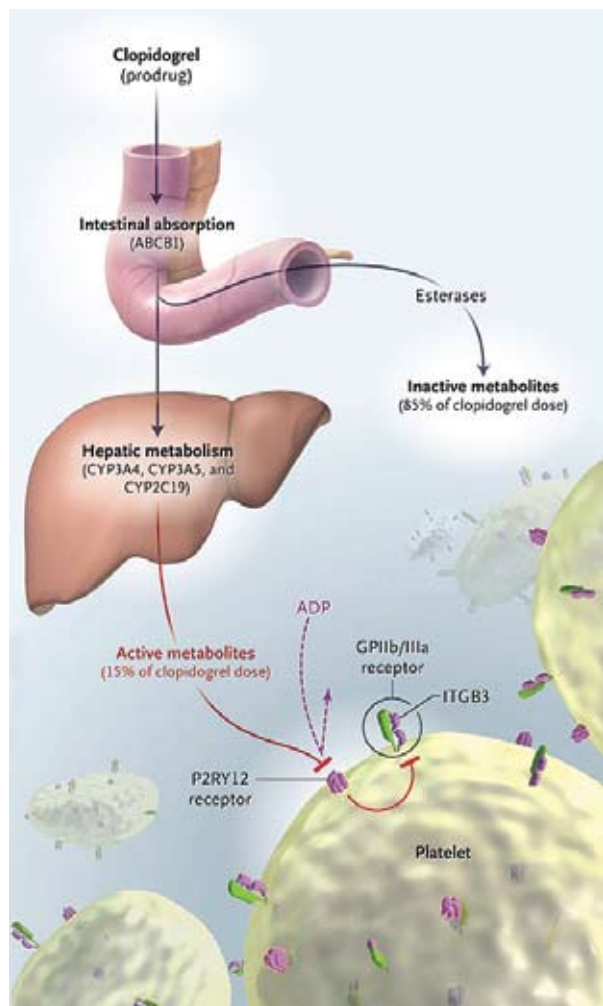
באוכלוסיית המטופלים בקלופידוגרל קיימת שונות רבה מבחינת התגובתיות לקלופידוגרל, כפי שמתבטאת במידת עיכוב הטסיות. עמידות לקלופידוגרל נצפתה ב-10%–45% מהמטופלים

(רובם ככולם האלל *2) בגן CYP2C19. וריאנטים אלו, כאמור, מורידים את רמות הפעילות של CYP2C19, האחראי ליצירת המטבוליט הפעיל של קלופידוגרל, ולכן מורידים את אפקט עיכוב הטסיות. מחקר זה הוכיח כי נשאי הווריאנט הגנטי

היו בסיכון גבוה פי 1.5 ללקות במוות, באוסם שריר הלב או בשבץ מוחי ובסיכון גבוה פי 3 ללקות בסטנט טרומבוזיס, לעומת שאר המטופלים שאינם נשאים. ראוי לציין כי העלייה בהיארעות אירועים קרדיוסקולריים, לרבות סטנט טרומבוזיס, נגרמה מיידית במהלך הימים הראשונים למעקב והגיעה לשיאה בשבועיים הראשונים (תרשים 1).

בעבודה השנייה בדקו Collet וחב' (5) בדקו את הקשר בין נשאות של האלל CYP2C19*2 לבין אירועים קרדיוסקולריים במטופלי קלופידוגרל. אוכלוסיית המחקר כללה 259 מטופלים צעירים מתחת

תמונה 1: מטבוליזם התרופה קלופידוגרל (פלביקס). לקוח מ־Simon et al [6].



בחולים עם תסמונת כלילית חריפה המטופלים בקלופידוגרל קיים קשר משמעותי וחזק בין נשאות של אללים וריאנטים ל־CYP2C19, בעיקר *2 (כ־25%–30% מהאוכלוסיה), לבין עלייה בשכיחותם של סיבוכים קרדיווסקולריים, לרבות סטנט טרומבוזיס

לגיל 45 אשר עברו אוטם בשריר הלב ומטופלים בקלופידוגרל. נמצא כי 28% מאוכלוסיית המחקר הם נשאים של האלל *2 (25%) הם נשאים הטרוזיגוטים, ורק 3% הם נשאים הומוזיגוטים). תוצאות המחקר מראות כי נשאות של האלל *2 העלתה את הסיכון ללקות במוות, באוטם שריר הלב או את הצורך בצנתור כלילי דחוף פי 5.38, ואת הסיכון ללקות בסטנט טרומבוזיס פי 6.04 לעומת מטופלים שאינם נשאים.

בעבודה השלישית חקרו Simon וחב' [6] את הקשר בין פולימורפיזם גנטי לבין אירועים קרדיווסקולריים במטופלי קלופידוגרל.

אוכלוסיית המחקר כללה 2,208 חולים אשר עברו אוטם שריר הלב וטופלו בקלופידוגרל. בוצע אפיון גנטי למציאת וריאנטים אלליים בגנים המווסתים שלבים שונים בפרמקולוגיה של קלופידוגרל: ספיגה (ABC B1), אקטיבציה כבדית (CYP3A5, CYP2C19) וקישור לאתר הפעולה (P2RY12, ITGB3). בניתוח התוצאות עולה כי נשאות הומוזיגוטית של אחת מארבעת האללים הווריאנטים לגן CYP2C19 (המכונים *2, *3, *4, *5) הכפילה את הסיכון ללקות במוות, בשבץ מוחי או באוטם שריר הלב לאחר שנה של מעקב בקרב כלל אוכלוסיית המחקר, ופי 3.5 בקרב 1,535 מטופלים מאוכלוסיית המחקר שעברו גם צנתור כלילי טיפולי. שאר הגנים שנבדקו לא הראו תוצאות מובהקות סטטיסטית.

המסקנה העולה מעבודות אלו היא כי בחולים עם תסמונת כלילית חריפה המטופלים בקלופידוגרל קיים קשר משמעותי וחזק בין נשאות של אללים וריאנטים ל־CYP2C19, בעיקר *2 (כ־25%–30% מהאוכלוסיה), לבין עלייה בשכיחותם של סיבוכים קרדיווסקולריים, לרבות סטנט טרומבוזיס.

דיון – האם דרוש אפיון גנטי לכולם?

האם ניתן להסיק מעבודות אלו כי נכון יהיה לבצע אפיון גנטי בכל מטופלי קלופידוגרל, במיוחד באלו שאובחנו עם תסמונת כלילית חדה? כך נוכל למצוא את אותם 25%–30% מאוכלוסיית המטופלים הנושאים את האללים הווריאנטים שנמצאו קשורים לפעילות מופחתת של קלופידוגרל, ואולי לטפל בהם באופן המתאים. בהקשר זה עולות שאלות מספר:

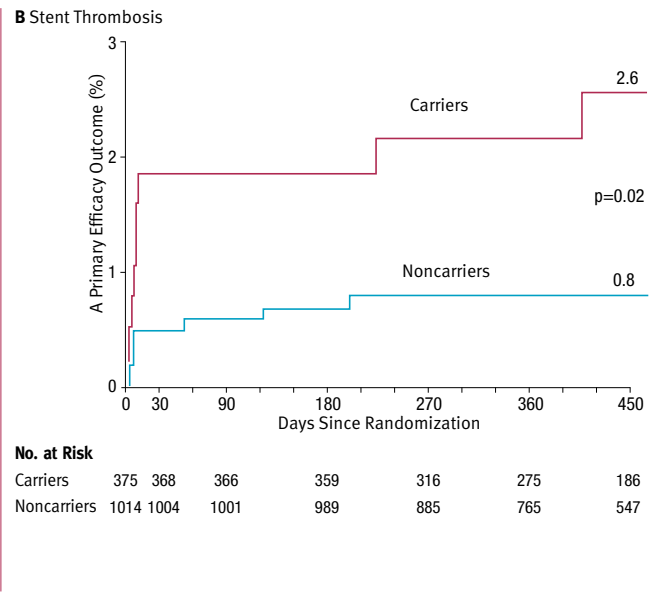
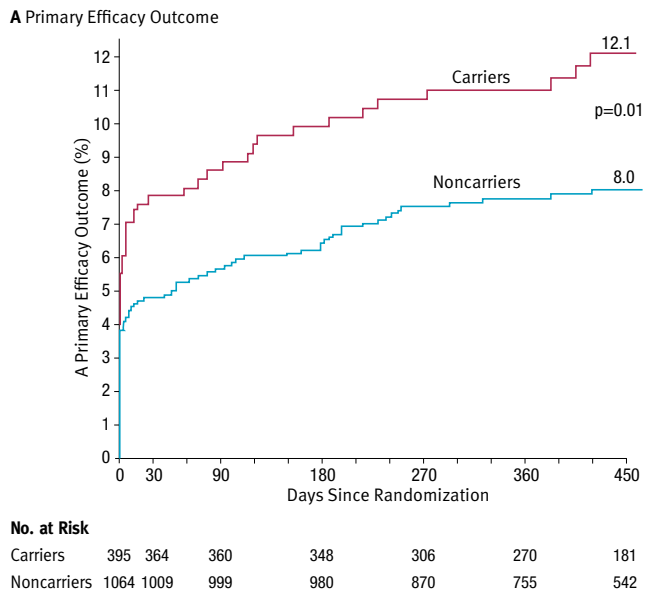
- מהו אופן הטיפול המתאים בבעלי עמידות לקלופידוגרל? הגיוני וסביר כי העלאת מינון התרופה היא הפתרון, אולם תיאוריה זו צריכה להיבדק במחקרים קליניים פרוספקטיביים גדולים. בהחלט ייתכן כי העלאת המינון תפחית שכיחות אירועים קרדיווסקולריים, אך מנגד ייתכן כי תגרום גם לעלייה בשכיחות דימומים. מחקרים במרכזים שונים בוחנים זאת.

- מתי והאם כדאי כלכלית לבצע אפיון גנטי? בעלי התנגדות לקלופידוגרל מפתחים יותר אירועים קרדיווסקולריים, בעיקר במהלך השבוע הראשון לטיפול בתסמונת כלילית חדה. על כן אפיון גנטי צריך להיות מהיר ביותר, כדי שנוכל להציע את השינוי הטיפולי (שעדיין לא

הוכח מהו) בפרק הזמן ה"מועד לפרענות". מעבר לתזמון, על בדיקה זו להיות זמינה ובעלות כספית סבירה, כדי שתציג יחס עלות-תועלת מתקבל על הדעת.

- האם בכלל אפיון גנטי הוא התשובה? כאמור, וריאנטים גנטיים אינם הגורם היחיד לעמידות לקלופידוגרל, ואפיון גנטי אינו לוקח בחשבון את הגורמים הנוספים. לעומת זאת, בדיקה כמותית של יכולת איגור טסיות על ידי אגרומטר, או בדיקות אחרות להערכת תפקוד טסיות, נותנות תשובה מהימנה לגבי תפקוד הטסיות והתגובתיות לקלופידוגרל. כך ניתן לבדוק ישירות את ההשפעה הפרמקודינמית של קלופידוגרל, על כל המשתנים המשפיעים עליה.
- תרופות חדשות ש"תטרופנה את כל הקלפים"? לאחרונה אושרה לשימוש בארצות הברית תרופה בשם פראזוגרל (Prasugrel), אשר מעכבת איגור טסיות במנגנון זהה לקלופידוגרל, אך אינה מושפעת מווריאנטים גנטיים ב־CYP2C19. מחקר TRITON-TIMI 38 הראה כי שימוש בפראזוגרל בחולי תסמונת כלילית חדה הוריד את שכיחות האירועים הקרדיווסקולריים, לרבות סטנט טרומבוזיס, לעומת שימוש בקלופידוגרל, אך מנגד גרם לעלייה מסוימת בשכיחות דימומים קשים [7]. Mega וחב' [8] הראו במחקרם האחרון, המתבסס על מסד

תרשים 1: אירועים קרדיוסקולריים, לרבות סטנט טרומבוזיס, לאורך זמן וכתלות באלל הגנטי ל-CYP2C19 (ראה פירוט בטקסט). לקוח מ-Mega et al [8].



ביבליוגרפיה

1. Gilard M, et al. J Am Coll Cardiol 2008;51(3):256-60.
2. Siller-Matula JM, et al. J Am Coll Cardiol 2008;52(19):1557-63.
3. Lev EI, et al. Am Heart J 2007;154:694.e1-7.
4. Mega JL, et al. N Engl J Med 2009;360:354-62.
5. Collet J, et al. Lancet 2009;373:309-17.
6. Simon T, et al. N Engl J Med 2009;360:363-75.
7. Wiviott SD, et al. N Engl J Med 2007;357:2001-15.
8. Mega JL, et al. Circulation 2009;119:2553-60.
9. Lars L, et al. N Engl J Med 2009;361:1045-1057.

הנתונים של המחקר TRITON-TIMI 38, כי נשאים של הווריאנטים הגנטיים אשר מטופלים בפראזוגרל אינם נמצאים בסיכון מוגבר לאירועים קרדיוסקולריים, ומכאן אולי מוסברת עדיפותה של התרופה על פני קלופידוגרל. כיום נמצאות בפיתוח עוד שתי תרופות המעכבות טסיות במנגנון דומה לקלופידוגרל (Ticagrelor ו-Cangrelor) ואינן זקוקות כלל לאקטיבציה מטבולית בכבד. מחקר נרחב (PLATO) מצא לאחרונה כי בחולים עם תסמונת כלילית חריפה, מתן Ticagrelor מלווה בשיעורים נמוכים יותר של תמותה על רקע סיבות וסקולריות, אוטם לבבי או שבץ, בהשוואה לטיפול בקלופידוגרל, וזאת ללא עלייה בשיעור הכולל של דימומים מגזריים (9). יתרונה של התרופה הוא בעיכוב ההפיך והמהיר של הרצפטור P2Y12 על פני הטסית – תכונה אשר עשויה להיות בעלת יתרון קליני במצבים שבהם נדרשת הפסקה זמנית ומהירה של עיכוב הטסיות בחולים לאחר אירועים כליליים ו/או צנתורי לב טיפוליים.

לסיכום, שלושת המאמרים שנדונו פותחים פתח חשוב למחקר פרמקוגנטי לגבי מתן קלופידוגרל ותגובתיות לתרופה זו. היות שהתרופה ניתנת למיליוני חולים קרדיאליים ברחבי העולם, קיימת חשיבות ניכרת לאפיון ולזיהוי התגובתיות לתרופה בהקשר לווריאנטים גנטיים מסוימים, ובהתאם לסיכון לפתח סיבוכים קרדיוסקולריים. הקשר העולה מהמחקרים הנדונים בין נשאות של אללים וריאנטים נפוצים לסיכון להתפתחות אירועים קרדיוסקולריים, מהווה צעד משמעותי לקראת שימוש מותאם אישית בתרופות נוגדות טסיות.