

Podejrzenie oporności na kłopidogrel u chorego z nawracającą zakrzepicą w stencie

Suspected clopidogrel resistance associated with recurrent coronary stent thrombosis – a case report

Anna Tomaszuk-Kazberuk, Bożena Sobkowicz, Monika Usovicz-Szaryńska, Jolanta B. Prokop, Małgorzata Knapp, Robert Sawicki, Włodzimierz J. Musiał

Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna, Białystok

Abstract

We describe a case of an 81-year-old man with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI), who received a loading dose of clopidogrel (300 mg) and aspirin (ASA) (300 mg) prior to primary coronary intervention of critical left anterior descending coronary artery stenosis. Three days later he developed recurrent acute STEMI due to the in-stent thrombosis and a second stent implantation was performed. The dose of clopidogrel (75 mg) remained unchanged, while the dose of ASA was increased from 75 mg to 150 mg. Three days later the patient had an other STEMI due to the in-stent thrombosis and additional stent implantation with IIb/IIIa blocker was performed. Clopidogrel resistance was suspected. Therefore, clopidogrel was replaced by ticlopidine, the dose of ASA was increased and low-molecular heparin was administered. Since then, the patient has been clinically stable. Our case indicates the existence of a subgroup of patients with combined clopidogrel and ASA resistance.

Key words: clopidogrel resistance, coronary stent thrombosis

Kardiologia Polska 2007; 65: 810-814

Wstęp

Aktywacja płytek krwi i tworzenie zakrzepu na powierzchni pękniętej blaszki miażdżycowej to jeden z kluczowych etapów prowadzących do wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (ang. *acute coronary syndrome*, ACS) [1]. Kłopidogrel łącznie z kwasem acetylosalicylowym (ASA) stanowią leczenie z wyboru w prewencji zakrzepicy po implantacji stentu do tętnicy wieńcowej [2]. Badania z zastosowaniem kłopidogrelu – jak CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) [3] przeprowadzone u osób z chorobą układu sercowo-naczyniowego [przebyty udar, przebyty zawał serca (MI) i choroba naczyń obwodowych] i CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*) [4] u chorych z ACS bez uniesienia odcinka ST, wykazały redukcję incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą chorych leczonych samym ASA zarówno po 24 godz., jak i po

9 mies. obserwacji. Efekt ten wiązał się przede wszystkim z synergistycznym działaniem obu leków przeciwplatekcyjnych mających różne punkty blokowania płytek. Nie można jednak wykluczyć, że kłopidogrel zabezpieczył grupę chorych opornych na ASA.

Chociaż kłopidogrel istotnie redukuje ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych również po zabiegach angioplastyki (PCI) z implantacją stentu [4], to jednak wciąż notuje się istotną liczbę powikłań zakrzepowych. Hamujący wpływ kłopidogrelu na agregację płytek jest obecnie intensywnie badany i żywo dyskutowany, szczególnie osobniczo zmienna wrażliwość na ten lek [5].

Opis przypadku

Chory w wieku 81 lat, od ok. miesiąca zgłaszający wysiłkowe bóle w klatce piersiowej, po kilkakrotnie przebytych epizodach zakrzepicy żył kończyn dolnych, z rozpoznaniem w 2004 r. gruczolakorakiem prostaty, le-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Tomaszuk-Kazberuk, Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna, ul. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15- 276 Białystok, tel: +48 85 746 86 56 , faks: +48 85 746 86 04, e-mail: walkaz@poczta.fm

Praca wpłynęła: 21.12.2006. Zaakceptowana do druku: 26.02.2007.

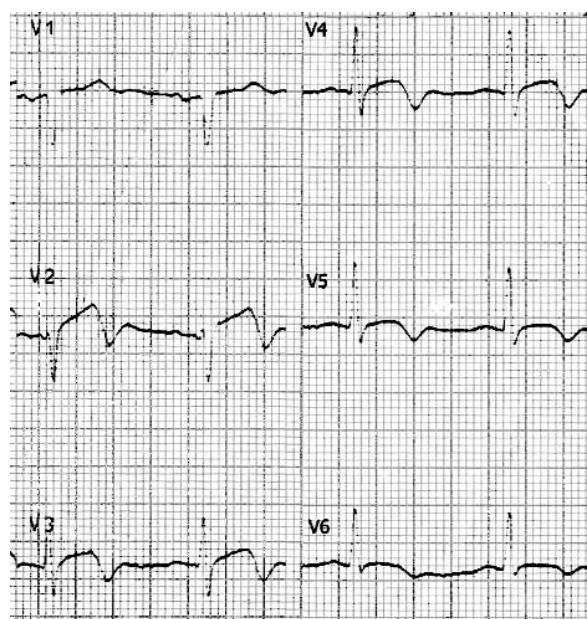
czonym operacyjnie, został przyjęty do naszej Kliniki w 8. godz. ostrego MI ściany przednio-bocznej z uniesieniem odcinka ST (STEMI) w celu leczenia interwencyjnego. Przed przyjęciem do Kliniki, w szpitalu rejonowym otrzymał typowe leczenie farmakologiczne: 300 mg ASA, 300 mg kłopidogrelu oraz bolus 5000 j. heparyny niefrakcjonowanej.

Przy przyjęciu chory był stabilny hemodynamicznie, wydolny krążeniowo. Osluchowo nad koniuszkiem stwierdzono cichy szmer skurczowy wyrzutowy, a ponadto cechy zespołu pozakrzepowego w obrębie obu kończyn dolnych, z obecnością owrzodzeń, szczególnie w obrębie podudzia lewego, podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi – 165/90 mmHg. W EKG zarejestrowano rytm zatokowy, miarowy 80/min, klasyczne uniesienie odcinka ST o typie fali Pardee'go (maksymalnie 4 mm) w odprowadzeniach V₁–V₆, z tworzącymi się ujemnymi załamkami T również w odprowadzeniach I i aVL. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono odcinkowe zaburzenia kurczliwości segmentów koniuszkowych ściany przedniej i bocznej, hipokinezę przegrody międzykomorowej i segmentów pozostałych ściany przedniej. Frakcję wyrzutową (EF) oceniono metodą Simpsona na 45%.

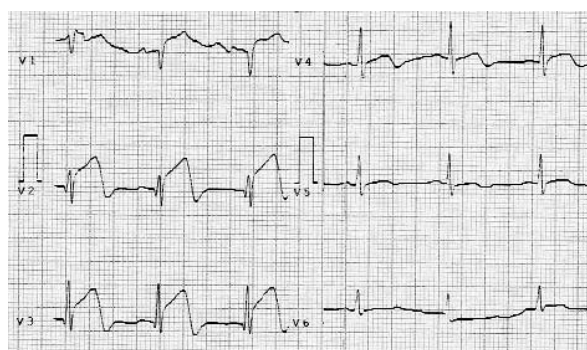
W badaniach laboratoryjnych zanotowano wzrost poziomu troponiny I do wartości 3,37 ng/ml (norma 0,00–0,40 ng/ml) oraz nieznaczny wzrost aktywności frakcji sercowej kinazy kreatynowej (CK – 39 IU). Wykonana w trybie pilnym koronarografia ujawniła chorobę jednonaczyniową, 2-krotnie zwężoną – w odcinku proksymalnym i dystalnym (99% i 80%) gałąź przednią zstępującą, z przepływem TIMI 3. Jednocześnie wykonano skuteczny zabieg PCI naczynia odpowiedzialnego za MI z implantacją stentu, pokrywając ujście pierwszej gałęzi diagonalnej. Wykonano inflację balonów w obu tętnicach. Stent dopięto optymalnie. Po zabiegu – przepływ TIMI 3, bez zwężenia rezydualnego. W badaniu EKG po zabiegu stwierdzono obniżenie odcinka ST o ok. 70%. W 1. dobie terapii zastosowano ASA w dawce 300 mg, 300 mg kłopidogrelu, beta-bloker (metoprolol 50 mg/dobę), inhibitor konwertazy angiotensyny (perindopryl 1 × 5 mg) oraz statynę (simwastatynę 40 mg/dobę).

W kolejnych dniach kontynuowano ASA i kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę.

W 3. dobie hospitalizacji chory zgłosił silny ból w klatce piersiowej o podobnym charakterze jak w dniu przyjęcia do Kliniki, z towarzyszącym wzrostem ciśnienia tętniczego do 150/90 mmHg. W EKG zarejestrowano ponowne uniesienie odcinka ST, tym razem o ok. 7 mm. Kontrolna koronarografia ujawniła ostrą zakrzepicę w implantowanym 3 dni wcześniej stencie. Wykonano PCI z implantacją drugiego stentu dopiętego optymalnie (proksymalnie do poprzedniego). W badaniach biochemicznych odnotowano istotny wzrost izoenzymu



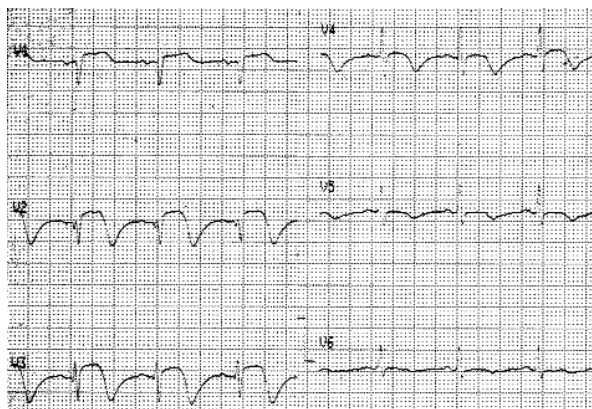
Rycina 1. EKG po implantacji drugiego stentu



Rycina 2. EKG w 6. dobie po nawrocie dolegliwości

MB kinazy kreatyniny (CK-MB) – 43 IU. Kontynuowano dotychczasowe leczenie farmakologiczne. W kontrolnych zapisach EKG zarejestrowano redukcję uniesienia odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych z dalszą ewolucją MI (Rycina 1).

Szósta doba hospitalizacji przyniosła kolejny nawrót typowych dolegliwości dławicowych. Tym razem uniesienie odcinka ST (4 mm) obserwowano również w odprowadzeniach z nad ściany przedniej i bocznej (Rycina 2.), a wartości enzymów martwicy mięśnia sercowego uległy znacznemu podwyższeniu (CK 1436 IU; CK-MB 136 IU). Kontrolna koronarografia ujawniła niedrożną gałąź przednią zstępującą z zakrzepicą w miejscu implantowanego 3 dni wcześniej stentu. W osłonie inhibitorem receptora płytkowego IIb/IIIa (abcyxymab), dystalnie do poprzedniego stentu, po wykonaniu plastyki balonowej implantowano kolejny stent



Rycina 3. EKG po ostatniej interwencji

z powodu niewielkiej dyssekcji. Ze względu na niedrożność gałęzi diagonalnej (pokrycie ujścia stentem) wykonano plastikę balonową ujścia naczynia, uzyskując pełny przepływ. Zabieg był powikłany wytworzeniem tętniaka rzekomego prawej tętnicy udowej. Stosując opatrunek uciskowy, a następnie ucisk głowicą pod kontrolą USG, udało się przerwać przepływ krwi pomiędzy tętnicą a jamą tętniaka. Towarzyszył temu spadek parametrów morfologii krwi (Hb z 12,6 do 9,5 mg%; erytrocyty z 3,7 do 3,12 mln). W kolejnych zapisach EKG stwierdzano typową ewolucję MI z przetrwałym, niewielkim uniesieniem odcinka ST i wytworzeniem załamka Q (Rycina 3.).

Całokształt obrazu klinicznego nasunął podejrzenie oporności na leki przeciwplatekcyjne. Najpierw odstawiono kłopidogrel, do terapii włączono tiklopidynę (2×250 mg), zwiększono dobową dawkę ASA (1×150 mg) oraz zastosowano heparynę drobnocząsteczkową (enoksaparynę) w dawce terapeutycznej (2×80 mg), uzyskując stabilizację stanu klinicznego. Kontrolne badanie echokardiograficzne ujawniło poważne uszkodzenie mięśnia lewej komory z wytworzeniem tętniaka obejmującego koniuszek oraz koniuszkowe segmenty ściany przedniej, przegrody międzykomorowej i ściany bocznej, ze spadkiem EF do 28%. W trakcie dalszej hospitalizacji dolegliwości dławicowe nie nawracały.

W 18. dobie hospitalizacji, po normalizacji poziomu enzymów wskaźnikowych martwicy mięśnia sercowego, chorego w stanie stabilnym hemodynamicznie i wieńcowo wypisano do domu z zaleceniem zażywania ASA, tiklopidyny oraz zredukowanej dawki heparyny drobnocząsteczkowej (1×80 mg).

Dyskusja

W dobie upowszechnienia interwencyjnych metod leczenia ACS coraz większym i wciąż nierozwiązanym problemem staje się oporność na leki przeciwplatekcyjne. Kłopidogrel, antagonistą receptora płytkowego dla ade-

nozynodifosforanu (ADP), powoduje redukcję agregacji płytek *ex vivo* o 35–60% u zdrowych ochotników oraz u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [6]. Kłopidogrel jest prolekiem, a powstawanie aktywnego metabolitu jest regulowane głównie przez izoenzymy 3A4 i 1A2 cytochromu P450. Postuluje się związek polimorfizmu cytochromu P450 z niekorzystnymi zdarzeniami sercowymi u chorych po implantacji stentów [6]. Wewnętrzne mechanizmy oporności mogą obejmować polimorfizm receptora P2Y₁₂, wzrost liczby receptorów, wzmożone uwalnianie ADP, wzmożoną aktywację płytek. Różnice w przebiegu postreceptorowym także nie mogą być wykluczone jako dodatkowe wytłumaczenie różnej wrażliwości, a nawet oporności na kłopidogrel. Lau i wsp. [7] udowodnili, że zarówno u ludzi zdrowych, jak i u chorych po PCI z implantacją stentu, indywidualna aktywność płytek po zastosowaniu kłopidogrelu koreluje z aktywnością cytochromu P450 (CYP) 3A4. Potwierdziło to doniesienie Heestermansa i wsp. z 2006 r. [8]. Lek ten w znacznym stopniu hamuje również agregację płytek wywołaną przez epinefrynę, prawdopodobnie poprzez zmniejszenie wtórnego uwalniania ADP. Kłopidogrel w mniejszym stopniu hamuje agregację płytek wywołaną przez aktywujący peptyd związany z trombiną (ang. *thrombin-related activating peptide*, TRAP), co sugeruje, że może on być mniej efektywny w sytuacjach klinicznych przebiegających z wysokim poziomem trombiny, takich jak ACS [6]. Gurbel i wsp. wykazali, że zwiększona aktywność płytek u chorych z ostrym MI osłabia antyplatekcyjne działanie kłopidogrelu [9]. Ponadto badania wskazują, że odpowiedź na kłopidogrel jest zależna od dawki oraz czasu stosowania leku [10].

Analogicznie do oporności na ASA, nie ma ścisłej i akceptowanej powszechnie definicji oporności na kłopidogrel. Oporność ta jest definiowana jako brak zmniejszenia agregacji płytek po leczeniu o co najmniej 10% po podaniu 5 i 20 $\mu\text{mol/l}$ ADP (który jest naturalnym agregatem płytkowym) w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Ocenia się również reaktywność płytek na podstawie ekspresji antygenów powierzchniowych błon płytek, takich jak PAC-1, w cytometrii przepływowej oraz ekspresję receptorowej molekule adhezyjnej selektyny P.

Müller i wsp. [11] definiowali oporność jako redukcję agregacji płytek $<10\%$ po podaniu ADP, częściową oporność jako 10–29% redukcję agregacji 4 godz. po podaniu 600 mg kłopidogrelu. W badaniu tym wykazano, że po podaniu 5 $\mu\text{mol/l}$ ADP 5% pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową kierowanych do planowej PCI jest opornych, a 9% częściowo opornych, natomiast po 20 $\mu\text{mol/l}$ ADP – 11% było opornych, a 26% częściowo opornych.

Lev i wsp. [12] porównali zachowanie się płytek po podaniu kłopidogrelu u chorych opornych na ASA i u chorych wrażliwych na ASA poddanych planowej PCI

z implantacją stentu. Stwierdzono, że ok. 13% chorych poddawanych PCI jest opornych na ASA, a aż 24% na klopidogrel. Około połowa osób opornych na ASA była również oporna na klopidogrel.

Przełomem były jednak prace od początku zaprojektowane do oceny wyników klinicznych, które miały zbadać związek oporności na klopidogrel z incydentami sercowo-naczyniowymi. Matetzky i wsp. [13] wykazali, że w populacji chorych ze STEMI poddanych pierwotnej PCI z implantacją stentu w 6. dobie zawału 25% chorych jest opornych na klopidogrel, z czego 40% miało incydent sercowo-naczyniowy w ciągu 6-miesięcznej obserwacji, podczas gdy w grupie chorych wrażliwych na klopidogrel tylko 1 osoba miała podobny incydent. Udowodniono więc związek pomiędzy opornością na klopidogrel a zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Osoby odporne na ASA i klopidogrel to najczęściej kobiety oraz chorzy z cukrzycą. Co ciekawe, poza tym nie było istotnych statystycznie różnic w wyjściowej charakterystyce chorych pomiędzy grupą oporną i wrażliwą na klopidogrel. Stwierdzono jedynie większą liczbę palaczy tytoniu w grupie wrażliwej na klopidogrel. Wy tłumaczeniem może być to, że drugi z izoenzymów cytochromu P450 jest aktywowany przez policykliczne aromatyczne wodorowęglany, zawarte m.in. w dymie tytoniowym [14]. Wzrost poziomu CK-MB po założeniu stentu istotnie statystycznie częściej obserwowano w grupie odpornej na ASA ($p=0,04$) oraz w grupie odpornej na klopidogrel ($p=0,06$). Soffer i wsp. [15] wyodrębniają grupę podwójnie opornych chorych, którzy mają podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowych po PCI. W innej pracy wykazano, że wyższa klasa dławicy piersiowej przy przyjęciu do szpitala wiąże się z mniejszym zahamowaniem agregacji płytek po podaniu 5 $\mu\text{mol/l}$ ADP [16].

Należy brać pod uwagę również inne przyczyny nieskuteczności leczenia, takie jak zbyt mała dawka klopidogrelu czy interakcje międzylekowe, włączając w to możliwość niekorzystnej interakcji między klopidogrelem a statyną [17]. Jednak w kolejnych badaniach nie udało się wykazać związku pomiędzy statynami a skutecznością klopidogrelu [18]. Inny potencjalny mechanizm to zmniejszona absorpcja proleku lub wzmożone usuwanie aktywnego metabolitu. Nie można również zapominać, że niekiedy „oporność” na pochodne tienopirydyny to po prostu samowolne odstawienie leku przez chorego (np. z przyczyn ekonomicznych), a wiąże się to niestety z efektem odbicia, tzn. zjawiskiem nadmiernej aktywacji i agregacji płytek. Obserwacje takie poczyniono na podstawie badania z prasugrelem, nowym antagonistą receptora dla ADP [19].

Pozostają pytania, jaka jest progowa wartość oporności na lek przeciwplatek, która powoduje niekorzystne zdarzenia kliniczne, oraz jakimi metodami ją oceniać.

Na rynku jest dostępnych kilka testów laboratoryjnych oceniających funkcję płytek po zastosowaniu leków przeciwplatekowych. Najpopularniejsze testy są oparte na optycznej agregometrii w osoczu bogatoplatekowym po zastosowaniu agonisty (kwas arachidonowy, ADP, kolagen, epinefryna lub TRAP) [20]. Z powodu znacznej różnicy w agregacji pomiędzy chorymi wystandaryzowanie metod nie jest wiarygodne, a wyniki są przeważnie podawane jako procenty wartości wyjściowej.

Inne metody oparte na analizatorach płytek mierzą całkowitą agregację w warunkach dużych sił ścinania [21]. Ostatnie doniesienia wskazują na dużą wartość diagnostyczną elektrycznej impedancyjnej agregometrii z zastosowaniem inhibitorów receptora P2Y₁₂, dzięki którym agregacja płytek przed agregometrią jest maksymalnie zahamowana [22].

W związku z tym, że skuteczność działania przeciwplatekowego wiąże się bezpośrednio z liczbą zdarzeń sercowo-naczyniowych, co sugeruje kilka badań na niewielkiej grupie chorych, wiarygodny test sprawdzający stopień zahamowania agregacji płytek byłby potencjalnie użyteczny dla stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego [23]. Stworzenie powszechnie dostępnego, łatwego do wykonania, wystandaryzowanego oraz powtarzalnego testu agregacji płytek, którego wynik korelowałby z przebiegiem klinicznym, a w konsekwencji upoważniałby do zmiany terapii przeciwplatekowej, wymaga dalszych badań klinicznych.

U naszego chorego nie zdecydowaliśmy się na wykonanie agregometrii – chory otrzymywał już jednocześnie ASA, klopidogrel, tiklopidynę, heparynę drobnocząsteczkową, a w czasie PCI również heparynę niefrakcjonowaną oraz bloker receptora IIb/IIIa.

W najnowszym piśmiennictwie opublikowano dwa podobne do naszego przypadki: w lutym 2006 r. opisano chorą z podwójną opornością – zarówno na ASA, jak i na klopidogrel. W przewlekłym leczeniu po implantacji trzech stentów w przebiegu trzeciego MI zdecydowano się na podawanie małej dawki ASA oraz pochodnych kumaryny [24]. Podobnie w przypadku 67-letniej kobiety z zakrzepicą w stencie, w przewlekłym leczeniu zastosowano jednocześnie ASA, klopidogrel i pochodne kumaryny [25]. Oporność na klopidogrel rozpoznawano na podstawie testu agregacji płytek indukowanego przez ADP, gdzie początkowo obserwowano zahamowanie agregacji płytek, a następnie szybką jej normalizację.

Niestety nie ma ustalonego sposobu postępowania w razie podejrzenia oporności na klopidogrel. Teoretycznie możliwe jest przełamanie oporności podaniem zwiększonej dawki klopidogrelu, jednak nie ma doniesień na ten temat w dostępnej literaturze.

U naszego pacjenta niezwykle trudna była decyzja o sposobie leczenia przeciwkrzepliwego po 2-krotnej zakrzepicy w stencie. Chory otrzymał zwiększoną dawkę

ASA (150 mg), klopidogrel zamieniono na tiklopidynę oraz dołączono heparynę drobnocząsteczkową, początkowo w dawce terapeutycznej, którą następnie zredukowano. Mieliśmy świadomość, że tiklopidyna może powodować poważne efekty uboczne, szczególnie w ciągu pierwszych 3 mies. stosowania [26]. Należy podkreślić, że skojarzone leczenie przeciwkrzepliwie naraża chorego na szczególnie duże ryzyko powikłań krwotocznych, sędziwy wiek jest tu dodatkowym obciążeniem. Dlatego też na stałe chory otrzymał bloker pompy protonowej.

Opisanego przez nas powikłanego przebiegu leczniczego interwencyjnie MI nie można jednak wyjaśnić wyłącznie opornością na lek przeciwplateletowy. Analizując dane z wywiadu, a szczególnie fakt przebycia kilku epizodów zakrzepicy kończyn dolnych oraz niedawno rozpoznany proces nowotworowy, należy przypuszczać, że dodatkowym czynnikiem obciążającym była skłonność prozakrzepowa charakterystyczna dla tych stanów chorobowych. Wrodzona trombofilia, wobec zaawansowanego wieku i braku danych z wywiadu rodzinnego, wydaje się mało prawdopodobna, dlatego też badań w tym kierunku nie podejmowano.

W związku z przedstawionym przypadkiem nasuwa się pytanie, czy u chorych z ACS lub chorych poddawanych PCI należy rutynowo mierzyć funkcję płytek. Obowiązujące standardy postępowania nie zalecają badań skryningowych pod kątem oporności na ASA i klopidogrel. Nie można jednak wykluczyć, że nadchodzi era indywidualnej terapii przeciwplateletowej.

Piśmiennictwo

- Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, et al. Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Circulation* 1996; 93: 229-37.
- Steinhuyl SR, Berger PB, Mann JT, et al. CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
- Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27: 647-54.
- Müller I, Seyfarth M, Rüdiger S, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001; 85: 92-3.
- Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; 109: 166-71.
- Heestermaans AA, van Werkum JW, Schömig E, et al. Clopidogrel resistance caused by a failure to metabolize clopidogrel into its metabolites. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1143-5.
- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908-13.
- Gurbel PA, Bliden KP. Durability of platelet inhibition by clopidogrel. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1123-5.
- Müller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 783-7.
- Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 27-33.
- 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: 3171-5.
- Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 425-38.
- Soffer D, Moussa I, Harjai KJ, et al. Impact of angina class on inhibition of platelet aggregation following clopidogrel loading in patients undergoing coronary intervention: do we need more aggressive dosing regimens in unstable angina? *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 21-5.
- Suh JW, Koo BK, Zhang SY, et al. Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel. *CMAJ* 2006; 174: 1715-22.
- 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: 32-7.
- Neubauer H, Mugge A. Thienopyridines and statins: assessing a potential drug-drug interaction. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 1271-80.
- Serebruany VL, Midei MG, Meilman H, et al. Rebound platelet activation after termination of prasugrel and aspirin therapy due to confirmed non-compliance in patient enrolled in the JUMBO Trial. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 863-6.
- Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004; 109: 3064-7.
- Varon D, Lashevski I, Brenner B, et al. Cone and plate (let) analyzer: monitoring glycoprotein IIb/IIIa antagonists and von Willebrand disease replacement therapy by testing platelet deposition under flow conditions. *Am Heart J* 1998; 135: S187-93.
- Ivandic BT, Schlick P, Staritz P, et al. Determination of clopidogrel resistance by whole blood platelet aggregometry and inhibitors of the P2Y12 receptor. *Clin Chem* 2006; 52: 383-8.
- Chen WH, Lee PY, Ng W, et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1122-6.
- Templin C, Schaefer A, Stumme B, et al. Combined aspirin and clopidogrel resistance associated with recurrent coronary stent thrombosis. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 122-6.
- Vats HS, Hocking WG, Rezkalla SH. Suspected clopidogrel resistance in a patient with acute stent thrombosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 226-30.
- Almsherqi ZA, McLachlan CS, Mossop P, et al. Optimal antiplatelet treatment for percutaneous coronary intervention: clopidogrel vs. ticlopidine. *Int J Cardiol* 2007; 114: 101-2.