

ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ при ПРИЕМ НА МЕДИКАМЕНТИ, МЕТАБОЛИЗИРАНИ ОТ ЕНЗИМА CYP2C19

Какво е CYP2C19 и тип метаболизатор

Човешките CYP450 цитохром оксидазни протеини са семейство от над 55 ензима, кодирани от над 55 CYP гена, които катализират началните етапи на детоксикацията на голям брой вещества вкл. повечето лекарства или ги активират за действие.

CYP450-протеините са разделени на 20 подсемейства, като всяко семейство се обозначава с арабски номер (например CYP1, CYP2 и т.н.). Над 90% от всички лекарства се метаболизират от 6 основни протеина от семейства 1, 2 и 3: CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4.

Генът за CYP2C19 се характеризира с наличието на значителен брой генетични варианти (единични нуклеотидни полиморфни варианти, SNPs) сред хората, чиито вид и брой са специфични за дадена популация. Тези варианти могат да бъдат причина за различна скорост на метаболизиране на лекарствата, различни ефикасност и индивидуален отговор на лекарствените терапии.

Най-честият вариант на CYP2C19 (т.нар. "див тип" - без полиморфизми) се обозначава като CYP2C19*1. Той има **нормална ензимна активност**

Най-често срещаните **алтернативни варианти** в популацията са "бавните" CYP2C19*2 и CYP2C19*3, както и свръхбързият CYP2C19*17.

Всеки човек нормално има по две копия (два алела) на гена CYP2C19, които могат да бъдат еднакви или различни и формират индивидуалния CYP2C19-генотип на човека. Общата ензимна CYP2C19 активност при един индивид се определя от комбинацията от двата му CYP2C19 алела в личния генотип. Така например, хората с два нормални (див тип) алела (*1/*1) имат генотип на нормални - бързи (екстензивни) метаболизатори. Носителите на два "бавни алела" (напр. *2/*2 или *2/*3) са с общ генотип на **бавни метаболизатори**. Носители на "бавен" и "бърз/ултрабърз" вариант са **междинни метаболизатори**. Носителите на два ултрабързи алела (*17/*17) или хетерозиготите за бързи/ултрабързи алели (*1/*17) са **ултрабързи метаболизатори**.

Лекарства и CYP2C19 метаболизъм

Ензимът CYP2C19 има отношение към метаболизма на голям брой **медикаменти**:

- Тромбоцитен антиагрегант: Клопидогрел (FDA)
- Инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI): циталопрам и есциталопрам, сертралин (SPIC)
- Антидепресанти (вкл. трициклични): амитриптилин, тримипрамин, клопрамин, имипрамин, доксефин
- Бензодиазепини: диазепам, лоразепам, оксазепам, тамазепам
- Моноамин-оксидазни инхибитори (MAOi): маклобемид

- Антиконвулсантни хидантоини: мефенитоин и фенитоин
- Антиконвулсантни барбитурати: фенобарбитал и метилфенобарбитал
- Други антиконвулсанти: примидон
- Хипнотици
- Седатива
- Антималарийни медикаменти
- Протонни инхибитори: омепразол, пантопразол, есомепразол
- Неселективен бета-адренергичен антагонист - пропранолол
- Селективен естроген-рецепторен модулатор (при рак на гърдата) - тамоксифен
- Антимикотици: вориконазол
- Антиретровирусни медикаменти

Някои от метаболизираните от CYP2C19 лекарствени средства са **неактивни пред-лекарства**, които имат лечебен ефект само след като бъдат **активизирани** от ензима. Ако ензимът не функционира, не може да се осъществи лечебният ефект на медикамента. Ако CYP2C19 е твърде активен, е възможно твърде бързо достигане на високи концентрации на активно лекарство в организма и токсични реакции.

Други лекарствени средства се приемат като **вече активни субстанции**, които трябва да се обезвредят, деактивират и отстранят след действието им в организма. Ако ензимът не функционира, такива медикаменти могат да се натрупат в токсични количества в тялото и това доведе до нежелани и токсични реакции. Ако CYP2C19 е твърде активен, е възможно твърде бързо изчерпване на терапевтичната молекула в организма и липса на ефект.

Във връзка с това в последните години за **някои медикаменти** се издават официални професионални препоръки за **предварително изследване на скоростта на метаболизиране** чрез CYP2C19 преди изписване на медикамента, така че дозата на лекарството да бъде или индивидуално адаптирана, или да се премине към употребата на алтернативен медикамент. Целта е да се избегнат случаите на неефективна терапия и възникнали от това усложнения, или избягване на токсични ефекти.

Клопидогрел и CYP2C19

Сред лекарствата, чийто метаболизъм зависи от величината на CYP2C19-ензимната активност и за които се препоръчва предварително определяне на индивидуалната метаболитна интензивност, е често прилаганият в кардиологията, неврологията и съдовата хирургия медикамент **клопидогрел**. Той представлява специфичен тромбоцитен P2Y₁₂ инхибитор и се приема във вид на пред-лекарство.

- ❖ През 2022 година американската администрация по храни и медикаменти (FDA) одобри добавянето в лекарствената листовка на клопидогрел на специално предупреждение за намален антиагрегантен ефект на клопидогрел (clopidogrel) върху тромбоцитите при бавни метаболитатори. Препоръчано е предварително провеждане на изследване за определяне на типа метаболитатор преди изписване на медикамента и при идентифициране на състояние на CYP2C19 "бавен

метаболизатор" да се премине към употребата на друг вид тромбоцитен антиагрегант (P2Y12 инхибитор).

- ❖ През 2022 година Консорциумът по приложност на фармакогеномиката (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)) издава професионални насоки за терапия при индивиди с индикация остър коронарен синдром (ACS) или не-остър коронарен синдром (non-ACS), които подлежат на перкутанна коронарна интервенция (PCI), биват лекувани за периферна артериална съдова болест (PAD) или стабилна коронарна съдова болест след миокарден инфаркт (MI) И статут на **бавен CYP2C19 метаболизатор**, като препоръчва вместо клопидогрел да се прилага терапия с алтернативен тромбоцитен антиагрегант (например празогрел или тикагрелор), ако няма други противопоказания.
- ❖ CPIC също така **силно** препоръчва **междинните CYP2C19 метаболизатори** с индикация остър коронарен синдром (ACS) или перкутанна коронарна интервенция (PCI) също да избягват клопидогрел.
- ❖ За неврологичните съдови състояния, CPIC препоръчва избягване на клопидогрел и избор на алтернативни медикаменти, както при на **бавни CYP2C19 метаболизатори**, така и при **междинни CYP2C19 метаболизатори** (освен ако няма противопоказания за това).
- ❖ Нидерландската работна група по фармакогенетика (Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG)) към Нидерландската кралска асоциация по напредък във фармацията (Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy (KNMP)) също препоръчва адаптация на тромбоцитната антиагрегантна терапия въз основа на CYP2C19-генотипа. За индивиди с индикация остър коронарен синдром (ACS), които подлежат на перкутанна коронарна интервенция (PCI) те препоръчват алтернативен антитромбоцитен агент или прилагане на двойно по-високи дози клопидогрел (150 mg на ден с иницираща доза от 600 mg). Един от алтернативните медикаменти, които имат същия терапевтичен ефект като клопидогрел, но за които не е установена генотипно-медикаментозна връзка (т.е. няма данни и препоръки за съблюдаване на скоростта на CYP2C19 метаболизма при употреба) е празогрел (Royal Dutch Pharmacists Association - Pharmacogenetics Working Group).

Как да заявите изследването

Изследването можете да заявите на регистратура на МБАЛ 'Сърце и Мозък' Плевен или Бургас, всяка структура на Български кардиологичен институт или всяко друго място в страната, където лекар Ви е препоръчал изследването и може да Ви вземе проба венозна кръв.

За да заявите изследване извън МБАЛ 'Сърце и Мозък', е необходимо да:

1. Сте запознат с "Информация за пациента" за изследването.
2. Заедно с медицинско лице да попълните "Заявка за генетично изследване CYP2C19", като задължително отбележите начина и мястото на получаване на резултата.
3. Попълните "Информираното съгласие на пациента".

СЪРЦЕ И МОЗЪК®

Фармакогенетичен тест: CYP2C19 и метаболизъм на Клопидогрел

4. Изпратите пробата. (подробна информация можете да намерите на интернет страницата на Лаборатория по медицинска генетика, МБАЛ „Сърце и Мозък“ Плевен)
5. Заплатите услугата (подробна информация можете да намерите на интернет страницата на Лаборатория по медицинска генетика, МБАЛ „Сърце и Мозък“ Плевен)

Какъв материал е необходим

Необходима е една епруветка (минимум 3 мл) с лилава капачка (ЕДТА стабилизатор) периферна венозна кръв на пациента. На епруветката задължително се записват 1) три имена на пациента, 2) ЕГН на пациента, 3) дата на взимане на пробата.

За изследването **не е** необходимо взимане на кръв на гладно.

Как да изпратите пробата

Епруветката кръв, заедно с документите ("Информирано съгласие", "Попълнена заявка за изследване" и при необходимост други) да се опаковат добре (за да се избегне счупване на епруветките) и изпратят по куриер на ЕКОНТ (за сметка на получателя) на адрес: МБАЛ "Сърце и мозък" 5800 Плевен, ул. Пиер Кюри №2; Генетична лаборатория (до госпожа Елена Маринова). Не е необходим охладител.

Ако се налага пробата да престои до 3 дни след взимането ѝ, трябва да се съхранява в хладилни условия (4°C) до изпращането ѝ. Ако се налага пробата да престои над 3 дни след взимането ѝ, трябва да се съхранява замразена при (-20°C) до изпращането ѝ, като се изпраща замразена.

Цени и начини на плащане

Към дата 01.04.2025 г. молекулярно-генетичното изследване не се покрива от здравноосигурителната система в страната. Това налага таксуването му по [ценоразпис на „Сърце и Мозък“ Плевен](#) (към дата 01.04.2025 г. цената на теста е 120 лв.).

Изследването се заплаща от пациента по банков път (или на Каса в МБАЛ 'Сърце и мозък' Плевен). Информация за банков превод:

Титуляр: Многопрофилна болница за активно лечение Сърце и Мозък АД

Банка: Уникредит Булбанк АД

IBAN: BG35UNCR70001522516096

BIC: UNCRBGSF

Основание за плащане: три имена, ЕГН на пациента, "За генетично изследване".

Срокове

Срокът за получаване на резултат от изследването е 2-3 седмици след получаване на кръвната проба, при условие, че изследването е заплатено.

Литература:

PharmGKB ID PA166104777. PharmGKB ID PA166182820. doi.org/10.1038/s41598-024-52540-3. PMID: 35034351; ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84114/; PMID: 37963685; Royal Dutch Pharmacists Association - Pharmacogenetics Working Group Guidelines, 2018 update