

Inhibitory receptora płytkowego P2Y₁₂

Jacek Kubica¹, Marek Koziński¹, Grzegorz Grześk^{1,2} i Adam Sukiennik¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Płytkowy receptor P2Y₁₂ odgrywa kluczową rolę w zależnym od ADP procesie aktywacji płytek krwi. Stosowanie inhibitorów tego receptora istotnie poprawia rokowanie u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi w ostrej fazie choroby oraz w prewencji wtórnej. Terapia tą grupą leków znamienne zredukowała częstość zakrzepicy w stencie, co przyczyniło się do burzliwego rozwoju kardiologii interwencyjnej. Ze względu na lepszy profil bezpieczeństwa klopidogrel stopniowo wyparł z użycia tiklopidynę. Niemniej wymaga on przekształcenia do aktywnego metabolitu, co powoduje istotne opóźnienie w działaniu leku oraz, jak się wydaje, jest głównym źródłem międzyosobniczej zmienności jego aktywności przeciwplatekowej. Dodatkowo ze względu na udział wątrobowego cytochromu P450 w metabolizmie klopidogrelu substancja ta wchodzi w interakcje lekowe. Duże nadzieje wiąże się z zarejestrowanym już w Europie prasugrelem, tienopirydyną nowej generacji. Lek ten w porównaniu z klopidogrelem wywiera silniejszy efekt przeciwplatekowy, szybciej jest przekształcany do aktywnej postaci oraz charakteryzuje się bardziej przewidywalnym działaniem. U pacjentów leczonych inwazyjnie z powodu ostrych zespołów wieńcowych prasugrel skuteczniej niż klopidogrel zmniejsza ryzyko zawału serca, potrzebę ponownej pilnej rewaskularyzacji dotyczącej wcześniej poszerzanego naczynia oraz częstość zakrzepicy w stencie, przy wzroście występowania poważnych krwawień. Wydaje się, że lek ten znajdzie zastosowanie w określonych populacjach chorych z dużym ryzykiem incydentów niedokrwiennych, przy jednoczesnym niskim prawdopodobieństwie powikłań krwotocznych. Aktualnie trwają badania kliniczne III fazy dotyczące kangreloru i tikagreloru — nietienopirydynowych, odwracalnych antagonistów receptora P2Y₁₂ o dużym potencjale działania przeciwplatekowego. (Folia Cardiologica Excerpta 2009; 4, 3: 146–155)

Słowa kluczowe: receptor P2Y₁₂, leki przeciwplatekowe, zdarzenia niedokrwienne, powikłania krwotoczne

Wstęp

Miażdżycą jest przewlekłą chorobą tętnic, która przez wiele lat nie powoduje objawów. Często jej pierwszym symptomem są ostre incydenty spowodowane pęknięciem blaszki miażdżycowej i wtórną

do tego zdarzenia niepożądaną aktywacją płytek, prowadzącą do krzepnięcia krwi w świetle naczyń. Powstawanie zakrzepu odgrywa kluczową rolę w zawałe serca, udarze mózgu i wielu innych stanach chorobowych oraz jest jednym z głównych czynników wpływających na chorobowość i śmiertelność.

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Jacek Kubica, Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych CM UMK, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, tel. (0 52) 585 40 23; faks (0 52) 585 40 24; e-mail: jkubica@cm.umk.pl

Wciąż zwiększający się zasób wiedzy na temat fizjologii płytek krwi otwiera nowe perspektywy terapeutyczne w wielu schorzeniach układu sercowo-naczyniowego. Możliwość oddziaływania na różne receptory płytkowe oraz ingerencji w szlaki przemian biochemicznych pozwala istotnie poprawić skuteczność leczenia [1].

Płytkowe receptory purynergiczne

Receptory, których ligandami są puryny, oznacza się literą P. Na powierzchni płytek występują 3 typy receptorów purynergicznych: P2X₁, P2Y₁ oraz P2Y₁₂ [2, 3]. Do pełnej aktywacji płytek przez difosforan adenozyiny (ADP, *adenosine diphosphate*) lub trifosforan adenozyiny (ADP, *adenosine triphosphate*) jest konieczna interakcja pomiędzy wszystkimi rodzajami receptorów purynergicznych [3, 4].

Receptor P2X₁ jest związanym z kanałem jonowym receptorem dla ATP, którego pobudzenie wywołuje napływ jonów wapniowych do wnętrza płytek oraz powoduje zmianę ich kształtu, zaś ADP jest antagonistą tego receptora [3]. Mimo roli, jaką receptory P2X₁ odgrywają w początkowym etapie aktywacji płytek, nie były one dotychczas celem interwencji terapeutycznej [5].

Ligandem dla 2 pozostałych receptorów purynergicznych (P2Y₁ oraz P2Y₁₂) jest ADP [6]. Receptor P2Y₁ jest sprzężony z białkiem G_q, a receptor P2Y₁₂ — z białkiem Gi [7].

Pobudzenie receptora P2Y₁ przez ADP powoduje aktywację fosfolipazy C, której działanie prowadzi do powstawania trifosforanu inozytolu oraz dwuacyloglicerolu. W efekcie pobudzenia receptora P2Y₁ dochodzi do napływu jonów wapnia, aktywacji płytek oraz zmiany ich kształtu. Naturalnym antagonistą tego receptora jest ATP [8, 9].

Jedynym receptorem purynergicznym wykorzystywanym jako cel interwencji terapeutycznej jest P2Y₁₂ [10, 11]. Pobudzenie P2Y₁₂ hamuje cyklazę adenyloglicerolu odpowiedzialną za syntezę cyklicznego monofosforanu adenozyiny, który jest inhibitorem agregacji płytek [2, 4]. Ponadto P2Y₁₂ odgrywa kluczową rolę w wywołanej przez ADP produkcji innego ważnego czynnika aktywującego płytki krwi — tromboksanu A₂ [12]. Przyczynia się także do odsłonięcia reszt fosfatydyloseryny na powierzchni płytek, gdzie następuje koncentracja wiązania czynników krzepnięcia i zachodzi wytwarzanie trombin [13, 14]. Zarówno P2Y₁, jak i P2Y₁₂ uczestniczą pośrednio w odsłonięciu płytkowej selektyny P i integryny $\alpha_{IIb}\beta_3$ (glikoproteiny IIb/IIIa) oraz powstawaniu kompleksów płytek i leukocytów [13, 15, 16]. Interesujący jest fakt, że wszystkie konsekwencje

aktywacji receptora P2Y₁₂ mogą być naśladowane przez działanie epinefryny na płytkowy receptor α_{2A} , który jest także sprzężony z białkiem Gi [12].

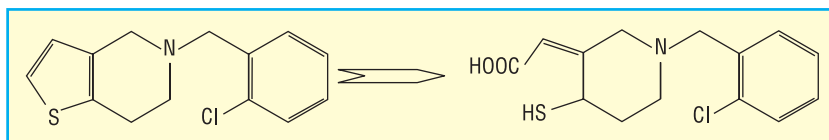
Antagoniści receptora P2Y₁₂ w praktyce klinicznej

Obecnie w Europie są zarejestrowane 3 leki należące do grupy tienopirydyn, których metabolity są antagonistami P2Y₁₂ — tiklopidyna, klopidogrel i prasugrel. W Stanach Zjednoczonych prasugrel otrzymał pozytywną rekomendację Panelu Doradczego przy Urzędzie ds. Żywności i Leków. Niemniej proces rejestracyjny jeszcze się nie zakończył. Należy także podkreślić, że prasugrel aktualnie nie jest jeszcze dostępny w sprzedaży w Europie, w tym w Polsce. Jednocześnie trwają intensywne badania nad nowymi lekami oddziałującymi na ten receptor.

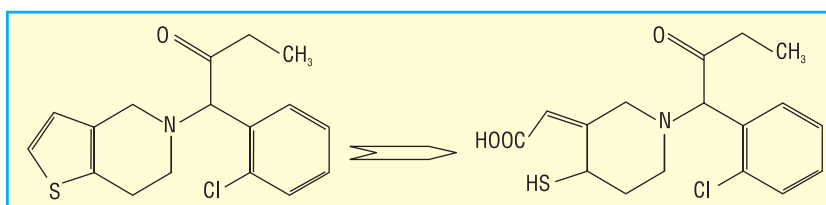
Tiklopidyna była pierwszym wprowadzonym do praktyki klinicznej antagonistą receptora P2Y₁₂ [17]. Substancję tę zsyntetyzowano na początku lat 70. ubiegłego wieku w trakcie prac nad udoskonaleniem leków przeciwzapalnych. Okazało się, że tiklopidyna ma słabe właściwości przeciwzapalne, jednak stwierdzono jej potencjalnie przydatne działanie antyagregacyjne [18]. Jej strukturę i budowę aktywnego metabolitu przedstawiono na rycinie 1. Wyniki badań potwierdziły skuteczność kliniczną tego leku w chorobach układu sercowo-naczyniowego [19, 20], jednak wskazały także na poważne działania niepożądane, głównie trombocytopenię i leukopenię [21].

Kolejną, a jednocześnie najpowszechniej stosowaną tienopirydyną związaną z mniejszym ryzykiem powikłań jest klopidogrel (ryc. 2). Korzystne wyniki wielu dużych badań klinicznych sprawiły, że lek ten jest powszechnie stosowany w praktyce klinicznej, a jego znaczenie w terapii potwierdzono w zaleceniach najważniejszych towarzystw naukowych. Oprócz działania antyagregacyjnego wykazano, że klopidogrel ogranicza powstawanie kompleksów płytek i leukocytów u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi [22] oraz zmniejsza ekspresję markerów zapalenia, takich jak liganad CD40 i selektyna P (CD62), na aktywowanych płytkach u osób po przeszkońnych interwencjach wieńcowych [23, 24].

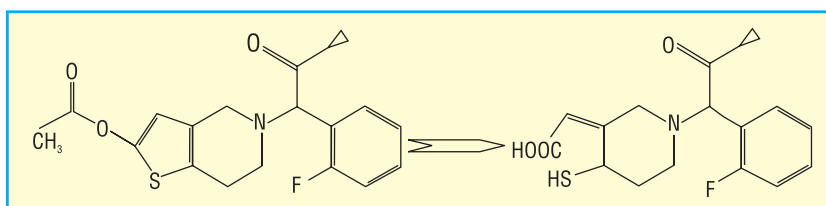
Leki należące do grupy tienopirydyn, takie jak: tiklopidyna, klopidogrel oraz prasugrel (ryc. 1–3), działają z pewnym (mniejszym lub większym) opóźnieniem, ponieważ są podawane doustnie, a ponadto są prolekami [25–27]. Ich aktywne metabolity (ryc. 1–3) powstają w wątrobie przy współdziałaniu enzymów należących do rodziny cytochromu P450 (CYP2C19 i CYP3A4) [28]. Cząsteczki tych meta-



Rycina 1. Struktura chemiczna tiklopidyny i jej aktywnego metabolitu



Rycina 2. Struktura chemiczna klopidogrelu i jego aktywnego metabolitu



Rycina 3. Struktura chemiczna prasugrelu i jego aktywnego metabolitu

bolitów, zawierające reaktywną grupę tiolową, poprzez kowalencyjne wiązanie z wolną cysteiną znajdującą się w miejscu aktywnym receptora P2Y₁₂, blokują go nieodwracalnie [17]. W konsekwencji leki te działają przez cały okres życia płytki, czyli przez 7–10 dni [29]. Istotnym ograniczeniem klopidogrelu jest znaczna, indywidualna zmienność w skuteczności jego działania [30]. Wyniki opublikowanych badań sugerują, że aż 5–10% pacjentów nie reaguje na klopidogrel (*non-responders*), a u około 25% stwierdzono tylko częściową odpowiedź na ten lek [30–34]. Ponadto wykazano, że wiąże się to z podwyższonym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych. W trakcie 6-miesięcznej obserwacji obejmującej 60 chorych długotrwale przyjmujących klopidogrel po angioplastyce z powodu zawału serca stwierdzono, że wśród osób, które znalazły się w najniższym kwartylu reaktywności na lek, częstość incydentów sercowo-naczyniowych była znamienne wyższa niż u pacjentów z najwyższego kwartyla (40% vs. 6,7%; $p = 0,007$) [35].

Rozważając możliwe przyczyny słabej reakcji na klopidogrel, najpierw trzeba wykluczyć czynniki zewnętrzne — wynikające ze złej współpracy

z pacjentem i nieregularnego przyjmowania leków lub potencjalnych interakcji lekowych. W drugiej kolejności należy szukać ewentualnych przyczyn wewnętrznych.

Zjawisko to może być spowodowane różnicami w aktywności enzymów wątrobowego cytochromu P450 [36]. W pierwszym etapie powstawania aktywnego metabolitu klopidogrel ulega oksydacji pod wpływem monooksygenaz do 2-oksy-klopidogrelu, a następnie ten pośredni metabolit jest hydrolizowany do postaci aktywnej, zawierającej grupę tiolową [16]. Od genetycznie uwarunkowanej bądź modyfikowanej przez inne leki sprawności tego szlaku zależy, jaka część klopidogrelu zostanie przekształcona w aktywny metabolit, a jaka, w wyniku działania esteraz, w metabolit nieaktywny biologicznie [34]. Nie można także wykluczyć wpływu zróżnicowanego wchłaniania jelitowego oraz udziału polimorfizmu samego receptora P2Y₁₂ w występowaniu oporności na ten lek [36, 37].

Pacjenci długotrwale przyjmujący klopidogrel i kwas acetylosalicylowy ze względu na zwiększone ryzyko występowania krwawień z przewodu pokarmowego często stosują leki z grupy inhibitorów

pompy protonowej. W metabolizmie tych leków uczestniczą także enzymy CYP2C19 oraz CYP3A4 [28], co ze względu na wspólny szlak metaboliczny może prowadzić do interakcji lekowych. Wyniki jednego z ostatnio opublikowanych badań wykazały, że omeprazol zmniejsza skuteczność antyagregacyjnego działania klopidogrelu, prawdopodobnie w wyniku hamowania enzymu CYP2C19 [38]. Natomiast w innej publikacji nie potwierdzono takiego efektu w przypadku pantoprazolu i esomeprazolu [28]. Przytoczone wyniki badań skłoniły autorów tej publikacji do stworzenia hipotezy, że zaobserwowana interakcja lekowa nie jest specyficzna dla całej klasy inhibitorów pompy protonowej, a prawdopodobnie wyłącznie dla omeprazolu, co może być spowodowane wyjątkowym wśród inhibitorów pompy protonowej stereoselektywnym metabolizowaniem tego leku przez CYP2C19 [39]. Taką hipotezę potwierdzono także w innej publikacji, w której nie stwierdzono interakcji klopidogrelu i prasugrelu z lansoprazolem [40]. W tym samym badaniu wykazano, że spowodowany leczeniem wzrost pH w żołądku nie zaburza działania klopidogrelu. Zasadniczo odmienne wnioski, na podstawie badań klinicznych, sformułowali kanadyjscy badacze, wskazując, że pantoprazol jest jedynym inhibitorem pompy protonowej, który nie hamuje aktywności enzymu CYP2C19, i w konsekwencji nie wchodzi w interakcję z klopidogrelem [41]. Ich zdaniem stosowanie innych leków z tej grupy (zwłaszcza omeprazolu, lansoprazolu i rabeprazolu) u chorych przyjmujących klopidogrel po zawale serca wiąże się z 40-procentowym wzrostem ryzyka ponownego zawału. Autorzy ci stwierdzili więc, że jeśli pacjent leczony klopidogrelem wymaga jednoczesnego stosowania leku z grupy inhibitorów pompy protonowej, to powinien być to wyłącznie pantoprazol [41]. Kliniczne znaczenie interakcji między klopidogrelem i inhibitorami pompy protonowej potwierdzono w retrospektywnym badaniu obejmującym 8205 pacjentów leczonych z powodu ostrych zespołów wieńcowych w 127 szpitalach dla weteranów w Stanach Zjednoczonych [42]. W badaniu tym terapia inhibitorem pompy protonowej wiązała się z istotnym wzrostem częstości ponownych hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego oraz kolejnych zabiegów rewaskularyzacyjnych w trakcie średnio 521-dniowej obserwacji. Ponieważ aż 59,7% spośród 5244 osób leczonych inhibitorami pompy protonowej otrzymywało omeprazol, subanaliza w zależności od stosowanego leku okazała się niemożliwa. Poważnym ograniczeniem obu badań jest brak randomizacji. Niestety, nie wyjaśniono zagadnienia klinicznej istotności interakcji między klopi-

dogrelem a omeprazolem, z powodu przedwczesnego przerwania randomizowanego badania COGENT-1 (*Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events*) oceniającego wpływ omeprazolu u chorych leczonych skojarzoną terapią przeciwplatekową na występowanie krwawień z przewodu pokarmowego oraz incydentów sercowo-naczyniowych.

Kontrowersyjna jest możliwa interakcja klopidogrelu z lipofilnymi statynami, a zwłaszcza z atorwastatyną [43]. Wyniki badań *in vitro* wykazały, że w obecności tej statyny metabolizm klopidogrelu może być hamowany nawet w 90%. Tę interakcję tłumaczy się wspólnym wątrobowym szlakiem metabolicznym z udziałem izoenzymu 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) [44, 45]. Jest to jednak sprzeczne z danymi klinicznymi. W żadnym z dotychczasowych badań nie wykazano, aby połączenie klopidogrelu i lipofilnych statyn, takich jak atorwastatyna czy simwastatyna, wiązało się ze wzrostem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, a zwłaszcza zakrzepowych [44, 46, 47]. Wyniki rejestru GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) wskazują wręcz na synergistyczne działanie tych leków u chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST [48].

Warto też wspomnieć, że w przypadku tiklopidyny, która praktycznie wyszła już z użycia, udowodniono jej interakcje z digoksyną, teofiliną oraz cymetydyną [49].

Niezależnie od modyfikującego wpływu niektórych leków, enzymy należące do rodziny cytochromu P450 wykazują osobniczą zmienność uwarunkowaną genetycznie [34]. W niedawno opublikowanym badaniu przeprowadzonym u zdrowych osób oceniano wpływ związanych z upośledzeniem funkcji alleli 5 genów kodujących enzymy cytochromu P450 na farmakokinetykę i farmakodynamikę klopidogrelu [34]. Najsilniej wyrażony ujemny wpływ na aktywność antyagregacyjną klopidogrelu wykazano dla dysfunkcyjnych alleli CYP2C19 i nieco mniejszy dla CYP2B6, natomiast nie stwierdzono takiego efektu dla alleli CYP2C9, CYP3A5 oraz CYP1A2. Częstość występowania co najmniej 1 dysfunkcyjnego allelu jest w populacji ogólnej dość duża — stwierdza się go u około 30% osób rasy białej, u około 40% rasy czarnej i aż u 55% Azjatów z Dalekiego Wschodu [50, 51]. W cytowanym badaniu występowanie takiego allelu (34% badanej populacji) wiązało się ze zmniejszeniem stężenia aktywnego metabolitu klopidogrelu w surowicy o 32,4%, a w konsekwencji — z obniżeniem aktywności antyagregacyjnej tego leku średnio o około 25% [34]. Warto podkreślić, że związaną z takim wariantem

genetycznym zmniejszoną odpowiedź na lek obserwowano zarówno po podaniu dawki nasycającej (300 mg oraz 600 mg), jak i w trakcie przyjmowania dawki podtrzymującej (75 mg) [34]. Kluczowe znaczenie metabolizmu klopidogrelu potwierdzają wyniki badania przeprowadzonego u osób z obniżoną odpowiedzią antyagregacyjną na ten lek, u których wykazano, że podanie *ex vivo* aktywnego metabolitu poprawia efekt farmakodynamiczny blokowania receptora P2Y₁₂ [37, 52].

W subpopulacji z badania TRITON-TIMI 38 (*TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel*), wśród której wykonano badania genetyczne, u 27,1% osób stwierdzono co najmniej 1 dysfunkcyjny allel CYP2C19. Ryzyko osiągnięcia złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał, udar mózgu) wśród nosicieli takiego allelu było znamienne wyższe niż u pozostałych pacjentów (12,1% vs. 8,0%, współczynnik ryzyka 1,53; $p = 0,01$), podobnie jak ryzyko wystąpienia zakrzepicy w stenocie (2,6% vs. 0,8%, współczynnik ryzyka 3,09; $p = 0,02$) [34]. W tej populacji nie potwierdzono klinicznego znaczenia występowania innych, związanych z upośledzeniem funkcji alleli genów kodujących enzymy cytochromu P450, a zwłaszcza CYP2B6, którego wpływ na farmakokinetykę i farmakodynamikę klopidogrelu wykazano w populacji osób zdrowych [34].

Najczęściej występującym dysfunkcyjnym allelem CYP2C19 (95% wszystkich alleli dysfunkcyjnych) jest CYP2C19 681G>A, zwykle oznaczany jako CYP2C19*2 [34, 51]. Ten wariant genetyczny jest uwarunkowany polimorfizmem pojedynczego nukleotydu w eksonie 5 genu kodującego CYP2C19, który powoduje aberrację miejsca łączenia w skróconym i nieczynnym enzymie [53]. Inne, związane z upośledzeniem funkcji allele CYP2C19 (*3, *4, *5, *6) występują stosunkowo rzadko — ich łączna częstość w populacji ogólnej nie przekracza 1% [51].

Wyniki badań opublikowane przez Collet i wsp. [51] potwierdzają wykazany w TRITON-TIMI 38 związek występowania co najmniej 1 allelu CYP2C19*2 (heterozygoty CYP2C19*1/*2 lub homozygoty CYP2C19*2/*2) z gorszym rokowaniem u chorych po zawale serca leczonych klopidogrelem, w porównaniu z nosicielami fizjologicznego homozygotycznego genotypu CYP2C19*1/*1. Nie bez wpływu na ryzyko występowania incydentów sercowo-naczyniowych może być także związek allelu CYP2C19*2 z wykładnikami procesu zapalnego. Wykazano, że u osób z tym wariantem genetycznym stwierdza się podwyższone stężenia interleukiny 6 oraz białka C-reaktywnego oznaczanego wysokoczułą metodą [54].

Ponieważ do przekształcenia klopidogrelu w aktywny metabolit może dochodzić w odmienny sposób, z udziałem różnych enzymów cytochromu P450, dlatego nosiciele allelu CYP2C19*2 cechują się obniżoną, ale nie całkowicie zahamowaną odpowiedzią na ten lek [52]. Zdaniem Hulot i wsp. [53] dysfunkcja CYP2C19 jest odpowiedzialna aż za 90% wszystkich przypadków ograniczonej skuteczności klopidogrelu.

Przedstawiony powyżej aspekt genetyczny nie jest jednak jedynym mechanizmem upośledzonej reakcji na ten lek. U niektórych nosicieli najczęściej występującego genotypu CYP2C19*1/*1 kodującego prawidłowo funkcjonujący enzym występuje zmniejszona odpowiedź farmakodynamiczna na klopidogrel [53]. Analizując możliwe przyczyny tego zjawiska, trzeba uwzględnić wiele czynników, takich jak: wiek, cukrzyca, hipercholesterolemia, palenie tytoniu, niewydolność nerek i niewydolność serca [52, 55]. Jednym z takich czynników może być także indywidualna zmienność wchłaniania tego leku z jelit, na którą wpływa glikoproteina P kodowana przez gen ABCB1 [56]. Wyniki ostatnio opublikowanego badania wykazały, że u pacjentów przyjmujących klopidogrel po ostrym zespole wieńcowym allele TT i CT genu ABCB1 wiązały się z częstszym występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych niż u osób o najczęściej występującym genotypie CC [56].

Oceniając osobniczą zmienność antyagregacyjnego działania klopidogrelu, trzeba uwzględnić także modyfikujący wpływ zmienności dobowej działania tego leku, którą u chorych po zawale leczonych kwasem acetylosalicylowym udało się niedawno wykazać. Warto podkreślić, że różnice dobowe aktywności antyagregacyjnej mogą sięgać nawet 75% [57]. Jednocześnie należy zauważyć, że wiarygodną ocenę skuteczności działania antyagregacyjnego klopidogrelu dodatkowo komplikuje brak metody badawczej, która byłaby powszechnie akceptowana i uznawana za standard diagnostyczny [58].

Na podstawie wyników badań, takich jak CLASSICS (*Clopidogrel Aspirin Stent Intervention Cooperative Study*) [59], CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*) [60] i CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation*) [46], wprowadzono koncepcję podwójnej terapii antyagregacyjnej złożonej z kwasu acetylosalicylowego oraz klopidogrelu. Wykazano, że takie leczenie zmniejsza ryzyko występowania incydentów sercowo-naczyniowych zarówno w obserwacji krótko-, jak i długoterminowej u pacjentów z zawałem serca, z uniesieniem i bez uniesienia odcinka ST poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym w trybie planowym oraz pilnym [46, 59–61].

Obecnie klopidogrel jest jednym z najczęściej stosowanych leków w kardiologii. Dlatego też warto zwrócić uwagę nie tylko na te interakcje lekowe, które mogą ograniczać jego skuteczność działania antyagregacyjnego, ale także na związane z podwyższonym ryzykiem występowania powikłań. Stwierdzono, że metabolity klopidogrelu mogą hamować aktywność izoenzymu 2C9 cytochromu P450 i prowadzić do wzrostu stężenia w osoczu tych niesteroïdowych leków przeciwwzapalnych (NLPZ), które są metabolizowane przez CYP2C9, powodując w ten sposób wzrost ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego. Taki efekt wykazano w przypadku naproksenu, jednak ze względu na brak badań dotyczących potencjalnych interakcji z innymi NLPZ nie wiadomo, czy zwiększone ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego dotyczy wszystkich leków z tej grupy [62].

Prasugrel — „nowy gracz na horyzoncie”

Prasugrel jest tienopirydyną nowej generacji różniącą się od tiklopidyny i klopidogrelu tym, że w bezpośredniej bliskości reaktywnej grupy tiolowej posiada grupę estrową, a atom chloru jest zastąpiony atomem fluoru. Podobnie jak dwa pozostałe preparaty, prasugrel jest prolekiem wymagającym zmetabolizowania w wątrobie, w celu uzyskania aktywnego metabolitu nieodwracalnie blokującego receptor P2Y₁₂ [31, 63]. Jednak w przeciwieństwie do dwuetapowego metabolizmu klopidogrelu jest to proces jednoetapowy. Prasugrel nie ulega przekształceniu w nieaktywny metabolit, ponieważ grupa estru metylowego, występująca w klopidogrelu, jest tu zastąpiona stabilną grupą cyklopropyloketonową [64]. Dlatego też aktywny metabolit prasugrelu powstaje szybciej i w wyższych stężeniach, w porównaniu z metabolitem klopidogrelu, co powoduje szybsze, skuteczniejsze i bardziej jednolite działanie antyagregacyjne [31, 63, 64]. Ponadto nie wykazano wpływu genotypu CYP2C19 na metabolizm prasugrelu [52].

Jernberg i wsp. [65] wykazali, że zahamowanie agregacji płytek o ponad 20% w 4. godzinie od podania dawki nasycającej klopidogrelu (300 mg) osiągnięto u 48% pacjentów, natomiast w takim samym czasie od podania dawki nasycającej prasugrelu (40 mg lub 60 mg) podobny efekt antyagregacyjny uzyskano u 97% osób. W badaniu TRITON-TIMI 38, które objęło 13 608 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych angioplastyką wieńcową, wykazano mniejszą częstość incydentów niedokrwienych, ale jednocześnie stwierdzono częstsze powikłania krwotoczne w grupie leczonych prasugrelem w porównaniu z osobami stosującymi klopidogrel [66].

W grupach leczonych prasugrelem i klopidogrelem częstość występowania zdarzeń wynosiła odpowiednio — zawału serca: 7,4% vs. 9,7%, $p < 0,001$; ponownej pilnej rewaskularyzacji dotyczącej wcześniej leczonego naczynia: 2,5% vs. 3,7%, $p < 0,001$; zakrzepicy w stencie: 1,1% vs. 2,4%, $p < 0,001$; dużych krwawień: 2,4% vs. 1,8%, $p = 0,03$; krwawień zagrażających życiu: 1,4% vs. 0,9%, $p = 0,01$. Korzyści ze stosowania prasugrelu ujawniały się już w 3. dobie terapii i stopniowo zwiększały się do końca okresu obserwacji klinicznej wynoszącego średnio 14,5 miesiąca [67]. Redukcję incydentów niedokrwienych obserwowano zarówno u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, jak i u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST [66, 68]. Terapia prasugrelem w porównaniu z leczeniem klopidogrelem wiązała się ze znamienym zmniejszeniem ryzyka zakrzepicy w stencie wśród pacjentów poddanych angioplastyce ze wszczepieniem stentu uwalniającego lek (0,84% vs. 2,31%, hazard względny 0,36; $p < 0,0001$) oraz w grupie chorych, którym implantowano stenty klasyczne (1,27 vs. 2,41%, hazard względny 0,52; $p = 0,0009$) [69]. Dokładna analiza badanej populacji pozwoliła na identyfikację 3 podgrup pacjentów z podwyższonym ryzykiem występowania krwawień po prasugrelu [66]. Byli to chorzy po przebyłym udarze lub przemijającym incydencie niedokrwienym mózgu, osoby w podeszłym wieku (≥ 75 lat) i pacjenci z niską masą ciała (< 60 kg). Należy także wspomnieć, że w cytowanym badaniu nowe przypadki nowotworów częściej rozpoznawano w grupie leczonej prasugrelem ($n = 61$) niż u pacjentów otrzymujących klopidogrel ($n = 41$). Obserwowana różnica nie była jednak istotna statystycznie (ryzyko względne 1,18; $p = 0,28$). Niemniej po wyłączeniu nowotworów skóry innych niż czerniaki ze względu na ich odmienną historię naturalną ryzyko względne rosło do 1,31, przy p równym 0,09. W populacji leczonej prasugrelem stwierdzono także wyższą śmiertelność z powodu chorób nowotworowych, w porównaniu z osobami stosującymi klopidogrel (33 vs. 21; ryzyko względne 1,57, 95% przedział ufności 0,91–9,71). Należy wyjaśnić, czy powyższe obserwacje są przypadkowe, czy wynikają z wpływu przeciwplatekowego działania prasugrelu na powstawanie przerzutów nowotworowych.

Z praktycznego punktu widzenia niezmiernie ważne jest właściwe dawkowanie tienopirydyn. Tiklopidynę stosuje się 2 razy dziennie w dawce 250 mg. Pozwala to na zahamowanie agregacji płytek po 5 dniach w około 50%, a po 8–11 dniach — w około 60–70%. Próby zastosowania dawki nasycającej

500 mg często wywołują bóle kolkowe i dyskomfort w jamie brzusznej [70].

Efekt antyagregacyjny klopidogrelu pojawia się po około 2 godzinach, osiągając szczyt (zahamowanie agregacji w ok. 40–60%) po średnio 6 godzinach. Przyjmowanie 75 mg klopidogrelu dziennie, bez poprzedzającej dawki nasycającej, pozwala na uzyskanie maksymalnego efektu po 3 dniach [71]. W przeciwieństwie do tiklopidyny, klopidogrel można bezpiecznie stosować w dawkach nasycających, chociaż wielkość dawki nasycającej ciągle budzi wątpliwości. Wyniki badań porównujących skuteczność 3 różnych dawek nasycających (300, 600 i 900 mg) wykazały szybsze i silniejsze zahamowanie agregacji płytek przy zastosowaniu obu wyższych dawek, jednak dawka 900 mg nie powodowała silniejszego zahamowania agregacji płytek po 4 godzinach w porównaniu z dawką 600 mg [16]. Wyniki analiz farmakokinetycznych i farmakodynamicznych wskazują, że brak dodatkowego efektu przeciwpłytkowego przy zwiększeniu dawki nasycającej klopidogrelu powyżej 600 mg wynika z ograniczonych możliwości wchłaniania jelitowego leku [16].

Po zaprzestaniu przyjmowania klopidogrelu jego działanie utrzymuje się zwykle przez około 5 dni, co wiąże się z szybkością produkcji nowych płytek. Fakt ten może stanowić istotne ograniczenie w wypadku konieczności pilnej interwencji chirurgicznej. Z kolei nieodwracalne zablokowanie receptorów P2Y₁₂ przez metabolit klopidogrelu powoduje, że nieprzyjęcie pojedynczej dawki leku ma znikome znaczenie kliniczne [64].

W badaniu TRITON-TIMI 38 prasugrel stosowano w dawce nasycającej 60 mg oraz w dawce podtrzymującej 10 mg jeden raz dziennie [66]. Uwzględniając obserwowany w tym badaniu istotny wzrost częstości poważnych krwawień wśród osób o niskiej masie ciała (< 60 kg), należy rozważyć dostosowanie dawki leku do masy ciała pacjenta.

Aktywne metabolity tienopirydyn są niestabilne i charakteryzują się relatywnie krótkim okresem półtrwania. Po podaniu klopidogrelu w dawce nasycającej 600 mg jego aktywny metabolit po około 6 godzinach jest niewykrywalny w surowicy. W badaniu DISPERSE (*Dose confirmation Study assessing anti-Platelet Effects of AZD6140 vs. clopidogrel in non-ST-segment Elevation myocardial infarction*), w którym monitorowano aktywność antyagregacyjną przy podtrzymującej dawce klopidogrelu, wykazano jej wzrost z około 50% przed przyjęciem leku do około 65% w 4 godziny po jego przyjęciu, po czym następował stopniowy spadek aktywności do wartości wyjściowych [72]. Wydaje się, że zaobserwowana zmienność aktywności antyagregacyjnej

wiąże się z powstawaniem nowych płytek krwi i z ich wniknięciem do krwiobiegu w czasie, gdy we krwi nie ma już aktywnego metabolitu. Przy zastosowaniu prasugrelu wzrost stężenia aktywnego metabolitu jest większy niż w przypadku klopidogrelu, jednak spadek jego stężenia w surowicy jest podobny dla obu leków [73]. W efekcie u pacjentów przyjmujących tienopirydyny płytki z zablokowanymi receptorami P2Y₁₂ mieszają się z płytkami z niezablokowanymi receptorami, co (oprócz innych przyczyn) może także istotnie wpływać na indywidualną zmienność odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Nadzieje na przyszłość

Odmianą grupę antagonistów receptora P2Y₁₂ stanowią cyklopentylo-triazolo-pirymidyny — kangrelor i tikagrelor (AZD6140) — analogi ATP [63, 64, 72]. Są one substancjami aktywnymi, więc działają znacznie szybciej niż tienopirydyny, zwłaszcza kangrelor, który jest podawany dożylnie. Dlatego też mogą się okazać szczególnie przydatne w ostrych stanach chorobowych, wymagających szybkiego zablokowania receptorów płytkowych. Ponadto w odróżnieniu od tienopirydyn są odwracalnymi antagonistami P2Y₁₂, dlatego po zaprzestaniu podawania, ich działanie szybko ustaje i powraca prawidłowa funkcja płytek [1, 31, 64]. O ile tienopirydyny poprzez nieodwracalną zmianę konformacji receptora uniemożliwiają przyłączenie ADP, to analogi ATP nie zmieniają jego struktury i nie blokują przyłączenia ADP. Nie pozwalają natomiast na wysłanie sygnału z receptora, blokując tym samym konsekwencje tego przyłączenia [64].

Dane z badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują na bardzo dobry stosunek efektywności antyagregacyjnej tej grupy leków do ryzyka powikłań krwotocznych w porównaniu z tienopirydynami. Uzyskanie 90-procentowej skuteczności przeciwzakrzepowej wiązało się ze 120-procentowym wydłużeniem czasu krwawienia przy zastosowaniu klopidogrelu, natomiast osiągnięcie tej samej skuteczności z użyciem tikagreloru powodowało wydłużenie czasu krwawienia jedynie o 40% [64].

Ze względu na odwracalne blokowanie receptora P2Y₁₂ przez cyklopentylo-triazolo-pirymidyny działanie antyagregacyjne jest ściśle związane z ich stężeniem w surowicy krwi. W konsekwencji zaprzestanie ich podawania wiąże się ze znacznie szybszym przywróceniem funkcji płytek niż w przypadku tienopirydyn. Ta cecha może być zaletą w przypadku interwencji chirurgicznej. Wówczas okres zaprzestania stosowania leku przed operacją mógłby ulec skróceniu z zalecanych 5 dni w przy-

padku podawania kłopidogrelu do 2 dni przy stosowaniu tikagreloru [64].

Omawiając działanie inhibitorów P2Y₁₂, warto pamiętać, że nie jest to wyłącznie receptor płytkowy. Występuje on także w komórkach mięśni gładkich i uczestniczy między innymi w skurczu mięśniówki gładkiej ściany naczyń, co powoduje kolejne różnice pomiędzy odwracalnymi i nieodwracalnymi inhibitorami P2Y₁₂. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że kłopidogrel nie zapobiega wazokonstrykcji, w przeciwieństwie do tikagreloru [74]. Przyczyną tej różnicy jest prawdopodobnie bardzo krótki okres półtrwania aktywnego metabolitu kłopidogrelu, uniemożliwiający osiągnięcie takiego stężenia w krążeniu systemowym, które wystarczałoby do zablokowania receptorów naczyniowych. Uważa się również, że do połączenia płytkowych receptorów P2Y₁₂ z aktywnym metabolitem kłopidogrelu dochodzi głównie w trakcie przenikania płytek przez wątrobę. Z kolei, aby cyklopentilo-triazolo-pirimidyny wywarły efekt antyagregacyjny, ich stężenie w krążeniu systemowym musi być stale na poziomie terapeutycznym, co pozwala na jednoczesne blokowanie receptorów naczyniowych. Potencjalną korzyścią z tego dodatkowego działania odwracalnych inhibitorów jest zapobieganie obkurczeniu tętnic wieńcowych, do którego dochodzi w przebiegu złożonych procesów towarzyszących pęknięciu blaszki miażdżycowej [64, 74].

Ze względu na różnice działania odwracalnych i nieodwracalnych antagonistów P2Y₁₂ można przypuszczać, że o ile badane leki spełnią pokładane w nich oczekiwania, to szczególnie w ostrych stanach klinicznych rozpoczęcie leczenia przy użyciu cyklopentilo-triazolo-pirimidyny oraz kontynuacja z zastosowaniem nowoczesnej tienopirydyny może się okazać optymalną metodą postępowania [1].

Skuteczność oraz bezpieczeństwo kangreloru i tikagreloru ocenia się w aktualnie trwających badaniach klinicznych III fazy — CHAMPION-PLATFORM (*A Clinical Trial Comparing Treatment with Cangrelor in combination with usual care to Usual Care, in Subjects Who Require Percutaneous Coronary Intervention*), CHAMPION-PCI (*A Clinical Trial Comparing Cangrelor to Clopidogrel in Subjects who Require Percutaneous Coronary Intervention*) i PLATO (*PLATElet inhibition and patient Outcomes*).

Uwagi końcowe

Uważny czytelnik niniejszej pracy może odnieść fałszywe wrażenie, że autorzy podkreślają słabe strony kłopidogrelu, przedstawiając go na tle nowszych leków. Długi czas stosowania kłopidogre-

lu pozwolił na zgromadzenie nieporównywalnie większej wiedzy na temat wad i zalet tego leku w porównaniu z substancjami, które dopiero zarejestrowano lub pozostają jeszcze w fazie projektów badawczych. Pewne ograniczenia dotyczące kłopidogrelu stały się powodem poszukiwania nowych rozwiązań i mimo że wyniki badań są obiecujące, należy je traktować wyłącznie jako nadzieje na przyszłość, które — jak wiadomo — nie zawsze są pozytywnie weryfikowane.

Piśmiennictwo

1. Kubica J., Koziński M., Grzešek G. Mechanizmy działania leków przeciwplatek. *Folia Cardiologica Excerpta* 2009; 4: 10–17.
2. Cattaneo M. Platelet P2 receptors: old and new targets for anti-thrombotic drugs. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2007; 5: 45–55.
3. 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.
4. Tolhurst G., Vial C., Leon C. i wsp. 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.
5. Oury C., Toth-Zsomboki E., Thys C. i wsp. The ATP-gated P2X1 ion channel acts as a positive regulator of platelet responses to collagen. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 1264–1271.
6. Savi P., Zacharyus J.L., Delesque-Touchard N. i wsp. The active metabolite of clopidogrel disrupts P2Y12 receptor oligomers and partitions them out of lipid rafts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103: 11069–11074.
7. Leon C., Vial C., Gachet C. i wsp. The P2Y1 receptor is normal in a patient presenting a severe deficiency of ADP-induced platelet aggregation. *Thromb. Haemost.* 1999; 81: 775–781.
8. Hechler B., Leon C., Vial C. i wsp. The P2Y1 receptor is necessary for adenosine 5'-diphosphate-induced platelet aggregation. *Blood* 1998; 92: 152–159.
9. Jin J., Daniel J.L., Kunapuli S.P. Molecular basis for ADP-induced platelet activation: II. The P2Y1 receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and shape change in platelets. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 2030–2034.
10. Kunapuli S.P., Dorsam R.T., Kim S., Quinton T.M. Platelet purinergic receptors. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2003; 3: 175–180.
11. Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 222–232.
12. Dorsam R.T., Kunapuli S.P. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 340–345.
13. Leon C., Ravanat C., Freund M., Cazenave J.P., Gachet C. Differential involvement of the P2Y1 and P2Y12 receptors in platelet procoagulant activity. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 1941–1947.
14. Leon C., Freund M., Ravanat C. i wsp. Key role of the P2Y(1) receptor in tissue factor-induced thrombindependent acute thromboembolism: studies in P2Y(1)-knockout mice and mice treated with P2Y(1) antagonist. *Circulation* 2001; 103: 718–723.
15. Leon C., Alex M., Klocke A. i wsp. Platelet ADP receptors contribute to the initiation of intravascular coagulation. *Blood* 2004; 103: 594–600.

16. von Beckerath N., Taubert D., Pogatsa-Murray G. i wsp. 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.
17. 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.
18. Meadows T.A., Bhatt D.L. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ. Res.* 2007; 100: 1261–1275.
19. Hass W.K., Easton J.D., Adams H.P. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 501–507.
20. Janzon L., Bergqvist D., Boberg J. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish ticlopidine multicenter study. *J. Intern. Med.* 1990; 227: 301–308.
21. Carlson J., Maesner J. Fatal neutropenia and thrombocytopenia associated with ticlopidine. *Ann. Pharmacother.* 1994; 28: 1236–1238.
22. Xiao Z., Theroux P. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide-induced platelet activation in patients with an acute coronary syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1982–1988.
23. Quinn M.J., Bhatt D.L., Zidar F. i wsp. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 679–684.
24. Vivekananthan D., Bhatt D.L., Chew D.P. i wsp. Effect of clopidogrel pretreatment on periprocedural rise in C-reactive protein after percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 358–360.
25. Savi P., Pereillo J., Uzabiaga M. i wsp. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 891–896.
26. Pereillo J.M., Maftouh M., Andrieu A. i wsp. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug Metab. Dispos.* 2002; 30: 1288–1295.
27. Sugidachi A., Asai F., Yoneda K. i wsp. Antiplatelet action of R-99224, an active metabolite of a novel thienopyridine-type Gi-linked P₂ T antagonist, CS-747. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 132: 47–54.
28. Siller-Matula J.M., Spiel A.O., Lang I.M. i wsp. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am. Heart J.* 2009; 157: 148 (e1–e5).
29. Kaushansky K. Thrombopoietin. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 746–754.
30. Barsky A.A., Arora R.R. Clopidogrel resistance: myth or reality? *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2006; 11: 47–53.
31. Husted S. New developments in oral antiplatelet therapy. *Eur. Heart J.* 2007; 9 (supl.): D20–D27.
32. Muller I., Besta F., Schulz C. i wsp. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb. Haemost.* 2003; 89: 783–787.
33. Serebruany V.L., Steinhilb S.R., Berger P.B. i wsp. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 246–251.
34. 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.
35. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. i wsp. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171–3175.
36. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 1980–1987.
37. Wallentin L., Varenhorst C., James S. i wsp. Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂ receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin treated patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 21–30.
38. Gilard M., Arnaud B., Cornily J.C. i wsp. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 256–260.
39. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlström M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab. Dispos.* 2004; 32: 821–827.
40. Small D.S., Farid N.A., Payne C.D. i wsp. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J. Clin. Pharmacol.* 2008; 48: 475–484.
41. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T. i wsp. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: DOI:10.1503/cmaj.082001.
42. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L. i wsp. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937–944.
43. Bassand J.P. Drug interactions in the setting of acute coronary syndromes and dual anti-platelet therapy. *Eur. Heart J.* 2006; 8 (supl.): G35–G37.
44. Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. i wsp. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32–37.
45. Neubauer H., Günesdogan B., Hanefeld C., Spiecker M., Mügge A. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function: a flow cytometry study. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1744–1749.
46. Steinhilb S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd i wsp. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.
47. Wienbergen H., Gitt A.K., Schiele R. i wsp. Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin versus other statin therapies. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 285–288.
48. Lim M.J., Spencer F.A., Gore J.M. i wsp. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1063–1069.
49. Desager J.P. Clinical pharmacokinetics of ticlopidine. *Clin. Pharmacokinet.* 1994; 26: 347–355.
50. Desta Z., Zhao X., Shin J.G., Flockhart D.A. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41: 913–958.

51. Collet J.P., Hulot J.S., Pena A. i wsp. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309–317.
52. Storey R.F. Clopidogrel in acute coronary syndrome: to genotype or not? *Lancet* 2009; 373: 276–278.
53. 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.
54. Bertrand-Thiébaud C., Berrahmoune H., Thompson A. i wsp. Genetic polymorphism of CYP2C19 gene in the Stanislas cohort. A link with inflammation. *Ann. Hum. Genet.* 2008; 72: 178–183.
55. 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.
56. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. i wsp. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 363–375.
57. Kozłowski 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.
58. Kuliczowski W., Witkowski A., Poloński 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.
59. 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.
60. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. i wsp. 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.
61. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. i wsp. 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.
62. van Hecken A., Depré M., Wynants K. i wsp. Effect of clopidogrel on naproxen-induced gastrointestinal blood loss in healthy volunteers. *Drug Metabol. Drug Interact.* 1998; 14: 193–205.
63. Michelson A.D. P2Y₁₂ antagonism. Promises and challenges. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: s33–s38.
64. van Giezen J.J.J. Optimizing platelet inhibition. *Eur. Heart J.* 2008; 10 (supl.): D23–D29.
65. 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.
66. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2001–2015.
67. 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.
68. Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E. i wsp. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723–731.
69. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1353–1363.
70. Lubbe D.F., Berger P.B. The thienopyridines. *J. Interv. Cardiol.* 2002; 15: 85–93.
71. Quinn M.J., Fitzgerald D.J. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999; 100: 1667–1672.
72. Husted S., Emanuelsson H., Heptinstall S. i wsp. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J.* 2006; 27: 1038–1047.
73. Payne C.D., Li Y.G., Small D.S. i wsp. Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007; 50: 555–562.
74. Höglberg C., Svensson H., Gustafsson R., Eyjolfsson A., Erlinge D. The reversible oral P2Y₁₂ antagonist AZD6140 inhibits ADP-induced contractions in murine and human vasculature. *Int. J. Cardiol.* 2009 [w druku].