

مقاله آموزشی - مروری

بررسی ژنتیکی مقاومت به کلوییدوگرل

مریم دهقانی، پریناز قدم^{۱*}، سیما صدرای^۲

۱- گروه زیست شناسی دانشگاه الزهرا (س)

۲- گروه فارماکولوژی دانشگاه تهران

چکیده

پلاکت‌ها نقشی اساسی در هموستاز و ترومبوز ایفا می‌کنند. عملکرد هموستاتیک آنها جلوگیری از خونریزی بعد از تحریک و فعالسازی در مسیری موسوم به مسیر فعالسازی پلاکتی می‌باشد. در موارد پاتولوژیک نیز زمینه ساز بروز آترو ترومبوز می‌شوند. داروهای مهارکننده پلاکتی با مهار اتصال پلاکت‌ها به یکدیگر، به طور موفقیت آمیزی وارد چرخه درمان بیماران گردیده‌اند. از جمله این داروها کلوییدوگرل، آنالوگ آدنوزین دی فسفات می‌باشد که با مهار اتصال آدنوزین دی فسفات به گیرنده خود، از آترو ترومبوز ممانعت می‌کند. علی‌رغم موفقیت بالای این دارو، وجود مقاومت ژنتیکی برخی بیماران، به معضلی در درمان بیماری مبدل گردیده است. بررسی‌های ژنتیکی، ژن CYP2C19 را به عنوان شایع‌ترین عامل مقاومت ژنتیکی مطرح نموده است. بهترین راه حل کنونی برای غلبه بر این مشکل، استفاده از دوزهای چند برابر دارو، ضدپلاکت درمانی دوگانه و چندگانه و البته استفاده از داروهای با کارایی بیشتر می‌باشد.

واژگان کلیدی: داروهای مهارکننده پلاکتی؛ کلوییدوگرل؛ ژن CYP2C19

مقدمه

فعالسازی و تجمع پلاکتی نقش بسیار مهمی را در بیماری‌زایی حوادث ترومبوزی منجر به سندروم کرونری حاد ایفا می‌نماید. در حال حاضر برای پیشگیری از حوادث ایسکمیک در بیماران مبتلا به سندروم کرونری حاد داروهای ضد پلاکتی همچون کلوییدوگرل به طور موثری

استفاده می‌شوند (۱).

مطالعات Caprie فایده فراوان درمان بیماران را با کلوییدوگرل در مقایسه با آسپیرین ثابت کرده است (۲). کلوییدوگرل به تنهایی برای درمان انفارکتوس میوکارد در بیماران با ریسک بالا و به همراه آسپیرین در درمان بیماران با سندروم کرونری حاد و سابقه استنت گذاری استفاده می‌شود (۳). بطور همزمان از کلوییدوگرل و آسپیرین به عنوان استاندارد طلایی برای کاهش تحریک و تجمع پلاکتی در بیماران مبتلا به سندروم کرونری حاد استفاده می‌شود. علی‌رغم چنین منافع بی‌شمار

* پریناز قدم، PhD

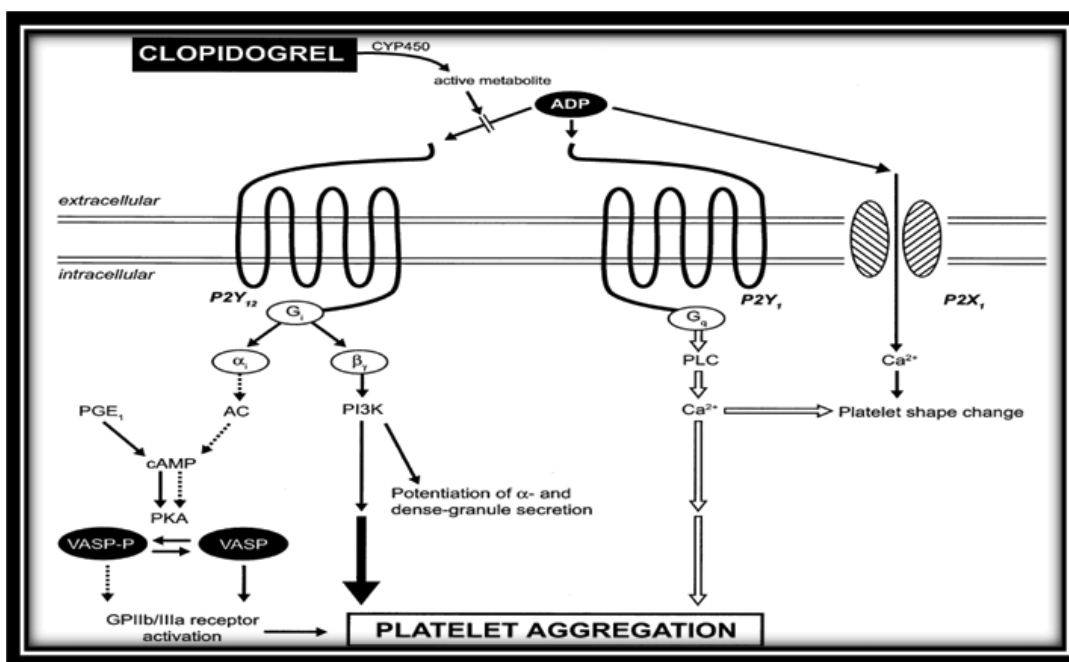
استادیار بیوشیمی دانشگاه الزهرا، تهران، ایران
پست الکترونیک: pghadam@alzahra.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۴/۲۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۶/۷

اتصال ADP به پلاکت‌های مجاور از طریق گیرنده‌های P2Y₁₂ و P2Y₁ جفت شده با G-پروتئین و از طریق گیرنده P2X₁ جفت شده با کانال یونی صورت می‌گیرد (شکل ۱) (۵). فعال‌سازی گیرنده P2X₁ اگر چه موجب انتقال سریع یون کلسیم در داخل پلاکت می‌شود اما نقش چندان مهمی را در تجمع پلاکتی ایفا نمی‌کند. تحریک گیرنده P2Y₁ جفت شده با G_q سبب فعال‌سازی فسفولیپاز C و افزایش کلسیم سیتوزولی شده که به نوبه خود باعث تغییر ساختار پلاکت و تجمع پلاکتی - البته ضعیف‌تر - می‌شود (۶). فعال‌سازی G_i جفت شده با گیرنده P2Y₁₂ که با اتصال ADP به آن رخ می‌دهد، زیرواحد α_i را از زیرواحدهای β_g جدا می‌کند. زیرواحد α_i نیز با اتصال به آدنیلیل سیکلاز، سبب مهار تولید cAMP و کاهش فعالیت پروتئین کینازهای ویژه‌ای می‌شود که قادرند VASP را فسفریله کنند. فسفریلاسیون VASP برای مهار گیرنده گلیکوپروتئینی GP IIb/IIIa لازم می‌باشد (۷). زیر واحد β_g نیز موجب تحریک فسفوتیدیل

ضد پلاکت‌درمانی دوگانه، وقوع حوادث نامطلوب ایسکمیک به عنوان یک مشکل کلینیکی جدی مطرح شده است. با وجود این استفاده گسترده، مفهوم مقاومت به کلوییدوگرل به طور روزافزونی در حال بررسی است. کلوییدوگرل با مهار مسیر تجمع پلاکتی، نقش مهمی را در درمان بیماران ایفا می‌نماید (۱).
مسیر تجمع پلاکتی فرآیندی است که با آسیب دیواره اندوتلیوم رگی آغاز می‌شود. پلاکت‌های در گردش از طریق برهمکنش با اجزای زیر اندوتلیومی همچون کلاژن، فاکتور ون-ویلیبراند و دیگر پروتئین‌های چسبنده با دیواره رگ متصل میشوند تا از خونریزی ممانعت کنند (۴). این پلاکت‌ها متحمل تغییرات ساختاری شده و فعال می‌گردند. این امر، منجر به رهاسازی گرانول‌های متراکم حاوی آگونیست‌هایی چون ADP و سروتونین می‌شود. این آگونیست‌ها سبب القای مسیر فعال‌سازی در پلاکت‌های دیگر شده و از این حیث، ADP نقش مهمی را در پیشرفت این مسیر بازی می‌کند (۱).



شکل ۱: مکانیزم عمل کلوییدوگرل: کلوییدوگرل به طور رقابتی و برگشت ناپذیر گیرنده P2Y₁₂ (ADP) را مهار می‌کند. ADP به گیرنده P2Y₁₂ متصل شده تا تغییر ضعیفی را در شکل پلاکت‌ها القا نماید. اتصال ADP به Gi متصل به گیرنده P2Y₁₂، منجر به آزادی زیرواحد α_i و β_g می‌شود. زیرواحد α_i منجر به مهار آدنیلات سیکلاز و کاهش cAMP شده که آن نیز به نوبه خود سبب مهار فسفریلاسیون فسفوپروتئین تحریکی وازودیلاتور (VASP) می‌شود که ارتباط نزدیکی با مهار فعال‌سازی گیرنده گلیکوپروتئین IIb/IIIa دارد. زیرواحد β_g باعث فعال‌سازی فسفوتیدیل اینوزیتول ۳ می‌شود که سبب ترشح گرانول‌های متراکم و آلفا می‌شود. فلشهای توپر نشان دهنده مراحل واسطه در یک فرآیند، فلشهای توخالی نشان دهنده فعال‌سازی و فلشهای نقطه چین نشان دهنده مهار هستند (۱).

CYP450: Cytochrome P450, PGE₁: Prostaglandin E₁, PKA: Protein Kinase, PLC: Phospholipase C (3).

می‌آید (۱۸).

فارماکوژنتیک کلوییدوگرل:

پاسخ‌های متغیر به کلوییدوگرل حاصل عوامل متعددی می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که سن، میزان BMI، کلاسترول و تری گلیسیرید هر کدام به ترتیب ۲/۳٪، ۱/۳٪ و ۱٪ را به خود اختصاص می‌دهند و مابقی حاصل پلی مورفیسم ژنتیکی می‌باشد (۱۹). این نتایج حاکی از اهمیت و تاثیر بالای پلی مورفیسم ژنتیکی بر روی پاسخ‌های متغیر کلوییدوگرل است (۲۰).

نتایج مطالعات متعدد نشان داده‌اند که پلی مورفیسم ژنتیکی مهم‌ترین عامل دخیل در مهار فعالیت پلاکتی با کلوییدوگرل و حوادث نامطلوب کلینیکی است (۲۱-۲۳).

مهمترین عوامل ژنتیکی دخیل در فعالیت کلوییدوگرل CYP2C9، CYP2B6، CYP3A4/5، CYP2C19 و ژن P-glycoprotein می‌باشند (۲۰).

مقاومت به کلوییدوگرل:

در فرآیند فعال‌سازی پلاکتی تنها یک مسیر پیام‌رسانی از طریق یک گیرنده دخیل نیست، لذا یک درمان معین برای مهار یک گیرنده خاص، به تنهایی قادر به مهار تمام فرآیند نخواهد بود. از این منظر، مفهوم مقاومت یا عدم پاسخ‌دهی به یک داروی ضد پلاکتی به معنای ناتوانی آن دارو در مهار عملکرد هدف خود می‌باشد. لذا شناسایی این نوع مقاومت نیازمند استفاده از روش‌های آزمایشگاهی است تا فعالیت باقیمانده هدف را تعیین کند. بر این مبنا بهترین روش برای تشخیص مقاومت به کلوییدوگرل، اندازه‌گیری تجمع پلاکتی وابسته به ADP قبل و بعد از درمان می‌باشد (۱).

اندازه‌گیری آزمایشگاهی مقاومت به کلوییدوگرل:

یک روش آزمایشگاهی بهینه که قادر به اندازه‌گیری پاسخ پلاکتی به کلوییدوگرل در درون بدن موجود زنده باشد، وجود ندارد. از آنجایی که کلوییدوگرل تنها یکی از دو گیرنده ADP را مهار می‌نماید، لذا اندازه‌گیری ماکزیمم تجمع پلاکتی القا شده با ADP به وسیله دستگاه تجمع سنج نوری، به عنوان بهترین روش برای تخمین پاسخ به کلوییدوگرل پذیرفته شده است (۲۴). در این روش پارامترهایی چون

اینوزیتول کیناز-۳ می‌شود که یک مولکول پیام‌رسان مهم برای ترشح گرانول‌های متراکم پلاکتی و فعال‌سازی گیرنده گلیکوپروتئینی GP IIb/IIIa می‌باشد (۸). به این ترتیب حوادث پیام‌رسانی ناشی از گیرنده ADP موجب ساخت ترومبوکسان A2، رهاسازی گرانول‌های α و متعاقباً بیان P-سلکتین بر روی پلاکت‌های فعال شده می‌شود (۹). بدین ترتیب گیرنده P2Y12 نقش مهمی را در تشکیل لخته و تثبیت آن ایفا می‌کند (۸). کلوییدوگرل با مهار اتصال ADP به گیرنده خود، به طور کارایی باعث مسیر تجمع پلاکتی می‌گردد (۲).

مکانیسم عمل کلوییدوگرل:

کلوییدوگرل یک پیش‌دارو متعلق به خانواده تیونوپیریدین‌هاست که نیازمند تبدیل زیستی برای اعمال اثرات ضد پلاکتی می‌باشد (۱۰، ۱۱). جذب کلوییدوگرل در معده توسط گلیکوپروتئین نوع p صورت می‌پذیرد. بلافاصله بعد از جذب، حدود ۸۵٪ آن توسط استرازاها (کربوکسیل استراز) غیر فعال می‌شود. باقیمانده در یک فرآیند دومرحله‌ای، ابتدا توسط آنزیم‌های سیتوکروم کبدی CYP2B6 (26%)، CYP1A2 (31%) و CYP2C19 (42%) به ۲-اکسو کلوییدوگرل تبدیل می‌شود سپس در مرحله دوم متابولیت فعال توسط آنزیم‌های CYP2B6 (32%)، CYP3A4 (39%) و CYP2C19 (20%) دوباره اکسید شده و حلقه تیوفن باز می‌شود و یک گروه کربوکسیل و یک گروه تیول تشکیل می‌گردد (۱۲). آن گاه این گروه تیول با دوریشه سیستئین خارج سلولی گیرنده P2Y12 پیوند دی سولفیدی را تشکیل داده و به این ترتیب به طور برگشت‌ناپذیری از اتصال ADP ممانعت می‌نماید (۱۳-۱۵) (شکل ۱).

از آنجایی که ADP یکی از واسطه‌های مهم مسیر فعال‌سازی پلاکتی است، با مهار اتصال ADP به گیرنده خود، این مسیر نیز مهار می‌شود (۱۶).

ژن‌های کدکننده آنزیم‌های سیتوکروم کبدی پلی مورف بوده و تحقیقات متعدد نشان داده‌اند که آلل‌های خاصی با کاهش فعالیت آنزیمی مرتبط هستند (۱۷).

مهار پلاکتی القا شده با کلوییدوگرل وابسته به زمان و دوز می‌باشد. دوز استاندارد کلوییدوگرل (۷۵ میلی‌گرم در روز) تقریباً موجب ۵۰٪ مهار تجمع پلاکتی می‌شود. با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم ۳۸-۴۰٪ مهار تجمع در عرض ۴ ساعت و با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم ۵۵-۵۹٪ مهار تجمع بدست

بررسی مکانیسم‌های درونی می‌پردازیم.

CYP2C19:

محصول این ژن اثر عمده ای بر روی تولید متابولیت فعال کلوییدوگرل دارد (۳۸) لذا آل‌های فاقد عملکرد آن می‌توانند از دلایل کاهش پاسخ پلاکتی به کلوییدوگرل و افزایش ریسک بروز حوادث قلبی باشند (۲۰). تعدادی از مطالعات در افراد سالم و بیمار نشان داده‌اند که از میان ژنوتیپ‌های متعدد CYP2C19 پلی مورفیسم ۲* و ۳* دارای بیشترین اثر بر روی کاهش میزان پاسخ‌دهی به کلوییدوگرل هستند (۲۳-۲۱ و ۳۸). این اثر سبب می‌شود که این افراد دارای ریسک بالای حوادث ترومبوتیک باشند (۳۹). در پلی مورفیسم ۲ (rs424485) جایگزینی A G در اگزون پنجم این ژن صورت گرفته است که سبب تولید پروتئین ناقصی می‌شود که قادر به انجام فعالیت خود نمی‌باشد (۴۰). در یک مطالعه بر روی افراد سالم، فعالیت آنزیمی CYP2C19 قویا با مهار اثر پلاکتی به واسطه کلوییدوگرل مرتبط بود و افراد دارای این جهش، کاهش شدیدی را نشان می‌دادند که بیانگر وجود فعالیت آنزیمی معیوب می‌باشد (۴۱).

CYP3A4/5:

محصول ژن CYP3A4 عمده ترین آنزیم مسئول تجزیه کلوییدوگرل می‌باشد به ویژه در غلظت‌های بالاتر از ۱۰ میکرو مولار که سبب مهار آنزیم CYP2C19 می‌شود (۴۲).

در بیماران مبتلا به PCI، واریانت فاقد عملکرد CYP3A5*3 با کاهش پاسخ به کلوییدوگرل و افزایش ریسک حوادث قلبی، زمانی که ایتراکونازول (مهارکننده CYP3A5) به طور همزمان مصرف می‌شود، ارتباط دارد (۴۳). علاوه بر این، کتوکونازول نیز سبب کاهش متابولیت فعال کلوییدوگرل و کاهش مهار تجمع پلاکتی می‌گردد (۴۴). با این وجود، ارتباطی میان کاهش عملکرد واریانت‌های CYP3A5 و کاهش پاسخ به کلوییدوگرل یافت نشده است و ارتباطی با ریسک حوادث قلبی ندارند (۴۵-۴۶).

در مورد CYP3A4 نیز این مساله صادق است، اگر چه که یک واریانت اینترونی که در این ژن شناسایی شده است، شامل CYP3A4*1G (CYP3A4*1G) IVS10+12G می‌باشد که هیچ ارتباطی با فعالسازی پلاکتی در بیماران ندارد (۴۷)، با این حال این واریانت با

میزان ADP استفاده شده برای القای تجمع پلاکتی، زمان انتخاب شده و نیز میزان Cut off که معولا به طور تجربی تعیین می‌شود- و لذا یکی از ایرادات وارد شده به این روش است- مهم می‌باشند (۱). با این وجود، یک روش بسیار ویژه برای تخمین خاصیت ضد تجمعی کلوییدوگرل، اندازه‌گیری میزان مهار آدنیلیل سیکلاز القا شده با ADP می‌باشد چرا که منحصر به وسیله گیرنده P2Y12 صورت می‌گیرد (۲۵). Barragan و همکاران، از روش فلوسیتومتری برای اندازه‌گیری میزان فسفوریلاسیون VASP جهت برآورد اثرات ضد پلاکتی تیونوپیریدین‌ها استفاده کرده‌اند، زیرا سطح فسفوریلاسیون VASP ارتباط تنگاتنگی با مهار فعال‌سازی القا شده با ADP گیرنده GP IIb/IIIa دارد و لذا برای کلوییدوگرل بسیار ویژه می‌باشد (۲۶).

ارتباط بین مقاومت به کلوییدوگرل و حوادث کلینیکی نامطلوب:

مطالعات متعدد آزمایشگاهی شیوع مقاومت به کلوییدوگرل را بین ۴٪ تا ۳۰٪ در میان بیماران متغیر می‌دانند (۱). لذا پاسخ به کلوییدوگرل در میان بیماران بسیار متفاوت می‌باشد (۳۰-۲۷). چنین بیمارانی را به عنوان مقاوم به کلوییدوگرل یا بیماران فاقد پاسخ یا پاسخگوی ضعیف در نظر می‌گیرند. پاسخ ضعیف به کلوییدوگرل، با افزایش خطر حوادث قلبی مرتبط است (۳۴-۳۱) و به عنوان یک پیشگویی‌کننده مستقل جهت استنت ترومبوزی در بیماران تحت PCI و استنت‌گذاری استفاده می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که واکنش‌پذیری بالای پلاکتی و حوادث ترومبوزی با اثرات ضد پلاکتی پایین کلوییدوگرل مرتبط می‌باشد (۲۴).

مکانیسم مقاومت به کلوییدوگرل:

مکانیسم‌های مسئول در مقاومت به کلوییدوگرل هنوز به خوبی شناخته نشده‌اند. با این وجود مکانیسم‌های احتمالی در مقاومت به کلوییدوگرل شناخته شده‌اند که به دو دسته تقسیم می‌شوند: مکانیسم‌های بیرونی که نمایانگر کاهش فراهمی زیستی کلوییدوگرل است و شامل: دوز نامناسب، برهمکنش‌های دارو-دارو، جذب متنوع معدی می‌باشد (۳۵-۳۶).

مکانیسم‌های درونی که شامل وجود پلی مورفیسم در گیرنده P2Y12 و آنزیم‌های سیتوکروم کبدی، افزایش رهاسازی ADP و مسیرهای جایگزین برای فعالسازی پلاکت‌ها است (۱۶-۳۷) که در این مقاله به

بر روی میزان حوادث کلینیکی تاثیرگذار باشد (۵۳). این حامل دارای تعداد زیادی پلی مورفیسم است که مطرح ترین آنها جایگزینی $C \rightarrow T$ ABCB1 3435T/T در چندین بررسی، ژنوتیپ (rs1045642) می باشد که بر روی بیان این گیرنده اثر منفی دارد (۵۳). در چندین بررسی، ژنوتیپ ABCB1 3435T/T در پاسخ به دوز ۳۰۰ میلی گرمی کلوییدوگرل، مهار پایین تری را نسبت به حاملین C نشان می دهد (۵۳ و ۵۴). با این وجود برخی تحقیقات این مورد را تایید نکرده اند (۱۹ و ۴۸).

مورد دیگر کربوکسیل استراز ۱ می باشد که همان طور که ذکر شد سبب تبدیل مقادیر قابل توجهی از کلوییدوگرل به متابولیت استر غیر فعال آن می شود (۵۵). این آنزیم فقط در کبد تولید می گردد، لذا آن دسته از بیمارانی که به دلیل آنزیم های سیتوکروم کبدی غیر فعال، مقادیر کلوییدوگرل در آنها افزایش می یابد ترجیحا دارو وارد این مسیر شده و به متابولیت غیر فعال تبدیل می شود. مطالعات نشان داده اند زمانی که فعالیت این آنزیم به دلیل القای رونویسی زیاد شود، یا بالعکس به دلیل مهار با برهمکنش های دارویی یا پلی مورفیسم ژنتیکی، فعالیت آن کاهش یابد سبب تغییر در میزان کلوییدوگرلی می شود که به سمت مسیر فعالسازی زیستی خود وارد می شود (۵۶).

نتیجه گیری:

فعالسازی پلاکت ها و تشکیل لخته زمینه ساز اصلی بروز سندروم کرونری حاد است. با شناسایی این مسیر به عنوان شروع کننده تشکیل لخته، برای مدتها اسپیرین به عنوان داروی اصلی مصرف می شد. با کشف جزئیات مسیر فعالسازی پلاکتی، داروهایی به مراتب با کارایی بیشتر هم چون کلوییدوگرل طراحی شدند. در طی مدت کوتاهی کلوییدوگرل، توجه پزشکان را به خود جلب کرد و اکنون به عنوان داروی اصلی در درمان آترو ترومبوز استفاده می شود. علی رغم این اهمیت، وجود تنوعات بین فردی سبب شده که پاسخ به این دارو اصطلاحا فرد-ویژه شود. داده ها حاکی از آن است که بین ۴ تا ۳۰٪ از بیماران به اثر ضد پلاکتی مطلوب با کلوییدوگرل دست نمی یابند. این پدیده را مقاومت به کلوییدوگرل می نامند و به طور کلی به ناتوانی کلوییدوگرل در دستیابی به اثر مهار پلاکتی اطلاق می گردد (۱). برای توصیف این بیماران واژه مقاوم به کلوییدوگرل، بیمار فاقد پاسخ یا با پاسخگویی پائین را به کار می برند. اهمیت این مساله آنجاست که تحقیقات متعدد ارتباط میان مقاومت به کلوییدوگرل و افزایش ریسک حوادث قلبی را نشان

کاهش شدید در فعالسازی گیرنده پلاکتی GP IIb/IIIa که منجر به پاسخ بهتر به کلوییدوگرل می شود، مرتبط است (۴۸).

P2Y12:

در اغلب موارد نقص در ژن P2Y12 که معمولا سبب کاهش اتصال ADP به پلاکت ها می شود، با یک یا دو حذف همراهند که موجب نقص در ساخت گیرنده می شوند. اخیرا Fontana و همکاران، موفق به کشف تغییرات توالی نوکلئوتیدی شده اند که البته بعید است تنوع بین فردی در القای پلاکتی با ADP را توضیح دهد (۴۶).

در مطالعه اخیر پنج پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در کل ژن گیرنده P2Y12 در ۲۴۷ بیمار شناسایی گردید. مطالعات نشان داده اند که SNPII با کاهش پاسخ به کلوییدوگرل مرتبط می باشد. نتایج این تحقیق و مطالعات مشابه، نشان داده اند که پلی مورفیسم این گیرنده عمیقا با تنوع بین فردی در پاسخ به تجمع پلاکتی با گیرنده P2Y12 مرتبط می باشد (۱۸).

- ژن های دیگر:

این دسته شامل ژن هایی هستند که نقش کلینیکی آنها در مقاومت به کلوییدوگرل اهمیت کمتری دارد و یا مطالعات درباره آنها متناقض است. از جمله این ژن ها CYP2C9, CES1, CYP2B6 و ABCB1 می باشند.

میزان فعالیت CYP2C9 در مرحله دوم تبدیل متابولیت فعال کلوییدوگرل حدود ۷٪ است که به معنای اهمیت کمتر آن در تشکیل متابولیت فعال کلوییدوگرل می باشد (۱۲).

مطالعات، وجود پلی مورفیسم های CYP2C9*2, *3 را یکی از عوامل مقاومت به کلوییدوگرل می دانند (۲۱ و ۴۸) اگر چه که نقش CYP2C9*3 زمانی مهم است که دوزهای بالای کلوییدوگرل دریافت شود (۴۸).

ژن دیگر CYP2B6 می باشد که در تولید متابولیت اولیه کلوییدوگرل نقش دارد (۵۱-۴۹). در مطالعه Mega و همکاران در سال ۲۰۰۹، نقش پلی مورفیسم این ژن در کاهش میزان اثر ضد پلاکتی کلوییدوگرل اثبات شده بود. اما یک مطالعه جامع در ارتباط با این مساله در ۱۴۷۷ بیمار مبتلا به ACS این مساله را رد کرد (۵۲).

تنوع در ژن های تنظیم کننده جذب کلوییدوگرل در معده هم چون ژن ABCB1 (کدکننده حامل چند دارویی P-glycoprotein) می تواند

متابولیسم کلوییدوگرل دخیلند، نتایج تحقیقات متعدد ژن CYP2C19 را به عنوان مهم‌ترین عامل ژنتیکی دخیل در مقاومت به کلوییدوگرل نشان داده است. در حال حاضر روش‌های غلبه بر این مشکل استفاده از ضدپلاکت‌درمانی چندگانه، استفاده از دوزهای بالاتر کلوییدوگرل یا مهارکننده‌های جدیدتر و قوی‌تر گیرنده P2Y12 می‌باشد (۱).

داده‌اند (۱۸). در میان عوامل تاثیرگذار در مقاومت به کلوییدوگرل، بدون شک یکی از مهم‌ترین آنها، پلی مورفیسم ژنتیکی در میان آنزیم‌هایی است که به نحوی در مسیر متابولیسم زیستی کلوییدوگرل دخیلند. کلوییدوگرل یک پیش‌دارو از خانواده تیونوپیریدین‌هاست که نیازمند تبدیل زیستی به کمک آنزیم‌های سیتوکروم کیدی می‌باشد. در میان مجموعه آنزیم‌های CYP2C19، CYP2B6، CYP2C9، CYP3A4/5 که در

References

- 1-Nguyen TA, Diodati JG & Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1157-1164.
- 2-CAPRIE steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
- 3-Terpening T. Clopidogrel: a pharmacogenomic perspective on its use in coronary artery disease. *Cardiology* 2010; 4:117-28.
- 4-Stein B, Fuster V, Israel DH, et al. Platelet inhibitor agents in cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:813-36.
- 5-Kunapuli SP, Dorsam RT, Kim S, Quinton TM. Platelet purinergic receptors. *Curr Opin Pharmacol*. 2003;3:175-80.
- 6-Jin J, Daniel JL, Kunapuli SP. Molecular basis for ADP-induced platelet activation. II. The P2Y1 receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and shape change in platelets. *J Biol Chem* 1998;273:2030-4.
- 7-Geiger J, Blich J, Honig-Liedl P, et al. Specific impairment of human platelet P2Y(AC) ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2007-11.
- 8-Conley PB, Delaney SM. Scientific and therapeutic insights into the role of the platelet P2Y12 receptor in thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2003;10:333-8.
- 9-Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004;113:340-5.
- 10- Hagihara KA, Kazui M, Ishizuka T, Farid NA, Ikeda T. In vitro metabolism of antiplatelet agent clopidogrel: cytochrome P450 isoforms responsible for two oxidation steps involved in the active metabolite formation. *Drug Metab Rev*. 2005;37:Suppl 2:99. abstract.
- 11-Rehmel JL, Eckstein JA, Farid NA, et al. Interactions

of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos*. 2006;34:600-7.

12-Kazui, M., Nishiya, Y., Ishizuka, T., Hagihara, K., Farid, N. A., Okazaki, O., et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 92-99..

13-Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2003;31:53-9.

14- Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, et al. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug Metab Dispos* 2002;30:1288-95.

15-Ding Z, Kim S, Dorsam RT, Jin J, Kunapuli SP. Inactivation of the human P2Y12 receptor by thiol reagents requires interaction with both extracellular cysteine residues, Cys17 and Cys270. *Blood* 2003;101: 3908-14.

16- Wiviott et al., Clopidogrel resistance variability: resistance or both? *J Am Coll Cardiol* 2006;98:S18-S24.

17-Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007;116:496-526.

18- Ma Terry K.W., Lam Yat-Yin, Tan Victoria P., Kiernan Thomas J., Yan Bryan P. Impact of genetic and acquired alteration in cytochrome P450 system on pharmacologic and clinical response to Clopidogrel, *Pharmacology & Therapeutics* 125 (2010) 249-259.

19-Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009; 302, 849-857.

20-Xie HG, Zou JJ., Hu ZY., Zhang JJ., Ye F., Chen SL. Individual variability in the disposition of and response to

clopidogrel: Pharmacogenomics and beyond 2011;129:267-289.

21-Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2429-36.

22- Umemura K, Furuta T, Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1439-41.

23- Hwang SJ, Jeong YH, Kim IS, Koh JS, Kang MK, Park Y, Kwak CH, Hwang. JY. The cytochrome 2C19*2 and *3 alleles attenuate response to clopidogrel similarly in East Asian patients undergoing elective percutaneous coronary intervention 2011;127:23-28.

24- Paul A. Gurbel, Udaya S. Tantry, Clopidogrel resistance: Review Article, *Thrombosis Research*, Volume 120, Issue 3, 2007, Pages 311-321.

25- Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1980-7

26- Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:295-302.

27-Gurbel, PA, Bliden KP, Hiatt BL & O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: Response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107:2908-13.

28-O'Donoghue M, & Wiviott SD. Clopidogrel response variability and future therapies: Clopidogrel: Does one size fit all? *Circulation* 2006;114:e600-06.

29-Wang TH, Bhatt DL. & Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27:647-4.

30-Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan, H, Charlton RK, Bernardo E, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: Results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007; 115:708-6.

31-Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:3171-75.

32-Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, Yoho JA, Hayes K, Fissaha MZ, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: Results from the CREST Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1827-32.

33-Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn P, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1742-50.

34- Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Paniccchia R, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2312-17.

35-Waeber B, Leonetti G, Kolloch R and McInnes GT. Compliance with aspirin or placebo in the hypertension optimal treatment (HOT) study, *J Hyperten.s* 1999; 17: 1041-45.

36-Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz Kand Hopp AS et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-37.

37- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Cavallari U, Trabetti E, et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1895-00.

38- Sibbing D, Stegherr J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dörrler K, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009;30:916-22.

39-de Moraes SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem*. 1994; 269:15419-22.

40- Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park JY. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: A possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84: 236-42.

41- Zahno A, Brecht K, Bodmer M, Bur D, Tsakiris DA, Krahenbuhl S. Effects of drug interactions on biotransformation and antiplatelet effect of clopidogrel in vitro. *Br J Pharmacol* 2010; 161:393-04.

42- Suh JW, Koo BK, Zhang SY, Park KW, Cho JY, Jang IJ, et al. Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel. *CMAJ*. 2006;174: 1715-22.

43- Farid NA, Payne CD, Small DS, Winters KJ, Ernest CS, Brandt JT, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81:735-41.

44- Smith SM, Judge HM, Peters G, Armstrong M, Fontana P, Gaussem P, et al. Common sequence variations in the P2Y12 and CYP3A5 genes do not explain the variability

in the inhibitory effects of clopidogrel therapy. *Platelets* 2006;17:250–58.

45- Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, Winter S, Buse V, Bischofs C, et al. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics* 2008; 9:1251–59.

46- Fontana P, Hulot JS, De Moerloose P, Gaussem P. Influence of CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms on clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2007;5:2153–55.

47- Harmsze A, van Werkum JW, Bouman HJ, Ruven HJ, Breet NJ, ten Berg JM, et al. Besides CYP2C19*2, the variant allele CYP2C9*3 is associated with higher onclopidogrel platelet reactivity in patients on dual antiplatelet therapy undergoing elective coronary stent implantation. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20:18–25.

48- Richter T, Murdter TE, Heinkele G, Pleiss J, Tatzel S, Schwab M, et al. Potent mechanism-based inhibition of human CYP2B6 by clopidogrel and ticlopidine. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308:189–97.

49- Turpeinen M, Tolonen A, Uusitalo J, Jalonen J, Pelkonen O, Laine K. Effect of clopidogrel and ticlopidine on cytochrome P450 2B6 activity as measured by bupropion hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:553–59.

50- Hagihara K, Nishiya Y, Kurihara A, Kazui M, Farid

NA, Ikeda T. Comparison of human cytochrome P450 inhibition by the thienopyridines prasugrel, clopidogrel, and ticlopidine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008;23:412–20.

51- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p- 450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354–62.

52- Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363–75.

53- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: A pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376:1312–19.

54- Lins R, Broekhuysen J, Necciari J, Deroubaix X. Pharmacokinetic profile of 14 C-labeled clopidogrel. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 29–33.

55- Reist M, Roy-de V, Montseny JP, Mayer JM, Carrupt P A, Berger Y, et al. Very slow chiral inversion of clopidogrel in rats: A pharmacokinetic and mechanistic investigation. *Drug Metab Dispos* 2000;28, 1405–1410.

56- Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, Wang JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: Clinical significance and molecular basis. *Am J Hum Genet* 2008;82: 1241–48.