

خون

فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۱ شماره ۳ پاییز ۹۳ (۱۹۰-۱۹۶)

ارزیابی پلیمورفیسم‌های رایج زن CYP2C19 در بیماران تحت درمان با داروی کلوپیدوگرل

بهزاد پوپک^۱، شهرام تقدیسی^۲، معید حیدری^۳، پرویز فلاح^۴، گلاره خسروی پور^۵، شیرین بلوری^۶، طلوع گلکار^۷

چکیده

سابقه و هدف

کلوپیدوگرل، یکی از رایج‌ترین داروهای ضد پلاکتی می‌باشد که در موارد متعددی از جمله جلوگیری از ایسکمی عروقی در بیماران آترواسکلروزیک، سندروم کرونری حاد و نیز پیشگیری از تромبوز، مورد استفاده قرار می‌گیرد. اما کلوپیدوگرل باید توسط آنزیم CYP2C19 به متابولیت فعال خود تبدیل شود تا اثرات خود را داشته باشد که با توجه به پلیمورفیسم آن، اثرات دارو در افراد مختلف متفاوت است. لذا هدف از این مطالعه بررسی فراوانی پلیمورفیسم‌های رایج زن CYP2C19 در جمعیت ایرانی به منظور تعیین دوز داروی کلوپیدوگرل بود.

مواد و روش‌ها

مطالعه به روش مقطعی بر روی بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی تحت درمان با کلوپیدوگرل در تابستان ۱۳۹۲ در آزمایشگاه پیوند انجام شد. پلیمورفیسم‌های زن CYP2C19 به روش PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌ها توسط آزمون کای دو و SPSS، تجزیه و تحلیل شدند.

پافته‌ها

مطالعه روی ۱۵۴ بیمار انجام شد. محدوده سنی بیماران $۱۲/۹ \pm ۵/۹$ سال بود که $۵۵/۲\%$ آن‌ها مذکر بودند. $۷۲/۷\%$ از بیماران ژنتیک نرمال، $۲۳/۴\%$ موتاسیون به صورت هتروزیگوت و $۳/۹\%$ موتاسیون به صورت هموزیگوت آلل ۲ را داشتند.

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق نشان می‌دهد که کاربرد توصیه‌های سازمان غذا و دارو در کشور ایران، بیش از کشورهای دیگر می‌تواند مفید باشد. پزشکان باید با شناسایی بیمارانی که خطر بالای پدیده‌های ترومبوز را با درمان داروی ضد پلاکتی پلاویکس دارند، به سمت استفاده از داروهای ضد پلاکتی دیگر و یا استفاده از دوزهای متغیر که دارای متابولیت‌های ضعیفی هستند، مشاوره دهند.

کلمات کلیدی: کلوپیدوگرل، ژنتیک پلیمورفیسم، CYP2C19 انسانی، بیماری ایسکمیک قلبی

تاریخ دریافت: ۹۲/۶/۱۲

تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۲/۱۲

- ۱- مؤلف مسؤول: PhD هماتولوژی و بانک خون - استادیار دانشگاه آزاد اسلامی - واحد پزشکی تهران - تهران - ایران - صندوق پستی: ۱۹۳۹۵/۱۴۹۵
- ۲- متخصص قلب و عروق - استادیار بخش قلب بیمارستان بوعالی دانشگاه آزاد اسلامی - واحد پزشکی تهران - تهران - ایران
- ۳- پزشک عمومی - دانشگاه آزاد اسلامی - واحد پزشکی تهران - تهران - ایران
- ۴- دانشجوی PhD هماتولوژی - دانشکده پردازشکی - دانشگاه علوم پزشکی البرز - کرج - ایران
- ۵- پزشک عمومی - مشاور بالینی - آزمایشگاه تشخیص طبی و تخصصی پیوند - تهران - ایران
- ۶- کارشناس ارشد بیوشیمی - آزمایشگاه تشخیص طبی و تخصصی پیوند - تهران - ایران
- ۷- کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی مولکولی - آزمایشگاه تشخیص طبی و تخصصی پیوند - تهران - ایران

خوبی برای نشان دادن عملکرد پلاویکس باشد(۱۰، ۹). میزان شیوع این دو آل در جمعیت‌های مختلفی بررسی شده است اما چنین مطالعه‌ای برای جمعیت ایرانی گزارش نشده است. مطالعه‌هایی که انجام شده نشان می‌دهند که میزان شیوع آل CYP2C19*2 بین ۰/۱۱٪ تا ۰/۱۵٪ متغیر می‌باشد(۱۱). در مطالعه‌ای که در جمعیت هند انجام شده، میزان شیوع آل‌های ۱*۱/۱*۲ CYP2C19*1 و CYP2C19*1/۲*۲ CYP2C19*1/۱*۱۷ CYP2C19*۱/۱*۱۷، CYP2C19*۲/۲*۲ CYP2C19*۱/۱*۱۷ و CYP2C19*۲/۲*۱۷٪ به ترتیب ۰/۳۱٪، ۰/۴۸٪ و ۰/۲۰٪ هم چنین میزان شیوع آل ناقص CYP2C19*2 و فقدان آل ۱۷ CYP2C19*۱*۲ به ترتیب ۰/۴۰٪ و ۰/۹٪ گزارش شده است(۱۲).

با توجه به این که مناطق جغرافیایی مختلف، درصد های متنوعی از شیوع پلی‌مورفیسم را دارند و در افراد مختلف اثرات دارو با دوز یکسان متفاوت است، FDA خواستار تعیین ژنوتیپ CYP2C19 قبل از تجویز دارو شد. در کشور ما علی‌رغم مصرف بالای این دارو، هیچ آماری از شیوع پلی‌مورفیسم این ژن وجود ندارد، لذا هدف از این مطالعه بررسی فراوانی پلی‌مورفیسم‌های رایج ژن CYP2C19 به منظور تعیین دوز داروی کلوپیدوگرل (پلاویکس) در جمعیت ایرانی و مقایسه آن با مطالعه‌های صورت گرفته در کشورهای دیگر بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه با طراحی cross-sectional بر روی ۱۵۴ بیمار که به کلینیک قلب بیمارستان بوعلی یا مطب مراجعه کردند انجام شد. معیار ورود به این مطالعه مصرف پلاویکس بود. معیار خروج بیماری‌هایی بودند که در متابولیسم پلاویکس اختلال ایجاد می‌کنند. در ابتدای ورود، از بیماران فرم رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. سپس پرسشنامه مطالعه توسط پژوهشگر با مصاحبه از بیمار و استفاده از اطلاعات پرونده تکمیل گردید. از ۱۵۴ بیمار، ۵ میلی‌لیتر خون در لوله‌های حاوی ضد انعقاد EDTA جمع‌آوری شد. لوله‌ها به آزمایشگاه منتقل شده و در آن جا لایه بافی کوت جدا شده و DNA با کیت شرکت فرمتاز

بیماری‌های قلبی - عروقی، از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر در ایران و جهان می‌باشند که شیوع آن‌ها نیز به صورت گسترده در حال افزایش است. لذا برای مقابله با این چالش، داروهای متعددی جهت پیشگیری و یا درمان بیماری‌های قلبی و عروقی پیشنهاد شده است که کلوپیدوگرل به دلیل طیف وسیع مصرف و اثرات بالای درمانی، از پرمصرف‌ترین داروهای این گروه می‌باشد.

کلوپیدوگرل (پلاویکس) یکی از رایج‌ترین داروهای ضد پلاکتی است که در موارد متعددی از جمله جلوگیری از ایسکمی عروقی در بیماران آتروواسکلروتیک، سندروم کرونری حاد و نیز پیشگیری از ترومبوز پس از کارگذاری stent مورد استفاده قرار می‌گیرد(۲، ۱). به هر حال ۳٪ تا ۴٪ بیمارانی که پلاویکس مصرف می‌کنند، پاسخ مناسبی به آن نمی‌دهند(۳). با توجه به میزان دوز مصرف پلاویکس و نوع روش مورد بررسی، مقاومت به پلاویکس در بیمارانی که قادر به مهار تجمع پلاکتی نیستند، تشخیص داده شده است(۴، ۳). اما این دارو به صورت پیش دارو (Pro-drug) است و تبدیل شدن به فرم فعال آن تحت تاثیر سیتوکروم P-450 (CYP2C19) می‌باشد. ژنوتیپ طبیعی ۱*۱* (CYP2C19) است، از جمله ژنوتیپ‌های CYP2C19 (2*2*) CYP2C19 (2*3*) CYP2C19 (3*3*) و از جمله ژنوتیپ‌های جهش یافته هتروزیگوت، CYP2C19 (2*3*) CYP2C19 در متابولیسم بسیاری از داروها نقش اساسی ایفا می‌کند و ظرفیت این سیستم از فرد به فرد متفاوت است که موجب سطوح مختلف سرمی یک دارو با دوز مشابه می‌شود به همین دلیل اثر بخشی و عوارض دارو بین افراد مختلف متفاوت است(۵). CYP2C19 نقش قابل توجهی در فعل کردن پلاویکس ایفا می‌کند(۷). CYP2C19 توسط ژن CYP2C19 که روی کروموزوم شماره ۱۰ قرار دارد کد می‌شود. تغییر در این ژن، باعث فقدان عملکرد آل‌های ۱*۲ CYP2C19*2 و CYP2C19*۳ CYP2C19 و در نتیجه کاهش این آنزیم می‌شود(۸). تغییرات ژنتیکی چه به صورت هموزیگوت و چه هتروزیگوت در ژن CYP2C19، از تبدیل شدن پلاویکس به متabolیت فعالش جلوگیری می‌کند که می‌تواند شاخص

واکنش ۲۰ میکرولیتری در ۳۷ درجه سانتی گراد و هم چنین با ۱۰ واحد آنزیم اندونوکلئاز SmaI برای CYP2C19*2 در ۳۰ درجه سانتی گراد به مدت یک شبانه روز هضم شد. محصولات PCR هضم آنژیمی شده روی ژل پلی آکریل آمید ۶٪ از هم جدا شدند (جدول ۲).

جدول ۲: محصولات PCR هضم آنزیمی شده

قطعه جهش نرمال	قطعه نرمال	قطعه PCR	آل
۳۲۲	۱۱۰+۲۱۲	۳۲۲	CYP2C19*2
۲۶۶	۱۷۰+۹۶	۲۶۶	CYP2C19*3

پس از تکمیل اطلاعات بیماران، یافته‌های آزمایشگاهی و پرسشنامه وارد نرم‌افزار SPSS ۱۳ شد و با آزمون دو آنالیز آماری صورت گفت.

ساخته ها

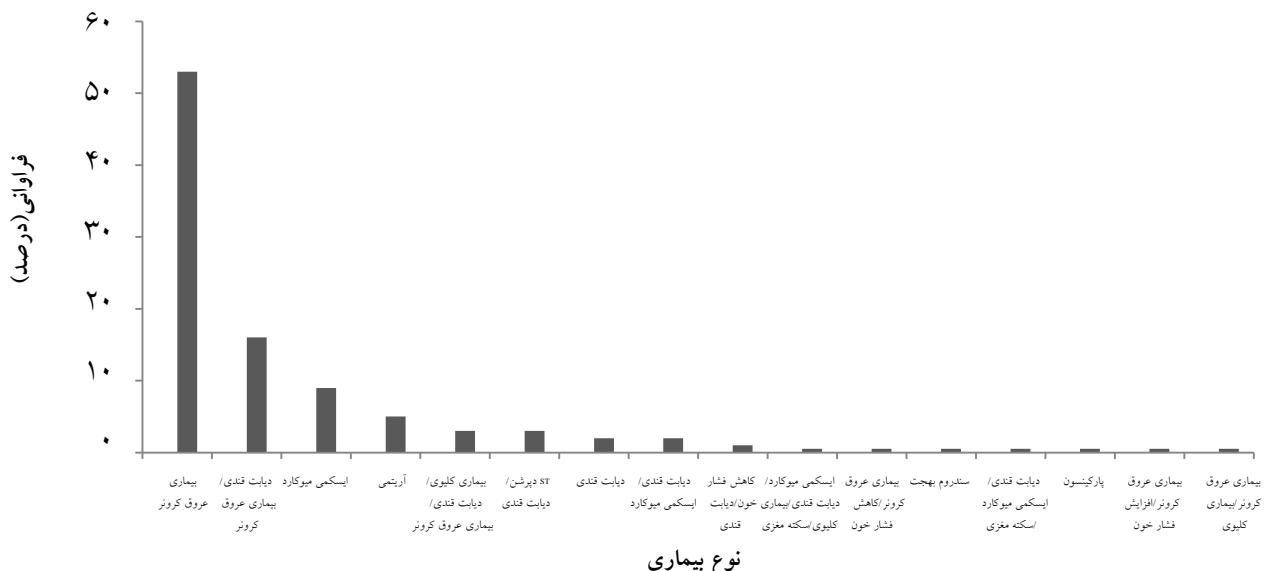
این مطالعه روی ۱۵۴ بیمار مصرف‌کننده پلاویکس که شرایط ورود به مطالعه را داشتند انجام شد. تعداد ۸۵ نفر (۷۰٪) مرد و ۶۹ نفر (۳۰٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران، ۵۹ سال با انحراف معیار ± 12.9 و حداقل و حداچشمی بیماران ۱۸ و ۸۱ سال بود (نمودار ۱).

طبق دستورالعمل موجود در کیت استخراج گردید. DNA استخراج شده، کترل کیفی شده و به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) برای ژن بتا-گلوبین از نظر سلامت DNA (Integrity) چک شد. روی نمونه‌های با مطلوب، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز به این صورت انجام شد: واکنش در حجم ۲۵ میکرولیتری شامل ۱۰۰ نانوگرم DNA، ۱ میکرولیتر از هر آغازگر، ۲/۵ میکرولیتر از بافر X و ۲/۵ میکرولیتر MgCl_2 ، ۰/۵ میکرولیتر dNTPs و ۱ واحد از آنزیم پلیمراز Taq انجام شد. شرایط دمایی واکنش PCR در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱: شرایط انجام واکنش زنجیره‌ای پلیمراز

تکرار	زمان	دما (درجه سانتی گراد)
۱ سیکل	۷ دقیقه	۹۴
۲۴ سیکل	۳۰ ثانیه	۹۴
۱ سیکل	۳۰ ثانیه	۵۶
۲۰ ثانیه	۷۲	۷۲
۵ دقیقه	۷۲	۵

سپس ۱۰ میکرولیتر از محصول PCR، با ۱۰ واحد از آنزیم اندونوکلئاز BamHI برای CYP2C19*۳ در یک



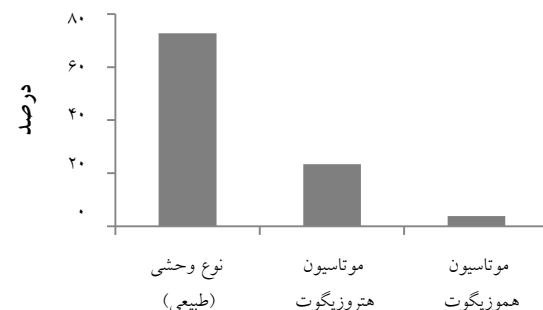
نیم دار، ۱: د صد ف او نه تشخیص بیما؛ د، بیما؛ ان تحت مطالعه

کای دو، ارتباط آماری معناداری بین جنسیت با مقاومت دارویی پلاویکس وجود نداشت. در بیمارانی که پلاویکس مصرف می‌کردند، از لحاظ تغییرات ژنی و مقاومت دارویی، بیمارانی که نرمال بودند ۷۸/۹٪ مرد و ۲۱/۱٪ زن بودند و ۱۰۰٪ بیماران هتروزیگوت، زن بودند.

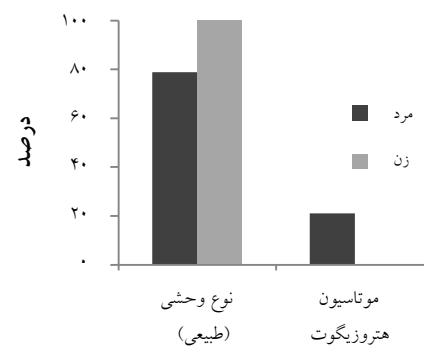
بحث

بیماری‌های قلبی عروقی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر در ایران و جهان می‌باشد که شیوع آن نیز به صورت گسترده در حال افزایش است. لذا برای مقابله با این چالش، داروهای متعددی جهت پیشگیری و یا درمان بیماری‌های قلبی و عروقی پیشنهاد شده است که کلوبیدوگرل به دلیل طیف وسیع مصرف و اثرات بالای درمانی، از پرصرف‌ترین داروهای این گروه می‌باشد. تاثیر تغییرات ژنتیکی CYP2C19 بر پاسخ ضد پلاکتی پلاویکس در تعدادی از مطالعه‌ها مشخص شده است. اهمیت ژنوتیپ^۳ CYP2C19 در پلاویکس درمانی توسط اداره غذا و داروی آمریکا (FDA) تأکید شده است، آلل‌های با خطر زیاد برای داروی پلاویکس، CYP2C19*2 و CYP2C19*3 می‌باشند که افراد دارای این آلل‌ها مستعد مقاومت به این دارو هستند، مبنی بر این که پلاویکس در جمعیت‌هایی که شیوع بالای آلل‌های با خطر زیاد را دارند باید به دقت تجویز شود^{(۱۴)،(۱۳)}. کاهش متابولیسم داروی پلاویکس توسط آنزیم موتاسیون یافته CYP2C19، منجر به کمبود غلظت ۳۰ تا ۵۰ درصدی متابولیت فعال و در نتیجه کاهش مهار پلاکت می‌شود^(۱۵). در مارس ۲۰۱۰ FDA اعلام کرد که تجزیه کننده‌های ضعیف پلاویکس ممکن است به طور کامل، از حمله قلبی، سکته و مرگ قلبی - عروقی حفاظت نکند. هم چنین، آزمایش‌هایی برای تعیین مشخصات ژنتیکی CYP2C19 در دسترس می‌باشد که می‌تواند ناکارآمدی بیمار برای تبدیل پلاویکس به فرم فعال آن را پیش‌بینی کند. در یک مطالعه متا-آنالیز که اخیراً توسط استنوب و همکارانش انجام شد، آن‌ها به این نتیجه رسیدند که در بیماران تحت مطالعه، از هر پنج نفر یک نفر به احتمال زیاد به درمان با پلاویکس پاسخی نمی‌دهد، که این افراد هشت برابر بیشتر دچار عوارض

در این تحقیق از ۱۵۴ بیمار، ۱۱۶ نفر آسپرین مصرف می‌کرده‌اند که در ۹۷/۴٪ دوز مصرفی کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم و در ۲/۶٪ دوز مصرفی بیش از ۱۰۰ میلی‌گرم بوده است. در بیماران تحت مطالعه، ۷۷/۷٪ نرمال، ۲۳/۴٪ موتاسیون به صورت هتروزیگوت و ۲/۹٪ موتاسیون به صورت هموزیگوت آلل ۲ را داشتند(نمودار ۲).



نمودار ۲: درصد فراوانی نسبی تغییرات ژنی در بیماران تحت مطالعه



CYP2C19*2

نمودار ۳: درصد فراوانی میزان مقاومت به پلاویکس و جنسیت بیماران: از کل بیماران در این مطالعه ۱۰۰ درصد خانم‌ها و ۷۸/۹ درصد مردان ژنوتیپ نرمال داشته و به پلاویکس مقاوم نبودند اما ۲۱/۱ درصد مردان که جهش به صورت هتروزیگوت داشتند، به آن مقاوم بودند.

در بیماران تحت مطالعه ۲۴ بیمار مصرف‌کننده داروی پلاویکس بودند، در این بیماران ۸۳/۳٪ افراد از لحاظ تغییرات ژنی نرمال و ۱۶/۷٪ افراد برای آلل ۲ ژن CYP2C19 هتروزیگوت بودند(نمودار ۳). طبق آزمون

سازمان غذا و دارو (FDA) در کشور ما بیش از کشورهای دیگر می‌تواند مفید باشد. پزشکان باید با شناسایی بیمارانی که خطر بالای پدیده‌های ترومبوز را با درمان داروی ضد پلاکتی پلاویکس دارند، به استفاده از داروهای ضد پلاکت دیگر و یا استفاده از دوزهای متغیر که دارای متابولیت‌های ضعیفی هستند، مشاوره دهن.

در این مطالعه محدودیت‌هایی وجود داشت از جمله این که ما نتوانستیم سطح متابولیت فعال پلاویکس پلاسما را اندازه‌گیری کنیم و هم چنین ارتباط ژنتیکی با جنبه‌های فارماکوکنیتیک این دارو مشخص نشد. هم چنین در این مطالعه ما به رابطه بین علایم کلینیکی و پلی مورفیسم ژنتیکی CYP2C19 نپرداختیم که در آینده به مطالعه‌های دیگری با این هدف نیاز می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری مستمر معاون محترم پژوهش و فناوری و همکاران آن حوزه در دانشگاه آزاد اسلامی واحد پژوهشی تهران، کارکنان بخش قلب بیمارستان بوعلی و آزمایشگاه تشخیص طبی و تخصصی پیوند که ما را در انجام امور یاری نمودند، تشکر می‌نماییم.

بالینی نامطلوب از جمله سکته قلبی-عروقی و سندروم کرونری حاد می‌شوند^(۴). به منظور این که بتوان به پزشکان در ایران تخمینی از این که داروی پلاویکس چقدر در بیماران تحت درمان با این دارو می‌تواند کارآمد باشد داد، در این مطالعه بر آن شدیدم تا میزان شیوع آل های پرخطر CYP2C19*2/³ را در جمعیت ایرانی بررسی کنیم. در این مطالعه، ۷۳/۵٪ بیماران دو داروی ضد پلاکتی پلاویکس و آسپرین را مصرف می‌کردند. در نتیجی که از این مطالعه به دست آمد شیوع CYP2C19^{*2} به صورت هتروژنیکوت ۲۳/۴٪ و به صورت هموژنیکوت ۳/۹٪ بود که اینها خیلی بالاتر از میزانی است که در جمعیت‌های قفقازی گزارش شده است (میزان شیوع CYP2C19^{*2} ۰/۱۶٪ و CYP2C19^{*3} ۰/۰۷٪). در گزارش دیگری که در CYP2C19^{*2} جمعیت مصر برای این دو آل شده است ۱۱٪ و برای CYP2C19^{*3} ۰/۰۰۲٪ بود(۱۱). در جمعیت لبنان شیوع دو آل CYP2C19^{*2} و CYP2C19^{*3} به تقریب ۱۳٪ و ۰/۰۳٪ گزارش شده است(۱۵).

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که کاربرد توصیه‌های

References :

- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. Rev Esp Cardiol 2004; 57(10): 963-80. [Article in Spanish]
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288(19): 2411-20.
- Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. J Am Coll Cardiol. 2005; 45(8): 1157-64.
- Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Born JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. Am Heart J 2007; 154(2): 221-31.
- Frere C, Cuisset T, Morange PE, Quilici J, Camoin-Jau L, Saut N, et al. Effect of cytochrome p450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2008; 101(8): 1088-93.
- Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, Uzabiaga MF, Fedeli O, Savi P, et al. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. Drug Metab Dispos 2002; 30(11): 1288-95.
- Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Vestrini A, Abbate R. Determinants to optimize response to clopidogrel in acute coronary syndrome. Pharmgenomics Pers Med 2010; 3: 33-50.
- Subraja K, Dkhar SA, Priyadarsini R, Ravindra BK, Shewade DG, Satheesh S, et al. Genetic polymorphisms of CYP2C19 influences the response to clopidogrel in ischemic heart disease patients in the South Indian Tamilian population. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69(3): 415-22.
- Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvalle C, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. Blood 2006; 108(7): 2244-7.

- 10- 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(8): 849-57.
- 11- Sameer AE, Amany GM, Abdela AA, Fadel SA. CYP2C19 genotypes in a population of healthy volunteers and in children with hematological malignancies in Gaza Strip. *Can J Clin Pharmacol* 2009; 16(1): e156-62.
- 12- Anichavezhi D, Chakradhara Rao US, Shewade DG, Krishnamoorthy R, Adithan C. Distribution of CYP2C19*17 allele and genotypes in an Indian population. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37(3): 313-8.
- 13- Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, *et al.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360(4): 363-75.
- 14- Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthélémy O, *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): 134-43.
- 15- Djaffar Jureidini I, Chamseddine N, Keleshian S, Naoufal R, Zahed L, Hakime N. Prevalence of CYP2C19 polymorphisms in the Lebanese population. *Mol Biol Rep* 2011; 38(8): 5449-52.
- 16- Rogan PK, Svojanovsky S, Leeder JS. Information theory-based analysis of CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 splicing mutations. *Pharmacogenetics* 2003; 13(4): 207-18.

Original Article

Evaluation of common polymorphisms of CYP2C19 in Clopidogrel-treated patients

Poopak B.¹, Taghdisi Sh.¹, Heidari M.¹, Fallah P.², Khosravipour G.³, Bolouri Sh.³, Golkar T.³

¹School of Paramedicine, Tehran Medical Branch of Islamic Azad University, Tehran, Iran

²School of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

³Peyvand Clinical & Specialty Laboratory, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

Clopidogrel is one of the most commonly prescribed drugs to prevent ischemic events following coronary syndromes or stent placement. The objective of this study was to evaluate the prevalence of the cytochrome P450 (CYP450) 2C19 enzyme (CYP2C19) genotypes in the Iranian population.

Materials and Methods

CYP2C19 (*1/*2/*3) variants were analyzed using Polymerase Chain Reaction-Restriction Length Polymorphism (PCR-RFLP) assays in a representative sample of 154 Iranian patients with ischemic heart disease in Peyvand Laboratory.

Results

In this study, out of 154 Iranian patients the frequency rates of CYP2C19 *2 were 36 (23.4%) in heterozygous and 6 (3.9%) in homozygous forms; 112 (72.7%) patients had the normal genotype.

Conclusions

FDA recommendations are more useful to be practiced in our country than other countries. Physicians should identify patients and advise them to consider other antiplatelet medications or alternative dosing strategies in poor metabolizers.

Key words: clopidogrel, Genetic Polymorphism, CYP2C19, human, Ischemic Heart Disease

Received: 3 Sep 2013

Accepted: 3 Mar 2014

Correspondence: Poopak B., PhD of Hematology. Assistant Professor of School of Paramedicine, Tehran Medical Branch of Islamic Azad University.
P.O.Box: 19395-1495, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 22257438; Fax : (+9821) 22257438
E-mail: bpoopak@yahoo.com