

Άρθρο Ανασκόπησης

Αντίσταση στην Ασπιρίνη και την Κλοπιδογρέλη. Πιθανοί Μηχανισμοί, Εργαστηριακή Διερεύνηση και Κλινική Σημασία

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ, ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Δ. ΤΣΕΛΕΠΗΣ¹

Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, ¹Εργαστήριο Βιοχημείας Τμήμα Χημείας Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Λέξεις ευρετηρίου:
Ασπιρίνη,
κλοπιδογρέλη,
ακετυλοσαλικυλικό
οξύ, αιμοπετάλια,
αντιαιμοπεταλιακή
αγωγή.

Ημερ. παραλαβής
 εργασίας:
 2 Απριλίου 2007·
 Ημερ. αποδοχής:
 8 Οκτωβρίου 2007

Διεύθυνση Επικοινωνίας:
 Αλέξανδρος Δ. Τσελέπης

Εργαστήριο Βιοχημείας,
 Τμήμα Χημείας,
 Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,
 451 10 Ιωάννινα
 e-mail:
atselep@uoi.gr

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι καλά τεκμηριωμένη. Όμως, πρόσφατες μελέτες στις οποίες εκτιμήθηκε η *in vitro* ανταπόκριση των αιμοπεταλίων στη χορήγηση των παραπάνω φαρμάκων, έχουν δείξει ότι η ανταπόκριση αυτή ποικίλει. Έχει παρατηρηθεί ότι ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν «μη ανταπόκριση ή αντίσταση» στη δράση των δύο αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Ορισμένες μελέτες έχουν συσχετίσει την συγκεκριμένη «μη ανταπόκριση/αντίσταση» με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει μια κοινά αποδεκτή μέθοδος *ex vivo* εκτίμησης του επιπέδου ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων μετά από χορήγηση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης καθώς και της εκτίμησης του βαθμού της αναστολής της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από τα δύο αυτά φάρμακα. Για το λόγο αυτό δεν είναι δυνατό να διατυπωθούν συγκεκριμένες οδηγίες για την αντιμετώπιση ασθενών οι οποίοι εμφανίζουν υψηλά ποσοστά ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων ή χαμηλό ποσοστό αναστολής της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων μετά από θεραπεία με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη. Σκοπός της συγκεκριμένης ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των δεδομένων εργαστηριακών και κλινικών μελετών που αναφέρονται στην αντίσταση στην ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη, τα πιθανά αίτια, την κλινική σημασία καθώς και τους τρόπους αντιμετώπισης σε κλινικό επίπεδο της αντίστασης στην ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη.

Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αθηροθρόμβωσης. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αιμοπεταλίων, διαφόρων συστατικών της αθηρωματικής πλάκας και παραγόντων πήξης, αποτελούν τον κύριο υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό για την εκδήλωση ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε ασθενείς με ασυμπτωματική στεφανιαία νόσο ή σταθερή στηθάγχη. Η λύση της συνέχειας του έσω χιτώνα του τοιχώματος μιας στεφανιαίας αρτηρίας που μπορεί να συμβεί είτε αυτόματα κατά τη ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας, είτε ιατρογενώς κατά τη διάρκεια διαδερμικής αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων αγγείων (PCI) έχει ως αποτέλεσμα την έκθεση

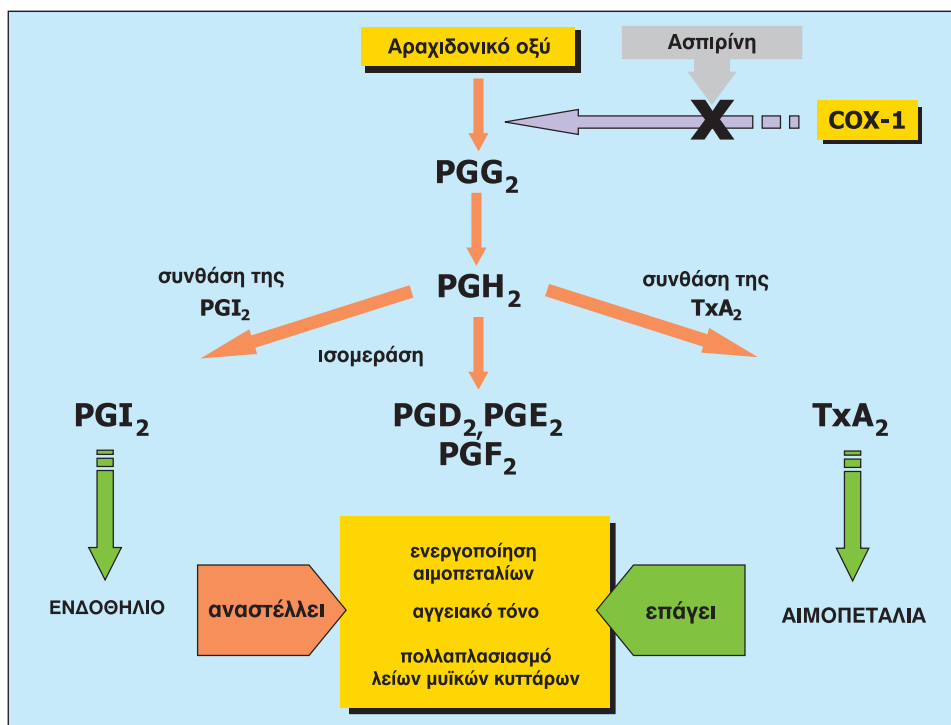
στον ενδοαγγειακό χώρο συστατικών του υπενδοθηλιακού χώρου, όπως είναι ο παράγοντας von Willebrand (vWF) και το κολλαγόνο. Στη συνέχεια οι παράγοντες αυτοί αναγνωρίζονται από συγκεκριμένους υποδοχείς της μεμβράνης των αιμοπεταλίων, και συγκεκριμένα τους γλυκοπρωτεϊνικούς υποδοχείς Ia/IIa και Ib/V/IX, αντίστοιχα με αποτέλεσμα την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στον υπενδοθηλιακό χώρο στα σημεία της ρήξης της συνέχειας του ενδοθηλίου. Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων επάγει με τη σειρά της την ενεργοποίηση ενός καταρράκτη ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μεταβολικών πορειών με τελικό αποτέλεσμα την επιπλέον ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τη συσσώρευση

τους καθώς και την ενεργοποίηση των μηχανισμών της πήξης και της φλεγμονής.^{1,2}

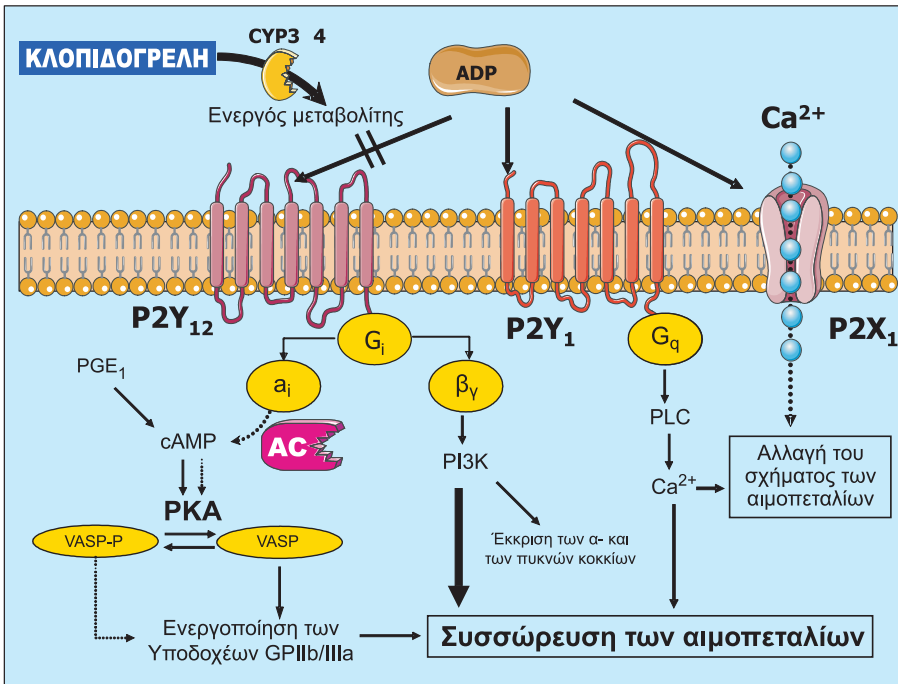
Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων επιφέρει τόσο δομικές όσο και λειτουργικές αλλαγές στα κύτταρα αυτά. Μεταξύ αυτών, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η αλλαγή διαμόρφωσης του αιμοπεταλιακού υποδοχέα-ιντεγκρίνη $\alpha_{IIb}\beta_3$ (γλυκοπρωτεΐνη IIb/IIIa, (GPIIb/IIIa) της μεμβράνης τους. Οι διαμορφωτικές αλλαγές που υφίσταται ο υποδοχέας αυτός έχουν ως αποτέλεσμα τη σύνδεσή του με το ινωδογόνο η οποία οδηγεί στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων διαμέσου γεφυρών ινωδογόνου. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στον υπενδοθηλιακό χώρο έχει ως τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία αιμοπεταλιακού θρόμβου στο σημείο της αγγειακής βλάβης. Παράλληλα με τη συσσώρευση παρατηρείται και αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα παρέχεται η απαραίτητη μεμβρανική επιφάνεια για την ολοκλήρωση των διαφόρων διεργασιών που οδηγούν τελικά στην ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και στο σχηματισμό του ινώδους. Εκτός των παραπάνω, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση από τα α - και τα πυκνά-κοκκία διάφορων βιοδραστικών ουσιών. Μερικές από αυτές όπως το ADP (διφωσφορική αδενοσίνη), συνδέονται σε ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης παρακείμενων αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα

την περαιτέρω ενεργοποίησή τους. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων επάγει την απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος από τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης διαμέσου της δράσης μιας κυτοσολικής φωσφολιπάσης A_2 . Στα αιμοπετάλια το αραχιδονικό οξύ μεταβολίζεται κυρίως προς τις προσταγλανδίνες G2/H2 με τη δράση του ενζύμου κυκλοοξυγονάση-1 (COX-1), από τις οποίες στη συνέχεια σχηματίζεται η θρομβοξανή A_2 (TxA₂) με τη δράση του ενζύμου συνθάση της TxA₂ (Εικόνα 1). Η TxA₂ ενεργοποιεί περαιτέρω τα αιμοπετάλια διαμέσου ειδικού υποδοχέα, ενώ παράλληλα εμφανίζει διάφορες δράσεις σε κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος συμμετέχοντας στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της αθηροθρόμβωσης.³

Όπως προαναφέρθηκε, μεταξύ των διαφόρων αγωνιστών των αιμοπεταλίων, σημαντικό ρόλο κατέχει το ADP. Το ADP ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια συνδεόμενο στους πουρινεργικούς υποδοχείς P2X1, P2Y1 και P2Y12 της αιμοπεταλιακής μεμβράνης. Οι υποδοχείς αυτοί δρουν συνεργικά στην ενεργοποίηση και στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Πιο συγκεκριμένα ο P2X1 συμμετέχει στην αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων, η ενεργοποίηση του P2Y1 συμμετέχει στην αρχική αναστρέψιμη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η ενεργοποίηση του P2Y12 συμμετέχει στην παρατεινόμενη ενεργοποίηση και στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων (Εικόνα 2).⁴



Εικόνα 1. Ο μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέως στα αιμοπετάλια και η αναστολή του από την ασπιρίνη. (COX-1: κυκλοοξυγονάση-1. PGD₂, PGE₂, PGF₂, PGG₂, PGH₂, και PGI₂: προσταγλανδίνες D₂, E₂, F₂, G₂, H₂ και I₂, αντίστοιχα. TxA₂: θρομβοξανή A₂).



Εικόνα 2. Μηχανισμός δράσης της κλοπιδογρέλης στα αιμοπετάλια. (ADP: διφωσφονική αδενοσίνη CYP3A4: κυτόχρωμα P450 3A4 στο ήπαρ, Ca²⁺: ασβέστιο P2Y₁₂, P2Y₁, P2X₁: πουρινεργικοί υποδοχείς για το ADP, PGE₁ προσταγλαδίνη E₁, cAMP: κυκλική μονοφωσφονική αδενοσίνη AC: αδενυλική κυκλάση VASP: vasodilator stimulated phosphoprotein VASP-P: η φωσφορυλιωμένη μορφή του VASP PLC: φωσφολιπάση C, PI3K: 3-κινάση της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης, PKA: πρωτεϊνική κινάση A

Φαρμακολογική δράση και φαρμακοκινητική της ασπιρίνης και της κλοπιδογρέλης

Η ασπιρίνη, ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ, είναι ο σαλικυλικός εστέρας του οξεικού οξέος και ο οποίος προκύπτει από την ακετυλίωση του σαλικικού οξέος από τον οξεικό ανυδρώτη. Η απορρόφηση της ασπιρίνης από το στομάχι και το δωδεκαδάκτυλο είναι ταχεία και σχεδόν πλήρης, αφού το 80-100% του φαρμάκου απορροφάται σε 20 λεπτά έως 2 ώρες μετά την από του στόματος λήψη μη εντεροδιαλυτών δισκίων. Αντίθετα τα εντεροδιαλυτά δισκία εμφανίζουν σημαντικά μειωμένη απορρόφηση, με αποτέλεσμα τη μειωμένη κατά 40-50% βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου στο αίμα για περισσότερο από 3-8 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση.⁵ Ο χρόνος ημιζωής της ασπιρίνης στο αίμα είναι μικρός (15-30 λεπτά) εξαιτίας της ταχείας υδρόλυσης του φαρμάκου στον εντερικό βλεννογόνο, το ήπαρ και το αίμα. Για το λόγο αυτό είναι πιθανόν η αντιαιμοπεταλιακή δράση του φαρμάκου να αφορά κυρίως τα αιμοπετάλια της πυλαίας κυκλοφορίας, δηλαδή πριν την υδρόλυσή της στο ήπαρ.⁵ Παρά το ότι έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για την ανασταλτική δράση της ασπιρίνης στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι ο κύριος μηχανισμός της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της ασπιρίνης έγκειται στην ικανότητά της να ακετυλιώνει μη αναστρέψιμα την υδροξυλομάδα μίας σε-

ρίνης στη θέση 529 στο καταλυτικό κέντρο του μορίου της COX-1, με αποτέλεσμα την αναστολή της δέσμευσης του αραχιδονικού οξέος στο καταλυτικό κέντρο του ενζύμου, ένα στάδιο απαραίτητο για τον περαιτέρω μεταβολισμό του και το σχηματισμό της TxA₂.^{6,7}

Για την πλήρη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων από την ασπιρίνη είναι απαραίτητο να ανασταλεί η παραγωγή TxA₂ σε ποσοστό >90%. Στους περισσότερους ασθενείς η δόση της ασπιρίνης που απαιτείται για την επίτευξη του παραπάνω στόχου είναι ως και 30mg ημερησίως.⁸ Τα αιμοπετάλια είναι απύρρηνα κύτταρα, επομένως όταν εκτεθούν στην ασπιρίνη η COX-1 απενεργοποιείται και παραμένει ανενεργός καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής τους, δηλαδή 7 έως 10 μέρες αφού τα κύτταρα αυτά αδυνατούν να συνθέσουν νέα ενεργό COX-1. Για τον λόγο αυτό η αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση ασπιρίνης επέρχεται μόνο με την παραγωγή από τον μυελό των οστών νέων αιμοπεταλίων. Πρέπει να σημειωθεί ότι το 1/7 των αιμοπεταλίων της κυκλοφορίας ανανεώνονται κάθε 24ωρο, και επομένως έως και το 30% των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων είναι δυνατό να εμφανίζουν φυσιολογική παραγωγή TxA₂ μετά από 48ωρη διακοπή της χορήγησης της ασπιρίνης. Για το λόγο αυτό η χορήγηση ασπιρίνης σε καθημερινή βάση πρέπει να προτιμάται σε σύ-

γκριση με τη χορήγηση του φαρμάκου κάθε δεύτερη μέρα.⁹ Πρέπει να τονιστεί ότι σε χαμηλές δόσεις η ασπιρίνη δεν επηρεάζει τη δράση της COX-1 των ενδοθηλιακών κυττάρων και επομένως δεν μειώνει την παραγωγή της προσταγλαδίνης I₂ (PGI₂), η οποία έχει πολλές ευεργετικές δράσεις (Εικόνα 1). Συνεπώς οι χαμηλές δόσεις ασπιρίνης δεν επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία και δεν μειώνουν την αντιυπερτασική δράση των διουρητικών και των αναστολέων του μεταπρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης.^{10, 11}

Η κλοπιδογρέλη (clopidogrel hydrogen sulfate or methyl (+)-(S)-alpha-(o-chlorophenyl)6,7-dihydrothieno [3,2-c]pyridine-5(4H)-acetate hydrogen-sulfate) είναι ένα θειενοπυριδινικό παράγωγο το οποίο μετά τη χορήγησή του μετατρέπεται στο ήπαρ στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη του με τη δράση κυρίως του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4). Τα κυτοχρώματα CYP3A5 και CYP2B6 συμμετέχουν επίσης στο μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης και στο σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη, αλλά σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό σε σύγκριση με το CYP3A4.^{12, 13} Μέγιστα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη στο αίμα παρατηρούνται εντός 1 ώρας από τη χορήγηση 600mg κλοπιδογρέλης από το στόμα.¹³ Πρέπει να σημειωθεί ότι μόνο ένα μικρό μέρος του φαρμάκου μετατρέπεται στο δραστικό μεταβολίτη, ενώ το 85% υδρολύεται προς το σχηματισμό προϊόντων χωρίς βιολογική δράση.¹³ Το 50% περίπου της χορηγούμενης κλοπιδογρέλης απεκκρίνεται με τα ούρα και το 46% με τα κόπρανα. Ο χρόνος ημιζωής του ενεργού μεταβολίτη ύστερα από μεμονωμένη ή και επαναλαμβανόμενη χορήγηση κλοπιδογρέλης είναι 8 ώρες. Η καθημερινή χορήγηση 75 mg κλοπιδογρέλης χωρίς να προηγηθεί δόση εφόδου οδηγεί σε μέγιστη αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων εντός 3-7 ημερών, ενώ η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων αποκαθίσταται σε διάστημα τουλάχιστον 5 ημερών από τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου.

Ο ενεργός μεταβολίτης της κλοπιδογρέλης είναι ένας ισχυρός εκλεκτικός αναστολέας του πουρινεργικού υποδοχέα P2Y₁₂ του ADP και προκαλεί μη αντιστρεπτή αναστολή της σύνδεσης του ADP με το συγκεκριμένο υποδοχέα. Ο ενεργός μεταβολίτης της κλοπιδογρέλης σχηματίζει ισχυρούς δισουλφιδικούς δεσμούς με δύο κατάλοιπα σερίνης στις θέσεις 17 και 270 (Ser17 και Ser270) του μορίου του υποδοχέα P2Y₁₂, με αποτέλεσμα τη μη αντιστρεπτή απενεργοποίησή του.¹⁴ Η αναστολή της πρόσδεσης του ADP στον υποδοχέα P2Y₁₂ από τον μεταβολίτη της κλο-

πιδογρέλης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του κυκλικού AMP (c-AMP) στο εσωτερικό των αιμοπεταλίων, η οποία μεταξύ των άλλων επάγει τη φωσφορύλωση της φωσφοπροτεΐνης VASP (vasodilator stimulated phosphoprotein) με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή της ενεργοποίησης των υποδοχέων GPIIb/IIIa και συνεπώς την παρεμπόδιση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (Εικόνα 2).¹⁵ Εκτός από τη συσσώρευση, η κλοπιδογρέλη αναστέλλει την προκαλούμενη από το ADP μεμβρανική έκφραση της P-σελεκτίνης και του CD40L στα αιμοπετάλια, ενώ ταυτόχρονα μειώνει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων, οι οποίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό θρόμβου και την πλήρη απόφραξη του αγγειακού αυλού ως επακόλουθο της ρήξης μιας αθηρωματικής πλάκας.¹⁶

Η αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης και της κλοπιδογρέλης στην αντιμετώπιση ασθενών με στεφανιαία νόσο.

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης ασπιρίνης στη βελτίωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με αποδεδειγμένη αθηρωματική νόσο έχει μελετηθεί σε ικανό αριθμό τυχαιοποιημένων πολυκεντρικών μελετών.¹⁷ Συγκεντρωτικά, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών παρουσιάστηκαν σε μία μετα-ανάλυση⁸ η οποία έδειξε ότι η χορήγηση ασπιρίνης προκαλεί μείωση των συνολικών συμβάντων κατά 25%. Συγκεκριμένα η χορήγηση μικρών δόσεων ασπιρίνης έχει ως συνέπεια τη μείωση της εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 37%, τη μείωση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 25% καθώς και τη μείωση των θανάτων από αγγειακά ή άλλα αίτια κατά 16%. Τα κλινικά οφέλη από τη χορήγηση της ασπιρίνης είναι ευθέως ανάλογα με το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, δηλαδή όσο μεγαλύτερος είναι ο ετήσιος καρδιαγγειακός κίνδυνος τόσο μεγαλύτερο είναι το όφελος από τη χορήγηση ασπιρίνης.⁸ Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, συνιστάται η χορήγηση 75-100mg ασπιρίνης για τη μακροχρόνια πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου όπως είναι οι ασθενείς με τεκμηριωμένη αθηρωματική νόσο και ιστορικό στεφανιαίας ή αγγειακής νόσου καθώς και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Η αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου δεν είναι σαφής, καθώς το σχετικά μικρό όφελος (1-2%

ανά έτος) από τη χορήγηση του φαρμάκου αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο για την εκδήλωση σημαντικής αιμορραγίας (1-2% ανά έτος).⁵ Αντίθετα, η σχέση όφελος / κίνδυνο βελτιώνεται όταν η χορήγηση ασπιρίνης αφορά άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Είναι επίσης πιθανό η αποτελεσματικότητα της χορήγησης ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη να σχετίζεται με το φύλο. Στη Women's Health Study¹⁸, η χορήγηση μικρών δόσεων ασπιρίνης (100mg κάθε δεύτερη μέρα) σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου για την εμφάνιση οξέος ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου κατά 17%. Στην ίδια μελέτη η χορήγηση ασπιρίνης δε μείωσε τον κίνδυνο για την εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.¹⁸ Αντίθετα σε υγιείς άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 45 ετών η χορήγηση ασπιρίνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 32% χωρίς να παρατηρείται αντίστοιχη μείωση του κινδύνου για την εμφάνιση οξέος ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου.^{19, 20} Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν σε μια πολύ πρόσφατη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε συνολικά 51.342 ασθενείς.²¹ Στην μετανάλυση αυτή φάνηκε ότι η χορήγηση ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των συνολικών καρδιαγγειακών συμβάντων, η οποία στους άνδρες οφείλεται στη μείωση των οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, ενώ στις γυναίκες στη μείωση του ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης κλοπιδογρέλης στη βελτίωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο αναδείχθηκε την τελευταία δεκαετία από τα αποτελέσματα διάφορων πολυκεντρικών μελετών. Η μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη έδειξε ότι είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο, με επίπεδα ασφάλειας παρόμοια με αυτά της ασπιρίνης.^{22, 23} Στη μελέτη CAPRIE η χορήγηση 75mg κλοπιδογρέλης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 1% όσον αφορά την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή καρδιαγγειακού θανάτου, σε σύγκριση με τη χορήγηση 325mg ασπιρίνης.²² Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, καθιέρωσαν την χορήγηση κλοπιδογρέλης ως εναλλακτική μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση ασθενών με στεφανιαία νόσο. Επιπρόσθετα, η χορήγηση κλοπιδογρέλης σε συνδυασμό με ασπιρίνη, μειώνει τα ποσοστά θνητότητας και νοσηρότη-

τας ασθενών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, χωρίς εμμένουσα άνοδο του επάρματος ST στο καρδιογράφημα (NSTEMI).²⁴ Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί ως προς την αποτελεσματικότητα της χορήγησης του συνδυασμού κλοπιδογρέλης-ασπιρίνης σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και εμμένουσα άνοδο του επάρματος ST στο καρδιογράφημα (STEMI),^{25, 26} καθώς και σε ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική.^{23, 27}

Ο ρόλος της συγχορήγησης ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μελετήθηκε πρόσφατα στη μελέτη CHARISMA. Η μελέτη CHARISMA (The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance), είναι μια τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή πολυκεντρική μελέτη που σχεδιάστηκε για να ερευνησει την αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας χορήγησης του συνδυασμού ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.^{28,29} Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν συνολικά 15.603 ασθενείς οι οποίοι τυχαίοποιηθήκαν να λάβουν είτε χαμηλή δόση ασπιρίνης και 75mg/ημέρα κλοπιδογρέλη, είτε χαμηλή δόση ασπιρίνης και εικονικό φάρμακο. Το μέσο διάστημα παρακολούθησης ήταν 28 μήνες. Πρωταρχικά καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το μη θανατηφόρο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης καταγράφηκαν 1107 ασθενείς με κάποιο πρωταρχικό καταληκτικό σημείο. Δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την εμφάνιση πρωταρχικών καταληκτικών σημείων στις δύο ομάδες της μελέτης.³⁰ Αντίθετα ο κίνδυνος για εμφάνιση δευτερογενούς καταληκτικού σημείου (πρώτη εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιαγγειακού θανάτου, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή επέμβαση επαναγγείωσης των στεφανιαίων) ήταν στατιστικά χαμηλότερος στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (16,7% έναντι 17,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, $p=0,004$).³⁰ Πρέπει να σημειωθεί ότι όταν οι ασθενείς χωρίστηκαν σε «συμπτωματικούς», δηλαδή ασθενείς με τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο και σε «ασυμπτωματικούς», δηλαδή ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου αλλά χωρίς τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο, η ανάλυση των υποομάδων έδειξε ότι στους «συμπτωματικούς» ασ-

θενείς, δηλαδή στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, η χορήγηση κλοπιδογρέλης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου (6,9% έναντι 7,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, $p=0,046$), ενώ στους «ασυμπτωματικούς» ασθενείς παρατηρήθηκε αύξηση των καρδιαγγειακών θανάτων στην ομάδα της κλοπιδογρέλης (3,9% έναντι 2,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, $p=0,01$).³⁰

Τα αποτελέσματα των προαναφερθέντων μελετών επαληθεύτηκαν και σε άλλες κλινικές μελέτες με αποτέλεσμα, η συγχρήγηση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης να αποτελεί την προτεινόμενη θεραπευτική στρατηγική στην οξεία φάση ενός στεφανιαίου συνδρόμου (με ή χωρίς εμμένουσα άνοδο του επάρματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα) τόσο από το ACCP 2004^{5,31,32} όσο και από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία.^{33,34} Αντίθετα, δεν συνιστάται η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην πρωτογενή πρόληψη της αθηροθρομβωτικής νόσου. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα³⁵ προτείνεται η χορήγηση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (με ή χωρίς εμμένουσα άνοδο του επάρματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα) καθώς και σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων. Οι δόσεις των δύο φαρμάκων εξαρτώνται από το κλινικό σύνδρομο, τη διάρκεια χορήγησης καθώς και από τη στρατηγική αντιμετώπισης που αποφασίζεται για κάθε ασθενή.³⁵

Αντίσταση στην ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη

Πολλές μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν αναδείξει το φαινόμενο της αντίστασης στη δράση της ασπιρίνης ή της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.³⁶⁻⁴² Η αντίσταση στην ασπιρίνη μπορεί να διακριθεί σε αυτή που τεκμηριώνεται εργαστηριακά (εργαστηριακή αντίσταση) και σε αυτή που παρατηρείται στην κλινική πράξη (κλινική αντίσταση). Η εργαστηριακή αντίσταση στην ασπιρίνη ορίζεται ως η αποτυχία της ασπιρίνης να αναστείλει την παραγωγή TxA_2 από τα αιμοπετάλια ή να αναστείλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων που εξαρτάται από την παραγωγή TxA_2 . Η κλινική αντίσταση στην ασπιρίνη ορίζεται ως η αποτυχία πρόληψης της εμφάνισης αθηροθρομβωτικών ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ασπιρίνη.⁴³ Κλινική αντίσταση στην ασπιρίνη έχει παρατηρηθεί στο

5-9% των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο, ενώ σε ένα επιπλέον ποσοστό 23% έχει παρατηρηθεί μερική αντίσταση στη δράση του φαρμάκου. Έχει επίσης καταδειχθεί ότι το 35% των ασθενών με νέο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εμφανίζουν εργαστηριακή αντίσταση στην ασπιρίνη. Επιπρόσθετα το ποσοστό της εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με εργαστηριακή αντίσταση στην ασπιρίνη είναι 40%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη δράση του φαρμάκου είναι 4,4%.⁴⁴ Οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την εκδήλωση της αντίστασης στην ασπιρίνη είναι οι παρακάτω (βλ. επιγραμματική αναφορά στον πίνακα 1).

A. Μειωμένη αναστολή της COX-1 των αιμοπεταλίων

1. Μη επαρκής χορηγούμενη δόση ασπιρίνης
2. Αλληλεπίδραση ασπιρίνης με άλλα φάρμακα, όπως συμβαίνει κατά την ταυτόχρονη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), τα οποία ανταγωνίζονται την ασπιρίνη στη θέση σύνδεσής της στην COX-1.
3. Αυξημένη παραγωγή νέων ανώριμων μορφών αιμοπεταλίων τα οποία έχουν παραχθεί στο μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων της ασπιρίνης και δεν έχουν έρθει σε επαφή με το φάρμακο.

Πίνακας 1. Μηχανισμοί αντίστασης στην ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη

Μηχανισμοί αντίστασης στην ασπιρίνη

1. Μειωμένη αναστολή της COX-1 των αιμοπεταλίων
2. Παράκαμψη της ανασταλτικής δράσης της ασπιρίνης στην COX-1 των αιμοπεταλίων
3. Μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της ασπιρίνης
4. Εναλλακτικές οδοί ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων
5. Αυξημένη παραγωγή αιμοπεταλίων
6. Γενετικοί πολυμορφισμοί
7. Μείωση της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της ασπιρίνης όταν αυτή χορηγείται για μεγάλο χρονικό διάστημα
8. Αγγειακά επεισόδια μη αθηροθρομβωτικής αιτιολογίας

Μηχανισμοί αντίστασης στην κλοπιδογρέλη

1. Μη συμμόρφωση των ασθενών
2. Μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα.
3. Μεταβλητότητα στην κάθαρση του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης.
4. Εναλλακτικές οδοί ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων.
5. Γενετικοί πολυμορφισμοί
6. Η αυξημένη έκκριση του ADP
7. Μεταβολές στο μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης διαμέσου του CYP3A4

4. Γενετικοί πολυμορφισμοί της COX-1

B. Παράκαμψη της ανασταλτικής δράσης της ασπιρίνης στην COX-1 των αιμοπεταλίων

1. Εναλλακτικές πηγές παραγωγής TxA₂ εκτός των αιμοπεταλίων, όπως τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, διαμέσου της δράσης του ενζύμου COX-2 το οποίο δεν αναστέλλεται από την ασπιρίνη.
2. Αυξημένη παραγωγή νέων ανώριμων μορφών αιμοπεταλίων με αυξημένα επίπεδα COX-2.

Γ. Μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της ασπιρίνης

1. Ανεπαρκής λήψη του φαρμάκου (κακή συμμόρφωση).⁴⁵
2. Μη επαρκής δοσολογία
3. Μειωμένη απορρόφηση ή αυξημένος καταβολισμός της ασπιρίνης.

Δ. Εναλλακτικές οδοί ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

1. Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων διαμέσου οδών που δεν αναστέλλονται από την ασπιρίνη, (ενεργοποίηση από το κολλαγόνο, το ADP, την επινεφρίνη, τη θρομβίνη, κλπ).
2. Αυξημένη ευαισθησία των αιμοπεταλίων στη δράση του κολλαγόνου και του ADP.

Ε. Αυξημένη παραγωγή αιμοπεταλίων

1. Αυξημένη παραγωγή αιμοπεταλίων από το μυελό των οστών ως απάντηση σε καταστάσεις stress (πχ. μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη), με αποτέλεσμα την είσοδο στην κυκλοφορία νέων αιμοπεταλίων στο μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων της ασπιρίνης, τα οποία δεν έρχονται σε επαφή με το φάρμακο.

ΣΤ. Γενετικοί πολυμορφισμοί

1. Πολυμορφισμοί που αφορούν την COX-1, την COX-2, τη συνθετάση της TxA₂ ή άλλα ένζυμα τα οποία συμμετέχουν στην οδό μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος.
2. Πολυμορφισμοί που αφορούν τους γλυκοπρωτεϊνικούς υποδοχείς Ia/IIa, Ib/V/IX και IIb/IIIa, καθώς και τους υποδοχείς του κολλαγόνου και τον παράγοντα vonWillenbrand.
3. Ο πολυμορφισμός Val34Leu του παράγοντα XIII,

ο οποίος έχει ως αποτέλεσμα την ποικίλη αναστολή της ενεργοποίησης του συγκεκριμένου παράγοντα από τις χαμηλές δόσεις ασπιρίνης.

Z. Μείωση της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της ασπιρίνης όταν αυτή χορηγείται για μεγάλο χρονικό διάστημα

1. Ταχυφυλαξία

H. Αγγειακά επεισόδια μη αθηρωθρομβωτικής αιτιολογίας

1. Εμβολικά επεισόδια μη καρδιακής εντόπισης (ερυθροί θρόμβοι, εκβλαστήσεις, αποτιτανώσεις, όγκοι, προσθετικές βαλβίδες).
2. Αρτηρίτιδα.

Η αντίσταση στη κλοπιδογρέλη σχετίζεται με το βαθμό αναστολής της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από το ADP *in vitro* σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται κλοπιδογρέλη.⁴⁶ Η ανταπόκριση των αιμοπεταλίων στη χορήγηση της κλοπιδογρέλης εμφανίζει μεγάλη διακύμανση μεταξύ των διαφόρων ατόμων γι αυτό μερικοί συγγραφείς περιγράφουν την αντίσταση στην κλοπιδογρέλη ως μεταβλητότητα στη δράση της.^{47,48} Η ανταπόκριση των αιμοπεταλίων στην κλοπιδογρέλη μελετάται κυρίως με τον προσδιορισμό της μεταβολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στο ADP πριν και μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στο ADP μετά τη θεραπεία σε ποσοστό μικρότερο του 10% σε σχέση με αυτό που παρατηρείται πριν τη θεραπεία, θεωρείται ως απουσία αντιαιμοπεταλιακής δράσης της κλοπιδογρέλης και οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται ως ασθενείς με αντίσταση στην κλοπιδογρέλη.⁴⁹ Μέχρι σήμερα η μεταβλητότητα στην ανταπόκριση των ασθενών στη δράση της κλοπιδογρέλης έχει επιβεβαιωθεί από πλήθος μελετών. Η επίπτωση της μη ανταπόκρισης στην κλοπιδογρέλη στις μελέτες αυτές κυμαίνεται μεταξύ 4% και 44%.⁵⁰ Η μεγάλη αυτή διακύμανση της επίπτωσης οφείλεται στην εργαστηριακή μέθοδο η οποία χρησιμοποιείται (διαφορετική μέθοδος, ή διαφορετικές συγκεντρώσεις αγωνιστών) καθώς και στον καθορισμό των ορίων για την τεκμηρίωση της αντίστασης ή της μειωμένης ανταπόκρισης στην κλοπιδογρέλη.⁵¹ Πιθανοί υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για την αντίσταση στην κλοπιδογρέλη είναι οι παρακάτω (βλ. επιγραμματική αναφορά στον πίνακα 1).

1. Η μη συμμόρφωση των ασθενών ή η χορήγηση

ανεπαρκούς δόσης του φαρμάκου με αποτέλεσμα μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα.

2. Η μεταβλητότητα στην κάθαρση του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης.
3. Η αυξημένη ρύθμιση μηχανισμών ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων ανεξάρτητων από τη δράση του ADP.
4. Η αυξημένη έκφραση των υποδοχέων P2Y₁₂ στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων ως αποτέλεσμα γενετικού πολυμορφισμού.
5. Η αυξημένη έκκριση του ADP από τα πυκνά κοκκία των αιμοπεταλίων.
6. Η μεταβλητότητα στο μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης διαμέσου του CYP3A4 και στην παραγωγή του ενεργού μεταβολίτη της.

Εδώ θα πρέπει να αναφερθεί ότι σε σχέση με το μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης διαμέσου του CYP 3A4 διάφορες μελέτες έδειξαν αρχικά ότι η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης και λιπόφιλων στατινών οι οποίες μεταβολίζονται διαμέσου του CYP 3A4 είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της κλοπιδογρέλης τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα.⁵² Στη συνέχεια όμως αποτελέσματα ανεξάρτητων μελετών δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω δεδομένα.⁵³⁻⁵⁶ Επιπρόσθετα post-hoc ανάλυση των δεδομένων της μελέτης CREDO (Clopidogrel for Reduction of Events During Observation) έδειξε ότι η συγχορήγηση λιπόφιλων στατινών και κλοπιδογρέλης δεν συνδυάστηκε με αρνητική έκβαση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων.⁵⁷ Έτσι σήμερα θεωρείται παραδεκτό ότι η αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης δεν επηρεάζεται από τη συγχορήγηση διαφόρων δόσεων ατορβαστατίνης ή άλλων λιπόφιλων στατινών όπως η σιμβαστατίνη και η λοβαστατίνη.³⁵

Εργαστηριακές μέθοδοι εκτίμησης της αντίστασης στην ασπιρίνη και στην κλοπιδογρέλη

Η αντίσταση στην ασπιρίνη μπορεί να εκτιμηθεί στο εργαστήριο είτε άμεσα, με τη μέτρηση της παραγωγής TxA₂, είτε έμμεσα με την εκτίμηση του ποσοστού ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων διαμέσου μηχανισμών που σχετίζονται με την TxA₂.⁵⁸ Η παραγωγή της TxA₂ μπορεί να εκτιμηθεί με τον προσδιορισμό των σταθερών μεταβολιτών της στο πλάσμα, δηλαδή της TxB₂ στον ορό και της 11-διϋδρο-TxB₂ στα ούρα. Καθώς τα επίπεδα ορού της TxB₂ καθορίζονται κυρίως από την COX-1 των αιμοπεταλίων, ο προσδιορισμός τους αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της αποτελεσματικότητας ως προς την αντιαιμοπεταλιακή δράση

χαμηλών δόσεων ασπιρίνης.⁵⁸ Μέθοδοι εκτίμησης της ευαισθησίας των αιμοπεταλίων στη συσσωρευτική δράση τη TxA₂ περιλαμβάνουν την μέτρηση της συσώρευσης των αιμοπεταλίων η οποία επάγεται από το αραχιδονικό οξύ, με τη χρήση διαφόρων τεχνικών συσσωρευομετρίας ή με τη βοήθεια αναλυτών όπως ο PFA-100 (platelet function analyzer) και ο RPFA (Ultegra rapid platelet function assay). Ο προσδιορισμός του χρόνου αιμορραγίας αποτελεί μέθοδο για την *in vivo* εκτίμηση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Ο χρόνος αιμορραγίας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό, από την παραγωγή της TxA₂ από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, αλλά χρησιμοποιείται σπάνια γιατί ο προσδιορισμός του είναι εξαιρετικά υποκειμενικός και με πολύ χαμηλή επαναληψιμότητα.⁵⁸ Άλλες εργαστηριακές μέθοδοι εκτίμησης της αντίστασης στην ασπιρίνη περιλαμβάνουν το Plateletworks (Helena Laboratories, Beaumont, TX, USA), τον αναλυτή IMPACT (Diamed, Cressier, Switzerland), τη θρομβοελαστογραφία καθώς και τη χρήση της κυτταρομετρίας ροής για τη μελέτη της μεμβρανικής έκφρασης διαφόρων πρωτεϊνών ή υποδοχέων (όπως είναι η P-σελεκτίνη και ο υποδοχέας GPIIb/IIIa) στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ή για τον προσδιορισμό των συσσωρευμάτων αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων.⁵⁹

Η αντίσταση στην κλοπιδογρέλη μπορεί να εκτιμηθεί εργαστηριακά με τον προσδιορισμό της συσώρευσης των αιμοπεταλίων από το ADP χρησιμοποιώντας τις τεχνικές που περιγράφονται παραπάνω. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από το ADP μπορεί επίσης να προσδιοριστεί με κυτταρομετρία ροής όπως αναφέρεται παραπάνω. Τέλος, η αντίσταση στην κλοπιδογρέλη μπορεί να εκτιμηθεί με τον προσδιορισμό της φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης VASP χρησιμοποιώντας κυτταρομετρία ροής και ενός μονοκλωνικού αντισώματος που αναγνωρίζει ειδικά τη φωσφορυλιωμένη μορφή της VASP.⁵⁹

Κλινική σημασία της αντίστασης στην ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη

Με δεδομένο ότι η χορήγηση ασπιρίνης μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο^{7,8,10,11,21,35,60,61}, είναι πιθανόν η αντίσταση στην ασπιρίνη να περιορίζει τα ευεργετικά οφέλη από τη χορήγηση του φαρμάκου. Μέχρι σήμερα μελέτες στις οποίες εκτιμάται η κλινική σημασία της αντίστασης στην ασπιρίνη είναι λιγοστές, συνήθως αναδρομικές, συχνά χωρίς την απαραίτητη στατιστική ισχύ και στις οποίες ο ορισμός της αντίστασης στην ασπιρίνη είναι ασαφής και διαφορετι-

κός μεταξύ των μελετών. Πρέπει να σημειωθεί ότι ορισμένες μελέτες έδειξαν χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς με αντίσταση στην ασπιρίνη, συμπεράσμα το οποίο όμως δεν επιβεβαιώθηκε από άλλες. Έτσι, σε μια υποανάλυση της μελέτης HOPE, μεταξύ 976 ασθενών που βρισκόταν υπό θεραπεία με ασπιρίνη ο κίνδυνος για την εκδήλωση εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή καρδιαγγειακού θανάτου για περίοδο παρακολούθησης 5 ετών, αυξανόταν για κάθε μεγαλύτερο τεταρτημόριο των επιπέδων της 11-διϋδρο-ΤxB₂ στα ούρα.⁶² Αντίθετα, σε μια προοπτική, πολυκεντρική μελέτη που περιελάμβανε 289 ασθενείς οι οποίοι παρακολούθηθηκαν επί δύο χρόνια μετά από προγραμματισμένη αορτοστεφανιαία παράκαμψη, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τον κίνδυνο για την εκδήλωση θρομβωτικών επεισοδίων μεταξύ ασθενών που ανταποκρίθηκαν ή εμφάνισαν εργαστηριακή αντίσταση στη ασπιρίνη, η οποία προσδιορίστηκε με το χρόνο αιμορραγίας.⁶³ Συνεπώς, τα δεδομένα για τις κλινικές επιπτώσεις της αντίστασης στην ασπιρίνη είναι λιγοστά και η διατύπωση οποιωνδήποτε συμπερασμάτων είναι ακόμα επισφαλής.

Περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν όσον αφορά τον συσχετισμό της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη και του κινδύνου για την εμφάνιση νέων θρομβωτικών επεισοδίων. Σε αρχικές μελέτες διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της ευαισθησίας των αιμοπεταλίων στη δράση του ADP πριν την έναρξη της θεραπείας και της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη. Τα αποτελέσματα τέτοιων μελετών ήταν αντικρουόμενα, με αποτέλεσμα ο υπολογισμός του κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια με τη βοήθεια του προσδιορισμού της παραπάνω παραμέτρου να θεωρείται επισφαλής και να υπερ- ή υπο-εκτιμάται σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις διατυπώθηκε στη συνέχεια η άποψη ότι ο προσδιορισμός της ευαισθησίας των αιμοπεταλίων στη δράση του ADP μετά τη χορήγηση κλοπιδογρέλης αποτελεί πιθανώς περισσότερο αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη για μελλοντικά θρομβωτικά συμβάντα.⁶⁴ Η ευαισθησία των αιμοπεταλίων στη δράση του ADP μετά τη χορήγηση κλοπιδογρέλης διερευνήθηκε σε μια μελέτη στην οποία εκτιμήθηκε ο βαθμός ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με χρόνια χορήγηση κλοπιδογρέλης οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μη επείγουσα αγγειοπλαστική. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο αυξημένος κίνδυνος για εκδήλωση καρδιαγγειακού συμβάντος εντός 6 μηνών από την επέμβαση σχετιζόταν άμεσα με την αυ-

ξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το ADP.⁶⁵ Περαιτέρω μελέτες έδειξαν ότι η υψηλή ανταπόκριση των αιμοπεταλίων στη δράση του ADP σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν κλοπιδογρέλη μπορεί να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση της ενδοπρόθεσης.^{38, 66} Στην μελέτη CREST⁶⁷ ο βαθμός ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων εκτιμήθηκε σε ασθενείς με ή χωρίς θρόμβωση στην ενδοπρόθεση. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων προσδιορίστηκε με συσσωρευομετρία, με την έκφραση των υποδοχέων GPIIb/IIIa καθώς και με τη φωσφορυλίωση του VASP μετά από ενεργοποίηση με ADP. Παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα και των τριών παραμέτρων στους ασθενείς που εκδήλωσαν θρόμβωση εντός της ενδοπρόθεσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η εκδήλωση της θρόμβωσης σχετίζεται με την ανεπαρκή αναστολή του υποδοχέα P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων από την κλοπιδογρέλη.⁶⁷ Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών υποδεικνύουν ότι η ανεπαρκής αναστολή του υποδοχέα P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων και η αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων παρά την αγωγή με κλοπιδογρέλη σχετίζονται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση εντός της ενδοπρόθεσης και επαναλαμβανόμενα ισχαιμικά επεισόδια σε ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων.

Αντιμετώπιση της αντίστασης στην ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη

Ως προς την αντίσταση στην ασπιρίνη είναι λογικό ότι η πιο σωστή αντιμετώπιση ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος για επαναλαμβανόμενα ισχαιμικά επεισόδια, έγκειται στην ορθή αναγνώριση και στην άμεση αντιμετώπιση των υποκειμένων αιτιών στα οποία οφείλεται η συγκεκριμένη διαταραχή. Στους ασθενείς στους οποίους το νέο ισχαιμικό επεισόδιο είναι μη αθηροθρομβωτικής αιτιολογίας, η αναγνώριση και η κατάλληλη αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας (αντιβιοτικά σε ενδοκαρδίτιδα, χορήγηση στεροειδών σε αρτηρίτιδα) θεωρείται επαρκής. Επιπρόσθετα μέτρα που έχουν προταθεί περιλαμβάνουν τη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία, την αποφυγή της συγχορήγησης φαρμάκων που ανταγωνίζονται τη δράση της ασπιρίνης (π.χ. ιμπρουπροφαίνη), τη διακοπή του καπνίσματος, την αύξηση της δοσολογίας και της συχνότητας χορήγησης της ασπιρίνης και τέλος την αντικατάσταση ή τη συγχορήγηση της με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που αναστέλλουν εναλλακτικές οδούς

ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (αναστολείς των υποδοχέων του ADP, ανταγωνιστές των υποδοχέων της TxA_2), ή την κοινή οδό της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (ενδοφλέβια χορήγηση αναστολέων των υποδοχέων GPIIb/IIIa). Πρέπει όμως να τονιστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των προαναφερθέντων μέτρων αντιμετώπισης δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Παρά την αποτυχία στην θεραπεία που παρατηρείται σε ποσοστό των ασθενών, η ασπιρίνη είναι μέχρι σήμερα το ευρύτερα χορηγούμενο φάρμακο και με την καλύτερη σχέση κόστος-όφελος για τη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.³⁶

Ως προς την αντίσταση στην κλοπιδογρέλη, τα αποτελέσματα πρόσφατων κλινικών μελετών έδειξαν ότι η χορήγηση 600 mg έναντι 300 mg κλοπιδογρέλης ως δόσης εφόδου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με χρήση ενδοπρόθεσης, συνδυάστηκε με αυξημένη αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και μικρότερη επίπτωση μη ανταπόκρισης στη δράση της κλοπιδογρέλης.^{68,69} Στη μελέτη ISAR-CHOICE, παρατηρήθηκε ότι η συγκέντρωση τόσο της κλοπιδογρέλης όσο και του ενεργού μεταβολίτη της στον ορό, καθώς και η αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων φτάνουν στο μέγιστο μετά τη χορήγηση 600 mg κλοπιδογρέλης ως δόσης εφόδου. Η χορήγηση μεγαλύτερης δόσης, δηλαδή 900 mg, δεν συνδυάστηκε με αύξηση των επιπέδων του φαρμάκου και του μεταβολίτη του στο αίμα ή με μεγαλύτερο ποσοστό αναστολής των αιμοπεταλίων. Όμως παρατηρήσεις οι οποίες βασίστηκαν στη φαρμακοκινητική τόσο της κλοπιδογρέλης, όσο και των μεταβολιτών της, οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η μεταβλητότητα στη απόκριση του οργανισμού στην κλοπιδογρέλη είναι πιθανό να οφείλεται κυρίως σε ιδιαιτερότητες στην απορρόφηση του φαρμάκου από τον εντερικό βλεννογόνο.⁷⁰ Για το λόγο αυτό, ασθενείς με αυξημένη ευαισθησία των αιμοπεταλίων στο ADP είναι πιθανό ωφεληθούν από τη χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων του φαρμάκου. Η ορθότητα της συγκεκριμένης υπόθεσης θα πρέπει να αποδειχθεί από μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Παρόλα αυτά και παρά τους συγκεκριμένους περιορισμούς, οι πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας για την αντιμετώπιση ασθενών που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων αναφέρουν ως σύσταση τάξης IIa ότι «η χορήγηση δόσεων μεγαλύτερων των 300mg είναι απαραίτητη για την επίτευξη μεγαλύτερης αντιαιμοπεταλιακής δράσης του φαρμάκου νωρίτερα». Τέλος στις ίδιες οδηγίες αναφέ-

ρεται ως σύσταση τάξης IIb ότι «ασθενείς στους οποίους η υποξεία θρόμβωση μπορεί να επιφέρει σοβαρές ή και μοιραίες επιπτώσεις, θα πρέπει να υποβάλλονται σε μελέτη της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και εάν η αναστολή της συσσώρευσης δεν ξεπερνά το 50% θα πρέπει να χορηγείται κλοπιδογρέλη σε ημερήσια δόση 150mg.⁵¹ Εναλλακτική λύση στην αντιμετώπιση της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη μπορεί να αποτελέσουν στο μέλλον οι νεότεροι αναστολείς του υποδοχέα P2Y12 οι οποίοι βρίσκονται ήδη υπό διερεύνηση σε κλινικές μελέτες φάσης 3.⁷¹⁻⁷³ Τέλος, είναι πιθανό στο μέλλον οι εργαστηριακές δοκιμασίες της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων να αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. Η κλινική σημασία της διεξαγωγής τέτοιων δοκιμασιών σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες στην κλινική πράξη θα πρέπει να καθοριστεί από τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών οι οποίες θα διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ της ανεπαρκούς αναστολής της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και του κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακών θρομβωτικών επεισοδίων.

Συμπεράσματα

Με δεδομένο ότι σήμερα δεν υπάρχει κοινώς αποδεκτή ποσοτική *ex vivo* μέθοδος για την εκτίμηση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων μετά από χορήγηση ασπιρίνης ή κλοπιδογρέλης, συγκεκριμένες οδηγίες για την αντιμετώπιση ασθενών με αυξημένα επίπεδα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων παρά την αγωγή με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη δεν μπορούν να διατυπωθούν. Μεγαλύτερες δόσεις ασπιρίνης (όπως πχ. 325 mg ημερησίως) ή η πλήρης συμμόρφωση των ασθενών με την αγωγή είναι πιθανό να αποτελούν επαρκή μέτρα αντιμετώπισης της αντίστασης στην ασπιρίνη σε συγκεκριμένους ασθενείς. Επιπρόσθετα σε ασθενείς με μη ανταπόκριση στη αγωγή με κλοπιδογρέλη, η χορήγηση 150 mg ημερησίως ως δόσης συντήρησης πρέπει να ληφθεί υπόψη ως πιθανό μέτρο αντιμετώπισης. Στο εγγύς μέλλον η αντίσταση στην κλοπιδογρέλη μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση των νέων αναστολέων του υποδοχέα P2Y12 των αιμοπεταλίων.

Είναι πιθανόν στο μέλλον οι εργαστηριακές δοκιμασίες της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων να αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. Η κλινική σημασία της διεξαγωγής τέτοιων δοκιμασιών σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες

στην κλινική πράξη θα πρέπει να καθοριστεί από τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών οι οποίες θα διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ της ανεπαρκούς αναστολής της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και του κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακών θρομβωτικών επεισοδίων.

Βιβλιογραφία

- Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Tantry U: Platelet activation in myocardial ischemic syndromes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2: 535-545.
- Jackson SP, Nesbitt WS, Kulkarni S: Signaling events underlying thrombus formation. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1602-1612.
- Michelson AD: Platelets. 2006, San Diego CA: Elsevier / Academic Press.
- Storey RF: The P2Y₁₂ receptor as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Platelets* 2001; 12: 197-209.
- Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G: Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 234S-264S.
- Awtry EH, Loscalzo J: Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206-1218.
- Patrono C: Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330: 1287-1294.
- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj* 2002; 324: 71-86.
- Lordkipanidze M, Pharand C, Palisaitis DA, Diodati JG: Aspirin resistance: truth or dare. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 733-743.
- Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C: Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2373-2383.
- Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, et al: Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002; 20: 1015-1022.
- Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, et al: Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1288-1295.
- 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.
- Ding Z, Kim S, Dorsam RT, Jin J, Kunapuli SP: Inactivation of the human P2Y₁₂ receptor by thiol reagents requires interaction with both extracellular cysteine residues, Cys17 and Cys270. *Blood* 2003; 101: 3908-3914.
- Horstrup K, Jablonka B, Honig-Liedl P, et al: Phosphorylation of focal adhesion vasodilator-stimulated phosphoprotein at Ser157 in intact human platelets correlates with fibrinogen receptor inhibition. *Eur J Biochem* 1994; 225: 21-27.
- Storey RF, Judge HM, Wilcox RG, Heptinstall S: Inhibition of ADP-induced P-selectin expression and platelet-leukocyte conjugate formation by clopidogrel and the P2Y₁₂ receptor antagonist AR-C69931MX but not aspirin. *Thromb Haemost* 2002; 88: 488-494.
- Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al: 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1999; 100: 1016-1030.
- Ridker PM, Cook NR, Le IM, et al: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-1304.
- Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, et al: Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by anti-hypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. *Hypertension Optimal Treatment. J Hypertens* 2000; 18: 629-642.
- Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al: Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 3264-3272.
- Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama* 2006; 295: 306-313.
- CAPRIE, Steering Committee: A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
- Hirsh J, Bhatt DL: Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2106-2110.
- CURE, Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
- COMMIT, Collaborative Group: Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-1621.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson M, et al: Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-1189.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al: 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.
- Pfeffer MA, Jarcho JA: The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. *N Engl J Med* 2006; 354: 1744-1746.
- Bhatt DL, Topol EJ: Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management and avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004; 148: 263-268.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
- Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al: Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 513S-548S.

32. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, et al: Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 576S-599S.
33. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
34. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al: Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166-181.
35. Γεωργιάφας Γ, Βασιλόπουλος Δ, Βέμμος Κ, et al: Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με αθηροθρόμβωση ή ασθενείς με κίνδυνο αθηροθρόμβωσης. *Ελλ Καρδιολ Επιθ* 2006; 47: 7-48.
36. Hankey GJ, Eikelboom JW: Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367: 606-617.
37. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE: Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 986-993.
38. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al: Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171-3175.
39. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C: Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1157-1164.
40. Wiviott SD, Antman EM: Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004; 109: 3064-3067.
41. McKee SA, Sane DC, Deliangyris EN: Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance. *Thromb Haemost* 2002; 88: 711-715.
42. Deliangyris EN, Boudoulas H: Aspirin Resistance. *Hellenic J Cardiol* 2004; 45: 1-5.
43. Bhatt DL, Topol EJ: Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 15-28.
44. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW: Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993; 71: 397-403.
45. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, et al: Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 95: 973-975.
46. Siller-Matula J, Schror K, Wojta J, Huber K: Thienopyridines in cardiovascular disease: Focus on clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2007; 97: 385-393.
47. O'Donoghue M, Wiviott SD: Clopidogrel response variability and future therapies: clopidogrel: does one size fit all? *Circulation* 2006; 114: e600-606.
48. Jaremo P, Lindahl TL, Fransson SG, Richter A: Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med* 2002; 252: 233-238.
49. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM: Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908-2913.
50. Gurbel PA, Tantry US: Aspirin and clopidogrel resistance: Consideration and management. *J Interv Cardiol* 2006; 19: 439-448.
51. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: e166-286.
52. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al: Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32-37.
53. Mitsios JV, Papathanasiou AI, Elisaf M, Goudevenos JA, Tselepis AD: The inhibitory potency of clopidogrel on ADP-induced platelet activation is not attenuated when it is co-administered with atorvastatin (20 mg/day) for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes. *Platelets* 2005; 16: 287-292.
54. Mitsios JV, Papathanasiou AI, Rodis FI, et al: Atorvastatin does not affect the antiplatelet potency of clopidogrel when it is administered concomitantly for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109: 1335-1338.
55. Gorchakova O, von Beckerath N, Gawaz M, et al: Antiplatelet effects of a 600 mg loading dose of clopidogrel are not attenuated in patients receiving atorvastatin or simvastatin for at least 4 weeks prior to coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2004; 25: 1898-1902.
56. Muller I, Besta F, Schulz C, et al: Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2003; 108: 2195-2197.
57. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, et al: Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003; 108: 921-924.
58. Michelson AD: Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004; 110: e489-493.
59. Michelson AD, Frelinger AL, 3rd Furman MI: Current options in platelet function testing. *Am J Cardiol* 2006; 98: 4N-10N.
60. 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 (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: S1-S10.
61. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-2372.
62. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al: Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-1655.
63. Buchanan MR, Schwartz L, Bourassa M, Brister SJ, Peniston CM: Results of the BRAT study—a pilot study investigating the possible significance of ASA nonresponsiveness on the benefits and risks of ASA on thrombosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Can J Cardiol* 2000; 16: 1385-1390.
64. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA: What is the best measure

- of thrombotic risks – pretreatment platelet aggregation, clopidogrel responsiveness, or posttreatment platelet aggregation? *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66: 597-598.
65. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al: High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 542-549.
66. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, et al: Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1820-1826.
67. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, et al: Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1827-1832.
68. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al: High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J* 2004; 25: 1903-1910.
69. Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, et al: Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004; 110: 1916-1919.
70. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, et al: Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005; 112: 2946-2950.
71. Greenbaum AB, Grines CL, Bittl JA, et al: Initial experience with an intravenous P2Y₁₂ platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from a 2-part, phase II, multicenter, randomized, placebo- and active-controlled trial. *Am Heart J* 2006; 151: 689 e681-689 e610.
72. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al: Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27: 1038-1047.
73. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al: Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005; 111: 3366-3373.