한국인 건강 피험자에서 Cytochrome P450 2C19 유전적다형성과 Ketoconazole 병용투여가 Clopidogrel 투여 후 혈소판응집 반응에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 약리학교실¹, 서울대학교병원 임상약리학과²

김정렬¹, 김선정¹, 김화숙¹, 엄소영¹, 신광희¹, 조주연¹, 유경상², 신상구^{1,2}, 장인진^{1,2}
=Abstract=

Effect of Cytochrome P450 2C19 Genetic Polymorphism and Coadministration with Ketoconazole on the Platelet Aggregation Response to Clopidogrel in Korean Healthy Subjects

Jung-Ryul Kim¹, Seon Jeong Kim¹, Hwa-Sook Kim¹, SoYoung Eum¹, Kwang-Hee Shin¹,
Joo-Youn Cho¹, Kyung-Sang Yu², Sang-Goo Shin^{1,2}, In-Jin Jang^{1,2}

¹Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine

²Department of Clinical Pharmacology, Seoul National University Hospital

Background: Clopidogrel is a prodrug converted to active metabolite mainly by cytochrome P450 (CYP) enzyme, and provides clinical benefit with wide interindividual variability. We investigated to evaluate the effect of CYP2C19 genetic polymorphism and coadministration with ketoconazole on the platelet aggregation response to clopidogrel.

Methods: An open-label, two-treatment, two-period, one-way crossover study with a drug-free period of five days or more was conducted in healthy male volunteers. First, a single dose of 300 mg clopidogrel was administered to carriers of at least one CYP2C19 loss-of-function allele (n=10) and non-carriers (n = 12). After a drug-free period, a single dose of 300 mg clopidogrel was administered with 400 mg ketoconazole daily for 3 days. Platelet aggregation was measured at baseline, 4 h, 6 h, and 24 h using Chronolog Lumi-Aggregometer.

Results: Maximal platelet aggregation at baseline was not different across CYP2C19 genotype. CYP2C19 loss-of-function allele carriers had significantly less reduction in platelet aggregation at 24 h than non-carriers whether clopidogrel was administered alone (P=0.018) or with ketoconazole (P=0.011). In addition, relative inhibition of platelet aggregation at 24 h was lower after coadministration with ketoconazole than clopidogrel alone (P<0.001).

Conclusions: Platelet aggregation response to clopidogrel was affected by CYP2C19 genetic polymorphism and coadministration with ketoconazole.

Key words: clopidogrel, genetic polymorphism, cytochrome P450 enzyme system, ketoconazole.

본 연구는 2006년도 보건 의료기술 연구개발사업의 지원에 의해 이루어진 것임(AO30001)

교신저자: 장인진

소 속: 서울대학교 의과대학 약리학교실(연건동)

주 소: 서울특별시 종로구 대학로 103

전화번호: 02-740-8290, 팩스: 02-745-7996, Email: ijjang@snu.ac.kr

접수일자: 09. 04. 24 심사일자: 09. 04. 29 게재일자: 09. 05. 31

서 론

Clopidogrel은 thienopyridine 계열 약물로, 혈소판의 아데노신이인산(adenosine diphosphate, ADP) 수용체에 선택적으로 작용하여 혈소판응집 과정을 비가역적으로 억제함으로써 급성관상동맥증후군이나 말초동맥성질환 환자에서 죽상경화증(atherosclerosis) 증상의 개선을 위해 광범위하게 사용되고 있다¹⁾. Clopidogrel 약물 자체는 활성이 없는 전구약물이기 때문에 간에서의 대사과정을 통해 활성 대사체로 전환된 후 작용을 나타내는 것으로 생각되고 있으며 간에 분포하는 cytochrome P450 (CYP) 효소가 주로 관여한다고 알려져 있다^{2,3)}.

Clopidogrel을 투여하였을 때 전체 집단의 30% 정도에 이르기까지 임상적으로 기대하는 만큼 반응을 나타내지 않는 환자가 존재하며^{4,5,6)}, 이러한 약물 반응에 대한 개체간 차이를 설명하기 위해 장에서의 불충분한 흡수, 유전적다형성(genetic polymorphism), CYP 효소 활성에 영향을 주는 약물과의 약물상호작용 등의 기전이 제기되었다⁷⁾. 특히 최근 CYP2C19 유전적다형성에 따라 clopidogrel 투여시 혈소판응집 반응 및 임상결과가 상이하다는 보고가 있는데^{8,9)}, CYP2C19 효소 활성이 저하된 대립형질(allele)을 갖는 비율이 높다고 알려진 한국인을 대상으로 clopidogrel을 투여하였을 때 혈소판응집 반응에 대한자료는 충분치 않다. 또한, CYP3A 효소 활성에 영향을 주는 약물을 병용투여 하는 경우 혈소판응집 억제 양상이 달라질 수 있다는 결과도 발표되었다^{10,11)}.

따라서, 한국인 건강 피험자를 대상으로 clopidogrel 투여에 따른 혈소판응집 반응의 다양성을 설명할 수 있는 인자로 개체간 CYP2C19 유전적다형성과 개체내 CYP3A 효소 억제효과가 갖는 의의에 대하여 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

임상적으로 의미있는 현재 및 과거 병력이 없는 19세 이상 40세 이하의 비흡연 남성지원자를 대상으로, 연구 시작 3주 이내에 스크리닝 검사(신체검진, 문진, 임상실험실검사 등)를 실시하여 연구에 적합하다고 판단된 건강한 피험자를 대상으로 하였다. 지원자에게 임상연구를 위한설명서 내용을 충분히 설명하고 피험자의 자유의사에 의하여 서면동의를 받았다. 또한 임상연구를 위한유전자형 분석과 구체적인 연구계획에 대하여 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받았다.

CYP2C19 효소 활성이 저하된 대립형질을 갖는지 여부에 따라 CYP2C19 유전자형을 구분할 수 있으며, 하나이상의 CYP2C19 loss-of-function allele을 갖는그룹(CYP2C19 loss-of-function carriers)과 그렇지 않은 그룹(CYP2C19 loss-of-function non-carriers)의 두 집단으로 나누어 각 그룹당 10명 이상의 피험자를 모집하였다.

2. 연구 설계

이 연구는 두 번의 시기에 걸쳐 clopidogrel 단독투여와 ketoconazole 전처치 후 병용투여의 두 치료군에 동일 피험자를 배정하는 공개 교차시험으로 수행되었다. 이때 모든 피험자가 두 치료군에 배정되는 순서는 동일하였다. 첫 번째 시기에는 8시간이상 공복을 유지한 상태에서 오전 9시경 clopidogrel(플라빅스®, 사노피-아벤티스코리아) 300 mg을 240 mL의 물과 함께 단회경구 투여하였다. 5일 이상의 휴약기 경과후 두 번째 시기에는 사전

에 3일간 1일 1회 ketoconazole(스파이크®, 중외제약) 400 mg을 투여한 상태에서 첫 번째 시기와 동일하게 수행하였다. 특히 8일째에는 clopidogrel 투여 1시간전 ketoconazole을 투여함으로써 동시 투여에 따른 약제간 상호작용은 줄어들면서 CYP3A 억제 효과는 극대화하였다.

3. 유전자형 분석

선정된 피험자를 대상으로 유전자형 분석의 목적과 내용 등에 대하여 상세하게 설명을 하고 서면 동의서를 받은 후, 인구학적 정보와 함께 피험자로부터 항응고제 EDTA로 처리된 전혈 4 mL를 채혈하여 CYP2C19 유전자변이 검색을 시행하였다. 피험자로부터 채취한 전혈 200 μ L를 취하여 QIAamp DNA blood kit (Philekorea Technology Inc., Daejeon, Korea)를 사용하여 DNA를 추출 후 분주하여 -20°C 에 보관하였다. 이후 유전자형 분석은 ABI PRISM® SNaPshot™ Multiplex kit (Applied Biosystems, Foster city, CA)를 사용하여, 단일기연장(single base extension) 방법을 이용한 SNaPshot assay로 분석하였다.

해당 SNP에 적합한 forward 및 reverse primer를 비롯하여 genomic DNA 10 ng, 각 oligonucleotide primer 0.5 μ M, 10X PCR Gold buffer 1 μ L, dNTP 250 μ M, MgCl_2 3 mM 및 i-StarTaq DNA polymerase (iNtRON Biotechnology, Sungnam, Korea) 0.25 unit을 사용하여, SNP 포함 부위를 PCR 방법으로 증폭하였다. 그 후 1 unit의 shrimp alkaline phosphatase (Roche)와 exonuclease I (USB Corp., Cleveland, OH)으로 각각 37°C 에서 60분간, 72°C 에서 15분간 처리하여 PCR product를 정제하였다. 정제과정을 거친 후, SNP 바로 앞까지 합성된 genotyping primer를 dena-

ture된 PCR product와 anneal시킨 후, 96°C 에서 10초간, 50°C 에서 5초간, 60°C 에서 30초간, 총 25 cycle의 primer extension 반응을 반복하였다. 최종 반응 산물 1 μ L에 9 μ L의 Hi-Di formamide (Applied Biosystems)를 첨가하고 95°C 에서 5분간 배양한 후, 5분간 냉장고에 두었다. 이후 ABI PRISM 3730xl DNA Analyzer로 전기영동을 하였으며, GeneMapper® (Applied Biosystems) 소프트웨어로 판독하였다.

4. 혈소판응집 검사

Clopidogrel 투여 전 및 투여 후 4, 6, 24시간 시점에 응집측정기(aggregometer)로 혈소판응집 검사를 시행하였다. 혈소판활성화를 줄이기 위해 반드시 압박띠를 느슨하게 묶고 팔뚝에 거치된 내경 20G 도관을 통해 1 mL 이상 충분히 혈액을 빼낸 상태에서 난류나 용혈이 일어나지 않도록 내경 21G 주사기로 약 6 mL의 혈액을 천천히 채취한 후, 구연산염이 포함된 항응고제와 섞이도록 조심스럽게 상하로 흔들어 응고를 방지하였다. 채혈된 혈액은 Chronolog Lumi-Aggregometer (Chronolog Corp., Havertown, PA)로 측정하였다. 문헌에 보고된 방법으로 각각 원심분리하여 platelet-rich plasma (PRP)와 platelet-poor plasma (PPP)를 얻은 후, 5 μ M ADP로 5분간 반응시켜 혈소판응집 반응을 유발시켰다¹²⁾. 이상의 모든 과정은 채혈 후 2시간 이내 이루어지도록 하였다. 5분 동안 혈소판응집 반응이 최대로 일어났을 때의 광학투과율을 PRP(0%)와 PPP(100%)를 기준으로 퍼센트(%)로 기록하였다.

혈소판응집 반응을 평가하기 위해, 아래와 같이 응집측정기로 측정한 clopidogrel 투여 전과 투여 후 혈소판응집 수치의 절대적인 차이를 clopidogrel

Table 1. Baseline characteristics of subjects according to CYP2C19 genotype

	CYP2C19 loss-of-function allele non-carriers (n = 12)	CYP2C19 loss-of-function allele carriers (n = 10)	P value
Age (years)	23.5 ± 3.0	24.9 ± 3.7	0.244
Body weight (kg)	68.8 ± 5.4	70.6 ± 8.8	0.742
Body mass index (kg/m ²)	23.0 ± 1.6	23.7 ± 2.6	0.644
Platelet (×10 ³ /mm ³)	250.9 ± 62.8	256.3 ± 49.2	0.947
Fibrinogen (mg/dL)	302.1 ± 79.7	254.7 ± 63.1	0.356
MPA at baseline when clopidogrel alone (%)	50.3 ± 17.4	58.5 ± 10.1	0.338
MPA at baseline when coadministration with ketoconazole (%)	51.8 ± 14.4	60.5 ± 7.8	0.165

Data are presented as arithmetic mean ± standard deviation (SD). MPA denotes maximal platelet aggregation in response to 5 μ M of ADP.

The P values were calculated by the Mann-Whitney U test.

투여 전 수치에 대한 백분율로 계산하여 상대적 억제 정도를 비교하였다.

혈소판응집 반응의 상대적 억제 = (투여 전 수치 - 투여 후 수치) / 투여 전 수치 *100 (%)

한 혈소판응집 수치의 일치도를 평가하기 위하여 intraclass correlation coefficient (ICC) 값을 산출

5. 통계 분석

좌우대칭의 정규분포에 가까운 연속형 자료는 산술평균±표준편차로 제시하였고, 분석하고자 하는 목적에 따라분산분석(analysis of variance, ANOVA), Mann-Whitney U 검정, Wilcoxon signed rank 검정 방법을 사용하였다. 측정 시점에 따른최대 혈소판응집 수치는 first-order autoregressive 형태 공분산을 가정한 반복측정 분산 분석(repeated-measures ANOVA) 방법을 사용하여 분석하였다. 동일한 피험자에서 clopidogrel 단독투여와 ketoconazole 병용투여 시기 각각 측정

Figure 1. Correlation between maximal platelet aggregation (MPA) in response to 5 μ M of ADP at baseline when clopidogrel alone and MPA at baseline when coadministration with ketoconazole

하였다. 최종적으로 CYP2C19 유전자형, ketoconazole 병용투여 여부, 측정 시점을 독립변수로 한 다변량 분석을 시행하였다. 이상의 통계분석은 SPSS 12 (SPSS Inc., Chicago, IL) 프로그램을 이용하였으며, P value < 0.05인 경우통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

연구에 참여한 22명 중 CYP2C19 *1/*1, *1/*2, *1/*3 유전자형이 각각 12명, 5명, 5명이었다. 이들을 *2 또는 *3와 같이 CYP2C19 효소 활성이 없는 변이 대립형질을 지녔는지 여부에 따라 구분

Figure 2. Mean maximal platelet aggregation in response to 5 μM of ADP at time points according to status as a carrier of a CYP2C19 loss-of-function allele after (a) clopidogrel alone and (b) coadministration with ketoconazole.

Table 2. Relative inhibition of platelet aggregation according to CYP2C19 genotype

	CYP2C19 loss-of-function allele non-carriers (n = 12)	CYP2C19 loss-of-function allele carriers (n = 10)	P value
Clopidogrel alone			
4 hour (%)	58.0 ± 24.5	36.1 ± 22.1	0.041
6 hour (%)	62.5 ± 26.5	37.0 ± 19.2	0.035
24 hour (%)	52.7 ± 21.6	32.5 ± 15.4	0.018
Coadministration with ketoconazole			
4 hour (%)	43.8 ± 13.3	22.3 ± 16.8	0.005
6 hour (%)	45.8 ± 24.4	27.8 ± 26.5	0.056
24 hour (%)	36.1 ± 18.9	16.6 ± 12.4	0.011

Data are presented as arithmetic mean ± standard deviation (SD).

The P values were calculated by the Mann-Whitney U test.

하였을 때, 그룹간 인구학적 특성에 유의한 차이를 발견할 수 없었다(표 1). 그리고 CYP2C19 변이 대립형질을 지니지 않은 그룹과 지닌 그룹에서 clopidogrel 투여 전 측정된 최대 혈소판응집 수치는 각각 50.3 ± 17.4 , 58.5 ± 10.1 로 차이가 없었다. 한편, clopidogrel 단독투여와 ketoconazole 병용투여 각 시기별 clopidogrel 투여 전 최대 혈소판응집 수치를 비교한 결과, ICC 값은 0.88로 동일 피험자에서는 그 수치가 유사하였다(그림 1).

Clopidogrel 투여 후 24시간 동안 혈소판응집 반응을 CYP2C19 유전자형에 따라 비교하였을 때, CYP2C19 변이 대립형질을 지닌 그룹에서 혈소판응집 억제 정도가 작은 양상을 보였다(그림 2). 이를 측정 시점에 따라 분석한 결과 역시 CYP2C19 변이 대립형질을 지니지 않은 그룹에서

는 50% 이상 혈소판응집 반응의 상대적 억제를 보이는 반면, CYP2C19 변이 대립형질을 지닌 그룹에서는 통계적으로 유의하게 낮은 40% 미만의 수치를 보였다(표 2). 이런 양상은 ketoconazole 병용투여 여부에 관계없이 일관되게 나타났다.

Ketoconazole을 투여하여 CYP3A 효소를 억제한 상태에서 clopidogrel을 투여하면 clopidogrel 단독투여에 비하여 혈소판응집 반응의 상대적 억제 정도가 낮았다(그림 3). 각 측정 시점으로 나누어 비교한 결과, 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 특히, clopidogrel 투여 후 24시간 시점에 측정된 상대적 억제 수치는 clopidogrel 단독투여 경우 43.5 ± 21.2 , ketoconazole 병용투여 경우 27.2 ± 18.7 이었다($P < 0.001$).

혈소판응집 수치에 미치는 인자에 대하여 알아

Figure 3. Relative inhibition of platelet aggregation induced by 5 μ M of ADP at 4 h, 6 h, and 24 h according to coadministration with ketoconazole

Table 3. Mixed effect model analysis with maximal platelet aggregation as dependent variable and CYP2C19 genotype, coadministration with ketoconazole and time point as independent variables

Variables	P value
CYP2C19 genotype	0.020
Coadministration with ketoconazole	0.001
Time point	<0.001

Adjusted for maximal platelet aggregation at baseline and body mass index

보기 위해 CYP2C19 유전자형, ketoconazole 병용 투여 여부 및 측정 시점을 독립변수로 하여 통계 분석을 하였을 때, 모두 유의하게 혈소판응집 수치에 영향을 미치는 것을 확인할 수 있었다(표 3).

고 찰

이번 연구에서는 건강한 피험자를 대상으로 clopidogrel의 혈소판응집 억제 효과에 영향을 미치는 인자에 대하여 살펴보았다. 결론에 앞서 비가역적으로 혈소판응집 반응을 억제하는 clopidogrel 약물의 특성을 감안하여, clopidogrel 단독투여 및 ketoconazole 병용투여에서 clopidogrel 투여 전 혈소판응집 수치에 차이가 있는지 여부를 확인하였다. 모든 피험자의 clopidogrel 투여 전 시점에 측정된 혈소판응집 수치간 ICC 값은 0.88로 통계적으로 유의하게 일치하는 양상을 보여, 단독투여 시기에 투여한 clopidogrel에 의한 이월 효과(carryover effect)는 없는 것으로 판단하였다. 유지용량으로 지속하여 clopidogrel을 복용 중인 환자에서 약물 효과가 완전히 사라지기까지 7일 이상 소요되는 것으로 알려져 있는데¹⁾, 이번 연구에서는 300 mg 부하용량만 투여하였기 때문에 충분한 정도로 억제되지 않아 이전 상태로 회복하는데 7일이면 충분하였을 것으로 생각된다.

최근 CYP2C19 효소 활성이 없는 변이 대립형질을 지닌 그룹에서 clopidogrel 활성 대사체의 혈중 농도가 낮아 혈소판응집 억제 효과가 감소한다고 보고되었는데¹³⁾, 이번 연구를 통해 CYP2C19 변이 대립형질을 지닌 그룹에서 응집촉정기로 측정된 혈소판응집 반응이 저하되어 나타남을 확인할 수 있었다. 전구약물인 clopidogrel이 활성 대사체로 전환되기 위해서는 간에 분포하는 cytochrome P450 효소에 의한 두 단계의 산화과정을 거

쳐야 하는데, 그 중 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19가 첫 번째 단계에 CYP3A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6가 두 번째 단계에 주로 관여하는 것으로 생각되고 있다¹⁴⁾. 따라서 CYP2C19 대사 능력이 저하된 변이 대립형질을 지닌 그룹에서 clopidogrel의 활성 대사체 생성이 감소하였을 것으로 추정된다.

강력한 CYP3A 억제제로 알려진 ketoconazole을 병용투여 할 때 clopidogrel의 혈소판응집 억제 효과가 감소하였다. 이러한 현상은 clopidogrel 활성 대사체 생성에 관여한다고 알려진 CYP3A 효소의 작용이 ketoconazole 투여로 억제되면 활성 대사체 생성이 감소하고 결과적으로 혈소판응집 억제 효과가 저하된다는 연구 결과와 일치한다¹¹⁾. 혈중 clopidogrel 활성 대사체 농도를 직접 측정하지 않았지만, 다른 CYP3A 억제제인 itraconazole을 병용투여 한 경우 혈소판응집 억제 효과가 감소하거나¹⁵⁾ CYP3A 효소의 작용을 증가시키는 rifampin을 투여하였을 때 clopidogrel의 효과가 증가되는 현상 또한 동일한 기전으로 설명할 수 있다¹⁶⁾. 한편, clopidogrel을 투여 중인 환자에게 경쟁적 CYP3A 억제제인 atorvastatin을 병용투여하는 경우 clopidogrel의 혈소판응집 억제 효과가 둔화된다는 보고가 있는 반면¹⁷⁾, clopidogrel의 임상적인 반응은 atorvastatin 병용투여 여부에 관계없이 유사하다는 보고도 있다¹⁸⁾. 이렇게 일관되지 않은 결과를 보이는 것은 두 약물이 CYP3A 억제 정도에 있어 차이를 나타내는 것으로 일부 설명이 가능하다. Ketoconazole은 널리 알려진 강력한 CYP3A 억제제이고 atorvastatin은 중등도의 CYP3A 억제작용을 보이기 때문에¹⁹⁾, atorvastatin을 병용투여 하더라도 임상적인 반응에서 차이를 유발할 정도로 충분히 CYP3A 효소를 억제하지 못해 나타난 결과일 수 있다.

Clopidogrel 투여 후 혈소판응집 반응에 대한 지표로 사용된 수치는 연구마다 차이가 있다. 투여 전과 투여 후 혈소판응집 수치의 절대적인 차이로 평가하기도 하고^{6,12,13)}, 이러한 절대적 차이를 투여 전 수치에 대한 상대적인 백분율로 나타내기도 한다^{5,20,21)}. 한편, clopidogrel 투여 전 혈소판응집 수치와 비교하여 평가한 반응이 심혈관계 질환으로 인한 사망, 급성관상동맥증후군, 뇌졸중 등 심혈관계사건 발생 위험도를 적절하게 대변하지 못할 수 있다는 주장이 있다²⁰⁾. 그리고, clopidogrel 투여 전 수치를 고려하지 않고 투여 후 측정된 최대 혈소판응집 수치 자체가 심혈관계사건 발생과 상관관계를 지닌다는 보고도 있다²²⁾. 이는 clopidogrel 약물 자체에 대한 반응이 좋더라도 clopidogrel 투여 전 혈소판응집 수치가 높았던 환자는 충분한 정도로 혈소판응집 반응을 억제하지 못해 심혈관계사건으로부터 예방 효과가 떨어질 수 있는 반면, 투여 전 혈소판응집 수치가 낮은 환자는 clopidogrel 투여 후 혈소판응집 수치의 변화가 작아 약물에 대하여 민감하게 반응하지 않는 것처럼 보이지만 낮은 혈소판응집 수치로 인하여 심혈관계사건 발생 위험도가 낮을 수 있음을 의미한다. 결국 심혈관계사건 발생의 위험도를 가장 민감하게 대변하는 적절한 평가 지표에 대한 대규모 연구가 필요하다.

이번 연구는 환자가 아닌 소수의 건강한 지원자를 대상으로 하였으며, clopidogrel 300 mg 부하용량만 1회 투여한 후 측정된 혈소판응집 반응을 비교하였다. 이는 매일 반복적으로 유지용량을 투여하는 환자의 경우와 상이하므로 실제 임상 상황에 그대로 적용하기 어려울 수 있다. 또한, *2/*2, *2/*3, *3/*3와 같이 CYP2C19 변이 대립형질만 지닌 피험자에서 혈소판응집 반응의 차이가 보다 두드러진다는 결과를 고려할 때^{21,23)}, CYP2C19

변이 대립형질만 지닌 피험자가 연구 대상에 포함되지 않아 충분한 검정력을 확보할 수 없었을 것으로 생각된다. 마지막으로, 다른 CYP 효소 유전적다형성^{15,24,25)}, 혈소판 수용체 유전적다형성^{26,27)}, clopidogrel 활성 대사체의 약동학²⁸⁾ 등 다양한 변수들에 의해 혈소판응집 반응이 영향을 받았을 가능성 또한 배제할 수 없다. 그러나, clopidogrel 투여 후 혈소판응집 반응의 다양성에 기여할 것으로 생각되는 인자로 개체간 CYP2C19 유전적다형성과 개체내 ketoconazole에 의한 CYP3A 억제 효과를 동시에 살펴보았다는 점에 의의가 있다.

결론적으로, CYP2C19 효소 활성이 없는 변이 대립형질을 지닌 피험자에서 그렇지 않은 피험자에 비하여 혈소판응집을 억제하는 clopidogrel의 효과가 저하되는 양상으로 나타났다. 또한 동일한 피험자라 할지라도 ketoconazole 같은 강력한 CYP3A 억제제를 병용투여 하면 혈소판응집 억제 효과가 감소되었다. 그러나, clopidogrel 투여 후 혈소판응집 반응의 다양성을 설명하는 이런 인자들이 궁극적으로 심혈관계사건 발생의 위험인자로서 어느 정도 기여하는지는 추후 대규모 환자를 대상으로 한 연구를 통해 규명되어야 할 것이다.

감사의 말씀

혈소판응집 검사를 전담해 주신 서울대학교병원 임상시험센터 한 성희 선생님께 감사의 말씀을 전합니다.

참 고 문 헌

1. Jarvis B, Simpson K. *Clopidogrel: A review of its use in the prevention of atherothrombosis. Drugs* 2000;60(2):347-377
2. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert

- J, Picard C, Maffrand JP, Pascal M, Herbert JM. *Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. Thromb Haemost* 2000;84(5):891–896
3. Savi P, Combalbert J, Gaich C, Rouchon MC, Maffrand JP, Berger Y, Herbert JM. *The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. Thromb Haemost* 1994;72(2):313–317
4. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. *Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. J Am Coll Cardiol* 2005;45(2):246–251
5. Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schöning A, Gawaz M. *Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. Thromb Haemost* 2003;89(5):783–787
6. 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(23):2908–2913
7. Gurbel PA, Tantry US. *Clopidogrel resistance? Thromb Res* 2007;120(3):311–321
8. Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvalle C, Aiach M, Lechat P, Gaussem P. *Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. Blood* 2006;108(7):2244–2247
9. 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(9660):309–317
10. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DGM, Guyer KE, Tait AR, Bates ER. *Contribution of Hepatic Cytochrome P450 3A4 Metabolic Activity to the Phenomenon of Clopidogrel Resistance. Circulation* 2004;109(2):166–171
11. Farid NA, Payne CD, Small DS, Winters KJ, Ernest CS, 2nd, Brandt JT, Darstein C, Jakubowski JA, Salazar DE. *Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. Clin Pharmacol Ther* 2007;81(5):735–741
12. Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, Gorchakova O, Lazar A, von Beckerath N, Schömig A, Schömig E. *Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. Thromb Haemost* 2004;92(2):311–316
13. 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(4):354–362
14. Kurihara A, Hagihara K, Kazui M, Ozeki 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
15. Suh JW, Koo BK, Zhang SY, Park KW, Cho JY, Jang IJ, Lee DS, Sohn DW, Lee MM, Kim HS. *Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel. CMAJ* 2006;174(12):1715–1722
16. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, Guyer KE, Tait AR, Bates ER. *Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the*

- phenomenon of clopidogrel resistance. Circulation* 2004;109(2):166-171
17. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, Tait AR, Carville DGM, Guyer KE, Bates ER. *Atorvastatin Reduces the Ability of Clopidogrel to Inhibit Platelet Aggregation: A New Drug-Drug Interaction. Circulation* 2003;107(1):32-37
18. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, Kereiakes DJ, Serebruany VL, Brennan D, Topol EJ. *Lack of Adverse Clopidogrel-Atorvastatin Clinical Interaction From Secondary Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled Clopidogrel Trial. Circulation* 2003;108(8):921-924
19. Mc Donnell CG, Shorten G, Van Pelt FNAM. *Effect of atorvastatin and fluvastatin on the metabolism of midazolam by cytochrome P450 in vitro. Anaesthesia* 2005;60(8):747-753
20. Samara WM, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. *The difference between clopidogrel responsiveness and posttreatment platelet reactivity. Thromb Res* 2005;115(1-2):89-94
21. 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(2):236-242
22. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Barbou F, Morange PE, Hovasse T, Bonnet JL, Alessi MC. *High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. J Thromb Haemost* 2006;4(3):542-549
23. Chen BL, Zhang W, Li Q, Li YL, He YJ, Fan L, Wang LS, Liu ZQ, Zhou HH. *Inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel is related to CYP2C19 genetic polymorphisms. Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35(8):904-908
24. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, 2nd, Lachno DR, Salazar D, Winters KJ. *Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. J Thromb Haemost* 2007;5(12):2429-2436
25. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Cavallari U, Trabetti E, Sabate M, Hernandez R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Banuelos C, Costa MA, Bass TA, Pignatti PF, Macaya C. *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(8):1895-1900
26. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, Schulman SP, Kickler TS, Becker LC, Weiss JL, Gerstenblith G, Goldschmidt-Clermont PJ. *A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. N Engl J Med* 1996;334(17):1090-1094
27. Santoso S, Kunicki TJ, Kroll H, Haberbosch W, Gardemann A. *Association of the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction in younger patients. Blood* 1999;93(8):2449-2453
28. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, Jakubowski JA, Naganuma H, Winters KJ. *A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. Am Heart J* 2007;153(1):66 e69-16