پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال شانزدهم، شماره ۱، پی در پی ۷۹، صفحات ۴۷ تا ۵۱
فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۰

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۲/۲۶
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۷/۲۰

بررسی فراوانی مقاومت به کلوپیدوگرل در بیماران کاندیدای آنژیوپلاستی عروق کرونر مراجعه کننده به بیمارستان شهید مدرس

دکتر محمدحسن نمازی[1]، دکتر یوسف محسن‌زاده[2]، دکتر مریم طاهرخانی[3]، دکتر مرتضی صافی[1]، دکتر حسین وکیلی[1]، دکتر حبیب‌الله سعادت[1]، دکتر محمدرضا معتمدی[4]، دکتر مینواحمدی‌نژاد[5]، مهندس ناصر ولایی[6]*

۱- دانشیار،گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲- رزیدنت، گروه قلب وعروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳- استادیار، گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۴- استاد، گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۵- رئیس بخش انعقاد سازمان انتقال خون
۶- عضو هیأت علمی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: مقاومت به کلوپیدوگرل با افزایش وقایع کاردیوواسکولار (آنژین پایدار، آنژین ناپایدار، انفارکتوس راجعه، مرگ و ...) در بیمارانی که تحت آنژیوپلاستی قرار گرفته‌اند همراه است. در بررسی‌های مختلف شیوع این مقاومت تا ۳۰٪ گزارش شده است. شناخت این بیماران و مشخص نمودن فاکتورهای مرتبط در آنها می‌تواند در اتخاذ تدابیر لازم جهت کاهش حوادث کاردیوواسکولار مفید باشد.

مواد و روشها: مطالعه به روش مقطعی بر روی بیمارانی که کاندیدای آنژیوپلاستی عروق کرونر بودند انجام شد. مقاومت به کلوپیدوگرل با انجام آزمایش platelet aggregometry in PRP با استفاده ازaggregometer معمول (Helena Bioscience Europe) ارزیابی گردید. تجمع‌پذیری پلاکتی قبل و بعد از exposure با ۲۰ میکرو مول ADP به عنوان reagent اندازه گیری شد و شیوع مقاومت تعیین شد. نقش عواملی همچون سن، جنس، شاخصهای بیوشیمیایی، داروها و ... در بروز مقاومت به کلوپیدوگرل با آزمون کای‌دو بررسی شد.

یافته‌ها: مطالعه روی ۹۰ بیمار واجد شرایط انجام شد. سن بیماران ۱۰/۲±۶۲/۶ سال بود و ۵۲/۲٪ مذکر بودند. semi-responder در ۲۰٪ و non-responder در ۷/۸٪ بیماران دیده شد. جنس، فشار خون، چاقی و مصرف ACE-I در ایجاد مقاومت به کلوپیدوگرل نقشی نداشت. اما افراد مقاوم به کلوپیدوگرل در مواجهه بیشتری با دیابت، چربی خون، مصرف بتابلاکر و استاتین بودند ($p<0/005$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد شیوع مقاومت به کلوپیدوگرل بالاست و در این مورد جای نگرانی وجود دارد. از اینرو انجام مطالعات بزرگتر در تعیین علل افزایش مقاومت به کلوپیدوگرل و ارائه تدابیر درمانی مناسب در مورد این بیماران لازم است.

واژگان کلیدی: کلوپیدوگرل، آنژیوپلاستی، مهار کننده تجمع پلاکتی، آدنوزین دی فسفات (ADP)، مقاومت به کلوپیدوگرل

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:
Namazi MH, Mohsenzade Y, Taherkhani M, Safi M, Vakili H, Saadat H, Motamedi MR, Ahmadinejad M, Velaie N. Prevalence of Clopidogrel resistance in patients candidate for percutaneous coronary intervention. Pejouhandeh 2011;16(1):47-51.

مقدمه[1]

اهمیت بیماریهای عروق کرونر در جامعه امروزی، مخصوصاً در کشورهای در حال توسعه، با به کنترل در آمدن بیماریهای عفونی و سوءتغذیه بیشتر شده است، به حدی که یک اپیدمی جهانی در جریان است. بر اساس یافته‌های Framingham heart study میزان شیوع CAD بعد از سن ۴۰ سالگی در مردان ۴۹٪ و در زنان ۳۲٪ می‌باشد. CAD عامل یک مورد از هر پنج مورد مرگ در ایالات متحده می‌باشد (۱). در طی ۳ دهه گذشته کاربرد percutaneus coronary intervention در درمان بیماریهای عروق کرونری به طور واضح و خیره‌کننده‌ای افزایش یافته است و در ایالات متحده روش درمانی ارجح در اغلب موارد بیماریهای ایسکمیک قلبی است. هرچند اختراع وسایل مکانیکی جدید در این پیشرفت نقش مهمی داشته است، اما داروهای مهارکننده تجمع پلاکتی مهمترین عواملی بوده‌اند که موجب مقبولیت و کاهش عوارض این اعمال تهاجمی شده‌اند (۲).

*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر محمدحسن نمازی؛ تهران، خیابان سعادت‌آباد، بیمارستان شهید مدرس، گروه قلب و عروق.
پست الکترونیک: hasannamazi@yahoo.co.uk

مقاومت به کلوپیدوگرل (پلاویکس) در بیمارانی که تحت آنژیوپلاستی عروق کرونر قرار گرفته‌اند باعث افزایش حوادث کاردیوواسکولار از جمله (آنژین پایدار، آنژین ناپایدار، سکته قلبی مجدد، ترمبوز استنت) می‌شود (۵-۳). در مطالعاتی که در کشورهای دیگر انجام شده است، شیوع مقاومت به پلاویکس ۳۰- ۵٪ بوده است (۷-۵). در این مطالعه شیوع مقاومت به پلاویکس در افراد کاندیدای آنژیوپلاستی عروق کرونر و همچنین عوامل مرتبط مورد بررسی قرار گرفته است. در بررسی پیشینه این موضوع متأسفانه مقاله‌ای که در ایران گزارش شده باشد نداشتیم و یا لااقل در دسترس نبود. با توجه به خلاء موجود در این زمینه، این مطالعه جهت تعیین فراوانی مقاومت به پلاویکس و عوامل مرتبط با آن در بیماران کاندیدای آنژیوپلاستی عروق کرونر مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید مدرس در سال ۸۷-۸۶ انجام شد.

مواد و روشها

این مطالعه با طراحی cross-sectional انجام گرفت و بیماران کاندیدای آنژیوپلاستی عروق کرونر که به طور مستمر مراجعه کردند و شرایط ورود به مطالعه را داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. جهت جمع‌آوری اطلاعات در ابتدا فرمهای مخصوصی طراحی شد و تمامی متغیرهای مورد بررسی اعم از خصوصیات سن، جنس، ابتلا به دیابت، اختلالات لیپیدی (شامل TG بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و LDL بیشتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، ابتلا به فشارخون (فشار سیستولیک بیشتر از ۱۴۰mmHg، فشار دیاستولیک بیشتر از ۹۰ mmHg)، مصرف سیگار، چاقی (BMI>=30)، سابقه مصرف بتابلاکر، سابقه مصرف استاتین، سابقه مصرف ACE-I، سابقه مصرف آسپرین، سابقه بیماری کلیوی، سابقه بیماری کبدی و ... در آن ثبت گردید.

بیمارانی که کاندید انجام آنژیوپلاستی عروق کرونر به طور اورژانس بودند، وارد مطالعه نشدند. همچنین بیمارانی که از قبل پلاویکس مصرف می‌کردند نیز وارد مطالعه نشدند. همه بیمارانی که در این مطالعه شرکت داشتند تحت درمان با آسپیرین روزانه ۸۰ میلی‌گرم حداقل از ۳۰ روز قبل از مطالعه بودند؛ همچنین هیچکدام از بیماران اختلال عملکرد کلیوی یا کبدی نداشتند و داروی دیگری نیز مصرف نکرده بودند.

روش انجام کار و هدف از انجام تحقیق به بیماران توضیح داده شد و از هر بیمار در ۲ جلسه نمونه‌گیری انجام شد. در جلسه اول ۱۰ سی‌سی خون از بیماران گرفته شد و platelet aggregometry in PRP در مجاورت ۲۰ میکرومول ADP انجام شد. نمونه دوم بعد از مصرف قرص پلاویکس ۷۵ میلی‌گرمی ساخت شرکت sanovi aventis به تعداد ۸ عدد طی ۴ روز گرفته شد و مجدداً patelet aggregometry in PRP در مجاورت ۲۰ میکرومول ADP انجام شد.

جهت تعیین مقاومت به پلاویکس نتایج حاصل از ۲ بار نمونه‌گیری با هم مقایسه گردید و بیماران در سه گروه تقسیم‌بندی شدند. گروه non-responder بیمارانی بودند که تجمع پلاکتی بعد از مصرف پلاویکس در آنها کمتر از ۱۰٪ کاهش یافته بود و گروه semi-responder بیمارانی بودند که تجمع پلاکتی در آنها بین ۱۰ تا ۳۰ درصد کاهش یافته بود و در نهایت گروه responder بیمارانی بودند که تجمع پلاکتی بعد از مصرف پلاویکس در آنها بیشتر یا مساوی ۳۰٪ کاهش یافته بود. شیوع هر یک از ۳ حالت فوق در بیماران تعیین شد و موارد non-responder و semi-responder به عنوان بیماران مقاوم به پلاویکس تلقی شدند و میزان واقعی آن (Confidence Interval: CI) با احتمال ۹۵٪ در جامعه برآورد شد. سپس نقش هر یک از عوامل مرتبط با بروز مقاومت با آزمون کای‌دو تعیین شد و در صورتی که اختلاف معناداری داشتند (Odd's Ratio: OR) برای آن محاسبه گردید.

یافته‌ها

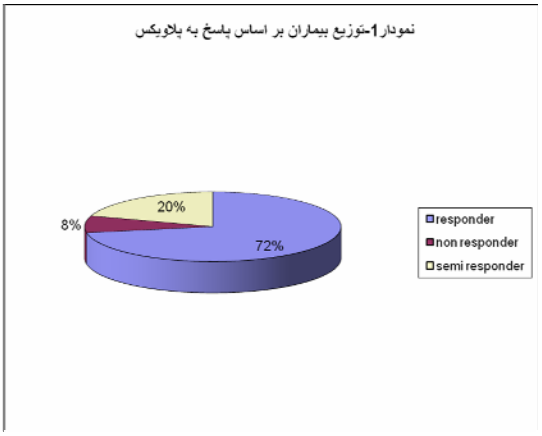
تحقیق بر روی ۹۰ بیمار کاندیدای آنژیوپلاستی عروق کرونر که شرایط ورود به مطالعه را داشتند انجام شد. تعداد ۴۷ نفر (۵۲/۲٪) مرد و تعداد ۴۳ نفر (۴۷/۸٪) زن با میانگین سنی ۱۰/۲± ۶۲/۶ سال در این مطالعه شرکت داشتند.

توزیع بیماران بر حسب میزان مقاومت به پلاویکس در نمودار ۱ ارائه شده است و نشان می‌دهد که تعداد ۷ نفر (۷/۸٪) از بیماران non-responder، ۲۰٪ از بیماران semi-responder، و ۷۲/۲٪ از بیماران responder بوده‌اند. جمعاً ۲۵ نفر یا ۲۷/۸٪ به نوعی مقاوم به کلوپیدوگرل بوده‌اند. با توجه به این شیوع در نمونه‌ها میزان واقعی آن با احتمال ۹۵٪ بین ۳۷٪ – ۱۸/۶٪ برآورد می‌گردد.

توزیع بیماران بر حسب مقاومت به پلاویکس و بر حسب عوامل مرتبط در جدول ۱ ارائه شده است و نشان می‌دهد که جنس، فشار خون بالا، سیگار کشیدن، چاقی و مصرف ACE-I نقشی در مقاومت به پلاویکس نداشته است. همچنین افرادی که مقاوم به پلاویکس بوده‌اند در ۳۲٪ موارد مبتلا به دیابت بودند و ۱۵/۳٪ بیمارانی که مقاوم به پلاویکس نبودند دیابت داشتند (p<۰/۰۷)؛ افراد مقاوم به پلاویکس ۲/۶ برابر افراد غیرمقاوم به پلاویکس در مواجهه با دیابت بودند (OR= ۲/۶). همینطور افراد مقاوم به پلاویکس در مواجهه بیشتری با هایپرلیپیدمی بودند (p <۰/۰۰۵) و نیز در مواجهه بیشتری با مصرف بتابلاکر و استاتین بوده‌اند (OR=۲/۵، p<۰/۱).

بحث

این تحقیق نشان داد که مقاومت به پلاویکس در ۲۷/۸٪ موارد وجود داشت. مطالعات انجام گرفته در مورد شیوع مقاومت به پلاویکس که در سایر کشورها انجام گرفته است طیف گسترده‌ای از ۳۰- ۵٪ را گزارش کرده‌اند (۳ و ۷-۵) که این گستردگی می‌تواند به علل مختلفی از جمله مقدار ADP مورد استفاده جهت انجام aggregometry، زمان انجام آزمایش بعد از مصرف پلاویکس، مقدار پلاویکس مصرف شده و همچنین بیماران مورد مطالعه باشد (۴، ۵، ۸ و ۹).



نمودار ۱- توزیع ۹۰ بیمار کاندیدای آنژیوپلاستی عروق کرونر بر حسب مقاومت به پلاویکس

جدول ۱- توزیع بیماران کاندیدای آنژیوپلاستی عروق کرونر بر حسب مقاومت به پلاویکس و به تفکیک عوامل مرتبط

عوامل مرتبط / مقاومت به پلاویکس		منفی، ۶۵ نفر تعداد (درصد)	مثبت، ۲۵ نفر تعداد (درصد)	نتیجه آزمون	OR
جنس	مرد	۳۵ (۵۳/۸)	۱۲ (۴۸)	P<۰/۸	-
	زن	۳۰ (۴۶/۲)	۱۳ (۵۲)		
دیابت	ندارد	۵۵ (۸۴/۷)	۱۷ (۶۸)	P<۰/۰۷	۲/۶
	دارد	۱۰ (۱۵/۳)	۸ (۳۲)		
چربی خون	ندارد	۴۳ (۶۶/۲)	۷ (۲۸)	P<۰/۰۰۵	۵
	دارد	۲۲ (۳۳/۸)	۱۸ (۷۲)		
فشار خون	ندارد	۴۰ (۶۱/۶)	۱۳ (۵۲)	P<۰/۵	-
	دارد	۲۵ (۳۸/۴)	۱۲ (۴۸)		
سیگار کشیدن	ندارد	۵۰ (۷۶/۹)	۱۵ (۶۰)	P<۰/۲	-
	دارد	۱۵ (۲۳/۱)	۱۰ (۴۰)		
چاقی	ندارد	۵۰ (۷۶/۹)	۲۰ (۸۰)	P<۰/۹	-
	دارد	۱۵ (۲۳/۱)	۵ (۲۰)		
مصرف بتابلاکر	ندارد	۲۵ (۳۸/۴)	۵ (۲۰)	P<۰/۱	۲/۵
	دارد	۴۰ (۶۱/۶)	۲۰ (۸۰)		
مصرف استاتین	ندارد	۲۵ (۳۸/۴)	۵ (۲۰)	P<۰/۱	۲/۵
	دارد	۴۰ (۶۱/۶)	۲۰ (۸۰)		
مصرف ACE-I	ندارد	۵۵ (۸۴/۷)	۱۸ (۷۲)	P<۰/۲	۰/۲
	دارد	۱۰ (۱۵/۳)	۷ (۲۸)		

با توجه به روند رو به افزایش بیماریهای کرونری و متعاقباً گسترش اعمال آنژیوپلاستی، مقاومت به پلاویکس در بیمارانی که تحت آنژیوپلاستی عروق کرونری قرار می‌گیرند با خطر استنت ترمبوزیس همراه است که می‌تواند تا ۵۰٪ مورتالیتی به همراه داشته باشد. مقاومت به پلاویکس جدا از بار مالی زیاد، با افزایش خطر مرگ‌ومیر نیز همراه است (۵-۳).

تفاوت بیماران از نظر پاسخ به پلاویکس مولتی فاکتوریال است و احتمالاً می‌تواند به خاطر مکانیزم‌های Intrinsic و یا Extrinsic باشد. از مکانیزم‌های Extrinsic می‌توان به مصرف دوز کم پلاویکس در بیماران با سابقه PCI و تداخل دارویی (شامل مسیر CYP3A4)، و از عوامل Intrinsic می‌توان به پلی‌مورفیسم ژنی در رسپتور P 2Y12 یا CYP3A4، آزاد شدن ADP و یا up regulation سایر مسیرهای فعالیت پلاکتی اشاره کرد. اصطلاح مقاومت به پلاویکس یک ترم کلی است که دقیقاً تعریف نشده است. مقاومت به پلاویکس از نظر کلینیکی به معنای وقوع وقایع ایسکمیک علی‌رغم درمان ضدپلاکتی کافی تعریف شده است (۱۱-۱۰) اما از نظر آزمایشگاهی، مقاومت به معنای ناتوانی در مهار پلاکتی در in

vitro در حضور آگونیست مناسب بیان شده است. اگر چه تلاشهایی در حال انجام است که تعریفی ارائه شود که هدفش مطابقت دادن تست‌های آزمایشگاهی و outcome کلینیکی باشد. در این مطالعه از روش Platelet aggregation in PRP در مجاورت ۲۰ میکرومول ADP استفاده شده است (۳، ۴، ۸، ۱۲ و ۱۳).

در مطالعات مختلف انجام شده تعریف non-responder بودن برای پلاویکس بر مبنای درصد کاهش تجمع پلاکتی بعد از مصرف پلاویکس بوده است، به طوریکه بیمارانی که بعد از مصرف پلاویکس افت تجمع پلاکتی در آنها کمتر از ۱۰٪ بوده است را به عنوان non-responder تلقی می‌کردند (۶، ۹ و ۱۴). در برخی مطالعات نیز افت تجمع پلاکتی کمتر از ۱۰٪ (بعد از مصرف پلاویکس) را به عنوان non-responder و مقادیر بین ۱۰ تا ۳۰ درصد را به عنوان semi-responder در نظر گرفته‌اند و بیمارانی را که بیشتر یا مساوی ۳۰٪ کاهش تجمع پلاکتی در حضور ۲۰ میکرومول ADP نشان دادند به عنوان Responder به پلاویکس در نظر گرفتند (۷).

در این مطالعه ما بر حسب نتایج به دست آمده طی دو مرحله نمونه‌گیری از بیماران و درصد افت تجمع پلاکتی، بیماران را به ۳ گروه non-responder (بیماران با کمتر از ۱۰٪ کاهش تجمع پلاکتی)، گروه semi-responder (بیماران با ۱۰ تا ۳۰ درصد کاهش تجمع پلاکتی) و گروه Responder (بیماران با کاهش تجمع پلاکتی بیشتر یا مساوی ۳۰٪) تقسیم نمودیم. با توجه به اهمیت موضوع در بررسی عوامل مرتبط به مقاومت به پلاویکس، گروه اول و دوم را به عنوان بیماران مقاوم در نظر گرفتیم و مشخص شد که در بین بیماران مقاوم به پلاویکس که ۲۷/۸٪ کل بیماران را تشکیل می‌دادند، ۳۲٪ مبتلا به دیابت و ۷۲٪ مبتلا به چربی خون بودند. همچنین ۸۰٪ آنها تحت درمان با استاتین و بتابلاکر بودند. در مطالعه ما افراد غیرمقاوم به پلاویکس ۲/۶ برابر افراد غیرمقاوم به دیابت مبتلا بودند. همچنان که در مطالعه Csiszar و همکاران دیده شد که دیابت و هایپرگلیسمی باعث کاهش تأثیر داروهای ضدپلاکتی از طریق افزایش فاکتورهای اکسیداتیو می‌شوند (۱۵).

افراد مقاوم به پلاویکس در مواجهه بیشتری با هایپرلیپیدمی بودند. اگرچه در برخی مطالعات هایپرکلسترلمی باعث مقاومت به آسپیرین شده است (۱۶ و ۱۷)، اما در مورد پلاویکس و هایپرلیپیدمی اطلاعی در دست نیست. اما با توجه به مطالعه ما شاید هایپرکلسترلمی در مقاومت به پلاویکس نقش داشته باشد. در گروه مقاوم به پلاویکس میزان مصرف استاتین‌ها و بتابلاکرها ۲/۵ برابر گروه غیرمقاوم بود. اگرچه در مطالعه Lau و همکاران در سال ۲۰۰۳ تداخل بین آتورواستاتین و پلاویکس و کاهش اثر پلاویکس حین مصرف استاتین دیده شد (۱۸) اما مطالعات دیگر نشان داد که استاتین تأثیر قابل توجهی در مهار پلاکتی توسط پلاویکس ندارد (۲۱-۱۹). در مطالعه ما اگر چه استاتین تأثیر معنی‌داری در مهار پلاکتی نداشت، اما به نظر می‌رسد که شیوع مقاومت در گروهی که مصرف استاتین داشتند بیشتر مؤثر بوده است.

در برخی مطالعات داشتن BMI> ۲۵، احتمالاً به علت مقاومت به انسولین، یک عامل مقاومت به پلاویکس ذکر شده است (۲۲ و ۲۳)، اما در مطالعه ما چاقی در مقاومت به پلاویکس نقش نداشت که شاید به علت تعداد کم افراد چاق در مطالعه ما باشد (۲۲٪). نتایج به دست آمده در مطالعه ما نشان می‌دهد که شیوع مقاومت به پلاویکس تا حدود زیادی شبیه به مطالعات انجام شده قبلی در سایر کشورها است (۵، ۱۴، ۲۴ و ۲۵) و حدود ۲۷/۸٪ است. از اینرو با توجه به میزان بالای شیوع و نیز اهمیت موضوع مقاومت به پلاویکس و خطرات مرتبط با آن، ضرورت دارد که مطالعات گسترده‌تری در این زمینه انجام شود و عوامل مرتبط و مستعدکننده آن بررسی شده و راهکار و درمان لازم جهت جلوگیری ارائه گردد. از آنجا که مقاومت به پلاویکس در بیمارانی که تحت آنژیوپلاستی عروق کرونر قرار گرفته‌اند با حوادث مرگباری همراه است و شیوع ۲۷/۸٪ بدست آمده شیوع بالایی است، شاید انجام آزمایش platelet aggregometry در بیماران دیابتی، هایپرکلسترولمی و بیمارانی که تحت درمان با استاتین‌ها هستند مقرون به صرفه باشد، مخصوصاً در بیمارانی که آنژیوپلاستی کرونر در نواحی حساس مانند left main و قسمت پروگزیمال LAD انجام شده است.

از جمله اقداماتی که می‌توان در مورد این بیماران انجام داد افزایش دوز پلاویکس است (۱۵۰میلی‌گرم روزانه). همچنین با شناخت این بیماران قبل از انجام آنژیوپلاستی عروق کرونر، شاید تصمیم گرفته شود که از stentهای غیر دارویی که خطر ترومبوز استنت پس از ماه اول در آنها کمتر است استفاده کرد. زیرا مورتالیته به دنبال ترومبوز استنت بیشتر از مورتالیته به دنبال restenosis ناشی از استنت‌های غیر دارویی است.

نتیجه‌گیری

درصد قابل توجهی از بیماران کاندید آنژیوپلاستی درجاتی از مقاومت به پلاویکس دارند که می‌تواند باعث ترومبوز استنت و عواقب مرگبار آن گردد. لذا شاید بهتر باشد بیماران پرخطر از نظر مقاومت به پلاویکس تست گردند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند از کادر پرستاری بخش قلب و پرسنل بخش کت لب بیمارستان شهید مدرس کمال تشکر را داشته باشند.

REFERENCES

1. American Heart association. Heart disease and stroke statistics - 2006 update. Dallas, Texas: American Heart association; 2006.
2. Bonow RO, Smaha LA, Smith SC, Mensah GA, Lenfant C. World Heart Day 2002. The International Burden of Cardiovascular Disease: Responding to the Emerging Global Epidemic. Circulation 2002;106:1602-5.
3. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2004;109(25):3171-5.
4. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, Yoho JA, Hayes K, Fissha MZ, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. J Am Coll Cardiol 2005;46(10):1827-32.
5. SnoepJD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. Am Heart J 2007;154:221-231.
6. Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schönig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. Thromb Haemost 2003;89(5):783-7.
7. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. J Am Coll Cardiol. 2005;45(8):1157-64.
8. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Paniccia R, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. J Am Coll Cardiol 2007;49(24):2312-7.
9. 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(23):2908-13.
10. Dhatariya KK. Aspirin for everyone over 50? Don't forget aspirin resistance. BMJ 2005;331(7509):161.
11. De Gaetano G, Cerletti C. Aspirin resistance: a revival of platelet aggregation tests? J Thromb Haemost 2003;1(9):2048-50.
12. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. Circulation 2004;109(25):3064-7.
13. Mobley JE, Bresee SJ, Wortham DC, Craft RM, Snider CC, Carroll RC. Frequency of nonresponse antiplatelet activity of clopidogrel during pretreatment for cardiac catheterization Am J Cardiol 2004;93(4):456-58.
14. Gurbel PA, Bliden KP. Durability of platelet inhibition by Clopidogrel. Am J Cardiol 2003;91(9):1123-5.
15. Csiszar A, Stef G, Pacher P, Ungvari Z. Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2002;66(5-6):557-8.
16. Szczeklik A, Musial J, Undas A, Swadzba J, Gora PF, Piwowarska W, et al. Inhibition of thrombin generation by aspirin is blunted in hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16(8):948-54.
17. Szczeklik A, Musiał J, Undas A, Gajewski P, Góra P, Swadźba J, et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 1999;33(5):1286-93.
18. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. Circulation 2003;107(1):32-7.
19. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, Kereiakes DJ, Serebruany VL, Brennan D, et al. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. Circulation 2003;108(8):921-4.
20. Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, Oshrine BR, Lowry DR, Sane DC, et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. Arch Intern Med 2004;164(18):2051-7.
21. Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, Gurbel PA, Steinhubl SR. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting. Atherosclerosis 2001;159(1):239-41.
22. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Barrera Ramírez C, Sabaté M, Fernandez C, et al. Platelet aggregation according to body mass index in patients undergoing coronary stenting: should clopidogrel loading-dose be weight adjusted? J Invasive Cardiol 2004;16(4):169-74.
23. Lepäntalo A, Virtanen KS, Heikkilä J, Wartiovaara U, Lassila R. Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. Eur Heart J 2004;25(6):476-83.
24. Woulfe D, Yang J, Brass L. ADP and platelets: the end of the beginning. J Clin Invest 2001;107(12):1503-5.
25. Labarthe B, Théroux P, Angioï M, Ghitescu M. Matching the evaluation of the clinical efficacy of clopidogrel to platelet function tests relevant to the biological properties of the drug. J Am Coll Cardiol 2005;46(4):638-45