

PARAGH GYÖRGY DR., MÁRK LÁSZLÓ DR.¹

DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

¹Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórház, II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula

A CLOPIDOGREL ÉS ATORVASTATIN EGYÜTTES ALKALMAZÁSA SORÁN FELVETŐDŐ GYÓGYSZER-INTERAKCIÓRÓL

A SZERZŐK ÁTTEKINTÉST ADNAK A STATINOK ÉS A CLOPIDOGREL METABOLIZMUSÁRÓL. BEMUTATJÁK A KÉT SZER EGYÜTTES ALKALMAZÁSÁRÓL MEGJELENT LEGFONTOSABB TANULMÁNYOK EREDMÉNYEIT. FELHÍVJÁK A FIGYELMET ARRÁ, HOGY A CYP3A4-EN METABOLIZÁLÓDÓ GYÓGYSZEREK EGYÜTTES ALKALMAZÁSÁKOR KÜLÖNÖSEN KÖRÜLTEKINTŐEN KELL ELJÁRNI ANNAK ÉRDEKÉBEN, HOGY A NEM KÍVÁNT GYÓGYSZER-INTERAKCIÓKAT ÉS MELLÉKHATÁSOKAT ELKERÜLJÜK.

KULCSSZAVAK: KOLESZTERIN, STATINOK, TROMBOCITA-AGGREGÁCIÓ GÁTLÓK, CYP3A4

⁸DRUG INTERACTIONS WITH COMBINED APPLICATION OF CLOPIDOGREL AND ATORVASTATIN. THE AUTHORS REVIEW THE METABOLISM OF STATIN AND CLOPIDOGREL. THEY PRESENT THE MOST SIGNIFICANT RESULTS OF STUDIES ON THE COMBINED APPLICATION OF THE TWO DRUGS. IT IS EMPHASIZED THAT CO-ADMINISTRATION OF DRUGS WHICH ARE METABOLIZED THROUGH CYP 3A4.

KEYWORDS: CHOLESTEROL, STATINS, ANTIPLATELET DRUGS, CYP 3A4

A nemzetközi statisztikák szerint a nem kívánt gyógyszer-mellékhatások a kezelések mintegy 6-7%-ában fordulnak elő és a halálos esetek gyakorisága is 0,4%-ra tehető. Ugyancsak jól ismert az, hogy az egy időben alkalmazott gyógyszerek számának növelésével a mellékhatások kockázata fokozódik. A statinokkal kapcsolatos gyógyszer-mellékhatásra a „cerivastatin botrány” hívta fel a figyelmet, mert a cerivastatin nagy dózisban és fibrátokkal történő kombinációban való alkalmazása jelentős mértékben fokozta a myopathia és a rhabdomyolysis gyakoriságát. A gyógyszer-kölcsönhatásban és a gyógyszer-metabolizmusban interindividuális eltérések figyelhetők meg, amelyek a különböző farmakokinetikai részfolyamatok, a gyógyszer megoszlása, a gyógyszerek fehérjéhez való kötődése és biotransz-

formációja, valamint a kiürülés különbözőségével magyarázhatók. A gyógyszer-metabolizáló képesség elsősorban genetikailag meghatározott, de bizonyos endogén tényezők, életkor, nem, testsúly, hormonális háttér, a metabolizációban szerepet játszó szerek funkciója is jelentős mértékben befolyásolhatják. Mivel egy adott egyén genetikai háttere a gyógyszeres kezelés elkezdésekor általában nem ismert, minden új gyógyszer indításkor szükséges az óvatosság és a kezdeti szoros ellenőrzés. Különösen érvényes ez új kombinációk elkezdésekor. Ugyanakkor a gyógyszer-metabolizáló képességet exogén okok is befolyásolhatják, így egyéb gyógyszerek, étrend. A gyógyszer-metabolizmus leggyakoribb formája az oxidáció. Az oxidatív átalakításért elsősorban a mikroszomális oxigenázok felelősek. A folyamatban

központi szerepet játszik a citokróm-P450-enzimrendszer. A CYP-enzim családnak közel 100 izoenzim tagja ismert. Ezek az enzimek oxigént juttatnak át a lipofil karakterű anyagokba, ezáltal növelik azok hidrophil karakterét, így elősegítve a vesén történő kiürülést.

A CYP-enzimek a legnagyobb mennyiségben a májban és vékonybélben vannak jelen, de kimutatható aktivitásuk a tüdőben, vesében és az agyban is. Az emberben a 32 CYP-enzim közül a CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 és a CYP1A2-izoformok játszanak jelentős szerepet az exogén anyagok biotranszformációjában (1). A citokróm-P450 a májban, a NADPH felhasználásával a különböző vegyületek hidroxilezését végzi. A citokróm-P450 által katalizált folyamat hét lépésből áll.

- A szubsztrát kötődése az enzim ferri formájához.
 - A ferrózus forma redukciója a NADPH-citokróm-P450-reduktáz által.
 - A molekuláris oxigén kötődése.
 - A második elektronnak a citokróm-P450-ről és/vagy a citokróm-b5-ről történő eltávolítása.
 - A dioxigén-kötés megbontása, vízfelszabadulás és aktív oxidáló speciessék felszabadulása.
 - A szubsztrát oxigenációja.
 - A képződött termék felszabadulása.
- A sematikus reakció az alábbi egyenlettel szemléltethető:
- $$\text{RH} + \text{O}_2 + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{ROH} + \text{H}_2\text{O} + \text{NADP}^+$$

Míndez lehetővé teszi glükuronsav vagy szulfát kapcsolódását a különböző vegyületekhez, így megvalósul a méregtelenítő funkció, lehetővé válik az epébe történő kiválasztódás. A folyamat fontos szerepet játszik a koleszterinszintézisben is. A koleszterin hidroxilezése a szteroid hormonok képződésében fontos (2, 3), másrészt a májsejtekben a 7alfa-hidroxilálás az epesav képződésének egyik kulcslépése (4). Mivel a szervezet a fölös koleszterintartalmától az epesavak bélcsatornába történő juttatásával szabadul meg, ennek a lépésnek is jelentős a szerepe a lipid homeosztázisában.

A STATINOK METABOLIZMUSA

Jól ismert az, hogy a leghatékonyabb koleszterincsökkentő szerek, a statinok metabolizmusában is jelentős szerepet játszik a citokróm-P450. A lovastatint, simvastatint és pravastatint az *Aspergillus terreus*ből állítják elő és ezért természetes statinoknak is nevezik őket. A simvastatin és a pravastatin szemisztikus folyamat eredményeként éri el a végleges formáját (5, 6, 7). A fluvastatin, az atorvastatin és a cerivastatin szintetikusan előállított vegyületek, ezért ezeket a statinokat mesterséges statinoknak nevezik. A simvastatin és a lovastatin prodrug, míg a többi statin aktív hatóanyagot tartalmaz. A pravastatin a leghidrofílebb statin. A cerivastatin és a fluvastatin teljes mértékben, a pravastatin és a lovastatin kis mértékben szívódik fel a tápcsatornából. 10 mg atorvastatinnal közel azonos hatást vált ki 20 mg simvastatin, 40 mg lovastatin, 80 mg fluvastatin és

0,4 mg cerivastatin. Ezek a dózisos 22%-os összcholesterin és 27%-os LDL-koleszterin csökkentő hatást eredményeznek (8). A dózis további duplázása a koleszterin további 5%-os és az LDL-koleszterin 7%-os csökkenését eredményezi (8). A statinok közül a simvastatin, a lovastatin, az atorvastatin és a cerivastatin elsősorban a CYP3A4-en keresztül metabolizálódik, míg a fluvastatin és a pravastatin kötése a CYP3A4-hez kicsi. A CYP 3A4-izoenzim 30%-a a májban, 70%-a a vékonybél nyálkahártyájában helyezkedik el (9). A fluvastatin 2C9-hez való kötődése kifejezett, metabolizmusában a CYP3A4, CYP2C8, és a CYP2D6-izofomok kisebb mértékben játszanak szerepet (10, 11). A gyógyszer-kölcsönhatást jelentősen befolyásolja az, hogy a gyógyszer milyen mértékben kötődik a CYP-fehérjékhez. A fluvastatin a CYP2C9-hez nagy affinitással, míg a CYP3A4-hez kis affinitással kötődik (12). Ebből az következik, hogy a CYP3A4-hez nagyobb affinitással kötődő vegyület leszorítja a kötőhelyről a kisebb aktivitással kötődőt, ezzel késlelteti annak metabolizmusát. A 3A4-en keresztül metabolizálódó lovastatin és a 3A4-et erősen gátló gombaellenes szer az itrakonazol együttes alkalmazása a lovastatin koncentrációját 13-szorosára emelte, és ez nem kívánt mellékhatások kialakulását is elősegítette. Hasonló eltéréseket találtak a ciklosporin és az erythromycin lovastatinnal történő együttes alkalmazása esetén is (13).

A TROMBOCITA-AGGREGÁCIÓ GÁTLÓK ÉS A STATIN EGYÜTTES ALKALMAZÁSA

Az utóbbi évek vizsgálataira hívják fel a figyelmet, hogy a definitív koszorúér-betegségben szenvedő betegek-nél alkalmazott lipidcsökkentő kezelés mellett a kardiovaszkuláris halálozás és az összhála-lozás csökkentése érdekében tartósn kell alkalmazni a trombocita-aggregációt gátló szereket is (14, 15). A trombocitáknak jelentős szerepe van az akut koronária szindróma kialakulásában (16, 17). Instabil anginás betegeknél a károsodott trombocitafunkció és a plakk ruptúra az akut kardiovaszkuláris eseményt eredményező trombotikus folyamat elemei (18, 19). Az akut koronária-

eseményekben egyre kiterjedtebben alkalmazott stentbeültetés jelentős mértékben csökkentette a kardiovaszkuláris halálozást és az újabb kardiovaszkuláris események kialakulását. A stent beültetését követően is szükséges a trombocita-aggregáció gátló kezelés a retrombózis megakadályozása érdekében (20, 21). Ilyen trombocita-aggregáció gátló hatással rendelkezik a clopidogrel thienopyridin, amely a trombociták ADP-receptorát blokkolja.

A CLOPIDOGREL METABOLIZMUSA

A clopidogrel thiolmetabolitja irreverzibilisen kötődik az ADP-receptorhoz, és ily módon képes gátolni a trombocitafunkciót. A clopidogrel egy metilészter, amely eszterázok hatására hidroxilálódik karboxil-acid formára. A keringésben 85%-ban ebben a formában van jelen. A májon keresztül metabolizálódik. A képződő karboxil-acid metabolitjának nincs trombocita gátló hatása. Az aktív thiolmetabolit oxidálódik 2-oxo-clopidogrellé, majd hidrolizálódik. Ebben a folyamatban a máj mikroszómában található citokróm-P450 vesz részt. A clopidogrel metabolikus aktivációjára vonatkozóan egymásnak ellentmondó in vitro és állatkísérletes adatok jelentek meg, amelyek azt mutatják, hogy a folyamatban a CYP1A-alcsalád a CYP2B6-izoenzim és a CYP3A-izoenzimnek is szerepe lehet (22). A klinikai gyakorlatban jelenleg alkalmazott gyógyszerek mintegy fele a citokróm-P450 3A4-izoenzim szubsztrátja (23). *Clarke* és *Waskell* in vitro körülmények között azonos moláris koncentrációban jelenlévő clopidogrel és atorvastatin esetén vizsgálva a CYP3A4 és 3A5 aktivitását a clopidogrel aktiváció csökkenését tapasztalta (22). Ebből azt a következtetést vonták le, hogy a cerivastatin, a lovastatin és a simvastatin, mivel fiziológiásan is hasonló koncentrációban vannak jelen, illetve hasonló affinitással kötődnek a CYP3A4-izoenzimhez, szintén gátolnák a clopidogrel aktivációját. A CYP2C9-en keresztül metabolizálódó fluvastatin (24) és a clopidogrel között érdekes módon szintén észleltek kölcsönhatást. A clopidogrel karboxilsav metabolitja gátolja a CYP2C9-et, és ily módon a fluvastatin plazmakoncentrációját növelheti (25). A MIRACL-tanulmány arra hívta

fel a figyelmet, hogy az instabil angina és non-Q-miokardiális infarktusban alkalmazott nagy dózisú atorvastatin kezelés jelentős mértékben javította a betegek klinikai végpontjait. Más tanulmányok adatai alapján az NCEP ATP-III ajánlás és az új európai irányelvek is újabb célértékeket fogalmaztak meg, melyek elérése érdekében nagyobb dózisban és kiterjedtebben kell alkalmazni a lipidcsökkentőket (26, 27). Ezen LDL-koleszterin célértékeket elsősorban a statinokkal, időnként azoknak is magasabb adagjaival lehet biztosítani.

A statinok a clopidogrel-hoz hasonlóan a citokróm-P450-en keresztül metabolizálódnak, ezért önként adódik az a kérdés, hogy az együttes alkalmazás nem csökkent-e a két szer hatékonyságát, nem okoz-e nem kívánt mellékhatást? Clark és Waskell genetikusan előállított humán mikroszómákon azt demonstrálta, hogy a clopidogrel a humán CYP3A4-en keresztül metabolizálódik és az atorvastatin gátolja a metabolizmusát (28). Lau és mtsai. vizsgálatai szerint az atorvastatin clopidogrellel történő együttes alkalmazás csökkentette a clopidogrel trombotic aggregáció gátló hatását (29). A statinterápia hatását figyelték a clopidogrel trombotic aggregációjára. 44 koronária stentbeültetés előtt álló beteget vontak be a vizsgálatba, 19 beteg atorvastatin, 9 pedig pravastatin kezelésben részesült, 16 beteg kontrollként szerepelt, statinkezelést nem kapott. A trombotic aggregációt a clopidogrel adása előtt és azt követően 24 órával mérték. A kontroll és az atorvastatinnal kezelt csoportban 13-13 betegnél a stentbeültetést követően 6-8 nappal is vizsgálták a trombotic aggregációt. Életkorban, nemben az ateroszklerózis rizikófaktorai között nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Azt találták, hogy az atorvastatin a clopidogrel trombotic-gátló hatását dóziszfüggően blokkolta. Ezt a gátlóhatást az atorvastatin lipofil lakton-metabolitjának tulajdonították, amely kifejezetten kötődik a CYP3A4-hez (30). A vizsgálatba bevont betegek több, a CYP3A4 úton metabolizálódó egyéb gyógyszert is kaptak egyidejűleg. Ilyen volt például a diltiazem, dexametazon, fenofibrát. Ezen kívül nem vizsgálták a táplálék CYP3A4-et módosító hatását. A korábbi vizsgálatokból jól ismert, hogy a grapefruit

juce dihidroxi-bergamotin (DHB) tartalma gátolja a CYP3A4-et (31). Ezek is hozzájárulhattak az általuk tapasztalt statin-clopidogrel interakciókhoz. Ezen kívül a vizsgálatba bevont kis esetszám – 44 beteg –, azok nem megfelelő kiválasztása, kontroll hiánya, a tromboticafunkció mérésének nem megfelelő módja és a tanulmány nem randomizált volta szükségessé tette megfelelő módszerekkel és körülmények között megvizsgálni ezt a problémát.

Ezt szolgálta a PRONTO (Plavix Reduction of New Thrombus Occurrence) tanulmány, amelyben 100 beteget vizsgáltak. A betegek intrakoronáriás stentbeültetésben részesültek. A beültetést megelőzően 3 és 24 órával 300 mg clopidogrelt kaptak. Mindegyik beteg legalább 1 héttel a beavatkozás előtt aspirinkezelést, a beavatkozás idején heparint kapott. A tromboticafunkciót vizsgálták a beavatkozás előtt 2 nappal és 5 nappal beavatkozás után. A trombotic aggregációt Chronolog Lumi-Aggregometerrel, a trombotic felületi receptorát flow citometriával és monoklonális antitestek segítségével vizsgálták, valamint az adhéziós molekulák számát figyelték. A 100 betegből 25 beteg statinkezelésben részesült. 9 beteg (36%) atorvastatin, 6-an (24%) fluvastatin, 4-en (16%) pravastatin, 3-an (12%) cerivastatin, 2-en (8%) lovastatin, 1 beteg pedig (4%) simvastatin kapott. 75 beteg nem részesült statinkezelésben. A statinnal kezelt csoport átlagéletkora magasabb volt. A clopidogrellel kezelt trombotic gátlás mértéke mindkét csoportban azonos volt. 5 nappal a beavatkozás után 35-40%-os aggregáció-gátlást, több mint 50%-os GP IIb/IIIa expresszió-csökkenést és 40-45%-os PECAM (platelet endothelial cell adhesion molecule) csökkenést észleltek a kiindulási értékhez képest. Ez a tanulmány, bár a két szert együtt csak relatíve kevés beteg kapta, arra hívja fel a figyelmet, hogy a statin és clopidogrel együttes alkalmazása nem veszélyezteti a clopidogrel tromboticafunkciót gátló hatását (32, 33).

Hasonló eredményekről számoltak be a Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) és a Clopidogrel Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) tanulmányban, amelyben a subgroup-analízis alapján azt találták, hogy a

statin és a clopidogrel együttes alkalmazása nem okozott nem kívánt gyógyszer-interakciót. A korábbi vizsgálatok során számos klinikai tanulmány bizonyította a HMG-CoA-reduktáz inhibitorok és a trombotic aggregáció gátló készítmények jótékony hatását koronáriabetegségekben szenvedőknél (34-39). Ezekre a bizonyítékokra alapozva emelik ki a szakmai ajánlások, hogy a két gyógyszer-csoport együttes adása a betegek számára még nagyobb haszonnal járhat (40).

2001 novemberéig 44 befejezett vizsgálatban 9416 beteget kezeltek atorvastatinnal. Ezen vizsgálatokban clopidogrelt is szedő betegeknek sem myopathia, sem trombotic nem fordult elő (41). A CLASSICS-vizsgálatban 1020 beteg közül 680 clopidogrelt és koleszterincsökkentőt is kapott, ez a betegek 55%-át tette ki (42). A CURE-vizsgálatban 12.562 beteg közül 6259 beteg clopidogrelt kapott, és ebből 1586 beteg egyidejűleg lipidcsökkentő kezelésben is részesült. Nem észleltek a koleszterincsökkentő és clopidogrel között kedvezőtlen interakciót (43).

A CREDO-vizsgálatban a 2116 beteg közül 1175 beteg kapott statinterápiát (44) és a közelmúltban közzétett post hoc analízis eredményei szerint nem volt különbség a 3A4-en vagy nem a 3A4-en lebomló statint kapó betegek eredményei között (45).

A mindennapi gyakorlat eredményeit feldolgozó, nagy betegszámon alapuló MITRA PLUS-vizsgálat szerint a clopidogrelt szedő betegek között nem volt különbség az atorvastatin vagy más statint szedőknél észlelt jótékony hatás között (46). Az atorvastatin és clopidogrel együttes alkalmazása során észlelt trombotic aggregáció gátló hatás csökkenésének igazolását segíti elő az INTERACTION-tanulmány is (47), amelyben 75 koronária stentbeültetésre kerülő beteget vizsgáltak clopidogrellel és statinnal. A stentbeültetésre váró betegek 30 nappal a beavatkozás előtt randomizált módon atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin és fluvastatin kaptak: 25 beteg atorvastatin, 10 beteg simvastatin, 8 beteg pravastatin, 5 beteg lovastatin, 2 beteg fluvastatin kezelésben részesült. A betegek napi 325 mg aspirint kaptak a beavatkozás előtt legalább 1 héttel kezdődően

és 300 mg clopidogrelt közvetlenül a beavatkozás előtt. Vizsgálták a trombocitaparamétereket a clopidogrel adása előtt 4-24 órával. A vizsgált paraméterek között az ADP-indukált aggregometria PF-100 és Ultegra rapid analizátor, valamint teljes vér flow citometriás sejtfelszíni markeranalízis is szerepelt.

Nem tapasztaltak különbséget a trombocitafunkcióban a statint szedők és a statint nem szedők között. Érdekes módon a PAR-1-receptor esetében észleltek különbséget, a statint szedő csoportban már kiinduláskor is alacsonyabb expressziót észleltek, ami arra utal, hogy a statinok nemhogy rontanak a trombocita-gátlók hatását, hanem a PAR-1-receptor gátlásán keresztül fokozhatják azt, és ezzel is hoz-

zájárulhatnak a statin és a clopidogrel együttes alkalmazása során észlelt kedvező klinikai eredményekhez. Az előbb felsorolt tanulmányok azt támasztják alá, hogy a statinok biotranszformációjában jelentős szerepet bíró mikroszomális CYP-enzimek és a clopidogrel közötti interakció a trombocitafunkcióra gyakorolt hatás szempontjából elhanyagolható. Mégis, Lau eredményei (29) arra kell, hogy ösztönözzenek bennünket, hogy a statinok alkalmazásakor egyéb gyógyszer-interakciós hatásokra is fokozottan figyeljünk, ugyanakkor arra is rávilágítanak, hogy a statinoknál a CYP3A4-hez erősebben kötődő gyógyszerek, mint pl. az intrakonazol, a ciklosporin, a proteáz-gátlók, a makrolid antibiotikumok, a dihidropi-

ridin kalciumantagonisták kedvezőtlenül befolyásolhatják a clopidogrel trombocita-aggregáció gátló hatását (48-55). Akut koronária szindróma esetén mind a statin alkalmazásának, mind a trombocita-aggregáció gátlásának nagy szerepe van a beteg túlélésének javításában. Ezért nagy jelentősége van annak, hogy ez a két nagyon fontos terápiás összetevő ne csökkentse egymás hatását. Sok beteg érintő, az orvosokat érthetően nagyon foglalkoztató problémáról van szó. Hangsúlyozva azt a tényt, hogy a CYP3A4-en lebomló sok gyógyszer lehetséges interakciójára figyelniük kell, összefoglalva azt mondhatjuk el, hogy az atorvastatin és a clopidogrel együttes adásának felmerült káros hatása nem igazolódott.

IRODALOM

- Tucker GT. Advances in understanding drug metabolism and its contribution to variability in patient response. *The Drug Monitoring* 2000; 22: 110-113.
- Hall PF. Cytochrome P-450 and the regulation of steroid synthesis. *Steroids* 1986; 48: 131-196.
- Waxman DJ. Interactions of hepatic cytochrome P-450 with steroid hormones: regioselectivity and stereospecificity of steroid metabolism and hormonal regulation of rat P-450 enzyme expression. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 71-84.
- Ogishima T, Deguchi S, Okuda K. Purification and characterization of cholesterol 7 α -hydroxylase from rat liver microsomes. *J Biol Chem* 1987; 262: 7646-7650.
- Alberts AW, Chen J, Kuron G, et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxyl-methylglutaryl-coenzyme A reductase and cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 3957-3961.
- Hoffman WF, Alberts AW, Anderson PS, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. 4. Side chain ester derivatives of mevinolin. *J Med Chem* 1986; 29: 849-852.
- Blum CB. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Am J Cardiol* 1994; 73: D3-11.
- Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997; 80: 106-107.
- Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 1-17.
- Fischer V, Johanson L, Heitz F, et al. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor fluvastatin: effect on human cytochrome P-450 and implications for metabolic drug interactions. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 410-416.
- Trancon C, Leemann T, Vogt N, Dayer P. In vivo inhibition profile of cytochrome P450 2B (CYP2C9) by fluvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 412-417.
- Trancon C, Leemann T, Dayer P. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolizing cytochrome P450 isozymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 209-215.
- Neuvonen PJ, Jalava KM. Itaconazole drastically increases plasma concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 54-61.
- Roberts WC. The underused miracle drugs: the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease. *Am J Cardiol* 1996; 78: 377-378.
- Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 430-436.
- Harrington RA. Overview of clinical trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999; 138 (4 Pt2): 276-286.
- Cohen M. Treatment of unstable angina: the role of platelet inhibitors and anticoagulants. *J Invasive Cardiol* 1999; 3: 147-159.
- Golino P, Ragni M, Grillo P, et al. Emerging antithrombotic treatments for acute coronary syndromes. *Cardiologia* 1999; 44: 969-980.
- Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000; 247: 349-358.
- Mak KH, Belli G, Ellis SG, Moliterno DJ. Subacute stent thrombosis: evolving issues and current concepts. *J Am Coll Cardiol* 1999; 27: 494-503.
- Eeckhout E, Kappenberger L, Goy JJ. Stents for intracoronary placement: status and future direction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 757-765.
- Clarke T, Waskell L. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 53-59.
- Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 210-258.
- Igel M, Sudhop T, vonBergmann K. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins). *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 357-364.
- Plavix alkalmazási előirat. www.pharmindex.hu
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 19: 2486-2497.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
- Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 53-59.
- Lau WC, Waskell LA, Watkins PB. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32-7.
- Jacobsen W, Kuhn B, Soldner A, et al. Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1369-1378.
- Pan HY, DeVault AR, Brescia D, et al. Effect of food on pravastatin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31: 291-294.
- Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, et al. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001; 159: 239-241.
- Serebruany VL, Malinin AI, Steinhilb SR, et al. Sinai Hospital Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Statins in General and Atorvastatin in Particular Do Not Affect Platelet Inhibition with Clopidogrel During Coronary Stenting. American College of Cardiology 2003 Annual Scientific Session, Chicago. Poster Session 1181. www.acc.org/2003an_meeting/home/home.htm