

Problemy długotrwałej terapii przeciwplatekowej po implantacji stentu do tętnicy wieńcowej

Problems of long-term antiplatelet therapy after coronary stent implantation

Aldona Kubica

Katedra i Zakład Promocji Zdrowia, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

Post Kardiol Interw 2009; 5, 3 (17): 158–161

Słowa kluczowe: klopidogrel, prasugrel, zakrzepica w stencie

Key words: clopidogrel, prasugrel, stent thrombosis

Wprowadzenie stentów do praktyki klinicznej było miłym krokiem w dynamicznie rozwijającej się kardiologii interwencyjnej. Dalsze udoskonalenie tej metody leczenia poprzez zastosowanie stentów pokrywanych lekami o działaniu antyproliferacyjnym (DES), opóźniających endotelizację stentu wszczepionego do tętnicy wieńcowej, spowodowało zmniejszenie częstości występowania restenozy, jednak zwiększyło ryzyko bardzo groźnego powikłania, jakim jest zakrzepica w stencie.

W procesie krzepnięcia można wyróżnić trój etapowy udział płytek krwi: adhezję, sekrecję i agregację. Ekspozycja metalu, z którego zbudowany jest stent, oraz kolagenu w uszkodzonej w wyniku zabiegu ścianie naczynia indukuje adhezję płytek, prowadząc do ich aktywacji. Następstwem aktywacji jest sekrecja substancji biologicznie czynnych, takich jak dwufosforan adenozyliny i tromboksan A_2 . Te substancje przyczyniają się do agregacji płytek. Niepożądana aktywacja płytek prowadząca do krzepnięcia krwi w świetle naczyń występuje w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego oraz mózgowych zespołów niedokrwiennych i jest jednym z głównych czynników wpływających na chorobowość i śmiertelność [1].

Obok kwasu acetylosalicylowego (ASA), który hamuje produkcję tromboksanu A_2 , drugą grupą doustnych leków antyagregacyjnych są tienopirydyny (w tym klopidogrel) nieodwracalnie blokujące purynergiczny receptor $P2Y_{12}$ [2].

Na podstawie wyników dużych badań klinicznych [3–6] stworzono koncepcję podwójnej terapii antyagregacyjnej złożonej z ASA oraz klopidogrelu. Wykazano, że takie leczenie zmniejsza ryzyko występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów po wszczepieniu stentu w try-

bie planowym oraz w trybie pilnym u chorych z ostrym zespołem wieńcowym [4–7].

Pomimo że leczenie klopidogrelem jest wdrażane w szpitalu jeszcze przed zabiegiem praktycznie u wszystkich pacjentów, a jego kontynuacja jest zalecana przy wypisie do domu, zakrzepica w stencie nie jest zjawiskiem bardzo rzadkim. Analizując mechanizmy prowadzące do tego powikłania, trzeba brać pod uwagę cały szereg możliwych przyczyn – od powodów czysto technicznych wynikających z niepełnego przylegania stentu do ściany naczynia, poprzez ograniczoną efektywność działania klopidogrelu, do złej współpracy z pacjentem i nieprzyjmowania lub nieregularnego przyjmowania zalecanych leków.

Przyczyną ograniczonej efektywności działania klopidogrelu może być genetycznie uwarunkowane upośledzenie metabolizmu tego leku, interakcje z innymi lekami oraz inne mechanizmy, których wpływu na występowanie tego powikłania także nie można lekceważyć.

W wielu badaniach dowiedziono bezspornie, że prawidłowa implantacja stentu odgrywa olbrzymią rolę w zapobieganiu zakrzepicy, a w połączeniu z innymi czynnikami może zwiększać ich znaczenie kliniczne. W niniejszej publikacji ten aspekt nie będzie jednak rozważany, jako że nie wiąże się bezpośrednio z farmakoterapią.

Klopidogrel, podobnie jak inne tienopirydyny, działa z opóźnieniem, ponieważ jest podawany doustnie, a ponadto jest prolekiem [8]. Jego aktywny metabolit powstaje w wątrobie przy współdziałaniu enzymów należących do rodziny cytochromu P450 [9]. Metabolit nieodwracalnie blokuje receptor $P2Y_{12}$, działając przez cały czas życia płytki, czyli przez 7–10 dni [1, 10].

Adres do korespondencji/Corresponding author: dr n. med. Aldona Kubica, Katedra i Zakład Promocji Zdrowia, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Techników 3, 85-801 Bydgoszcz, tel.: +48 52 585 21 93, e-mail: aldonakubica@gmail.com
Praca wpłynęła 27. 07. 2009, przyjęta do druku 27. 08. 2009.

Wśród przyczyn uwarunkowanych genetycznie za słabszą odpowiedź na kłopidogrel najczęściej odpowiedzialne są różnice aktywności enzymów wątrobowego cytochromu P450, a w szczególności CYP2C19 [11]. Obecność zmutowanego dysfunkcyjnego allela kodującego CYP2C19*2 odpowiada za ok. 90% wszystkich przypadków ograniczonej skuteczności tego leku [12]. Od genetycznie uwarunkowanej sprawności tego enzymu zależy, jaka część kłopidogrelu zostanie przekształcona w aktywny metabolit, a jaka w wyniku działania esteraż – w metabolit nieaktywny biologicznie [13]. Mega i wsp. [13] wykazali, że wśród nosicieli zmutowanego allela CYP2C19*2 stężenie aktywnego metabolitu kłopidogrelu było średnio o 32,4% mniejsze ($p < 0,001$) niż u osób, które nie były nosicielami tego allela, czyli u homozygot CYP2C19*1/*1. Różnice farmakokinetyczne zostały potwierdzone w badaniach farmakodynamicznych – maksymalna indukowana agregacja płytek była o 25% mniejsza ($p < 0,001$) wśród nosicieli zmutowanego allela. Warto podkreślić, że różnice związane z obecnością zmutowanego allela obserwowano zarówno po dawkach nasycających (300 i 600 mg), jak i w trakcie przyjmowania dawki podtrzymującej (75 mg na dobę) [13].

Te wyniki znalazły odzwierciedlenie kliniczne w kilku ostatnio opublikowanych badaniach [12–15]. W subpopulacji badania TRITON-TIMI 38, w której wykonano badania genetyczne, stwierdzono, że ryzyko osiągnięcia złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu) wśród nosicieli takiego allela było znacząco wyższe niż u pozostałych osób (odpowiednio: 12,1 i 8,0%, HR 1,53; $p = 0,01$), podobnie jak ryzyko wystąpienia zakrzepicy w stencie (2,6 i 0,8%, HR 3,09; $p = 0,02$) [13].

Badania opublikowane przez Collet i wsp. [14] potwierdzają wykazany w badaniu TRITON-TIMI 38 związek występowania zmutowanego allela CYP2C19*2 z gorszym rokowaniem w porównaniu z nosicielami homozygotycznego genotypu CYP2C19*1/*1 w grupie 259 chorych poniżej 45. roku życia po zawale serca, leczonych kłopidogrelem [14]. Stwierdzili oni, że nosicielstwo zmutowanego allela było niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia punktu końcowego złożonego ze zgonu, zawału serca i pilnej rewaskularyzacji (HR 5,38; $p < 0,0001$). W badanej grupie zakrzepica w stencie występowała kilkakrotnie częściej wśród nosicieli allela CYP2C19*2 niż u pozostałych chorych (HR 6,04; $p < 0,001$) [14].

Sibbing i wsp. [16] w trakcie 30-dniowej obserwacji 2485 osób po wszczepieniu stentu leczonych kłopidogrelem stwierdzili, że wśród nosicieli allela CYP2C19*2 znacząco częściej dochodziło do zawału serca ($p = 0,02$) i niedokrwiennego udaru mózgu ($p = 0,001$). Występowanie tego allela było niezależnym czynnikiem ryzyka zakrzepicy w stencie (współczynnik ryzyka 3,86; $p = 0,006$). Co więcej, wykazano, że ryzyko wystąpienia zakrzepicy było związane z liczbą zmutowanych

alleli ($p = 0,002$) – było najniższe u homozygot CYP2C19*1/*1, wyższe u heterozygot CYP2C19*1/*2 i najwyższe u homozygot CYP2C19*2/*2 [16].

Przytoczone wyżej wyniki badań jednoznacznie potwierdzają, że nosicielstwo zmutowanego allela CYP2C19*2 ogranicza skuteczność leczenia kłopidogrelem, jednak – co warto podkreślić – całkowicie jej nie hamuje. Zwiększenie dawki leku, przynajmniej w części przypadków, może poprawić wyniki leczenia pod warunkiem zidentyfikowania chorych podwyższonego ryzyka. Problem ograniczonej skuteczności leczenia kłopidogrelem jest poważny z uwagi na częstość występowania zmutowanego allela CYP2C19*2. W TRITON-TIMI 38 nosicielami tego allela było 27,1% badanych osób [13]. Podobną częstość występowania dysfunkcyjnego allela CYP2C19*2 obserwowano w dwóch innych wykonanych w Europie badaniach [14, 16], natomiast w innych populacjach częstość występowania tego allela może być większa [13].

Pacjenci przewlekle przyjmujący kłopidogrel i ASA często stosują leki z grupy inhibitorów pompy protonowej z uwagi na zwiększone ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego. W metabolizmie tych leków także biorą udział enzymy CYP2C19 oraz CYP3A4 [17], co z uwagi na wspólny szlak metaboliczny może prowadzić do interakcji lekowych. Kliniczne znaczenie tych interakcji zostało potwierdzone w kilku badaniach [17–21], w których terapia inhibitorem pompy protonowej wiązała się z istotnym wzrostem częstości ponownych hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego oraz kolejnych zabiegów rewaskularyzacyjnych w okresie obserwacji wynoszącym średnio 521 dni. Być może pantoprazol jako jedyny inhibitor pompy protonowej nie hamuje aktywności enzymu CYP2C19 i w konsekwencji nie wchodzi w interakcję z kłopidogrelem [21], wymaga to jednak jednoznacznego potwierdzenia.

Z oceny przeprowadzonej przez Światową Organizację Zdrowia wynika, że w krajach rozwiniętych zaledwie ok. 50% osób cierpiących na schorzenia przewlekłe postępuje zgodnie z zaleceniami [22].

Jeśli chory nie przyjmuje leków bądź przyjmuje je nieregularnie, oczekiwany – na podstawie wyników dużych badań klinicznych – efekt terapeutyczny może nie zostać osiągnięty. Na nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych wpływa wiele czynników, w tym złożoność terapii, częstość przyjmowania leków, czynniki ekonomiczne, objawy uboczne terapii, przeświadczenie o szkodliwości przyjmowania leków, brak przekonania o konieczności farmakoterapii, szczególnie gdy nie występują objawy kliniczne choroby [23].

W wielośrodkowym prospektywnym badaniu Ho i wsp. [24] analizowali czynniki związane z zaprzestaniem leczenia oraz wpływ zaprzestania przyjmowania leków w ciągu pierwszego miesiąca po zawale na 12-miesięczną śmiertelność. W grupie 1521 chorych wypisanych ze szpitala z zaleceniem terapii złożonej z 3 leków, po miesiącu od wypisu 184 chorych nie stosowało żadnego z le-

ków, 56 osób odstawiło dwa z przepisanych leków, a 272 nie przyjmowało jednego z tych leków. Pełną terapię kontynuowało 1009 pacjentów. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że prawdopodobieństwo odstawienia wszystkich trzech leków było większe wśród osób bez wyższego wykształcenia (HR 1,76). Wpływ starszego wieku na przerwanie terapii był większy wśród kobiet (HR 1,77) niż wśród mężczyzn (HR 1,23). Przerwanie leczenia było niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu (HR 3,81). Badanie to potwierdziło, że przerywanie leczenia jest dość częste – po zaledwie miesiącu od wypisu ponad 1/3 chorych w większym lub mniejszym stopniu nie realizowała przyjętego planu terapeutycznego. Te wyniki są dowodem, że dla poprawy długoterminowych efektów leczenia konieczne są działania zapewniające kontynuację wdrożonej w szpitalu terapii w warunkach ambulatoryjnych [24].

W rejestrze PREMIER [25] obejmującym 500 chorych po wszczepieniu DES analizowano częstość i przyczyny zaprzestania przyjmowania tienopirydyn w ciągu pierwszego miesiąca po wypisie ze szpitala, następnie badano konsekwencje kliniczne przerwania zalecanej farmakoterapii w trakcie 11-miesięcznej obserwacji. Aż 68 (13,6%) chorych w badanej grupie zaprzestało przyjmowania leku o kluczowym dla nich znaczeniu w ciągu pierwszych 30 dni. Pacjenci, którzy przegrali leczenie, byli starsi, gorzej wykształceni, rzadziej pozostawali w związku małżeńskim, cechowali się większym prawdopodobieństwem unikania kontaktu z opieką medyczną z powodów ekonomicznych. Ponadto tę grupę pacjentów cechowało mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania przy wypisie instrukcji dotyczącej dalszego leczenia oraz skierowania na rehabilitację kardiologiczną. Chorzy, którzy zaprzestali przyjmowania tienopirydyn, byli obciążeni znacznie większym ryzykiem zgonu w ciągu następnych 11 miesięcy niż osoby regularnie przyjmujące leki (odpowiednio: 7,5 i 0,7%, $p < 0,0001$; skorygowany HR 9,0) oraz ponownej hospitalizacji (odpowiednio: 23 i 14%, $p = 0,08$; skorygowany HR 1,5). Autorzy publikacji prezentującej wyniki rejestru PREMIER podkreślają, że aż jeden na 7 pacjentów, którym wszczepiono DES z powodu zawału serca, przestał przyjmowanie tienopirydyn, co wiązało się ze znaczącym zwiększeniem ryzyka zgonu [25].

Zakrzepica w stencie w codziennej praktyce występuje częściej niż w badaniach klinicznych z randomizacją. Iakovou i wsp. [26] oceniali częstość i czynniki predykcyjne tego powikłania po wszczepieniu DES w prospektywnym badaniu przeprowadzonym w 3 różnych szpitalach. Do badania włączono 2229 kolejnych pacjentów, którym wszczepiono stent uwalniający sirolimus (1062 chorych, 1996 zwężeń, 2272 stenty) lub paklitaksel (1167 chorych, 1801 zwężeń, 2223 stenty). U wszystkich chorych przed zabiegiem włączono ASA. Stosowanie ASA zalecono bezterminowo wszystkim pacjentom, natomiast przyjmowanie tiklopidyny bądź kłopidogrelu przez co naj-

mniej 3 miesiące po wszczepieniu stentu uwalniającego sirolimus i przez co najmniej 6 miesięcy po wszczepieniu stentu uwalniającego paklitaksel. W ciągu 9-miesięcznej obserwacji zakrzepicę w stencie rozpoznano u 29 (1,3%) osób. U 9 (0,8%) po wszczepieniu stentu uwalniającego sirolimus i u 20 (1,7%) po wszczepieniu stentu uwalniającego paklitaksel. Aż 13 (45%) osób spośród tych, u których wystąpiła zakrzepica, zmarło. Przeprowadzona analiza wykazała, że niezależnymi czynnikami predykcyjnymi wystąpienia tego niebezpiecznego powikłania były (w kolejności wg współczynnika ryzyka): przerwanie leczenia antyagregacyjnego (HR 89,78; $p < 0,001$), niewydolność nerek (HR 6,49; $p < 0,001$), wszczepienie stentu w bifurkację tętnicy (HR 6,42; $p < 0,001$), cukrzyca (HR 3,71; $p = 0,001$) i niska frakcja wyrzutowa (HR 1,09; $p < 0,001$ na każde 10% obniżenia EF) [26].

W innym amerykańskim badaniu obejmującym 2974 kolejnych pacjentów z wszczepionym DES zakrzepicę w stencie rozpoznano i potwierdzono angiograficznie w 38 (1,27%) przypadkach [27]. Grupa ta w 6-miesięcznej obserwacji była obciążona znamienne wyższą śmiertelnością niż pozostali chorzy (odpowiednio: 31 i 3%; $p < 0,001$). Analiza wieloczynnikowa wykazała, że zaprzestanie przyjmowania kłopidogrelu, obok niewydolności nerek, wszczepienia stentu w miejsce bifurkacji oraz restenozy w stencie, sprzyja wystąpieniu zakrzepicy. Wśród osób z zakrzepicą zaprzestanie przyjmowania kłopidogrelu stwierdzono znamienne częściej niż u pozostałych chorych (odpowiednio: 36,8 i 10,7%; $p < 0,0001$). We wnioskach autorzy tej pracy stwierdzają, że dla zmniejszenia ryzyka zakrzepicy w stencie należy położyć nacisk na poprawę współpracy z pacjentem [27].

W przytoczonych wyżej badaniach [24–27] potwierdzono bardzo wysoki odsetek pacjentów przerywających leczenie, silny związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy tą decyzją a wystąpieniem zakrzepicy w stencie oraz często tragiczne skutki tego powikłania. Dlatego właśnie leczenie w okresie szpitalnym nie może ograniczać się do wydania choremu zaleceń wraz z receptami. Taki stosunek pomiędzy obiema stronami biorącymi udział w procesie leczenia zakłada wyłączenie pasywny udział leczonego, co jak pokazuje praktyka, często zawodzi, szczególnie w leczeniu długoterminowym. Chory powinien być w tym procesie także stroną aktywną, a strategia leczenia powinna być wynikiem jego porozumienia z lekarzem [28, 29].

Obecnie na rynek farmaceutyczny wprowadzany jest nowy lek należący do grupy tienopirydyn – prasugrel. W takim momencie powstaje uzasadnione pytanie, czy zastąpienie kłopidogrelu prasugrelem zmniejszy ryzyko zakrzepicy w stencie, a jeśli tak, to na ile. Innymi słowy: czy wprowadzenie prasugrelu będzie lekiem na całe złoto?

Prasugrel jest tienopirydyną nowej generacji. Podobnie jak dwa pozostałe leki, prasugrel jest prolekiem metabolizowanym w wątrobie do aktywnego metabolitu, któ-

ry nieodwracalnie blokuje receptor P2Y₁₂ [30, 31]. W przeciwieństwie do kłopidogrelu, w którego metabolizmie „wąskim gardłem” jest enzym CYP2C19, prasugrel może być metabolizowany także przez kilka innych enzymów cytochromalnych. W konsekwencji polimorfizm CYP2C19 nie ma uchwytowego wpływu na metabolizm prasugrelu [15]. Z tego powodu można także zakładać, że na aktywność prasugrelu nie będą miały wpływu inne leki metabolizowane przez ten enzym, np. inhibitory pompy protonowej. Ponadto prasugrel nie ulega przekształceniu w nieaktywny metabolit, ponieważ grupa estru metylowego, występująca w kłopidogrelu, jest w nim zastąpiona znacznie bardziej stabilną grupą cyklopropyloketonową [32]. Z tych powodów aktywny metabolit prasugrelu powstaje szybciej i w wyższych stężeniach w porównaniu z metabolitem kłopidogrelu, dając w efekcie szybsze, skuteczniejsze i bardziej jednolite działanie antyagregacyjne [30–32].

Podsumowując, wydaje się, że wprowadzenie prasugrelu w wielu przypadkach może zwiększyć skuteczność hamowania funkcji płytek poprzez wyeliminowanie słabych stron metabolizmu kłopidogrelu. Prawdopodobnie jednak największym problemem długotrwałego leczenia antyagregacyjnego wcale nie są niedoskonałości obecnie stosowanego leku, ale współpraca z chorym, a raczej jej brak prowadzący do odstawiania leku lub jego nieregularnego przyjmowania.

Zrozumienie przez chorego sensu i znaczenia zalecanej terapii sprzyja jej akceptacji i zasadniczo poprawia efektywność leczenia [28]. Jedynie świadoma, partnerska współpraca obu stron może doprowadzić do zmiany postaw wielu pacjentów i wyraźnego zwiększenia odsetka chorych, którzy przestrzegają zbudowanego wspólnie z lekarzem planu terapeutycznego [29]. Dobra współpraca z pacjentem w połączeniu z optymalnie dobranym lekiem wydaje się kluczem do pełnego sukcesu.

Piśmiennictwo

- Kubica J, Koziański M, Grzešek G. Mechanizmy działania leków przeciwplateletowych. *Folia Cardiol Excerpta* 2009; 4: 10-17.
- Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y₁₂ adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 174-183.
- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. *Circulation* 2000; 102: 624-629.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ 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.
- von Beckerath N, Taubert D, Pagatsa-Murray G i wsp. Absorption, metabolism, and antiplatelet effect of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) trial. *Circulation* 2005; 112: 2946-2950.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM 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.
- Steinhuyl SR, Berger PB, Mann JT 3rd i wsp. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420.
- Savi P, Pereillo J, Uzabiaga M i wsp. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2000; 84: 891-896.
- Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A i wsp. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1288-1295.
- Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition. *Thromb Haemost* 2001; 86: 222-232.
- Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1980-1987.
- Hulot JS, 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.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD i wsp. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-362.
- Collet JP, Hulot JS, 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.
- Storey RF. Clopidogrel in acute coronary syndrome: to genotype or not? *Lancet* 2009; 373: 276-278.
- Sibbing D, Stegheer J, Latz W i wsp. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009; 30: 916-922.
- Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM i wsp. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148-145.
- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC 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.
- Li XQ, Andersson TB, 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.
- Juurink DN, Gomes T, Ko DT i wsp. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-718.
- Ho PM, Maddox TM, 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.
- Sabaté E (ed.). *Adherence to Long term Therapies: Evidence for Action*. World Health Organization. Geneva 2003.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497.
- Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA i wsp. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1842-1847.
- Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C i wsp. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113: 2803-2809.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E i wsp. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-2130.
- Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R i wsp. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113: 1108-1113.
- Kubica A, Bogdan M, Grzešek G i wsp. Radzenie sobie ze stresem we wczesnym okresie po zawale serca. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2005; 2: 95-98.
- Kubica A, Kochman W, Bogdan M i wsp. Wpływ przebytych zabiegów angioplastyki wieńcowej oraz hospitalizacji z powodu zawalu serca na poziom wiedzy i skuteczność edukacji zdrowotnej u osób z zawalem serca. *Post Kardiol Interw* 2009; 15: 25-30.
- Husted S. New developments in oral antiplatelet therapy. *Eur Heart J* 2007; 9 (Suppl.): D20-D27.
- Michelson AD. P2Y₁₂ antagonism. Promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: s33-8.
- van Giezen JJ. Optimizing platelet inhibition. *Eur Heart J* 2008; 10 (Suppl.): D23-9.