

## 1 EINLEITUNG

Die atherosklerotischen Gefäßerkrankungen, insbesondere die Koronare Herzkrankheit, führen die Todesursachenstatistik in den westlichen Industrieländern bereits seit ein paar Jahrzehnten an. Diese Krankheiten sind auf dem besten Wege, auch weltweit die Todesursache Nummer eins zu werden. Die Behandlung der Hyperlipidämie sowie die Hemmung hyperreaktiver Thrombozyten sind Kernpunkte der medikamentösen Therapie dieser Erkrankungen. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) bewirken eine Senkung des Serum-Cholesterinspiegels und führen hierdurch zur Reduktion des Lipidgehaltes der atherosklerotischen Plaques. Ferner wurden die sogenannten pleiotropen Effekte der Statine beschrieben, die unabhängig von der Cholesterinsenkung die Progression der atherosklerotischen Erkrankung verhindern.

Die Therapie der Atherosklerose erfordert oft zusätzlich die Behandlung von Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperuricämie sowie die sekundär präventive Therapie nach ischämischen Ereignissen. Diesen Patienten werden nicht selten fünf und mehr Medikamente verschrieben. Die sehr umfangreichen Therapien bergen ein hohes Potenzial an möglichen Interaktionen von Medikamenten hinsichtlich ihrer Wirkungen, Nebenwirkungen und Metabolisation. Dies stellt ein großes Problem dar, da die Medikamente zur Behandlung spezifischer Erkrankungen nach Evidenz basierten Richtlinien appliziert werden, deren Grundlage monotherapeutische Studien sind. Die hieraus resultierenden Probleme äußern sich meist in einer Wirkungsverstärkung oder -abschwächung einzelner Substanzen. So führte die Therapie mit Calcium-Kanal-Blockern zur Blockade einiger Cytochrom-P450 Isoenzyme in der Leber. Statine wurden nicht mehr verstoffwechselt, was zu einem Anstieg der Plasmakonzentration führte und tödliche Rhabdomyolysen verursachte.[34;61] Bei der gleichzeitigen Applikation von Statinen und Fibraten zur kombinierten antihyperlipidämischen Therapie traten ebenfalls häufiger Rhabdomyolysen auf.[40]

Amerikanische Forscher beschrieben eine andere Medikamenteninteraktion, bei der durch die gleichzeitige Therapie mit Atorvastatin der Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel wirkungslos wurde. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Metabolisation von Atorvastatin die Aktivierung von Clopidogrel verhindern soll, da beide Schritte an den gleichen Cytochrom-P450 Isoenzymen stattfinden.[9;30] Da Clopidogrel nachweislich die kardiovaskuläre Komplikationsrate nach perkutaner Koronarintervention reduziert, wäre der Wirkverlust durch die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin von sehr hoher klinischer Bedeutung.[3;4;80] Ziel der hier vorgelegten experimentellen Studien war es, zu untersuchen, ob Clopidogrel in Kombination mit Atorvastatin wirksam die Thrombozyten inhibiert.