

BODOR MIKLÓS DR., NAGY ENDRE DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

A CITOKRÓMRENDSZER SZEREPE A KARDIOVASZKULÁRIS GYÓGY- SZEREK METABOLIZMUSÁBAN

A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI BETEGSÉGEK A FEJLETT NYUGATI ORSZÁGOKBAN A VEZETŐ HALÁLOKOT ADJÁK. A KORÁBBI NAGY TANULMÁNYOK AZT IGAZOLTÁK, HOGY A TROMBOCITAAGGREGÁCIÓ-GÁTLÓ, ACE-GÁTLÓ VAGY ANGIOTENZIN-2-RECEPTOR-BLOKKOLÓ, BÉTARECEPTOR-BLOKKOLÓ ÉS STATINKEZELÉS JELENTŐS MÉRTÉKBEN KÉPESEK CSÖKKENTENI A KARDIOVASZKULÁRIS HALÁLOZÁST. SOKSZOR EZEKET A GYÓGYSZEREKET EGYÜTTESEN KELL ALKALMAZNI A KEDVEZŐBB TERÁPIÁS CÉL ELÉRÉSE ÉRDEKÉBEN. A SZERZŐK A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK MEGELŐZÉSÉNEK GYÓGYSZERES LEHETŐSÉGEIRŐL, A CITOKRÓM-P450-ENZIMRENDSZER MŰKÖDÉSÉRŐL ADNAK ÁTTEKINTÉST. FELHÍVJÁK A FIGYELMET A CYP450 ALEGYSÉGEKEN METABOLIZÁLÓDÓ GYÓGYSZEREK EGYÜTTES ALKALMAZÁSÁKOR LÉTREJÖVŐ LEHETSÉGES GYÓGYSZER-INTERAKCIÓKRA ÉS VESZÉLYEKRE, VALAMINT ÁTTEKINTIK EZEK ELKERÜLÉSÉNEK MÓDOZATAIT.

KULCSSZAVAK: CITOKRÓM-P450, POLYPILL, STATIN, GYÓGYSZERINTERAKCIÓ

THE ROLE OF THE CYTOCHROME P450 SYSTEM IN THE CARDIOVASCULAR DRUG METABOLISM. THE CARDIOVASCULAR DISEASES REPRESENT THE MAIN CAUSE OF DEATH IN THE DEVELOPED WESTERN COUNTRIES. PREVIOUS BIG STUDIES HAVE DEMONSTRATED THAT TREATMENT WITH PLATELET AGGREGATION INHIBITORS, ACE INHIBITORS OR ANGIOTENSIN-2 RECEPTOR BLOCKERS, BETA-BLOCKERS AND STATINS CAN SIGNIFICANTLY REDUCE THE CARDIOVASCULAR MORTALITY. OFTEN THESE DRUGS NEED TO BE ADMINISTERED IN COMBINATION IN ORDER TO ACHIEVE A BETTER THERAPEUTIC OUTCOME. THE AUTHORS PRESENT A REVIEW OF THE DRUG TREATMENT IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND ALSO AN OVERVIEW OF THE CYTOCHROME P450 ENZYME SYSTEM. THEY ARE EMPHASIZING THE RISK OF UNWANTED DRUG INTERACTIONS OF DRUGS METABOLIZED ON THE CYP450 SYSTEM, AND DISCUSS THE POSSIBILITIES OF AVOIDING SIDE-EFFECTS.

KEYWORDS: CYTOCHROME P450, POLYPILL, STATIN, DRUG INTERACTIONS

A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK MEGELŐZÉSÉNEK KORSZERŰ SZEMLÉLETE

A szív-érrendszeri betegségek a fejlett nyugati országokban a vezető halálokot képezik. Az utóbbi években jelentős csökkenés figyelhető meg a kardiovaszkuláris halálozásban, ami azzal magyarázható, hogy egyre hatékonyabb gyógyszerek állnak rendelkezésünkre mind az akut kardiovaszkuláris betegségek kezelésében, mind a megelőzés tekintetében. A hatékony

kezelés és megelőzés érdekében ezeket a gyógyszereket kombináltan kell alkalmazni. Wald és munkatársai vizsgálatai hívták fel a figyelmet arra, hogy a különböző tanulmányok metaanalízise alapján az egyes – kardiovaszkuláris prevencióban használt – gyógyszerek együttes alkalmazásakor jóval nagyobb terápiás haszon várható és éppen ezért alakították meg a polypill teóriát. Az utóbbi időszakban pro és kontra nagyon sok érv hangzott el a polypill elképzelés mellett, illetve ellen. A polypill tartalmaz három általánosan használt vérnyomáscsökkentő gyógyszert, így ACE-inhibítort vagy

angiotenzin-receptor-gátlót, bétareceptor-blokkolót, thiazid diuretikumot, trombocitaaggregáció-gátló aszpirint, folsavat, valamint statint (1). Ez az együttes alkalmazás 55 év feletti magas rizikójú betegeknél a kardiovaszkuláris események jelentős csökkenését hozná létre Wald és munkacsoportja számítása szerint. Mint a felsorolás is mutatja, ez egy több hatóanyagú készítmény, így a gyógyszereknél a terápiás hatáson kívül figyelemmel kell lenni a kölcsönhatásokra, amely kölcsönhatásban a felszívódás, a májon és vesén keresztüli metabolizmus, illetve fehérjékhez való kötődés és a re-

ceptorokért történő vetélkedés játszik szerepet. 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 tény az, hogy az egy időben alkalmazott gyógyszerek számának növelésével a mellékhatások kockázata fokozódik. A gyógyszer-kölcsönhatásban és a gyógyszer-metabolizmusban interindividuais eltérések figyelhetők meg, amelyek a különböző farmakokinetikai részfolyamatokkal, a gyógyszer eltérő megoszlásaival, a gyógyszerek fehérjéhez való kötődésével és biotranszformációjával, valamint a kiürülés különbözőségével magyarázhatók. A gyógyszer metabolizáló képesség elsősorban genetikailag meghatározott, de bizonyos endogéntényezők, így az életkor, nem, testsúly, hormonális háttér, a metabolizációban szerepet játszó szervek funkciója is jelentős mértékben befolyásolhatják. Mivel egy adott egyén genetikai háttere a gyógyszeres kezelés elkezdésekor általában nem ismert, minden új gyógyszer elkezdésekor indokolt az óvatosság és a kezdeti szoros ellenőrzés. Különösen érvényes ez új kombinációk elkezdésekor. Ugyanakkor a gyógyszer metabolizáló képességet exogén okok is befolyásolhatják, így egyéb alkalmazott gyógyszerek, valamint az étrend.

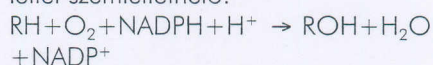
A CITOKRÓM-P450 ENZIMRENDSZER

A gyógyszer-metabolizmus leggyakoribb formája az oxidáció. Az oxidatív átalakításért elsősorban a mikroszomális oxigenázok felelősek. A folyamatban központi szerepet játszik a citokróm-P450 (CYP450) enzimrendszer. A gyógyszerek jelentős része a májban a citokróm-P450-en keresztül metabolizálódik. A citokróm-P450 a máj mikroszomális frakciójában levő hemtartalmú fehérje, melynek aminosav szekvenciája alapján jelenleg kb. 650 izoenzime került leírásra. A humán CYP450 enzimcsaládnak jelenleg közel 50 izoenzim tagja ismert. Az emberi szervezetben található citokrómok 4 géncsaládba sorolhatók, jelzésük: CYP-1–4. A géncsaládok alosztályokra bonthatók, melyet A, B, C, D betűvel jelölünk. Az egyes alosztályokba tartozó izoenzimeket a betű után írt arab számmal jelöljük (pl. CYP-2E1)

(2, 3). Ezek az enzimek oxigént juttatnak át a lipofil jelegű anyagokba, ezáltal növelik azok hidrophil karakterét, így segítve elő a vesén történő kiürülést. A CYP450-enzimek a legnagyobb mennyiségben a májban és vékonybélben vannak jelen, de kimutatható aktivitásuk más szervekben is, így a tüdőben, vesében és az agyban. Az emberben lévő CYP450-enzimek közül a CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 és a CYP1A2 izoformok játszanak jelentős szerepet az exogén anyagok biotranszformációjában (4). A citokróm-P450 a májban NADPH felhasználásával a különböző vegyületek hidroxilezését végzi. A citokróm-P450 által létrejött katalitikus folyamat legalább hét lépésből áll.

- A szubsztát kötődése az enzim ferri formájához.
- A ferrozus 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 speciesek felszabadulása.
- A szubsztát oxigenációja.
- A képződött termék felszabadulása (5, 6, 7).

A sematikus reakció az alábbi egyenlettel szemléltethető:



Mindez lehetővé teszi glükuronsav vagy szulfát kapcsolódását a különböző vegyületekhez, így megvalósul a méregtelenítő funkciója, lehetővé válik az epébe történő kiválasztódás. A citokróm-P450 enzimrendszer fontos szerepet játszik a koleszterinszintézisben. A koleszterin hidroxilezése a szteroid hormonok képződésében fontos (8, 9), másrészt a májsejtekben a 7alfa-hidroxilálás az epesavképződés egyik kulcs lépése (10). Mivel a szervezet a főls koleszterintartalmától az epesavak bélcsatornába történő juttatásával szabadul meg, ennek a lépésnek is jelentős a szerepe a lipid homeosztázisban.

A CYP-1-géncsaládba két gén tartozik, az általuk kódolt citokrómok szubsztátjai közé tartozik a benzpirén, teofilin és a fenacetin.

A CYP-2-géncsalád több alcshaládból áll (jelölésük: CYP-2A-H). A CYP-2A

fontos szubsztátjai a szteroid hormonok. A CYP-2B alegységen metabolizálódnak antiepileptikumok, a CYP-2D alcshaládon, ezen belül is a 2D6-alegységen metabolizálódik a jelenleg felírt gyógyszerek közel 25%-a, így antiaritmikumok, triciklikus antidepresszánsok, szerotonin reuptake gátlók és opioid analgetikumok, míg a CYP-2E a paracetamol és a diazepam származékok metabolizmusáért felelős. A CYP-3-géncsaládnak 3 gén tartozik, a májban metabolizálódó gyógyszerek közel 50%-a a CYP-3A izoenzimek révén alakul át oxidatív módon. A legtöbb kardiovaszkuláris gyógyszer a CYP-3A és/vagy a 2D6 izoenzimek révén módosul. A kalciumantagonisták, az amiodaron, a kinidin, a ciklosporin és a hasonló immunszuppresszív gyógyszerek, a makrolid antibiotikumok és számos szteroid a CYP-3A izoenzimcsalád révén metabolizálódik. A CYP-4-izoenzim klorofibráttal indukálható.

A mibefradil (Posicor®) erősen gátolja a CYP-3A4-et, de egyúttal a 2D6-ot és az 1A2-t is.

A statinok egyik fontos alkotóját adják a polypillnek, ezért a citokróm-P450-en történő metabolizmusuk a mellékhatás elkerülése érdekében mindenképp figyelembe veendő.

STATINOK KÖTŐDÉSE A CITOKRÓM-P450 IZOENZIMEKHEZ

A prodrug simvastatin a máj mikroszomális frakciójában négy fontosabb és néhány kevésbé jelentős metabolitá alakul át, a négy fontos metabolit közül három (a 3'-hidrox-, a 6'-exometilén és a 3'5'-dihidrodol simvastatin) a fő NADPH-dependens metabolitok, míg a negyedik, a simvastatin hidroxisav. A 3'5'-dihidrodol simvastatinnak nincs HMG-CoA reduktáz gátló aktivitása. A simvastatin NADPH-dependens metabolizálásában mind a CYP 3A4, mind a 3A5 izoenzim részt vesz, azonban az előbbi 3× nagyobb affinitással köti meg a simvastatint. A simvastatin gátolja a CYP 3A4-et, azonban 30x kevésbé, mint a gombaellenes ketokonazol és az itakonazol (11). A simvastatinhoz hasonlóan a lovastatin is elsősorban a CYP3A4-izoenzim által metabolizálódik, melyet a CYP2D6-hoz hasonlóan egyaránt erősen gátol a mibefradil, ezáltal a

simvastatin metabolitok toxikus szérum-szintet érhetnek el (12), talán így növelve az egyébként igen ritka myositis és rhabdomyolysis veszélyét. A fentiek miatt az USA-ban az FDA betiltotta a mibefradilnak simvastatinnal vagy lovastatinnal történő kombinált adását. A szintén döntően a CYP3A4-en keresztül metabolizálódó újabb statinok közül az atorvastatin és a cerivastatin mibefradillal történő kombinációja sem tartható teljesen veszélytelennek. A gyógyszerinterakciók miatt a gyártó cég a Posicort® a közel-múltban visszavonta a forgalomból. A statinok és a citokróm-P450 izoenzim-típusok között ismert kapcsolatok erősségét az 1. táblázatban foglaljuk össze.

A definitív koszorúér-betegségben szenvedő betegeknek alkalmazott lipidcsökkentő kezelés mellett a kardiovaszkuláris halálozás és az összhálózás csökkentése érdekében tartósan kell alkalmazni a trombocitaaggregációt gátló szereket is (7, 8).

A KOMBINÁLT KARDIOVASZKULÁRIS TERÁPIÁBAN FELLÉPŐ GYÓGYSZER- KÖLCSÖNHATÁSOK

Az akut koronáriaeseményekben egyre kiterjedtebben alkalmazott stentbeültetés jelentős mértékben csökkentette a kardiovaszkuláris halálozást és az újabb kardiovaszkuláris események kialakulását. A stent beültetését követően is szükséges a trombocitaaggregáció-gátló kezelés a retrombózis megakadályozása érdekében (13, 14). Ilyen trombocitaaggregáció-gátló hatással rendelkezik a clopidogrel thienopyridin, amely a trombociták ADP-receptorát blokkolja.

A clopidogrel thiolmetabolitja irreverzibilisen kötődik az ADP-receptorhoz, és így módon képes gátolni a trombo-

citafunkciót. A clopidogrel egy metilészter, amely észterázok 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-450 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 (15).

Lau és mtsai. vizsgálatai szerint az atorvastatin clopidogrellel történő együttes alkalmazás csökkentette a clopidogrel trombocitaaggregáció-gátló hatását (16).

A PRONTO-tanulmány arra hívta fel a figyelmet, hogy a különböző statin készítmények és a clopidogrel együttes alkalmazása nem csökkenti a clopidogrel trombocitafunkció-gátló hatását (17, 18). Hasonló eredményről számoltak be a CAPRIE, a CURE, a CLASSICS és a CREDO tanulmányokban is (19, 20, 21, 22). Ezeket az eredményeket erősítette meg a később elvégzett MITRA PLUS- és INTERACTION-tanulmány is (23, 24). Az előbb felsorolt tanulmányok azt támasztják alá, hogy a statinok biotranszformációjában jelentős szerepet bíró mikroszomális CYP450-enzimek és a clopidogrel közötti interakció a trombocitafunkcióra gyakorolt hatás szempontjából elhanyagolható.

Mégis ezek a vizsgálatok arra hívják fel a figyelmet, hogy a kardiovaszkuláris prevencióban használt gyógyszerek alkalmazásakor fokozottan kell figyelniük egyéb gyógyszer-interakciókra, mint például a statinok esetében a CYP3A4-hez erősebben kötődő

gyógyszerek, így az intraconazol, ciklosporin, proteáz-gátlók, makrolid antibiotikumok, dihidropiridin kalciumantagonisták kedvezőtlenül befolyásolhatják a clopidogrel trombocitaaggregáció-gátló hatását (25, 26, 27, 28).

A kardiovaszkuláris rizikó csökkentésére javasolt polypill kombinációs terápia további javasolt alkotó vegyületei közé tartoznak az ACE-inhibitorok vagy angiotenzin-receptor-gátlók (ARB). Bár vérnyomáscsökkentő, valamint a szív és érrendszere kifejtett hatásukban igen közel állnak egymáshoz, metabolizmusukat tekintve heterogén csoportot képeznek. E gyógyszerek jelentős része (így pl. a captopril) a citokróm-P450-rendszeren metabolizálódik, néhány tagja (pl. erposartan) nem (29, 30). Ezzel szemben az ARB-csoportba tartozó candesartan a CYP3A4 és 2C9-alegységen bomlik le, ezáltal – többek között – a statinokkal együtt adva egymás metabolizmusát befolyásolhatják (31).

Megint egy másik polypill alkotóelem a széles skálájú diuretikumok egy-egy tagja. A kacsdiuretikum torsemid döntően a CYP2C9-en bomlik le, míg a furosemid glükuronidáción megy keresztül, így kevés gyógyszer-interakció várható esetében (32, 33).

A béta-blokkolók zöme – így a propranolol és metoprolol is – a CYP2D6-alegységen kerül lebomlásra. Tekintettel ennek a génnek a jelentős polimorfizmusára azt várhatnánk, hogy jelentős különbségek lesznek a gyógyszer metabolizmusában. Több vizsgálat mégis azt mutatta, hogy nem, vagy alig volt különbség a hatékonyságban, vagy mellékhatásokban a genotípustól függően (34, 35, 36). Mások a csökkent CYP2D6-metabolizálók („poor metabolizer” genotípus, amelyben mindkét gén mutáns) esetében 5-szörös kockázatot találtak a mellékhatások tekintetében (37). Az atenolol döntően a vesén keresztül ürül, a bisoprolol 50%-ban kerül renális kiválasztásra, a másik fele a citokrómrendszeren bomlik le (38, 39). A vazodilatátor hatású harmadik generációs béta-blokkoló carvedilol a CYP2D6-on kívül az MDR1-gén által kódolt P-glikoprotein (P-gp) nevű sejtmembrán transzport-proteinnek is szubsztátja, ezáltal a citokrómrendszeren metabolizálódó gyógyszerek, valamint a számos P-gp szubsztát szé-

1. TÁBLÁZAT: A STATINOK ÉS A CITOKRÓM-P450 ENZIMRENDSZER KÖZÖTTI KAPCSOLATOK ÖSSZEFOGLALÁSA

STATIN	CITOKRÓM-P450 IZOENZIMTÍPUSOK			
	3A4	2C9	2D6	1A2
FLUVASTATIN	KÖZEPES	IGEN	KÖZEPES	NINCS
SIMVASTATIN	IGEN	KÖZEPES	KÖZEPES	NEM ISMERT
PRAVASTATIN	KÖZEPES	KÖZEPES	KÖZEPES	NEM ISMERT
CERIVASTATIN	IGEN	NEM ISMERT	NEM ISMERT	NEM ISMERT
ATORVASTATIN	IGEN	NEM ISMERT	NEM ISMERT	NEM ISMERT

rumszintjét, és így ezek klinikai hatásait is befolyásolhatja (40, 41).

A citokrómrendszer polimorfizmusát, valamint az egyes gyógyszerek eltérő metabolizmusát figyelembe véve úgy tűnhet, hogy az egyes egyénekre nehéz előre kiszámítani a tényleges terápiás dózist, valamint a várható mellékhatásokat. Az új – egyénre szabott – gyógyszeres kezelés megvalósításában egyre gyakrabban merül fel a terápia indítása előtt a beteg genotipizálásának szükségessége. Ezáltal sok esetben felmérhető a mellékhatások kockázata, valamint a várható lebomlási folyamat, ezáltal megbecsülhető az adandó dózis. Egy korábbi vizsgálatunkban a máj citokróm-P450-2D6 esetében a genotípus, mRNS-szám és aktivitás megfelelő korrelációját találtuk a metabolizáló képességgel (42). Több gyógyszer együttes adásakor a gyógyszerek számának emelésével nyilvánvalóan nő a gyógyszeres kölcsönhatások lehetőségének kockáza-

ta. Ezek a kölcsönhatások lehetnek farmakodinámiai (amelyek az egyes szerek eltérő mechanizmusán alapoznak), valamint farmakokinetikusak (amely a gyógyszer elimináció növekedéséből vagy csökkenéséből adódik). A farmakokinetikus interakciók történhetnek a metabolizáló enzimek (ilyen a citokróm-P450 ezimrendszer) vagy transzportproteinek (ilyen a P-gp, vagy másnéven MDR1) szintjén.

A polypill, mint kardiovaszkuláris kockázatot csökkentő kombinációs készítmény gondolata új helyzetet teremt. Gyógyszereket kombinációban eddig is adtunk. Az egyik – lényeges – különbség azonban az, hogy míg eddig a legtöbb esetben az egyes új gyógyszereket egyesével indítjuk, ezáltal a mellékhatások, interakciók szempontjából egy-egy „új belépő” szer van, az ötös kombinációjú polypill esetében ezek a hatások egyszerre érvényesülhetnek az egyes – erre érzékeny – egyénekben. Másfelől a készítmény-

ben az egyes szerek szinergista, esetleg egymást potencírozó hatásmechanizmusa miatt csökkentett (döntően a terápiás dózis felét képező) adagokat javasolnak, ezáltal a mellékhatások kialakulásának valószínűsége kisebb, de még így sem elhanyagolható. Kiemelkedő fontosságú a polypill egyes komponenseinek kiválasztásakor a szóba jövő hatóanyagok metabolizációs útvonalát gondosan figyelembe venni, és úgy kiválasztani a kombinációt, hogy a lebomlási és eliminációs útvonalak között a lehető legkevesebb átfedés legyen. A jelenleg is folyó klinikai vizsgálatok ebbe az irányba mutatnak. A gyógyszerkölcsönhatások gondos mérlegelése különösen fontos lehet olyan esetekben, amelyekben a polypill egyéb gyógyszerekkel történő együttadására kerül sor. Ilyenkor a megfelelő és gyakori szakorvosi kontroll, a rendszeres laborvizsgálatok elvégzése a nemkívánatos mellékhatások megelőzésében elengedhetetlen.

IRODALOM

- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.
- 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.
- 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.
- Trancon C, Leemann T, Dayer P. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising cytochrome P450 isozymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 209–215.
- Neuvonen PJ, Jalava KM. Itraconazole 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, Cirillo 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, et al. 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.
- Lau WC, Waskell LA, Watkins PB. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32–37.
- 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.* http://www.acc.org/2003ann_meeting/home/home.htm
- CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk for ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
- Mehta SR, Yusuf S, Natarajan MK, et al, on behalf of the CURE Investigators. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) trial program: rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000; 21: 2033–2041.
- ertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Investigators FT: 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: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624–629.
- Steinhilb SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. 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.
- Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, et al. MITRA PLUS Study Group: 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.
- Serebruany VL, Midei MG, et al. Atorvastatin Does Not Affect the Antiplatelet Properties of Clopidogrel in Patients Undergoing Coronary Artery Stenting in Randomized Data

- From the Interaction of Atorvastatin and Clopidogrel (INTERACTION) Trial. American College of Cardiology 2003; Annual Scientific Session, Chicago. http://www.acc.org/2003ann_meeting/home/home.htm
25. Yamada H, Kotaki H, Sawada Y, et al. Simvastatin-tacrolimus and simvastatin-cyclosporin interactions in rats. *Biopharm Drug Dispos* 1998; 19: 279–284.
 26. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greimblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 111–180.
 27. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 177–182.
 28. Azie NE, Brater DC, Becker PA, et al. The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 369–377.
 29. Hedner T. The clinical profile of the antitensin II receptor blocker eprosartan. *J Hypertens* 2002; 5(Suppl): S33–38.
 30. Moretti A, Lippi A, Criscuoli M, et al. Alteration of cytochrome P-450 isozymes by captopril and idrapril in hepatic and renal microsomes of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30: 12–18.
 31. Song JC, White CM. Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic differences among angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 130–139.
 32. Vormfelde SV, Engelhardt S, Zirk A, et al. CYP2C9 polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torsemide. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 557–566.
 33. Brater DC. Clinical pharmacology of loop diuretics. *Drugs* 1991; 3(Suppl): 14–22.
 34. Zineh I, Beitelshees AL, Gaedigk A, Walker JR, Pauly DF, Eberst K, Leeder JS, Phillips MS, 36. Gelfand CA, Johnson JA. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 536–544.
 35. Kircheiner J, Heesch C, Bauer S, et al. Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D5 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 302–312.
 36. Huang CW, Lai ML, Lin MS, et al. Dose-response relationships of propranolol in Chinese subjects with different CYP2D6 genotypes. *J Chin Med Assoc* 2003; 66: 57–62.
 37. Wuttke H, Rau T, Heide R, et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 429–437.
 38. Brodde OE, Kroemer HK. Drug-drug interactions of beta-adrenoceptor blockers. *Arzneimittelforschung* 2003; 53: 814–822.
 39. Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M. Pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol enantiomers in humans. *J Pharm Sci* 1998; 87: 289–294.
 40. Takara K, Sakaeda T, Okumura K. Carvedilol: a new candidate for reversal of MDR1/P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Anticancer Drugs* 2004; 15: 303–309.
 41. Giessmann T, Modess C, Hecker U, et al. CYP2D6 genotype and induction of intestinal drug transporters by rifampin predict presystemic clearance of carvedilol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 213–222.
 42. McConnachie L, Bodor M, Kowdley K, et al. Human liver cytochrome P450 2D6 genotype, full-length messenger ribonucleic acid, and activity assessed with a novel cytochrome P450 2D/ substrate. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 282–297.