

Leczenie klopidogrelem — pytania wymagające odpowiedzi

Aldona Kubica¹, Marek Koziński², Grzegorz Grzešek^{2,3}, Eliano Pio Navarese²,
 Anna Andruszkiewicz¹, Halina Idczak¹, Aleksander Goch¹, Jacek Kubica²

¹Katedra i Zakład Promocji Zdrowia *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum*
 im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Zastosowanie pochodnych tienopirydyny znamienne poprawiło rokowanie pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi oraz pozwoliło na bezpieczne wykonywanie zabiegów angioplastyki wieńcowej. Niemniej terapia klopidogrelem, najpowszechniej używanym lekiem z tej grupy, wiąże się z istotnymi ograniczeniami. W pracy poddano dyskusji optymalne dawkowanie klopidogrelu, korzyści ze stosowania prasugrelu i tikagreloru w porównaniu z klopidogrelem z uwzględnieniem uwarunkowań genetycznych oraz indywidualizację leczenia przeciwplatekowego na podstawie weryfikacji skuteczności klopidogrelu. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 3: 195–202)

Słowa kluczowe: klopidogrel, leczenie antyagregacyjne

Wstęp

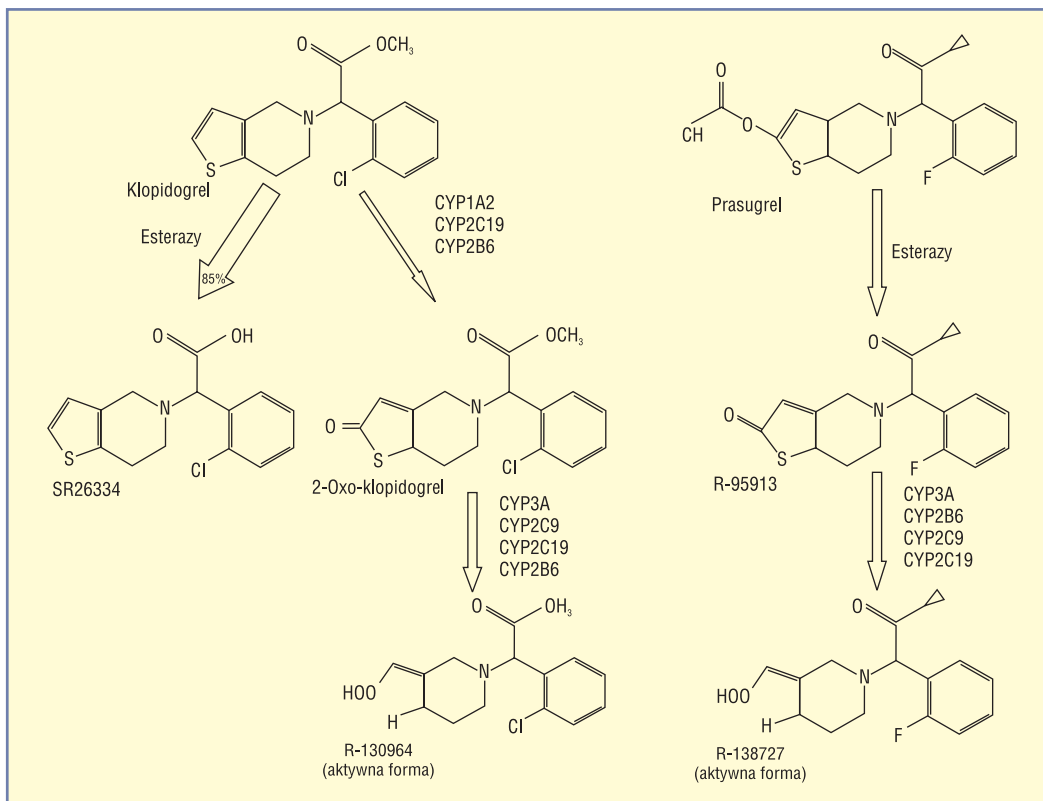
Aktywacja płytek krwi spowodowana pęknięciem blaszki miażdżycowej leży u podłoża ostrych incydentów niedokrwiennych. Dynamicznie rosnąca wiedza o patofizjologii płytek krwi oraz możliwości oddziaływania na różne receptory płytkowe i ingerencji w szlaki przemian biochemicznych pozwalają na istotny sposób poprawić skuteczność leczenia [1].

Na powierzchni płytek występują trzy typy receptorów purynergicznyc: P2X₁, P2Y₁ oraz P2Y₁₂ [2, 3]. Jedynym spośród tych receptorów, który aktualnie wykorzystuje się jako cel interwencji terapeutycznej, jest receptor P2Y₁₂ [4]. Podstawową konsekwencją pobudzenia tego receptora przez adenozydodifosforan (ADP) jest hamowanie cykla-

zy adenylowej odpowiedzialnej za syntezę 3',5'-cyklicznego adenozydomonofosforanynomonofosforanu (cAMP), który jest inhibitorem agregacji płytek [2, 5]. Ponadto aktywacja receptora P2Y₁₂ odgrywa istotną rolę w wielu innych mechanizmach, zarówno we wnętrzu płytki, jak i na jej powierzchni, biorących udział w procesie krzepnięcia krwi [6, 7].

Obecnie w Europie są zarejestrowane trzy leki należące do grupy tienopirydyn, których metabolity są antagonistami receptora P2Y₁₂: tiklopidyna, klopidogrel i prasugrel. Najczęściej stosowaną tienopirydyną jest klopidogrel, który w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym stanowi podstawę terapii i prewencji wtórnej u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi i chorych leczonych angioplastyką wieńcową. Znaczenie klopidogrelu w terapii, udokumentowane wynikami dużych badań kli-

Adres do korespondencji: Dr n. med. Aldona Kubica, Katedra i Promocji Zdrowia *Collegium Medicum* UMK, ul. Techników 3, 85–801 Bydgoszcz, e-mail: aldona.kubica@gmail.com



Rycina 1. Metabolizm klopidogrelu i prasugrelu

nicznych [8–11], znalazło potwierdzenie w zaleceniach najważniejszych towarzystw naukowych.

Mechanizm działania klopidogrelu

Klopidogrel jest prolekiem metabolizowanym w wątrobie przy współdziałaniu enzymów należących do rodziny cytochromu P450 [12]. Kluczową rolę w powstawaniu aktywnego metabolitu klopidogrelu odgrywa enzym CYP2C19 (ryc. 1). Kowalencyjne wiązanie reaktywnej grupy tiolowej aktywnego metabolitu klopidogrelu z wolną cysteiną w miejscu aktywnym receptora P2Y₁₂ blokuje go nieodwracalnie. W konsekwencji klopidogrel działa przez cały czas życia płytki, czyli przez 7–10 dni [13].

Istotnym ograniczeniem stosowania tego leku jest znaczna indywidualna zmienność w skuteczności jego działania [14]. Wykazano, że aż 5–10% pacjentów nie reaguje na klopidogrel („*non-responders*”), a około 25% cechuje się niepełną odpowiedzią na ten lek [14–18]. Po wykluczeniu zewnętrznych przyczyn słabej reakcji na klopidogrel wynikających ze złej współpracy z pacjentem i nieregularnego przyjmowania leków lub potencjalnych interakcji lekowych należy poszukiwać przyczyn wewnętrz-

nych, wśród których do najważniejszych należą różnice aktywności enzymu CYP2C19 [17, 18].

Niektóre z obecnie znanych 25 wariantów genu kodujących ten enzym znacząco wpływają na jego aktywność [19–22]. Nosiciele dwóch dzikich alleli CYP2C19*1 cechuje normalna aktywność enzymatyczna. Obecność zmutowanych alleli CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*4, CYP2C19*5 powoduje całkowity brak aktywności tego enzymu [23–25], natomiast allel CYP2C19*17 nasila ją [21, 22, 26].

Częstość występowania poszczególnych alleli jest zróżnicowana etnicznie. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że CYP2C19*2 występuje u 27–30% osób w populacjach europejskich [19, 20], u około 40% pacjentów czarnoskórych i u ponad 55% w populacjach azjatyckich. Allel CYP2C19*3 stwierdzono odpowiednio u poniżej 1%, poniżej 1% i 7% badanych, natomiast pozostałe warianty genetyczne determinujące brak aktywności enzymu CYP2C19*4 i CYP2C19*5 są bardzo rzadkie i występują z częstością poniżej 1% we wszystkich przebadanych populacjach [20]. Allel CYP2C19*17 obserwuje się względnie często — u 41% badanych Niemców, 20% Francuzów, 18% Szwedów i Etiopczyków oraz tylko u 4% Chińczyków [21, 22, 26].

Kombinacje różnych alleli CYP2C19 silnie wpływają na aktywność tego enzymu. Na podstawie genotypu pacjentów można podzielić na szybko metabolizujących (homozygoty CYP2C19*1/*1), tych o pośredniej szybkości metabolizmu (heterozygoty, z jednym dzikim allelem CYP2C19*1 i drugim zmutowanym allelem, np. CYP2C19*2 lub CYP2C19*3) i osoby o zwolnionym metabolizmie (homozygoty lub heterozygoty alleli kodujących enzym pozbawiony aktywności). Nosiciele allelu CYP2C19*17 cechuje bardzo szybki metabolizm (najszybszy u homozygot CYP2C19*17/*17). Konsekwencją różnic aktywności enzymatycznej CYP2C19 jest znacząca zmienność osobnicza antyagregacyjnej siły działania klopidogrelu [21, 23, 24, 26].

Należy podkreślić, że do przekształcenia klopidogrelu w aktywny metabolit może dochodzić kilkoma drogami z udziałem różnych enzymów cytochromu P450. Z tego powodu nawet nosiciele wariantów genetycznych implikujących brak aktywności CYP2C19 cechują się obniżoną, ale nie całkowicie zahamowaną odpowiedzią na ten lek [27].

Genotyp CYP2C19 jest ważnym, jednak nie jedynym czynnikiem determinującym indywidualną reakcję na klopidogrel. Wykazano, że także u niektórych homozygot CYP2C19*1/*1 występuje zmniejszona odpowiedź farmakodynamiczna na ten lek [28]. Wśród możliwych przyczyn tego zjawiska trzeba brać pod uwagę wiek, cukrzycę, hipercholesterolemię, palenie tytoniu, niewydolność nerek i niewydolność serca [27, 29]. Czynnikiem modyfikującym działanie klopidogrelu może być także indywidualna zmienność wchłaniania tego leku z jelit, na którą wpływa glikoproteina P kodowana przez gen ABCB1. Wykazano, że wśród pacjentów przyjmujących klopidogrel po ostrym zespole wieńcowym nosiciele alleli TT i CT genu ABCB1 byli obciążeni większym ryzykiem występowania incydentów sercowo-naczyniowych niż osoby o najczęściej występującym genotypie CC [20].

Oceniając osobniczą zmienność antyagregacyjnego działania klopidogrelu, trzeba brać także pod uwagę modyfikujący wpływ dobowej zmienności aktywności antyagregacyjnej, która może sięgać nawet 75% [30]. Jednocześnie należy podkreślić, że wiarygodną ocenę skuteczności działania antyagregacyjnego klopidogrelu dodatkowo komplikuje brak metody badawczej, która byłaby powszechnie akceptowana jako standard diagnostyczny [31].

Dostępna obecnie wiedza otwiera nowe perspektywy poszukiwania dróg poprawy efektywności terapii antyagregacyjnej. Powstają pytania wymagające odpowiedzi.

Czy stosowanie klopidogrelu w dawce większej niż obecnie stosowana poprawi wyniki leczenia?

Najprostszym rozwiązaniem wydaje się zwiększenie zarówno nasycającej, jak i podtrzymującej dawki klopidogrelu.

Bardzo ciekawe badanie opublikowali von Becke-rath i wsp. [32], w którym wykazali, że zwiększenie dawki nasycającej klopidogrelu z 300 mg do 600 mg powoduje wzrost stężenia w surowicy krwi zarówno samego leku, jak i jego aktywnego oraz nieaktywnego metabolitu. Jednak zwiększanie dawki nasycającej z 600 mg do 900 mg nie powoduje dalszego zwiększenia stężenia klopidogrelu ani jego aktywnego metabolitu [32]. W innych badaniach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych wykazano, że zwiększenie dawki podtrzymującej do 150 mg poprawia skuteczność antyagregacyjną leku u pacjentów z obniżoną odpowiedzią na standardową dawkę 75 mg [33–36]. Jednak, mimo zwiększenia dawki, u części pacjentów nadal nie osiąga się optymalnego poziomu zahamowania funkcji płytek [33].

Dane dotyczące wpływu strategii polegającej na stosowaniu większych dawek klopidogrelu na wynik kliniczny są ograniczone. W badaniu HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*) stosowanie zwiększonej do 600 mg dawki nasycającej w populacji 3602 pacjentów z zawałem serca wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka poważnych zdarzeń sercowych w 30-dniowej obserwacji [37]. Wyniki badania CURRENT OASIS-7 (*Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events — Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions-7*) nie są jednoznaczne [38]. W badaniu tym porównywano stosowanie dawek: nasycającej i podtrzymującej, odpowiednio: 300 mg i 75 mg oraz 600 mg i 150 mg (przez 7 dni). W całej badanej populacji 25 098 chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi nie wykazano wyższości strategii większych dawek. Jednak w grupie pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej, którzy stanowili około 70% całej populacji, stosowanie większej dawki klopidogrelu wiązało się ze zmiennie niższym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń sercowych, w tym głównie zawału serca, i jednocześnie większym ryzykiem krwawień [38]. Niemniej różnica nie dotyczyła krwawień zakończonych zgonem i krwawień do ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów leczonych większymi dawkami klopidogrelu obserwowano także redukcję ryzyka zakrzepicy w stencie o 44% [38]. Zastosowanie dodatkowej

dawki nasycającej (600 mg) kłopidogrelu przed angioplastyką u chorych przewlekłe przyjmujących ten lek, testowane w badaniu ARMYDA-4 RELOAD (*Antiplatelet Therapy for Reduction of MYocardial Damage During Angioplasty-4 RELOAD*), nie wiązało się z dodatkową korzyścią w całej populacji 503 pacjentów, chociaż w podgrupie osób z ostrymi zespołami wieńcowymi zaobserwowano mniejszą częstość występowania poważnych zdarzeń sercowych [39].

Czy lepszym rozwiązaniem jest stosowanie leków, których skuteczność działania jest niezależna od genotypu lub zależna w mniejszym stopniu niż kłopidogrel?

Innym możliwym rozwiązaniem jest zmiana strategii terapeutycznej polegająca na zastąpieniu kłopidogrelu prasugrelem bądź tikagrelor.

Prasugrel jest także prolekiem, ale do powstania aktywnego metabolitu niezbędny jest, prostszy niż w przypadku kłopidogrelu, jednostopniowy metabolizm w wątrobie (ryc. 1). Jest to lek charakteryzujący się silniejszym działaniem i mniejszą zmiennością osobniczą [40, 41]. Jernberga i wsp. wykazali, że po 4 godzinach od podania 300 mg kłopidogrelu u 48% pacjentów osiągnięto ponad 20-procentowe zahamowanie agregacji płytek, podczas gdy w tym samym czasie po podaniu 40 lub 60 mg prasugrelu podobny efekt antyagregacyjny uzyskano u 97% badanych [42]. W badaniu TRITON-TIMI 38 (*TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel*), które objęło grupę 13 608 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych angioplastyką wieńcową, wykazano mniejszą częstość incydentów niedokrwienych, ale jednocześnie stwierdzono większą częstość poważnych powikłań krwotocznych, w tym krwawień zagrażających życiu, w grupie leczonych prasugrelem w porównaniu z leczonymi kłopidogrelem [43]. Różnice na korzyść terapii prasugrelem ujawniały się już w trzeciej dobie terapii i stopniowo narastały do końca okresu obserwacji klinicznej wynoszącego średnio 14,5 miesiąca [44]. Leczenie prasugrelem w porównaniu z terapią kłopidogrelem było szczególnie skuteczne u pacjentów z cukrzycą i chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST. U osób leczonych prasugrelem stwierdzono także 52-procentową redukcję ryzyka zakrzepicy w stencie (1,1% v. 2,4%; $p < 0,001$) w porównaniu z osobami otrzymującymi kłopidogrel. Istotne różnice dotyczące ryzyka zakrzepicy w stencie obserwowano zarów-

no u pacjentów ze stentami klasycznymi, jak i u chorych, którym wszczepiono stenty uwalniające leki. Przeprowadzona analiza powikłań pozwoliła na identyfikację grup nieodnoszących korzyści z terapii prasugrelem. Były to osoby w podeszłym wieku (≥ 75 lat) i pacjenci z małą masą ciała (< 60 kg). Natomiast leczenie prasugrelem było szkodliwe u osób po przebytym udarze mózgu lub napadzie przemijającego niedokrwienia mózgu [43].

Tikagrelor, w przeciwieństwie do tienopirydyn, jest odwracalnym, bezpośrednim antagonistą receptora P2Y₁₂ [45]. W badaniu PLATO (*PLATelet inhibition and patient Outcomes*), obejmującym 18 624 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z przetrwałym uniesieniem odcinka ST lub bez, stosowanie tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem wiązało się nie tylko z istotnym zmniejszeniem częstości występowania łączonego pierwotnego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca i udar mózgu), ale także ze znamienym zmniejszeniem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz ryzyka zawału serca [46]. Warto podkreślić, że skuteczniejsze działanie tego leku nie wiązało się z podwyższonym ryzykiem krwawień. Stosowanie tikagreloru było korzystne zarówno u pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej, jak i u chorych leczonych zachowawczo oraz u pacjentów, u których wykonano zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego. Szczególne korzyści obserwowano u chorych na cukrzycę i przewlekłą chorobę nerek. Terapia prasugrelem w porównaniu z leczeniem kłopidogrelem wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka zakrzepicy w stencie o 38%. Ponadto w badaniu RESPOND Gurbel i wsp. [47] wykazali, że tikagrelor skutecznie hamuje agregację płytek krwi u pacjentów opornych na działanie kłopidogrelu.

Czy indywidualizacja leczenia oparta na weryfikacji skuteczności działania kłopidogrelu może być optymalną strategią terapii antyagregacyjnej?

Najtrudniejszym, chociaż najbardziej atrakcyjnym rozwiązaniem, wydaje się indywidualizacja terapii. Przyjmując za punkt wyjścia leczenie kłopidogrelem w standardowej dawce, niezbędne jest poszukiwanie metod weryfikujących skuteczność działania tego leku. Należy wziąć pod uwagę różne opcje [badanie genotypu, pomiar indukowanej za pomocą ADP agregacji płytek, określanie wskaźnika reaktywności płytek na podstawie pomiarów fosforylacji białka VASP (*vasodilator-stimulated phosphoprotein*), pomiar czasu krwawienia] i modyfikować leczenie kłopidogrelem tylko u chorych na nie opornych.

Interesującą przesłankę uzasadniającą celowość indywidualizacji terapii antyagregacyjnej można znaleźć w podbadaniu genetycznym TRITON-TIMI 38 [18]. Gen kodujący enzym CYP2C19 zbadano u prawie półtora tysiąca pacjentów leczonych klopidogrelem. Spośród nich 395 (27,1%) było nosicielami zmutowanego allelu CYP2C19*2. Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon z powodów sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu) było znamienne wyższe u nosicieli zmutowanego allelu w porównaniu z pozostałymi uczestnikami badania (12,1% *v.* 8,0%; hazard względny 1,53; 95-procentowy przedział ufności 1,07–2,19; *p* = 0,01). Wyniki uzyskane u chorych leczonych klopidogrelem, którzy nie byli nosicielami dysfunkcyjnego allelu, były podobne do tych uzyskanych wśród leczonych prasugrelem [18, 43, 44].

Te dane sugerują, że indywidualizacja leczenia antyagregacyjnego na podstawie badania genotypu lub fenotypu jest celowa. Obecnie są już dostępne testy pozwalające łatwo określać genotyp CYP2C19, jednak badania dotyczące ich wiarygodności, specyficzności i powtarzalności są ograniczone. Ponadto relatywnie wysoka cena może w istotny sposób ograniczać ich dostępność [48].

Alternatywne rozwiązanie stanowią różne metody badania fenotypu odpowiedzi na standardowe dawki klopidogrelu. Najbardziej dostępny, ale najmniej specyficzny dla oceny antyagregacyjnego działania leków, jest pomiar czasu krwawienia. Badania tego, ze względu na trudności związane ze standaryzacją, a w konsekwencji małą powtarzalność i porównywalność, obecnie praktycznie się nie stosuje. Najczęściej używa się metod badania agregacji płytek indukowanej przez dodanie ADP. Metody te odzwierciedlają nie tylko wpływ receptorów P2Y₁₂, ale także P2Y₁ na agregację płytek [49]. Najbardziej specyficzny dla oceny zablokowania receptorów P2Y₁₂ jest pomiar fosforylacji białka VASP przy użyciu cytometru przepływowego [50].

Poprawę wyników klinicznych dzięki indywidualizacji terapii udało się wykazać w kilku badaniach [47, 51–53]. W dwóch wielośrodkowych badaniach, w których indywidualnie zwiększano dawkę nasycającą klopidogrelu, na podstawie pomiaru fosforylacji VASP, wykazano zmniejszenie częstości występowania poważnych zdarzeń sercowych bez zwiększenia częstości występowania krwawień [51, 52]. W dwóch innych badaniach [54, 55] z sukcesem testowano strategię wybiórczego stosowania inhibitorów glikoproteinowego receptora IIb/IIIa u pacjentów z wysoką reaktywnością płytek po nasycającej dawce klopidogrelu. Wykazano w nich

redukcję incydentów niedokrwiennych bez zwiększenia ryzyka krwawień [54, 55].

Niedawno ogłoszone, ale jeszcze nieopublikowane badanie GRAVITAS (*Gauging Responsiveness With a VerifyNow Assay — Impact on Thrombosis and Safety*) nie przyniosło oczekiwanych wyników. Włączono do niego 5429 pacjentów otrzymujących standardowe dawki klopidogrelu. Między 12. a 24. godziną po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary interventions*) wykonano u nich badanie agregacji płytek za pomocą aparatu VerifyNow (przyłóżkowy agregometr optyczny oceniający indukowaną ADP agregację płytek). Osoby z wysoką reaktywnością płytek (41%) randomizowano do ramienia, w którym kontynuowano podawanie standardowej dawki podtrzymującej klopidogrelu (75 mg), lub do ramienia, w którym u pacjentów stosowano ponowną dawkę nasycającą (600 mg), a następnie zwiększoną dawkę podtrzymującą (150 mg). Po 6-miesięcznej obserwacji częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, zakrzepica w stencie) była identyczna w obu ramionach i wynosiła 2,3%. Warto podkreślić, że do badania włączono w większości pacjentów z niskim ryzykiem — 80% stanowili chorzy z dławicą stabilną, co mogło istotnie wpłynąć na uzyskane wyniki.

Aktualnie toczą się kolejne badania kliniczne testujące różne strategie indywidualizacji terapii antyagregacyjnej. Warto choćby wspomnieć o wykorzystującym prasugrel projekcie TRIGGER-PCI oraz opartym na kilkukrotnym pomiarze funkcji płytek badaniu TARGET-PCI.

Podsumowanie

Podsumowując, należy stwierdzić, że obecny stan wiedzy nie pozwala na udzielenie jednoznacznych odpowiedzi na postawione w pracy pytania. Niewątpliwie klopidogrel stosowany zgodnie z obowiązującymi zaleceniami nie pozwala na uzyskanie optymalnego zahamowania agregacji płytek u wszystkich pacjentów, jednak wybór najlepszej z trzech przedstawionych strategii leczenia wymaga dalszych badań. Niemniej wyniki ostatnio opublikowanych badań klinicznych na temat antagonistów receptora P2Y₁₂ znalazły odzwierciedlenie w niedawno przyjętych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne „Wytycznych dotyczących rewaskularyzacji serca” [56]. Po raz pierwszy we wspomnianych zaleceniach uwzględniono prasugrel i tikagrelor (tab. 1).

Tabela 1. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące antagonistów receptora P2Y₁₂ [56]

	Klasa zaleceń	Poziom dowodów
Planowa angioplastyka wieńcowa		
Klopidogrel	I	A
Podanie klopidogrelu przed interwencją — 300 mg powyżej 6 godzin lub 600 mg powyżej 2 godzin	I	C
Angioplastyka wieńcowa w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST		
Podanie klopidogrelu w dawce nasycającej 600 mg najszybciej jak to możliwe	I	C
Terapia klopidogrelem przez 9–12 miesięcy po angioplastyce wieńcowej	I	B
Terapia prasugrelem	IIa	B
Terapia tikagrelorem	I	B
Angioplastyka wieńcowa w ostrych zespołach wieńcowych z przetrwałym uniesieniem odcinka ST		
Podanie klopidogrelu w dawce nasycającej 600 mg najszybciej jak to możliwe	I	C
Terapia prasugrelem	I	B
Terapia tikagrelorem	I	B

Piśmiennictwo

- Kubica J., Koziński M., Grzešek G. Mechanizmy działania leków przeciwplatektykowych. *Folia Cardiol. Excerpta* 2009; 4: 10–17.
- Cattaneo M. Platelet P2 receptors: old and new targets for anti-thrombotic drugs. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2007; 5: 45–55.
- Rolf M., Brearley C., Mahaut-Smith M. Platelet shape change evoked by selective activation of P2X1 purinoreceptors with alpha,beta-methylene ATP. *Thromb. Haemost.* 2001; 85: 303–308.
- Kunapuli S.P., Dorsam R.T., Kim S., Quinton T.M. Platelet purinergic receptors. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2003; 3: 175–180.
- Tolhurst G., Vial C., Leon C., Gachet C., Evans R.J., Mahaut-Smith M.P. Interplay between P2Y1, P2Y2, and P2X1 receptors in the activation of megakaryocyte cation influx currents by ADP: evidence that the primary megakaryocyte represents a fully function model of platelet P2 receptor signaling. *Blood* 2005; 106: 1644–1651.
- Leon C., Alex M., Klocke A. i wsp. Platelet ADP receptors contribute to the initiation of intravascular coagulation. *Blood* 2004; 103: 594–600.
- Leon C., Ravanat C., Freund M., Cazenave J.P., Gachet C. Differential involvement of the P2Y1 and P2Y12 receptors in platelet procoagulant activity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 1941–1947.
- Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd i wsp. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation: Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.
- Bertrand M.E., Rupprecht H.-J., Urban P., Gershlick A.H. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. *Circulation* 2000; 102: 624–629.
- Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. i wsp. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators: Effect of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–533.
- Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. i wsp. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY) — Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators: Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294: 1224–1232.
- Savi P., Pereillo J., Uzabiaga M. i wsp. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 891–896.
- Savi P., Herbert J.M. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2005; 31: 174–183.
- Barsky A.A., Arora R.R. Clopidogrel resistance: myth or reality? *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2006; 11: 47–53.
- Husted S. New developments in oral antiplatelet therapy. *Eur. Heart J. Suppl.* 2007; 9: D20–D27.
- Muller I., Besta F., Schulz C., Massberg S, Schönig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb. Haemost.* 2003; 89: 783–787.
- Serebruany V.L., Steinhubl S.R., Berger P.B., Malinin A.I., Bhatt D.L., Topol E.J. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 246–251.
- Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. i wsp. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 354–362.
- Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F. i wsp. Cytochrome P450 2C19 681G_A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1925–1934.

20. Simon T., Verstruyft C., Mary-Krause M. i wsp.; 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.
21. Varenhorst C., James S., Erlinge D. i wsp. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1744–1752.
22. James S., Akerblom A., Cannon C.P. i wsp. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am. Heart J.* 2009; 157: 599–605.
23. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. i wsp.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1045–1057.
24. Gurbel P.A., Bliden K.P., Antonino M.J. i wsp. The effect of elinogrel on high platelet reactivity during dual antiplatelet therapy and the relation to CYP2C19*2 genotype: first experience in patients. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8: 43–53.
25. Marin F., Gonzalez-Conejero R., Capranzano P., Bass T.A., Roldán V., Angiolillo D.J. Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 1041–1057.
26. Taubert D., von Beckerath N., Grimberg G. i wsp. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 80: 486–501.
27. Storey R.F. Clopidogrel in acute coronary syndrome: to genotype or not? *Lancet* 2009; 373: 276–278.
28. Hulot J.S., Bura A., Villard E. i wsp. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244–2247.
29. Geisler T., Schaeffeler E., Dippon J. i wsp. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1251–1259.
30. Koziński M., Bielis L., Wiśniewska-Szmyt J. i wsp. Increased morning ADP-dependent platelet aggregation persists despite dual antiplatelet therapy in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: Preliminary report. *Cardiol. J.* 2008; 15: 530–536.
31. Kuliczkowski W., Witkowski A., Polonski L. i wsp. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 426–435.
32. von Beckerath N., Taubert D., Pogatsa-Murray G., Schömig E., Kastrati A., Schömig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) trial. *Circulation* 2005; 112: 2946–2950.
33. Angiolillo D.J., Shoemaker S.B., Desai B. i wsp. 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: 708–716.
34. Fontana P., Senouf D., Mach F. Biological effect of increased maintenance dose of clopidogrel in cardiovascular outpatients and influence of the cytochrome P450 2C19*2 allele on clopidogrel responsiveness. *Thromb. Res.* 2008; 121: 463–468.
35. Gladding P., Webster M., Zeng I. i wsp. The antiplatelet effect of higher loading and maintenance dose regimens of clopidogrel: the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial. *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* 2008; 1: 612–619.
36. Aleil B., Jacquemin L., De Poli F. i wsp. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) randomized study. *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* 2008; 1: 631–638.
37. Dangas G., Mehran R., Guagliumi G. i wsp.; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 1438–1446.
38. The CURRENT-OASIS Investigators: Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 930–942.
39. Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V., Colonna G., Mangiacapra F., Montinaro A.; ARMYDA-4 RELOAD Investigators: Clopidogrel reloading in patients undergoing percutaneous coronary intervention on chronic clopidogrel therapy: results of the ARMYDA-4 RELOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1337–1343.
40. Michelson A.D., Frelinger A.L. 3rd, Braunwald E. i wsp.; TRITON-TIMI 38 Investigators: Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1753–1763.
41. Brandt J.T., Payne C.D., Wiviott S.D. i wsp. 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: e9–e16.
42. Jernberg T., Payne C.D., Winters K.J. i wsp. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1166–1173.
43. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp.; TRITON-TIMI 38 Investigators: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2001–2015.
44. Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A. i wsp. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2028–2033.
45. James S., Akerblom A., Cannon C.P. i wsp. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am. Heart J.* 2009; 157: 599–605.

46. Cannon C.P., Harrington R.A., James S. i wsp.; PLATelet inhibition and patient Outcomes Investigators.: Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375: 283–293.
47. Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K. i wsp. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010; 121: 1188–1199.
48. Holmes D.R., Dehmer G.J., Kaul S., Leifer D., O’Gara P.T., Michael Stein C.M. 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.
49. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. i wsp. Consensus and Future Directions on the Definition of High On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 919–933.
50. Aleil B., Ravanat C., Cazenave J.P., Rochoux G., Heitz A., Gachet C. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 85–92.
51. Bonello L., Camoin-Jau L., Arques S. i wsp. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1404–1411.
52. Bonello L., Camoin-Jau L., Armero S. i wsp. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 5–10.
53. Valgimigli M., Campo G., de Cesare N. i wsp., on behalf of Tailoring Treatment With Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel (3T/2R) Investigators: Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind, prospective, randomized Tailoring Treatment with Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel study. *Circulation* 2009; 119: 3215–3222.
54. Breet N.J., Van Werkum J.W., Bouman H.J. i wsp. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010; 303: 754–762.
55. Kelder J.C., Ruven H.J., Bal E.T. i wsp. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors improve outcome after coronary stenting in clopidogrel nonresponders: a prospective, randomized study. *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* 2008; 1: 649–653.
56. Wijns W., Kolh P., Danchin N. i wsp. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2501–2555.