

ARTIKEL TINJAUAN: IMPLIKASI KLINIK VARIASI POLIMORFISME GENOTIPE CYP2C19 TERHADAP RESPON METABOLISME CLOPIDOGREL

Nadya Nurul Zaman, Ajeng Diantini
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
nadyanurulzaman@gmail.com

ABSTRAK

Gen CYP2C19 berperan penting dalam proses metabolisme pada sekitar 10% obat yang biasa diresepkan, termasuk salah satunya obat clopidogrel (yang dikenal sebagai Plavix). Clopidogrel adalah *prodrug* yang berkhasiat sebagai antiplatelet, yang diaktivasi oleh enzim CYP2C19 yang mengubah clopidogrel menjadi bentuk aktifnya, sehingga memberikan efek terapeutik. Oleh karena itu dilakukan identifikasi untuk mengetahui implikasi klinis dari berbagai variasi polimorfisme gen CYP2C19 terhadap metabolisme clopidogrel sehingga dapat memberikan pengobatan yang spesifik berdasarkan profil genetik setiap individu. Identifikasi ini dilakukan dengan metode studi literatur secara elektronik menggunakan browser. Karena adanya variasi polimorfisme genotipe CYP2C19 dapat mempengaruhi aktivitas enzim terhadap metabolisme clopidogrel. Perbedaan respon terhadap metabolisme tersebut dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat dan efek terapeutik yang ditimbulkan. Berdasarkan hasil identifikasi dapat diklasifikasikan bahwa individu dengan varian alel *1 homozigot memberikan respon normal terhadap metabolisme clopidogrel. Individu dengan satu dan dua varian alel CYP2C19 *2, *3, dapat menurunkan aktivitas enzim atau bahkan menyebabkan enzim tidak berfungsi sama sekali, sehingga diklasifikasikan sebagai kelompok metabolisme lambat dan individu dengan satu atau dua varian alel *17 dapat meningkatkan aktivitas enzim sehingga diklasifikasikan dalam kategori metabolisme cepat.

Kata kunci: Farmakogenomik, CYP2C19, Variasi Polimorfisme, Clopidogrel.

ABSTRACT

*The CYP2C19 gene plays an important role in the metabolism process in about 10% of prescription drugs, including one of the clopidogrel drugs (known as Plavix). Clopidogrel is a prodrug efficacious as antiplatelet, which is activated by the enzyme CYP2C19 which converts clopidogrel into its active form, thereby providing therapeutic effects. It was therefore identified to investigate the clinical implications of the various CYP2C19 gene polymorphisms against clopidogrel metabolism in order to provide specific treatment based on individual genetic profiles. This identification is done by using literature study method electronically using browser. Due to the variation of CYP2C19 genotype polymorphisms can affect the activity of enzyme metabolism against clopidogrel. The different responses to the metabolism can affect the bioavailability of the drug and the therapeutic effect it causes. Based on the results of identification can be classified that individuals with variant of the *1 homozygous allele, give a normal response to the clopidogrel metabolism. Individuals with one and two alleles of CYP2C19 *2, *3 can decrease enzyme activity or even cause a loss of function, so it's classified as a slow metabolism group and individuals with one or two copies of the *17 allele can increase enzyme activity, so it's classified in fast metabolism category.*

Keywords: Pharmacogenomics, CYP2C19, Variations of Polymorphism, Clopidogrel.

Diserahkan: 5 Juli 2018, Diterima 5 Agustus 2018

Saat ini sedang berkembang istilah “Farmakogenomik” yang merupakan studi umum mengenai keterlibatan gen dan protein dalam perjalanan penyakit, dan respons tubuh terhadap obat pada masing-masing individu dapat memberikan hasil yang berbeda. Dalam hal tersebut terdapat interseksi/titik temu antara farmakologi dan genetika.¹

Semakin banyak informasi yang diketahui tentang pengaruh peranan genetik dalam respons obat khususnya pada tingkat molekuler akan membantu para peneliti dalam pengembangan obat. Serta memiliki potensi yang signifikan terhadap dampak cara meresepkan obat untuk pasien di masa depan, sehingga memperbaiki kualitas perawatan yang dapat diberikan.²

Gen CYP2C19 merupakan keluarga gen sitokrom P450. Dan enzim yang diproduksi oleh gen sitokrom P450 akan terlibat dalam proses metabolisme berbagai molekul dan bahan kimia di dalam sel.³ Gen CYP2C19 terdiri dari 9 ekson, yang dipetakan ke lokasi kromosom 10 (10q24.1q24.3).⁴ Polimorfisme genetik CYP2C19 memiliki variabilitas interetnik yang luas, berkisar antara 20-30% di antara ras Kaukasia, 30–45% di antara orang Afrika-Amerika dan ~50–65% di Asia Timur.⁵

Enzim sitokrom P450C19 (CYP2C19) berperan penting dalam metabolisme umum berbagai macam obat terapi, salah satu obat yang dimetabolisme oleh

CYP2C19 adalah clopidogrel. Clopidogrel, merupakan obat anti-platelet yang sering digunakan dalam pengobatan penyakit kardiovaskular, yang akan dimetabolisme dalam tubuh oleh berbagai enzim hati.^{6,7,8}

Enzim CYP2C19 merupakan salah satu enzim hati utama sebagai aktivator yang terlibat dalam mengkonversi clopidogrel ke dalam bentuk metabolit aktifnya, enzim CYP2C19 merupakan enzim yang sangat polimorfik dengan lebih dari 25 alel. Berdasarkan alel yang berbeda, variasi aktivitas dari enzim CYP2C19 ini juga menyebabkan efek metabolisme yang berbeda, yang dikategorikan ke dalam 4 fenotip utama: *Ultra rapid metabolizer* (UM), *Normal metabolizer* (NM), *intermediet metabolizer* (IM) dan *Poor metabolizer* (PM).⁹

Mengingat bahwa clopidogrel merupakan *produg* yang pada umumnya keberhasilan pengobatan clopidogrel, sebagian besar bergantung pada proses metabolisme oleh enzim CYP2C19 yang mengaktivasi clopidogrel menjadi metabolit aktifnya “*active drug*”. Pada kategori *intermediet metabolizer* (IM) dan *Poor metabolizer* (PM) terjadi penurunan efek terapeutik clopidogrel sebagai antiplatelet. Sedangkan pada kategori *Ultra rapid metabolizer* (UM), karena aktivitas metabolismenya super cepat dikhawatirkan dapat meningkatnya resiko efek toksik yang dihasilkan. Berdasarkan hal tersebut, FDA mengeluarkan label peringatan pada obat clopidogrel. Peringatan ini menunjukkan

pentingnya penentuan genotipe pada pasien yang akan menggunakan clopidogrel.¹⁰

Oleh karena itu, berdasarkan hal tersebut, dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui implikasi klinis dari berbagai variasi polimorfisme gen CYP2C19 terhadap metabolisme clopidogrel. Dan *review* artikel ini diharapkan dapat mengidentifikasi penyesuaian terapi untuk pasien yang menggunakan clopidogrel untuk terapi, sehingga meminimalisir resiko mengalami efek samping dan berpotensi mengurangi hasil buruk yang dapat terjadi dari pengobatan dengan clopidogrel, serta dapat memberikan pengobatan yang spesifik berdasarkan profil genetik setiap individu.

Bahan dan Metode

Metode yang digunakan dalam *review* artikel ini adalah studi literatur secara elektronik dengan menggunakan browser. Studi literatur ini dilakukan dengan cara mengakses situs pencarian jurnal internasional yaitu *Google Scholar*, *Medline*, *PubMed Central*, *Sciencedirect*, dengan kata kunci "*Pharmacogenomics*", "*Clinical Implication of Pharmacogenomic*", "*CYP2C19*", "*CYP2C19 genetic variation*", dan "*Clopidogrel*". Pencarian kata kunci tersebut dilakukan dengan menggunakan Bahasa Inggris. Kemudian dilakukan pemilihan jurnal dengan kriteria inklusi yaitu publikasi pustaka primer maksimal 10 tahun terakhir, dan mengandung bahasan

dari kata kunci yang dicari. Sedangkan untuk kriteria eksklusi yaitu jurnal yang memiliki tahun publikasi lebih dari 10 tahun terakhir (dibawah 2008).

Hasil dan Pembahasan

Di Amerika Serikat sejak tahun 1997, puluhan juta orang telah menggunakan clopidogrel untuk pengobatan setelah disetujui oleh FDA.¹¹ Dengan indikasi yang disetujui meliputi: infark miokard akut (AMI), stroke kardioembolik, penyakit arteri perifer yang ditetapkan dan sindrom koroner akut (ACS). Clopidogrel ini bekerja dengan cara diubah terlebih dahulu menjadi metabolit aktifnya oleh metabolisme hati dengan bantuan enzim, yang secara selektif menghambat pengikatan adenosine diphosphate (ADP) ke reseptor P2Y₁₂ platelet dan aktivasi ADP-mediated berikutnya dari kompleks glikoprotein GPIIb / IIIa, sehingga menghambat agregasi trombosit. Dalam proses tersebut beberapa enzim hati memainkan peran penting yang membantu proses aktivasi, dan enzim CYP2C19 merupakan salah satu enzim yang paling berperan penting dalam proses metabolisme tersebut.¹⁰

Sekitar seperempat dari individu yang diobati dengan clopidogrel menunjukkan respon subterapeutik.¹² Dari hasil penelitian tercatat sekitar 30–90% dari variabilitas farmakokinetik dan farmakodinamik terapi dianggap disebabkan oleh variasi farmakogenomik.¹³

Metabolisme clopidogrel juga dapat dipengaruhi oleh varian genetik dalam protein lain, seperti *ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1* (ABCB1), *Carboxyl Esterase 1* (CES1), *Paraoxonase 1* (PON1), dan reseptor P2Y₁₂.^{14,15,16,17,18} Varian genetik ini dapat mengganggu regulasi transkripsi gen, terjemahan protein, atau afinitas substrat.^{19,20}

Pada tahun 1994 untuk pertama kalinya dikenali bahwa terdapat pengaruh dari variasi polimorfisme genetik CYP2C19 dalam memetabolisme obat. Terdapat lebih dari 25 alel yang dikaitkan dengan ekspresi gen yang bervariasi, yang dapat dikategorikan ke dalam 3 fenotipe utama: kategori metabolisme yang normal, kategori metabolisme lambat dan kategori metabolisme cepat.⁹ Karena pada sebagian polimorfisme CYP2C19 memperhitungkan produksi variabel metabolit clopidogrel aktif (clop-H₄). Akibatnya, CYP2C19 saat ini menjadi fokus utama penyelidikan di farmakogenetik clopidogrel dan farmakogenomik.²¹

Berdasarkan hasil identifikasi implikasi klinis dari berbagai variasi polimorfisme genotipe CYP2C19 pada 425 pasien (dengan total 930 alel) yang sedang mengonsumsi clopidogrel dinyatakan

sebagai berikut :

Normal allele (*1)=N:579 (62,2%).

Gain of function allele(*17)=N:186 (20%),

Loss of function allele(*2)=N :158 (16.9%),

(*4) = N:3 (0.32%), (*8) = N : 2 (0.21%),

(*10) = N : 1 (0.1%) Dengan distribusi

fenotipe dan genotype dinyatakan dalam

Tabel 1. Kategori Kelompok 1 (39,3%) merupakan kelompok pasien metabolise normal; Kelompok 2 (31,6%) merupakan pasien dengan metabolisme lambat dan kelompok 3 (29%) merupakan pasien dengan metabolisme cepat. Dan berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan, bahwa pengaruh variasi polimorfisme genotype CYP2C19 terhadap aktivitas enzim yang mempengaruhi metabolisme clopidogrel dapat dilihat dalam **Tabel 2.**

Table 1. Hasil metabolisme 425 pasien yang dikelompokkan menjadi 3 kategori.⁹

Kategori/ Kelompok	Fenotipe	Genotype	Jumlah
[1] Metabolism Normal	<i>Normal Metabolizer</i>	Homozigot (*1/*1)	183
[2] Metabolisme Lambat	<i>Intermediet Metabolizer</i>	Heterozigot (*1/*2)	87
	<i>Intermediet Metabolizer</i>	Heterozigot (*1/*4)	3
	<i>Intermediet Metabolizer</i>	Heterozigot (*1/*8)	1
	<i>Intermediet Metabolizer</i>	Heterozigot (*1/*10)	1
	<i>Normal/Intermediet Metabolizer</i>	Heterozigot (*2/*17)	35
	<i>Normal/Intermediet Metabolizer</i>	Heterozigot (*8/*17)	1
	<i>Normal/Intermediet Metabolizer</i>	Heterozigot (*9/*17)	1
	<i>Poor Metabolizer</i>	Homozigot (*2/*2)	18

[3] Metabolisme Cepat	<i>Ultrarapid Metabolizer</i>	Heterozigot (*1/*17)	121
	<i>Ultrarapid Metabolizer</i>	Homozigot (*17/*17)	14

Tabel 2. Pengaruh Variasi Polimorfisme Genotipe CYP2C19 terhadap Aktivitas Enzim.²²

Alel	Gen	Aktivitas enzim terhadap aktivitas metabolisme	Referensi
CYP2C19*1	None	Normal	23
CYP2C19*2	19154G>A	Tidak aktif	24,25,26,27,28
CYP2C19*3	17948G>A	Tidak aktif	26,29
CYP2C19*4	1A>G	Tidak aktif	30,31
CYP2C19*5	90033C>T	Tidak aktif	32,33
CYP2C19*6	12748G>A	Tidak aktif	33
CYP2C19*7	19294T>A	Tidak aktif	33
CYP2C19*8	12711T>C	Tidak aktif	33
CYP2C19*9	12784G>A	Menurun	33
CYP2C19*10	19153C>T	Menurun	33
CYP2C19*11	12802G>A	Cenderung normal	34
CYP2C19*12	90209A>C	Tidak stabil	34
CYP2C19*13	87290C>T	Cenderung normal	34
CYP2C19*14	50T> C	Belum ditentukan	34
CYP2C19*15	55A>C	Belum ditentukan	34
CYP2C19*16	90060C>T	Belum ditentukan	35
CYP2C19*17	3402C>T -806C>T	Meningkat	36
CYP2C19*18	80156G>A 87106T>C	Belum ditentukan	25
CYP2C19*19	151A>G 87106T>C	Belum ditentukan	25
CYP2C19*20	17948G>A	Tidak aktif	25
CYP2C19*21	19154G>A -98T>C	Tidak aktif	25,28
CYP2C19*22	17869G>C	Belum ditentukan	37
CYP2C19*23	12455G> C	Belum ditentukan	38
CYP2C19*24	80174G>A 87259A>G	Belum ditentukan	38
CYP2C19*25	90080C>G	Belum ditentukan	38
CYP2C19*26	19239G>A	Menurun	27
CYP2C19*27	-1041G>A	Menurun	39
CYP2C19*28	-2020C>A -1439T>C 80290G>A	Tidak ada penurunan yang signifikan	39

**used with permission of Creative Commons; Copyright 2012*

Alel dengan jenis normal atau *wild type allele* dilambangkan dengan *1 (ex: *wild type* homozigot *1/*1). Fenotip ini memberikan respon normal terhadap metabolisme clopidogrel.¹⁴ Individu yang

membawa varian alel *17 baik heterozigot ataupun homozigot dapat meningkatkan aktivitas katalitik enzim CYP2C19 yang lebih tinggi (*gain of fuction*). Individu dengan varian alel CYP2C19*17 masuk

dalam kategori metabolisme cepat.¹⁰

Dengan demikian, bioaktivasi metabolit terapeutik clopidogrel meningkat pada individu yang membawa alel CYP2C19*17. Akibatnya, individu yang membawa alel CYP2C19*17 memiliki risiko pendarahan lebih tinggi ketika diobati dengan clopidogrel dalam percobaan PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*).⁴⁰

Individu yang membawa satu dan dua varian alel CYP2C19 *2, *3, dapat

menurunkan aktivitas enzim atau bahkan menyebabkan enzim tidak berfungsi sama sekali (*loss-of-function*), sehingga dinyatakan masuk dalam kategori metabolisme lambat yaitu *intermediate metabolizer* dan *Poor metabolizer*.

Beberapa varian alel lain yang juga dikaitkan dapat menurunkan aktivitas enzim (*loss-of-function*) adalah varian alel CYP2C19*4; *5; 6; *7 dan *8; namun varian ini sangat jarang ditemui (<1% frekuensi alel) dan kurang dipelajari.⁴¹

Tabel 3. Korelasi kemungkinan fenotipe CYP2C19, berdasarkan genotipe.^{9,41,22,14}

Kemungkinan Fenotipe	Alel CYP2C19 /Genotipe	Aktivitas Enzim	Contoh Diplotipe
<i>Ultra-rapid Metabolizer</i> (UM):	Terdiri dari dua alel peningkatan aktivitas (* 17) CYP2C19	meningkatkan metabolisme	*17 / *17
<i>Rapid Metabolizer</i> (RM)	Terdiri dari satu alel aktif (* 1) dan satu alel peningkat aktivitas (*17) CYP2C19	meningkatkan metabolisme	*1 / *17
<i>Normal metabolizer</i> (NM)	Terdiri dari dua alel CYP2C19 aktif	Normal	* 1 / * 1
<i>Normal / Intermediate Metabolizer</i> (NIM)	Terdiri dari satu alel CYP2C19 yang tidak aktif dan satu alel peningkat aktivitas.	cenderung <i>intermediate</i> (separuhnya dari aktivitas normal)	* 2 / * 17 * 8 / * 17 * 9 / * 17
<i>Intermediate Metabolizer</i> (IM)	Terdiri dari satu alel CYP2C19 aktif (* 1) dan satu tidak aktif.	<i>intermediate</i> (separuhnya dari aktivitas normal)	* 1 / * 2 * 1 / * 3
<i>Poor metabolizer</i> (PM)	Terdiri dari dua alel CYP2C19 tidak aktif	menurunkan/bahkan tidak ada aktivitas metabolisme (<i>off</i>)	*2 / * 2 *2 / * 3 *3 / * 3

Beberapa penelitian melakukan evaluasi reaktivitas yang berfokus pada peningkatan dosis ganda, tiga atau bahkan empat kali lipat clopidogrel (150, 225, 300 mg setiap hari, masing-masing) terhadap individu dengan kategori metabolisme lambat (*2/*2, *3/*3), untuk mencapai konsentrasi metabolit aktif varian alel

normal atau *wild type allele* (*1/*1) tetapi individu dengan metabolisme lambat tetap tidak dapat mencapai efek antiplatelet seperti pada individu dengan alel *1/*1 yang diberikan dosis 75 mg setiap hari.⁴²

Pada pasien infark miokard akut yang memiliki varian CYP2C19 *loss-of-function alleles* setelah terapi dengan

clopidogrel, mereka memiliki resiko lebih tinggi mengalami penyakit kardiovaskular yang semakin parah dibanding mereka yang tidak membawa alel tersebut.⁴³ Berdasarkan hal tersebut maka individu dengan varian

CYP2C19 *loss-of-function alleles* diberikan antiplatelet alternatif, seperti: prasugrel, ticagrelor. Penggantian obat tersebut lebih baik daripada meningkatkan dosis clopidogrel pada pasien dengan kategori metabolisme lambat.⁴⁴ Informasi tentang hubungan antara genotip CYP2C19 dan farmakokinetik, efek antiplatelet, dan

hasil kardiovaskular tersedia dalam pedoman CYP2C19 CPIC clopidogrel.¹⁰

Dari pengembangan studi mengenai farmakogenomik yang dilakukan, di harapkan dapat memperoleh keuntungan sebagai berikut: dapat mengembangkan obat yang lebih spesifik dan mengurangi kerusakan sel sehat karena obat yang diberikan. Mengembangkan obat yang lebih akurat, dengan dosis yang lebih tepat. Pengembangan obat yang lebih mudah, cepat dan murah. Mengurangi waktu uji coba obat dan proses uji coba lebih singkat.

Tabel 5. Rekomendasi Terapi Antiplatelet Berdasarkan Status Fenotipe dari CYP2C19⁴¹

Fenotipe	Implikasi Clopidogrel	Rekomendasi Terapi	Klasifikasi Rekomendasi
<i>Normal Metabolizer (NM)</i>	Aktivitas enzim normal sehingga penghambatan platelet normal, menurunkan agregasi trombosit residual;	Clopidogrel dengan menyesuaikan dosis sesuai yang direkomendasikan	Kuat
<i>Ultrarapid metabolizer (UM)</i>	Aktivitas enzim meningkat menyebabkan pembentukan metabolit aktif clopidogrel; penghambatan platelet meningkat; resiko pendarahan lebih tinggi	Clopidogrel dengan menyesuaikan dosis sesuai yang direkomendasikan	Kuat
<i>Intermediet metabolizer (IM)</i>	Aktivitas enzim <i>intermediate</i> , sehingga menurunkan penghambatan platelet; peningkatan agregasi trombosit residual; peningkatan risiko untuk mengalami keparahan penyakit kardiovaskular	Antiplatelet alternatif Ex: prasugrel, ticagrelor	Sedang
<i>Poor metabolizer (PM)</i>	Aktivitas enzim sangat menurun, bahkan tidak berfungsi. Sehingga secara signifikan menurunkan aktivitas penghambatan platelet; peningkatan agregasi trombosit residual; peningkatan risiko untuk mengalami keparahan penyakit kardiovaskular	Antiplatelet alternatif Ex: prasugrel, ticagrelor	Kuat

Adanya variasi polimorfisme genotype CYP2C19 dapat mempengaruhi metabolisme clopidogrel sehingga mengakibatkan perbedaan respon klinis yang diterima oleh setiap individu. Dari pengembangan studi mengenai farmakogenomik yang dilakukan, dapat memudahkan penanganan pengobatan pasien dengan tepat dan spesifik sehingga dapat merumuskan rencana perawatan terbaik untuk setiap pasien untuk meningkatkan kualitas perawatan dan mengurangi komplikasi penyakit yang disebabkan oleh obat.

Daftar Pustaka

1. Lomberg G. Pharmacogenomics. *Pancreatology*. 2008;8:4-5. doi:10.1159/000114645
2. Johnson J A; Cavallari LH. Pharmacogenetics and cardiovascular disease—implications for personalized medicine. *Pharmacol Rev*. 2013;65(3):987–1009. doi:10.1124/pr.112.007252.
3. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K SM. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem*. 2008;392(6):1093–1108. doi:10.1007/s00216-008-2291-6.
4. Cacabelos R. The Metabolomic Paradigm of Pharmacogenomics in Complex Disorders. *Metabolomics*. 2012;2(5):1-3. doi:10.4172/2153-0769.1000e119
5. Man M, Farnen M, Dumaul C, Teng C, Moser B, Irie S, Noh G, Njau R, Close S, Wise S HR. Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(8):929–940. doi:10.1177/0091270009355161
6. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):362-425. doi:10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
7. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography a. *Circulation*. 2011;124(23):2574-2609. doi:10.1161/CIR.0b013e31823a5596

8. Fox CS, Hall JL, Arnett DK, Ashley EA, Delles C, Engler MB et al. Future translational applications from the contemporary genomics era: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(19):1715-1736.
doi:10.1161/CIR.0000000000000211
9. Mirabbasi S, Khalighi K, Wu Y, Walker S, Al E. CYP2C19 genetic variation and individualized clopidogrel prescription in a cardiology clinic. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2017;7(3):151-156.
doi:10.1080/20009666.2017.1347475
10. Scott SA, Sangkuhl K, Shuldiner AR et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(159–165).
doi:10.1097/FPC.0b013e32834d4962
11. Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK E al. Clopidogrel associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. *Stroke*. 2004;35(2):533–537.
doi:10.1161/01.STR.0000109253.66918.5E
12. Cappola, T.P.; Margulies K. Functional genomics applied to cardiovascular medicine. *Circulation*. 2011;124(1):87–94.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.027300
13. Cacabelos R. The Metabolomic Paradigm of Pharmacogenomics in Complex Disorders. *Metabolomics*. 2012;2:2-5. doi:10.4172/2153-0769.1000e119
14. Amin, A.M.; Sheau Chin, L.; Azri Mohamed Noor D. et al. The Personalization of Clopidogrel Antiplatelet Therapy: The role of integrative pharmacogenetics and pharmacometabolomics. *Cardiol Res Pr*. 2017:1-17.
doi:10.1155/2017/8062796.
15. Simon, T.; Bhatt, D.L.; Bergougnan L. et al. Genetic polymorphisms and the impact of a higher clopidogrel dose regimen on active metabolite exposure and antiplatelet response in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2011, 90, 287–295. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(2):287–295. doi:10.1038/clpt.2011.127
16. Lewis, J.P.; Horenstein, R.B.; Ryan K. et al. The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response. *Pharmacogenet Genom*. 2013;23(1):1-8.
doi:10.1097/FPC.0b013e32835aa8a.

17. Staritz, P.; Kurz, K.; Stoll M. et al. Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the P2Y₁₂-ADP receptor gene. *Int J Cardiol.* 2009;133(3):341–345. doi:10.1016/j.ijcard.2007.12.118
18. Su, J.; Xu, J.; Li X. et al. ABCB1 C3435T polymorphism and response to clopidogrel treatment in coronary artery disease (CAD) patients: A meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(10):463-366. doi:10.1371/journal.pone.0046366
19. Bains RK. African variation at Cytochrome P450 genes: Evolutionary aspects and the implications for the treatment of infectious diseases. *Evol Med Public Heal.* 2013;2013(1):118–134. doi:10.1093/emph/eot010.
20. Lee, I.S.; Kim D. Polymorphic metabolism by functional alterations of human cytochrome P450 enzymes. *Arch Pharm Res.* 2011;34(11):1799–1816. doi:10.1007/s12272-011-1103-2
21. Hulot JS, Collet JP, Silvain J et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(2):134-143. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.071.
22. Helsby NA BK. Molecular mechanisms of genetic variation and transcriptional regulation of CYP2C19. *Front Genet.* 2012;3:206-211. doi:10.3389/fgene.2012.00206
23. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M LV. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(4):688-700. doi:10.1002/cpt.690
24. Romkes M, Faletto MB, Blaisdell JA, Raucy JL GJ. Cloning and expression of complementary DNAs for multiple members of the human cytochrome P450IIC subfamily. *Biochemistry.* 1991;30(13):3247-3255.
25. de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA GJ. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem.* 1994;269(22):15419-15422.
26. Ibeanu GC, Goldstein JA, Meyer U et al. Identification of new human CYP2C19 alleles (CYP2C19*6 and CYP2C19*2B) in a Caucasian poor metabolizer of mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;286(3):1490-1495.
27. Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Maekawa K et al. Genetic variations and haplotypes of CYP2C19 in a

- Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2005;20(4):300-307.
28. Lee SJ, Kim WY, Kim H, Shon JH, Lee SS SJ. Identification of new CYP2C19 variants exhibiting decreased enzyme activity in the metabolism of S-mephenytoin and omeprazole. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(11):2262-2269. doi:10.1124/dmd.109.028175
29. Satyanarayana CR, Devendran A, Jayaraman M et al. Influence of the genetic polymorphisms in the 5' flanking and exonic regions of CYP2C19 on proguanil oxidation. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009;24(6):537-548.
30. De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J et al. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol.* 1994;46(4):594-598.
31. Ferguson RJ, De Morais SM, Benhamou S et al. A new genetic defect in human CYP2C19: mutation of the initiation codon is responsible for poor metabolism of S-mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;284(1):356-61.
32. Scott SA, Martis S, Peter I, Kasai Y et al. Identification of CYP2C19*4B: pharmacogenetic implications for drug metabolism including clopidogrel responsiveness. *Pharmacogenomics* J. 2012;12(4):297-305. doi:10.1038/tpj.2011.5
33. Owusu Obeng, Al E. CYP2C19 Polymorphisms and Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole: Are We Ready for Clinical Implementation of Pharmacogenomics. *Pharmacotherapy.* 2014;34(7):703–718. doi:10.1002/phar.1400
34. Ibeanu, G.C.; Blaisdell, J.; Ferguson RJ. et al. A novel transversion in the intron 5 donor splice junction of CYP2C19 and a sequence polymorphism in exon 3 contribute to the poor metabolizer phenotype for the anticonvulsant drug S-mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;290(2):635–640.
35. Blaisdell, J.; Mohrenweiser, H.; Jackson J. et al. Identification and functional characterization of new potentially defective alleles of human CYP2C19. *Pharmacogenetics.* 2002;12(9):703–71.
36. Morita, J.; Kobayashi, K.; Wanibuchi A. et al. A novel single nucleotide polymorphism (SNP) of the CYP2C19 gene in a Japanese subject with lowered capacity of mephobarbital 4'-hydroxylation. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004;19:236–238.
37. Sim, S.C.; Risinger, C.; Dahl ML. et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug

- metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(1):103–113. doi:10.1016/j.clpt.2005.10.002
38. Matimba, A.; Del-Favero, J.; Van Broeckhoven, C.; Masimirembwa C. Novel variants of major drug-metabolising enzyme genes in diverse African populations and their predicted functional effects. *Hum Genom.* 2009;3:169–190. doi:10.1186/1479-7364-3-2-169
39. Zhou, Q.; Yu, X.M.; Lin HB. et al. Genetic polymorphism, linkage disequilibrium, haplotype structure and novel allele analysis of CYP2C19 and CYP2D6 in Han Chinese. *Pharmacogenom J.* 2009;9(6):380–394. doi:10.1038/tpj.2009.31
40. Wallentin, L.; James, S.; Storey RF. et al. 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(9749):1320–1328. doi:10.1016/S0140-6736(10)61274-3
41. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(3):317–323. doi:10.1038/clpt.2013.105.
42. Zhang L, Yang J, Zhu X et al. Effect of high-dose clopidogrel according to CYP2C19*2 genotype in patients undergoing percutaneous coronary intervention- a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2014;135(3):449–458. doi:10.1016/j.thromres.2014.12.007
43. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2009;360(4):363–375. doi:10.1056/NEJMoA0808227
44. Johnson, S.G.; Gruntowicz, D.; Chua, T.; Morlock RJ. Financial analysis of CYP2C19 genotyping in patients receiving dual antiplatelet therapy following acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(7):552–557. doi:10.18553/jmcp.2015.21.7.552