

뇌혈관질환의 항혈전제 치료에 있어서 약물유전학

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 신경과학교실, 혈관대사질환연구소

이 경 열

Pharmacogenetics in Cerebrovascular Antithrombotic Therapy

Kyung-Yul Lee, MD, PhD

Severance Institute for Vascular and Metabolic Research, Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Pharmacogenetics is an emerging field to find out genetic variations that explains different individual responses to given drug. Pharmacogenetics may be the basis of tailored medicine because it can help to predict drug resistance, side effect and dose adjustment. This review discusses current role of pharmacogenetics in antithrombotic treatment in cerebrovascular disease, especially focused on vitamin K antagonist and clopidogrel. (Korean J Stroke 2010;12:83-87)

KEY WORDS: Pharmacogenetics · Anticoagulant · Clopidogrel · Aspirin.

임상에서 환자에게 치료적 목적으로 약물을 투약하였을 때 환자에 따라서 약물 효과의 차이가 있으며 약물 부작용의 발현에도 개인의 차이가 존재한다. 이와 같은 약물 효과의 개인 차이는 약물의 흡수, 대사, 수용체에 작용하는 과정 등의 차이에 의해서 발생하며 각각의 단계에 관계하는 효소 및 수용체를 만드는 유전자의 다형성을 연구하여 개개인의 약물요법을 조절하는 학문이 약물유전학이다.¹ 약물유전학은 개인별 맞춤형약물치료(tailored medicine)의 근간이 되며 인간 게놈연구 등을 통하여 유전자에 대한 많은 내용이 밝혀지면서 아직은 초기 단계이지만 향후 발전 가능성이 무한한 분야라고 할 수 있다. 최근 뇌혈관질환 및 심장혈관질환에서 많이 사용되는 항혈소판제인 클로피도그렐과 관계된 약물유전학이 중요한 문제로 대두되어 많은 연구가 이루어지고 있으며 항응고제와 관계된 약물유전학은 실제 임상에서 항응고

제의 유지 용량을 결정하는데 사용되고 있는 실정이다.²⁻⁸ 항혈전제와 관련된 약물유전학의 지금까지 밝혀진 내용과 향후 전망에 대해서 알아보려고 한다.

항응고제

경구용 항응고제는 심방세동, 인공판막, 뇌경색 등 심혈관계 질환에서 많이 사용되는 약물이다. 경구용 항응고제는 정확한 치료 용량 내에서 투약하여야 출혈 부작용 없이 효과를 얻을 수 있다는 단점이 있어서 실제 임상에서는 적게 사용되는 경향이 있었다. 경구용 항응고제의 적절한 용량에 영향을 미치는 인자로는 인종에 따른 차이, 음식섭취(비타민K 포함), 병용약물, 동반질환 등이 알려져 있으며 최근 약물유전학의 발전으로 약물대사에 관여하는 유전자의 다형성이 발견되었다.^{9,10} 경구용 항응고제는 약물유전학에 따른 개인별 맞춤형치료가 실제 임상에 적용되는 가장 좋은 예라고 할 수 있다.⁷ 경구용 항응고제는 응고인자의 활성화에 관여하는 효소의 보조인자로 작용하는 비타민K를 유지하는데 필요한 Vitamin K epoxide reductase(VKOR)를 억제하여 항응고 효과를 나타내게 되는데 VKOR complex subunit1(VKORC1)의

Received: November 1, 2010 / Revised: November 10, 2010

Accepted: November 17, 2010

Address for correspondence: Kyung-Yul Lee, MD, PhD
Severance Institute for Vascular and Metabolic Research, Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 712 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel: +82-2-2019-3325, Fax: +82-2-3462-5904
E-mail: kylee@yuhs.ac

유전자 다형성에 따라 항응고제의 용량이 많이 필요한 군과 적은 용량이 필요한 군으로 나누어지는 것으로 밝혀졌다.¹¹ VKORC1 유전자 다형성은 인종에 따른 차이가 있다. 동양인은 대부분이 적은 용량이 필요한 유형이고, 흑인의 경우에는 많은 용량이 필요한 유형, 백인의 경우 다양한 분포를 보이는 것으로 알려져 있다.¹² 또한 경구용 항응고제는 간에서 대사되어서 비활성화된 형태로 소변으로 배출되게 되는데 여기에는 시토크롬 P450(cytochrome P450: CYP) 중 CYP2C9 효소가 관여된다. CYP2C9의 유전자 다형성은 CYP2C9*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3 등이 알려져 있는데 CYP2C9*1이 정상형(wild type)이며 대부분을 차지하고 CYP2C9*2, CYP2C9*3는 서양인에서 12%, 8% 정도를 차지한다.¹³ 반면에 동양인과 흑인의 경우에는 대부분이 항응고제 용량이 적게 필요한 CYP2C9*1/*1로 보고되고 있다. CYP2C9*2 또는 *3의 유전자형을 가진 경우에는 간에서 항응고제의 대사가 잘 되지 않아서 항응고제의 작용이 증가되어 나타나게 된다. 따라서 이러한 유전자형을 가진 환자에서는 치료범위(International Normalised Ratio 2~3)를 넘거나 출혈 합병증 등이 잘 발생하고 항응고제 유지 용량에 도달하는데 시간이 더 걸리게 된다.^{14,15}

CYP2C9과 VKORC1 유전자형의 차이에 따른 경구용 항응고제의 필요 용량 및 도달시간 등에 차이를 보이지만 항응고제 투약 시 나타나는 환자 간의 약물 효과의 변이를 모두 설명하지는 못하고 CYP2C9의 경우 10%, VKORC1의 경우 25% 정도의 설명력을 가진다고 알려져 있다. 그 외의 인자로는 나이, 체표면적, 인종, 성별, 신장기능, 병용약제 등이 항응고제 효과에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 따라서 경구용 항응고제의 적정 용량을 구하기 위해서는 유전자형을 포함한 다른 인자들을 모두 고려하여야 하며 이에 따라서 다양한 알고리즘이 개발되어 사용되고 있다. 실제로 웹에서 공개되어 사용할 수 있는 경우도 있다(www.warfarinosing.org).

항혈소판제

클로피도그렐

허혈뇌졸중 및 관상동맥질환 환자에서 이차 예방목적으로 사용되고 있는 항혈소판제 중 하나인 클로피도그렐은 아스피린에 비하여 항혈소판 효과가 우월한 것으로 밝혀져서 임상에서 많이 사용되고 있다. 클로피도그렐은 비활성 약물로 간에서 CYP 효소에 의하여 대사과정을 거친 15% 정도의 활성 대사물질이 혈소판의 ADP수용체인 P2Y12를 억제하여 항혈소판 효과를 나타내고 나머지 85%는 에스테르분해효소(esterase)에 의하여 가수 분해되어서 불활성 대사물질로 배

출된다. 활성 대사물질로 대사되는 과정은 두 단계로 나누어지는데 CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP1A2는 한 단계에 관여하고 CYP2B6, CYP2C19는 두 단계에 모두 관여한다. 따라서 활성 대사물질로 대사되는 과정에 작용하는 CYP 효소의 유전적 변이가 클로피도그렐의 항혈소판 작용에 영향을 미칠 것을 추정할 수 있고 CYP 효소의 유전자 다형성에 대한 연구가 진행되었다. 여러 종류의 CYP 중에서 CYP2C19가 가장 일관성 있는 연구결과를 보여주고 있다. CYP2C19는 대사과정 첫 단계의 45%, 두 번째 단계의 20% 정도에 관여한다. CYP2C19는 여러 유전자 다형성이 보고되어 있는데 (CYP2C19*1, *2, *3, *4, *5, *8, *17 등) 이 중에서 CYP2C19*1은 정상형(wild type)으로 정상적인 약물대사에 관여한다. 이에 반해서 CYP2C19*2, *3은 감소된 약물대사를 보인다. 특히 CYP2C19*2는 동양인이 서양인에 비해 많은 비율을 차지하는 것으로 알려져 있으며 CYP2C19*3의 경우에는 서양인에는 거의 없지만 동양인에게는 상당 부분을 차지하는 것으로 알려져서 인종 간의 클로피도그렐의 항혈소판 효과의 차이를 설명할 수 있는 요인으로서 추정되고 있다. CYP2C19의 표현형은 과대사군, 중간대사군, 저대사군으로 나누어지는데 CYP2C19*1/*1은 과대사군으로 클로피도그렐의 대사가 잘 되어서 활성 대사물질로 전환이 잘 되지만 CYP2C19*2/*2, *2/*3, *3/*3은 저대사군으로 활성 대사물질로 전환이 잘 되지 않아서 클로피도그렐 저항성을 나타내는 군이다. CYP2C19*1/*2, *1/*3은 중간대사군으로 중간 정도의 활성 대사물질로 전환이 이루어지는 군인데 대부분의 연구에서는 클로피도그렐 저항성이 있는 군으로 분류하고 있다.

논문에 따라서는 CYP2C19*2 또는 *3 유전자형을 가진 경우를 carrier 또는 reduced function 또는 loss of function이라고 언급하는 경우도 있다. CYP2C19 유전자형에 따른 약물의 반응 및 심혈관계 질환의 재발률 차이가 많은 연구에서 보고되었다.²⁻⁶ 연구에 따라 차이는 있지만 CYP2C19 유전자형 중 약물 저대사 또는 중간대사 유전자형을 가진 경우에는(reduced function 또는 loss of function) 과대사 유전자형을 가진 경우에 비하여 허혈뇌졸중의 재발 위험도가 많게는 4배 정도까지 보고되었다. 그러나 과거에 발표된 Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events(CURE) 연구 환자와 Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events(ACTIVE) A 연구 환자를 대상으로 분석한 최근의 연구에서는 CYP2C19*2, *3 유전자형을 가진 환자(저대사, 중간대사군)와 가지지 않은 환자(과대사군) 간에 심혈관계 질환의 발생에 차이를 보이지 않았고, CYP2C19*17 유전자형을

가진 환자의 경우 가지지 않은 경우에 비하여 심혈관계 질환 발생이 감소하는 것으로 보고되어서 기존의 보고와 차이를 보이고 있다.¹⁶ 여기서 CYP2C19*17 유전자형은 효소 기능이 더 활발하게 나타나는 경우로 클로피도그렐의 활성 대사물질로의 전환이 잘 되어서 항혈소판 기능이 좋을 것으로 예상되는 경우이다. 하지만 기존에 보고된 9개의 연구를 메타분석한 최근의 결과에 따르면 CYP2C19*2, *3 유전자형(저대사, 중간대사군)의 경우 심혈관계 질환의 발생 및 스텐트 혈전 발생이 정상 유전자형에 비해서 유의하게 더 발생한다고 보고되었고 미국 식품의약청에서도 CYP2C19 유전자 다형성에 따른 위험성을 경고하고 있다.^{2,17} 지금까지의 CYP2C19 관련 연구들은 코호트 연구이거나 기존에 보고된 연구 환자를 대상으로 하여 후향적으로 유전자형을 조사한 형태의 연구로서 CYP2C19 유전형에 따른 클로피도그렐의 저항성 문제는 현재 진행되고 있는 전향적 연구들의 결과들을 기다려봐야 할 것이다. 하지만 대부분 진행되고 있는 연구들이 실제 심혈관계 질환 발생과 같은 임상 결과변수를 이용하지 않고 대신 혈소판의 기능검사와 같은 대체 결과변수를 사용하기 때문에 임상적인 의의에는 한계가 있을 것으로 추정된다(Table 1). 또한 기존의 결과를 해석하는데 주의하여야 할 점은 대상 환자의 대부분이 관상동맥질환으로 스텐트 삽입과 같은 시술을 받았고 다른 합병증보다 특히 스텐트 혈전의 합병증이 많이 발생하였다는 점이다. 따라서 뇌경색 환자의 경우에는 기존의 연구와 다른 결과가 나올 가능성도 고려해야 할 것으로 생각된다. 이 문제는 뇌경색 환자를 대상으로 한 대규모 전향적

인 연구를 통해서 밝혀져야 할 것이다.

CYP2C19 유전자형과 클로피도그렐 저항성이 관련이 있다고 밝혀질 경우에 다음 단계에서 해결되어야 할 문제는 저항성이 있는 유전자형을 가진 환자에게 어떤 항혈소판제 투약이 도움이 되는가라는 점이다. 여기에 대해서 미국 식품의약청에서는 작용 기전이 다른 항혈소판제를 사용하거나 클로피도그렐의 용량을 증량하는 방법을 권장하고 있다.¹⁷ 그러나 이 문제도 현재 진행되고 있는 여러 연구들의 결과를 기다려봐야 할 것이다. 현재 P2Y12에 작용하는 새로운 약물들(prasugrel, ticagrelor)은 유전자형에 영향을 적게 받거나 안 받는 것으로 알려져서 관상동맥질환에서는 클로피도그렐을 대체할 수 있을 것으로 생각되지만 뇌혈관질환에서는 새로운 약물들이 가지고 있는 출혈 위험으로 인하여 사용이 쉽지 않을 것으로 생각된다.¹⁸⁻²¹ CYP2C19 이외에 클로피도그렐의 대사에 관여하는 다른 CYP 효소들의 유전적 다형성의 경우에는 아직까지 클로피도그렐 저항성과 뚜렷한 연관성은 밝혀지지 않았다.

한편 클로피도그렐이 장에서 흡수되는데 관계하는 adenosine triphosphate-binding cassette containing gene (ABCB1)은 multi-drug resistant gene(MDR1)으로 알려져 있는데 유전자형 중 정상형(wild type)인 CC형에 비하여 CT, TT형의 경우에 클로피도그렐의 저항성과 관련되어 심혈관계 질환의 발생이 높은 것으로 보고되었다.⁴

현재까지 알려진 결과를 바탕으로 예상할 수 있는 뇌혈관질환에서의 항혈소판제 투약 알고리즘은 클로피도그렐의 저

TABLE 1. Ongoing clinical trials related with CYP2C19

Study title	Design	No. of patient	Population	Summary	Endpoint	F/U period
Trials evaluating clinical outcome						
GeCCO (NCT00995514)	Observational, prospective cohort, open-label active control	14,600	Coronary artery disease	Comparison of clopidogrel and prasugrel in extensive metabolizer (CYP2C19*1/*1)	CV death, MI stroke	6 months
MAESTRO (NCT01174693)	Randomized, open-label active control double blind (genotype)	1,080	Ischemic stroke	Comparison of triflusal and clopidogrel in poor and intermediate metabolizer (CYP2C19*2 or *3)	Stroke	2 years
Trials evaluating surrogate outcome (Platelet function test)						
GIFT (NCT00992420)	Observational, prospective cohort	2,000	Coronary artery disease	Association of CYP2C19 genotype with VerifyNow on different clopidogrel dose	VerifyNow	6 months
Clopidogrel Pharmacogenomics Project (NCT01097343)	Randomized, open label crossover	200	Coronary artery disease	Effect of clopidogrel dose adjustment on CYP2C19*2 patients	VerifyNow	90 days
ELEVATE-TIMI56 (NCT01235351)	Randomized, crossover double blind	275	Coronary artery disease	Effect of different clopidogrel dose depending on CYP2C19 genotype	VerifyNow VASP	8 weeks

CV: cardiovascular, MI: myocardial infarction, VASP: vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation

항성을 가진 환자, 즉 CYP2C19 저대사, 중간대사 유전자형의 경우에는 다른 기전의 항혈소판제를 사용하고 저항성이 없는 환자, 과대사, 초과대사 유전자형의 경우에는 클로피도그렐을 우선적으로 사용을 권장하는 형태가 될 것으로 추정된다. 한편 클로피도그렐의 저항성, 즉 약물반응의 차이에는 기존에 밝혀진 유전자의 유전적 다형성이 관련되어 있지만 앞서 언급된 항응고제의 경우와 마찬가지로 모든 약물반응의 차이를 유전적인 요소만으로는 설명할 수는 없다는 사실에 주목하여야 한다. CYP2C19 유전자 다형성은 클로피도그렐의 약물 반응의 차이에서 약 12% 정도만의 설명력을 가진다고 보고되었다.²² 따라서 현재 우리가 가지고 있는 정보는 클로피도그렐 저항성이라는 커다란 퍼즐 조각의 일부일 수 있으며 항응고제와 마찬가지로 유전적인 요소 외에 나이, 병용약물(갈슘길항제, 프로톤펌프 억제제, 스타틴), 동반질환 등과 같은 다른 요소들을 고려하여야 할 것으로 생각된다.²³⁻²⁵

아스피린

아스피린은 임상에서 가장 보편적으로 사용되는 항혈전제로 아스피린 저항성에 관하여 여러 연구가 있었지만 아직까지도 저항성의 정의가 명확하지 않고 기전도 정확히 밝혀지지 않았다. 약물유전학과 관련해서 몇 가지 유전자의 다형성이 보고되었다. 이 중에서 Glycoprotein IIIa subunit P1^A 다형성과 아스피린 저항성과의 관련성이 알려졌다. P1^{A2} 유전자형을 가진 경우에 P1^{A1}에 비해서 아스피린의 용량이 더 필요하고 임상적으로 혈전 발생의 위험성이 높은 것으로 알려져 있다.^{8,26} 그 밖에 Cyclooxygenase-1과 -2의 유전자 다형성도 연구되었으나 임상적인 의의는 알려져 있지 않다.

맺 음 말

약물유전학은 개개인 환자에 따른 약물 반응의 차이를 설명할 수 있는 분야로서 심뇌혈관계 질환에서 많이 사용되는 항혈전제 분야에서 최근 많은 결과들이 보고되고 있다. 아직까지는 일반적인 임상 진료에서 광범위하게 이용되지는 않고 있지만 허혈뇌졸중 환자에서 예방적인 약물을 투여해도 재발하는 경우에는 꼭 고려해야 할 요인 중 하나라고 할 수 있다. 현재 진행되고 있는 여러 연구 결과에 따라서 항혈전제 치료의 새로운 지침이 제시될 것이며 향후 새로운 항혈전제의 개발 과정에서 약물유전학은 꼭 고려되어야 할 중요한 요소가 될 것으로 생각된다.

중심 단어: 약물 유전학 · 항응고제 · 클로피도그렐 · 아스피린.

Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Daly AK. Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. *Biochem J* 2010;429:435-449.
- Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821-1830.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-362.
- Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-375.
- Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309-317.
- Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, Damcott CM, Pakyz R, Tantry US, Gibson Q, Pollin TI, Post W, Parsa A, Mitchell BD, Faraday N, Herzog W, Gurbel PA. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849-857.
- International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, Limdi NA, Page D, Roden DM, Wagner MJ, Caldwell MD, Johnson JA. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009;360:753-764.
- Marin F, González-Conejero R, Capranzano P, Bass TA, Roldán V, Angiolillo DJ. Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1041-1057.
- James AH, Britt RP, Raskino CL, Thompson SG. Factors affecting the maintenance dose of warfarin. *J Clin Pathol* 1992;45:704-706.
- Thacker SM, Grice GR, Milligan PE, Gage BF. Dosing anticoagulant therapy with coumarin drugs: is genotyping clinically useful? *Yes. J Thromb Haemost* 2008;6:1445-1449.
- Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, Blough DK, Thummel KE, Veenstra DL, Rettie AE. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352:2285-2293.
- Limdi NA, Wadelius M, Cavallari L, Eriksson N, Crawford DC, Lee MT, Chen CH, Motsinger-Reif A, Sagreiya H, Liu N, Wu AH, Gage BF, Jorgensen A, Pirmohamed M, Shin JG, Suarez-Kurtz G, Kimmel SE, Johnson JA, Klein TE, Wagner MJ; International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups. *Blood* 2010;115:3827-3834.
- Yasar U, Eliasson E, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;254:628-631.
- Linder MW, Looney S, Adams JE 3rd, Johnson N, Antonino-Green D, Laceyfield N, Bukaveckas BL, Valdes R Jr. Warfarin dose adjust-

- ments based on CYP2C9 genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis* 2002;14:227-232.
15. Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000;96:1816-1819.
 16. Paré G, Mehta SR, Yusuf S, Anand SS, Connolly SJ, Hirsh J, Simonson K, Bhatt DL, Fox KA, Eikelboom JW. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010;363:1704-1714.
 17. Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O’Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA “boxed warning”: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:321-341.
 18. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
 19. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, Husted S, Katus H, Steg PG, Shah SH, Becker RC; PLATO investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376:1320-1328.
 20. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. 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;376:1312-1319.
 21. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
 22. Shuldiner AR, O’Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, Damcott CM, Pakyz R, Tantry US, Gibson Q, Pollin TI, Post W, Parsa A, Mitchell BD, Faraday N, Herzog W, Gurbel PA. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849-857.
 23. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Calcium-channel blockers decrease clopidogrel-mediated platelet inhibition. *Heart* 2010;96:186-189.
 24. Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2009;43:1266-1274.
 25. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:565-581.
 26. Lim E, Carballo S, Cornelissen J, Ali ZA, Grignani R, Bellm S, Large S. Dose-related efficacy of aspirin after coronary surgery in patients With PI(A2) polymorphism (NC T00262275). *Ann Thorac Surg* 2007;83:134-138.