

Czynniki genetyczne wpływające na terapię klopidogrelem

Genetic factors influencing efficacy of clopidogrel treatment

Marta Karaźniewicz-Łada, Dorota Danielak, Franciszek Główka

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

WSTĘP

Mimo oczywistych zalet w stosunku do tiklopidyny, klopidogrel (pochodna tienopirydyny drugiej generacji) nie jest lekiem idealnym. U ok. 20–40% pacjentów obserwuje się niedostateczne zahamowanie agregacji płytek krwi [1]. Zjawisko to jest nazywane „opornością na klopidogrel” (*clopidogrel resistance*). Jego przyczyny nie są dokładnie zbadane, lecz mogą się z nim wiązać zarówno czynniki niegenetyczne, takie jak cukrzyca typu 2, niewydolność nerek, ostry zespół wieńcowy, zaawansowany wiek pacjenta, jak i polimorfizm genetyczny zmieniający funkcje białek uczestniczących w biotransformacji i mechanizmie działania klopidogrelu [2]. Dotyczy to białek biorących udział w absorpcji leku z przewodu pokarmowego (glikoproteina P) oraz enzymów z grupy cytochromu P450, katalizujących przemianę klopidogrelu do jego aktywnego tiolowego metabolitu, który jest odpowiedzialny za właściwe działanie antyagregacyjne (ryc. 1).

CZYNNIKI GENETYCZNE MODYFIKUJĄCE WCHŁANIANIE

Jelitowe wchłanianie klopidogrelu jest regulowane m.in. przez glikoproteinę P (znana jako ABCB1 lub MDR1, *multidrug resistance*) [3]. Przeprowadzono liczne badania mające na celu wyjaśnienie, czy jedną z przyczyn oporności na klopidogrel może być upośledzona absorpcja spowodowana mutacją w genie kodującym to białko transportujące. Najszerzej zbadanym polimorfizmem genu *ABCB1* jest zmiana 3435C>T. Taubert i wsp. [3] zauważyli u pacjentów obarczonych homozygotyczną zmianą TT statystycznie istotną różnicę w wartościach niektórych parametrów farmakokinetycznych w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono, że pole powierzchni pod krzywą stężenia w zależności od czasu (AUC, *area under the curve*) i stężenie maksymalne (C_{max}) miały niższe

wartości, zarówno dla klopidogrelu, jak i jego aktywnego metabolitu, co może być istotnym dowodem na zmniejszone wchłanianie leku. Również w badaniu TRITON-TIMI 38 (*Trial to assess Improvement in Therapeutic outcomes by Optimizing platelet inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38*) potwierdzono, że u homozygot TT występuje zwiększone o 72% ryzyko śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru i zawału serca w porównaniu z heterozygotami i osobnikami nieobciążonymi tą zmianą [4]. Dodatkowo w badaniu FAST-MI (*French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*) zauważono zarówno u homozygot TT, jak i heterozygot CT, tendencję do zwiększonego ryzyka wystąpienia zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu, a nawet śmierci w ciągu roku od rozpoczęcia badania [5]. Jednak autorzy podkreślają, że powyższa zmiana genetyczna nie może być uważana za samodzielny czynnik prognozujący udar, ostry zawał serca czy też śmierć pacjenta. Ponadto część badaczy nie odnotowała negatywnego wpływu mutacji 3435C>T [6–9]. Również zmiany 2677G>T/A i 1236C>T mogą wpływać na upośledzoną odpowiedź na leczenie klopidogrelem [10]. Mimo braku jednoznacznych wyników badań nie należy całkowicie wykluczać zmian w sekwencji genu glikoproteiny P jako jednego z czynników mogących wyjaśnić przyczynę oporności na klopidogrel.

CZYNNIKI GENETYCZNE WPŁYWAJĄCE NA ENZYMATYCZNĄ AKTYWACJĘ KLOPIDOGRELU

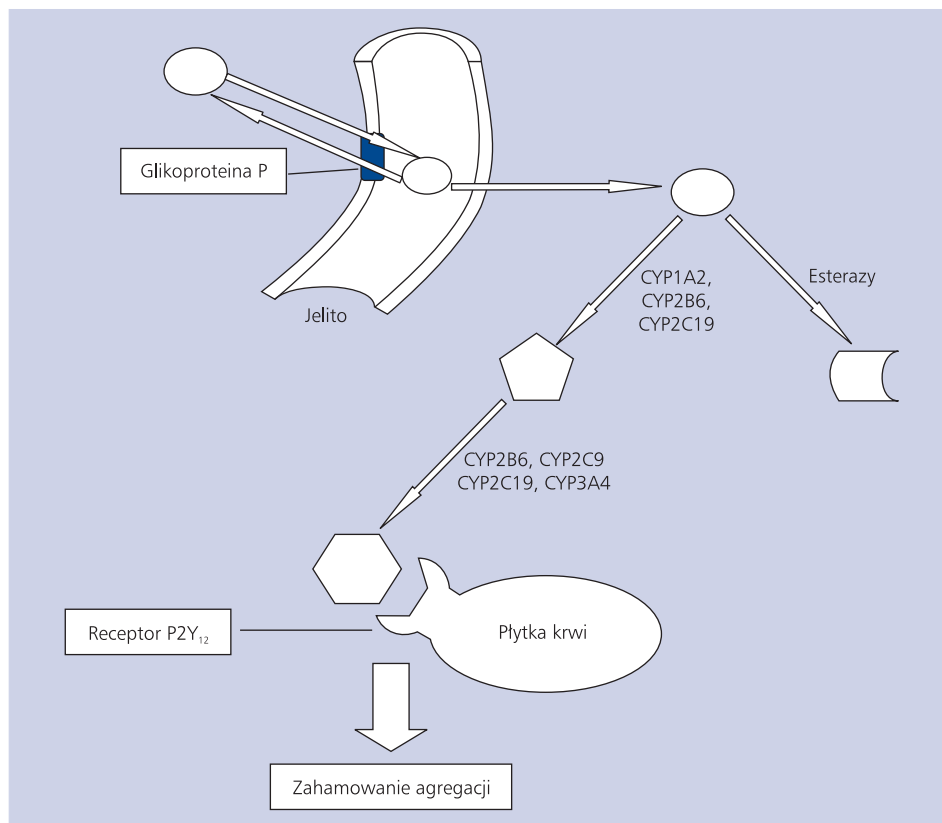
Jako prolek klopidogrel nabiera swoich właściwości przeciwplateletowych dopiero po dwustopniowej transformacji zachodzącej w wątrobie [11]. Aż 85% zażytej dawki jest deaktywowane przez osoczowe esterazy i jedynie 15% leku

Adres do korespondencji:

dr n. farm. Marta Karaźniewicz-Łada, Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Święcickiego 6, 60–781 Poznań, tel: +48 61 854 64 31, faks: +48 61 854 64 30, e-mail: mkaraz@ump.edu.pl

Praca wpłynęła: 05.12.2011 r. Zaakceptowana do druku: 14.12.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



Rycina 1. Metabolizm i działanie kłopidogrelu; ○ — kłopidogrel; □ — nieaktywny metabolit karboksylowy; ◡ — 2-okso-kłopidogrel; ◢ — aktywny metabolit tiolowy

podlega przekształceniu do aktywnego metabolitu. Pierwszy etap, w którym kłopidogrel przechodzi w 2-okso-kłopidogrel, jest katalizowany przez enzymy CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C19 (odpowiednio 35,8, 19,4 i 44,9% udziału). Następnie 2-okso-kłopidogrel jest przekształcany do aktywnego metabolitu tiolowego za pośrednictwem CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (odpowiednio 32,9, 6,76, 20,6 i 39,8% przemiany) [12]. Jak wskazują wyniki wielu badań, to właśnie polimorfizm występujący w obrębie genu *CYP2C19* ma największy wpływ na ewentualną oporność na kłopidogrel. Pośród znanych alleli tego genu można wyróżnić zarówno takie, w przypadku których następuje utrata bądź wyraźne zmniejszenie zdolności enzymatycznych („utrata funkcji” — LoF, *loss-of-function*), jak i allele odpowiedzialne za zwiększenie aktywności enzymatycznej („nabycie funkcji” — GoF, *gain-of-function*) [13]. Osoby posiadające 2 allele typu LoF określane są jako „wolni metabolizery” (poor metabolizer) i może do nich zaliczać się nawet do 14% populacji [14]. W piśmiennictwie najlepiej udokumentowano zależność między efektem działania kłopidogrelu a obecnością alleli *2 i *3, których częstość jest największa w populacjach azjatyckich (> 25%) [15]. Bezpośrednim wynikiem niedostatecznej aktywności enzymu

CYP2C19 jest zmniejszona ekspozycja płytek na aktywny metabolit kłopidogrelu. Potwierdzają to wyniki badań farmakokinetycznych, które wskazały na znacząco niższe wartości AUC i C_{max} aktywnego metabolitu kłopidogrelu u „wolnych metabolizerów” [16–18]. Ponadto wielu autorów wskazuje na jednoznaczny związek występowania alleli LoF z podwyższoną reaktywnością płytek [19–24]. Konsekwencją tego jest niedostateczne obniżenie agregacji i w rezultacie występowanie działań niepożądanych [17, 25–27]. Collet i wsp. [28] zaobserwowali aż o 5,38-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (śmierć, zawał serca niezakończony zgonem, rewaskularyzacja) u pacjentów posiadających allel *CYP2C19**2. Również w badaniu TRITON-TIMI 38 [16] zauważono podwyższone ryzyko wystąpienia zawału serca, udaru lub zgonu u osób posiadających allel LoF genu *CYP2C19*. Ponadto niektórzy autorzy wskazują na związek między obecnością allelu *CYP2C19**2 a występowaniem zakrzepicy w stentach uwalniających leki [29]. Jedynie w badaniu Barkera i wsp. [30] nie stwierdzono statystycznie istotnej korelacji między genotypem a podwyższoną aktywnością płytek. Autorzy zaznaczają jednak, że u pacjentów z dwoma allelami LoF *CYP2C19* istniała tendencja ku zwiększonej aktywności pły-

tek. Posiadanie tego genotypu może mieć istotne znaczenie w przypadku równoczesnego stosowania leków będących substratami lub inhibitorami enzymów z grupy CYP450. Najbardziej znaną grupą leków, w przypadku której zaobserwowano interakcje z klopidogrelem, są inhibitory pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*), będące inhibitorami CYP2C19. Badanie Angiolillo i wsp. [31], przeprowadzone u zdrowych ochotników, pokazało, że interakcja ta nie wynika ze zmniejszonej absorpcji klopidogrelu spowodowanej podwyższeniem pH w żołądku, lecz ściśle zależy od siły oddziaływania danego PPI na CYP2C19. Podobnie w badaniu Furuty i wsp. [32] oszacowano wpływ podawania różnych PPI (omeprazol, lansoprazol, raboprazol) na stopień zahamowania agregacji płytek w zależności od genotypu (badano allele *2 i *3 CYP2C19) zdrowych ochotników. Wykazano, że zarówno omeprazol, jak i raboprazol wpływają na znaczące zmniejszenie antyagregacyjnych właściwości klopidogrelu w przypadku „szybkich metabolizerów” i odnotowano wyraźną ku temu tendencję w grupie „wolnych metabolizerów”.

Zależność między efektem działania klopidogrelu a polimorfizmem pozostałych enzymów uczestniczących w metabolizmie tego leku nie jest tak dobrze poznana jak CYP2C19. Niektórzy autorzy wskazują wprawdzie na potencjalny wpływ polimorfizmów CYP2B6 [16] i CYP2C9 [17, 23] na zmniejszoną skuteczność leczenia klopidogrelem, jednak dla CYP1A2, CYP3A5 i CYP3A4 nie wykazano podobnych zależności [2, 5, 16, 17, 21, 23, 26, 33–35]. W przypadku alleli LoF CYP2C9*2 i *3 zaobserwowano również znacząco niższe poziomy aktywnego metabolitu klopidogrelu, a w konsekwencji niższe wartości jego parametrów farmakokinetycznych (AUC_{0-24} i C_{max}) [17].

W przypadku CYP2C19 poza allelami typu LoF istnieje również allel *17, który jest allelem typu GoF. Osobnicy posiadający dwie kopie tego allelu są nazywani „ultraszybkimi metabolizerami”. Stwierdzono, że obecność allelu *17 u pacjentów leczonych klopidogrelem wiązała się z silnym zahamowaniem agregacji płytek [20]. W związku z tym allel ten wydaje się mieć efekt ochronny, a u jego nosicieli znacząco rzadziej mogą występować takie działania niepożądane, jak rewaskularyzacja czy też poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe [8]. Obecność CYP2C19*17 w genotypie pacjenta może się jednak wiązać również z podwyższonym ryzykiem występowania krwawień, chociaż w literaturze brakuje jednoznacznych dowodów potwierdzających to twierdzenie. W badaniu Sibbinga i wsp. [36] zauważono, że w przypadku homozygot *17/*17 istnieje aż 4-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Podobne obserwacje odnotowano w badaniu PLATO (*PLATElet inhibition and patient Outcomes*) [9]. Z kolei Gladding i wsp. [6] nie tylko nie stwierdzili różnicy w częstości występowania krwawień, ale również nosiciele allelu *17 charakteryzowali się zmniejszonym zahamowaniem aktywności płytek.

Wyniki najnowszych badań sugerują, że poza enzymami z grupy CYP450 w proces aktywacji klopidogrelu może być zaangażowany enzym paraoksonaza-1 (PON1) [37]. Wykazano, że jeden z polimorfizmów tego genu — zmiana Q192R — wpływa na bardziej efektywną aktywację klopidogrelu. U homozygot QQ192 stwierdzono nie tylko podwyższone ryzyko zakrzepicy w stentach, ale również zmniejszone powstawanie aktywnego metabolitu. Tych wniosków nie potwierdzili jednak Sibbing i wsp. [38]. U ponad 1500 pacjentów po zabiegu angioplastyki wieńcowej nie stwierdzono związku genotypu ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy w stencie.

CZYNNIKI GENETYCZNE WPLYWAJĄCE NA WIĄZANIE LEKU Z RECEPTORAMI PŁYTKOWYMI

Analizując efekty leczenia klopidogrelem, należy pamiętać, że właściwe działanie przeciwegregacyjne wywiera wyłącznie aktywny metabolit klopidogrelu. Dzięki bardzo reaktywnej grupie tiolowej wiąże się on nieodwracalnie z receptorem P2Y₁₂, który znajduje się na powierzchni płytki [39, 40], blokując dostęp do niego fizjologicznemu agoniście, którym jest ADP. Dopiero wtedy zostaje uniemożliwiona aktywacja glikoproteiny (GP) IIb/IIIa, a przez to inicjalizacja agregacji i dalsza stabilizacja powstałego skrzepu [41]. Spośród znanych polimorfizmów receptora P2Y₁₂ stosunkowo dokładnie zbadano wpływ haplotypu H2 na efekty leczenia klopidogrelem. W obrębie tego haplotypu wyróżnia się wprawdzie 4 różne polimorfizmy, lecz przez zjawisko nazywane niezrównoważeniem sprzężeń (*linkage disequilibrium*) owe 4 polimorfizmy bardzo często występują ze sobą w tej samej kombinacji [42]. Obecność haplotypu H2 wpływa na zwiększoną agregację płytek pod wpływem ADP. Mimo to, jedynie Starlitz i wsp. [43] wykazali znamiennej statystycznie istotność występowania upośledzonej odpowiedzi na leczenie klopidogrelem i zwiększonej agregacji płytek u homozygot H2/H2. Poza polimorfizmami receptora P2Y₁₂ badano również potencjalny wpływ mutacji genetycznych innych receptorów płytkowych, m.in. GPI, GPVI, GP IIIa, receptora protezowego PAR-1, na efekt działania klopidogrelu [44]. Jedynie u osobników posiadających allel P1A2 receptora GP IIIa odnotowano niedostateczną inhibicję agregacji płytek i nieznacznie podwyższone ryzyko oporności.

ALTERNATYWNA FARMAKOTERAPIA W PRZYPADKU „GENETYCZNEJ OPORNOŚCI” NA KLOPIDOGREL

Wpływ czynników genetycznych na rezultat leczenia klopidogrelem jest niepodważalny. Pytaniem pozostaje, czy jest możliwe uniezależnienie się od ich oddziaływania i pokonanie „genetycznej oporności” na klopidogrel? Jednym z wyjść jest zastosowanie wyższej niż standardowa dawki początkowej. W badaniu CLOVIS-2 (*Clopidogrel and Response Varia-*

bility Investigation Study 2) [25] oceniano wpływ dawek początkowych 300 mg i 900 mg na efekt farmakodynamiczny i parametry farmakokinetyczne w odniesieniu do genotypu CYP2C19*2. Stwierdzono, że podwyższona dawka początkowa może znieść negatywny wpływ badanego allelu *2 w przypadku heterozygot, jednak nie odnosi się to do homozygot recesywnych *2/*2. Innym sposobem na poprawienie skuteczności leczenia u chorych opornych na klopidogrel jest zastosowanie innego inhibitora P2Y₁₂, zwłaszcza nowych pochodnych tienopirydyny: prasugrelu lub tikagreloru. Wyniki badań są obiecujące i wskazują na niezależność skuteczności terapii zarówno prasugrelem [7, 17], jak i tikagrelorem [9] od tego, czy pacjent jest obciążony allelem LoF, zwłaszcza w obrębie jakże newralgicznego CYP2C19. Trzecią opcją może być zastosowanie potrójnej terapii przeciwplateletowej (klopidogrel + kwas acetylosalicylowy + cilostazol). W badaniach ACCELAMI2C19 (*Adjunctive Cilostazol Versus High Maintenance-Dose Clopidogrel in Patients With Acute Myocardial Infarction According to Cytochrome P450 2C19 Genotype*) [45] oraz CILON-T (*Influence of Cilostazol-based Triple Anti-platelet Therapy ON Ischemic Complication after Drug-eluting stent Implantation*) [46] dowiedziono skuteczności wprowadzenia cilostazolu w obniżeniu reaktywności płytek u nosicieli allelu LoF CYP2C19.

PODSUMOWANIE

Przedstawione dane z piśmiennictwa z ostatnich 5 lat wskazują na jednoznaczny wpływ czynników genetycznych na farmakokinetykę i farmakodynamikę klopidogrelu, a w związku z tym skuteczność terapii tym lekiem. Opisana „oporność na klopidogrel” może być konsekwencją polimorfizmu białek uczestniczących we wchłanianiu leku z przewodu pokarmowego (glikoproteina P), enzymów uczestniczących w biotransformacji leku (cytochrom P450, paraoksonaza 1) czy też receptorów płytkowych, z którymi oddziałuje aktywny metabolit klopidogrelu. Aby dokładnie zbadać ich kliniczną istotność, należy jednak przeprowadzić duże badania łączące zarówno analizę pod względem farmakogenetycznym, jak i farmakokinetycznym oraz farmakodynamicznym. Zdecydowanie najlepiej jest udokumentowany wpływ polimorfizmu genetycznego w obrębie genów kodujących enzymy z grupy CYP450, a zwłaszcza CYP2C19. Pacjenci będący „wolnymi metabolizerami” są szczególnie narażeni na powikłania wynikające z niepełnej skuteczności antyagregacyjnej klopidogrelu. Dlatego też w 2010 r. FDA zaleciła umieszczenie ostrzeżenia w ulotce informacyjnej leków zawierających klopidogrel, zalecającego rozważenie zastosowania innych leków przeciwplateletowych u „wolnych metabolizerów” [47]. Podsumowując, można stwierdzić, że dla powodzenia farmakoterapii klopidogrelem niezbędne są badania farmakogenetyczne w połączeniu z analizą farmakokinetyczno-farmakodynamiczną.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet. Genomics*, 2010; 20: 463–465.
2. Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J et al. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics*, 2008; 9: 1251–1259.
3. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther*, 2006; 80: 486–501.
4. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet*, 2010; 376: 1312–1319.
5. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M et al. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*, 2009; 360: 363–375.
6. Gladding P, Webster M, Zeng I et al. The pharmacogenetics and pharmacodynamics of clopidogrel response: an analysis from the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*, 2008; 1: 620–627.
7. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*, 2009; 119: 2553–2560.
8. Tiroch KA, Sibbing D, Koch W et al. Protective effect of the CYP2C19 *17 polymorphism with increased activation of clopidogrel on cardiovascular events. *Am Heart J*, 2010; 160: 506–512.
9. Wallentin L, James S, Storey RF et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*, 2010; 376: 1320–1328.
10. Śpiewak M, Małek ŁA, Kostrzewa G et al. Influence of C3435T multidrug resistance gene-1 (MDR-1) polymorphism on platelet reactivity and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Kardiologia Pol*, 2009; 67: 827–834.
11. Ma TKW, Lam Y-Y, Tan VP et al. Impact of genetic and acquired alteration in cytochrome P450 system on pharmacologic and clinical response to clopidogrel. *Pharmacol Ther*, 2010; 125: 249–259.
12. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T et al. Identification of the human cytochrome p450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos*, 2010; 38: 92–99.
13. Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee: <http://www.cypalleles.ki.se/> (data wejścia: 18.09.2011 r.).
14. Simon T, Bhatt DL, Bergougnan L et al. Genetic polymorphisms and the impact of a higher clopidogrel dose regimen on active metabolite exposure and antiplatelet response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 2011; 90: 287–295.
15. Important Haplotype Information for CYP2C19: <http://www.pharmgkb.org/search/annotatedGene/cyp2c19/haplotype.jsp#ImportantHaplotypeInformationforCYP2C19-3> (data wejścia: 18.09.2011 r.).
16. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. *N Engl J Med*, 2009; 360: 354–362.
17. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost*, 2007; 5: 2429–2436.

18. Umemura K, Furuta T, Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost*, 2008; 6: 1439–1441.
19. Bouman HJ, Harmsze AM, van Werkum JW et al. Variability in on-treatment platelet reactivity explained by CYP2C19*2 genotype is modest in clopidogrel pretreated patients undergoing coronary stenting. *Heart*, 2011; 97: 1239–1244.
20. Frere C, Cuisset T, Morange P-E et al. Effect of cytochrome P450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 1088–1093.
21. Giusti B, Gori AM, Marcucci R et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism, but not CYP3A4 IVS10+12G/A and P2Y12 T744C polymorphisms, is associated with response variability to dual antiplatelet treatment in high-risk vascular patients. *Pharmacogenet Genomics*, 2007; 17: 1057–1064.
22. Oh I-Y, Park KW, Kang S-H et al. Association of cytochrome P450 2C19*2 polymorphism with clopidogrel response variability and cardiovascular events in Koreans treated with drug-eluting stents. *Heart* [Internet], 2011 [cited 2011 Jul 1]; available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700758>.
23. Harmsze A, van Werkum JW, Bouman HJ et al. Besides CYP2C19*2, the variant allele CYP2C9*3 is associated with higher on-clopidogrel platelet reactivity in patients on dual antiplatelet therapy undergoing elective coronary stent implantation. *Pharmacogenet Genomics*, 2010; 20: 18–25.
24. Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF et al. Impact of cytochrome P450 2C19 Loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2427–2434.
25. Collet J-P, Hulot J-S, Anzaha G et al. High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2). *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 392–402.
26. Fontana P, Hulot J-S, de Moerloose P, Gaussem P. Influence of CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms on clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *J Thromb Haemost*, 2007; 5: 2153–2155.
27. Jinnai T, Horiuchi H, Makiyama T et al. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the antiplatelet effect of clopidogrel in an actual clinical setting in Japan. *Circ J*, 2009; 73: 1498–1503.
28. Collet J-P, Hulot J-S, Pena A et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*, 2009; 373: 309–317.
29. Sawada T, Shinke T, Shite J et al. Impact of cytochrome P450 2C19*2 polymorphism on intra-stent thrombus after drug-eluting stent implantation in Japanese patients receiving clopidogrel. *Circ J*, 2011; 75: 99–105.
30. Barker CM, Murray SS, Teirstein PS et al. Pilot study of the antiplatelet effect of increased clopidogrel maintenance dosing and its relationship to CYP2C19 genotype in patients with high on-treatment reactivity. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 1001–1007.
31. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther*, 2011; 89: 65–74.
32. Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. *Br J Clin Pharmacol*, 2010; 70: 383–392.
33. Hulot J-S, Bura A, Villard E et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*, 2006; 108: 2244–2247.
34. Lee JM, Park S, Shin D-J et al. Relation of genetic polymorphisms in the cytochrome P450 gene with clopidogrel resistance after drug-eluting stent implantation in Koreans. *Am J Cardiol*, 2009; 104: 46–51.
35. Smith SMG, Judge HM, Peters G et al. Common sequence variations in the P2Y12 and CYP3A5 genes do not explain the variability in the inhibitory effects of clopidogrel therapy. *Platelets*, 2006; 17: 250–288.
36. Sibbing D, Koch W, Gebhard D et al. Cytochrome 2C19*17 Allelic Variant, Platelet Aggregation, Bleeding Events, and Stent Thrombosis in Clopidogrel-Treated Patients With Coronary Stent Placement. *Circulation*, 2010; 121: 512–518.
37. Bouman HJ, Schömig E, van Werkum JW et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med*, 2011; 17: 110–116.
38. Sibbing D, Koch W, Massberg S et al. No association of paraoxonase-1 Q192R genotypes with platelet response to clopidogrel and risk of stent thrombosis after coronary stenting. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1605–1613.
39. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost*, 2000; 84: 891–896.
40. Savi P, Zachayus J-L, Delesque-Touchard N et al. 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.
41. Gachet C. P2 receptors, platelet function and pharmacological implications. *Thromb Haemost*, 2008; 99: 466–472.
42. Fontana P, Dupont A, Gandrille S et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation*, 2003; 108: 989–995.
43. Staritz P, Kurz K, Stoll M et al. Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the P2Y12-ADP receptor gene. *Int J Cardiol*, 2009; 133: 341–345.
44. Motovska Z, Widimsky P, Kvasnicka J et al. High loading dose of clopidogrel is unable to satisfactorily inhibit platelet reactivity in patients with glycoprotein IIIA gene polymorphism: a genetic substudy of PRAGUE-8 trial. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2009; 20: 257–262.
45. Kim I-S, Jeong Y-H, Park Y et al. Platelet inhibition by adjunctive cilostazol versus high maintenance-dose clopidogrel in patients with acute myocardial infarction according to cytochrome P450 2C19 genotype. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*, 2011; 4: 381–391.
46. Park KW, Park JJ, Lee S-P et al. Cilostazol attenuates on-treatment platelet reactivity in patients with CYP2C19 loss of function alleles receiving dual antiplatelet therapy: a genetic substudy of the CILON-T randomised controlled trial. *Heart*, 2011; 97: 641–647.
47. Center for drug evaluation and research. Postmarket drug safety information for patients and providers — FDA drug safety communication: reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm> (data wejścia: 18.09.2011 r.).