

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Д.Х. АЙНЕТДИНОВА,
А.Е. УДОВИЧЕНКО,
В.А. СУЛИМОВ

ММА им. И. М. Сеченова

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в большинстве стран мира среди всех причин смертности. Наиболее часто в основе сердечно-сосудистых осложнений лежит атеротромбоз. Атеротромбоз – это процесс тромбообразования на атеросклеротически измененных сосудах, который ведет к таким осложнениям, как инфаркт миокарда и инсульт.

Доля атеротромбоза в структуре общей смертности составляет около 28%. Установление ведущей роли тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе атеротромбоза способствовало разработке большого количества лекарственных препаратов, показавших свою эффективность в крупных многоцентровых исследованиях у больных с острыми коронарными синдромами (ОКС) и хроническими формами ИБС, в том числе при чрескожных реваскуляризационных процедурах (9-13). Для профилактики и лечения осложнений атеротромбоза используют следующие группы препаратов: тромболитические средства, антиромбиновые препараты (гепарины и антагонисты Ха-фактора), а также антитромбоцитарные препараты. В настоящее время применяются три основных класса антитромбоцитарных препаратов с доказанной эффективностью:

1) ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота);

2) тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрель);

3) ингибиторы GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, фрамон).

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – антитромбоцитарный препарат первого поколения, который на сегодняшний день является наиболее доступным и широко используемым. АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов и эндотелиальных клеток, подавляя образование тромбоксана A₂ – мощного индуктора агрегации тромбоцитов. Клинические исследования показали эффективность применения АСК как при первичной, так и при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Объединенный анализ (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994), включивший в себя 145 крупных рандомизированных исследований и примерно 100000 больных, показал 25%-ное снижение риска инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смертности при длительном приеме АСК у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (3).

При объединенном анализе результатов 12 исследований, включивших более 5000 пациентов с нестабильной стенокардией, было показано, что прием АСК сопровождается снижением риска развития сосудистых событий на 46% (7). Наиболее значительными в данной области явились

результаты исследования ISIS-2 (8), показавшего, что эффективность АСК при остром инфаркте миокарда (ИМ) сравнима по значимости с внутривенным введением тромболитика стрептокиназы. Согласно Рекомендациям Европейского Общества кардиологов (ЕКО 2000) и Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (АКК/ААС 2002) (5, 6) прием АСК при отсутствии противопоказаний показан всем больным с ОКС или клиническим подозрением на него. Учитывая необходимость быстрого достижения антиромботического эффекта препарата у больных ОКС, рекомендовано использование нагрузочной дозы АСК 160/162-325 мг – согласно рекомендациям экспертов АКК/ААС, 250-500 мг – по рекомендации ЕКО, с последующим переходом на поддерживающие дозы – 75-160/162,5 (АКК/ААС) или 75-325 (АКК/ААС, ЕКО) мг/сутки (5,6).

Тиклопидин и клопидогрель – представители группы тиенопиридинов, механизм действия которых связан с блокадой P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, что препятствует стимулированию действию на них АДФ и последующей активации гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa. Клопидогрель и тиклопидин относятся к пролекарствам. В печени происходит образование активных метаболитов, которые и обеспечивают антиагрегантный эффект. Тиклопидин в настоящее время редко используется у больных ОКС в связи с задержкой развития антиагрегантного эффекта, отсутствием отработанной нагрузочной дозы, более частым, чем у клопидогреля, развитием таких осложнений,

При назначении антиагрегантной терапии важен индивидуализированный подход, учитывающий особенности каждого пациента, заключающийся в подборе препаратов различного механизма действия в различных дозировках.

как нейтропения, тромбоцитопения, нарушения функции печени (2). Клопидогрель в отличие от тиклопидина при назначении в нагрузочной дозе 300 мг (600 мг) способен быстро достигать терапевтической концентрации и таким образом обеспечивать быстрое ингибирование функции тромбоцитов. При назначении клопидогреля побочные эффекты наблюдаются значительно реже, чем при использовании тиклопидина. В исследовании CAPRIE (1996 г.) по сравнению эффективности терапии АСК и клопидогрелем с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений частота инсульта, ИМ и сосудистой смертности за год в группах клопидогреля и АСК составила соответственно 5,32% и 5,83%, что отражает снижение относительного риска развития указанных осложнений на фоне приема клопидогреля на 8,7% ($p=0,043$).

Несмотря на некоторое превосходство клопидогреля по сравнению с изолированным назначением АСК, угнетение сразу двух путей активации тромбоцитов является еще более эффективным в профилактике тромбообразования. Так, в исследовании CURE (10), включившем 12562 больных с ОКС без подъемов сегмента ST, при назначении комбинации клопидогреля с АСК было показано снижение риска сосудистой смерти, ИМ и инсульта на 20% по сравнению с монотерапией АСК, причем преимущества комбинированной терапии сохранялись на протяжении 12 месяцев наблюдения. Данные преимущества наблюдались и у больных, подвергнутых чрескожному вмешательству на коронарных артериях (PCI-CURE) (20).

Добавление клопидогреля к стандартной терапии АСК продемонстрировало свою эффективность и при ОКС с подъемом сегмента ST (12,13). Так, исследование CLARITY-TIMI 28 показало, что применение клопидогреля у 3491 пациента с ИМ, сопровождающимся подъемом сегмента ST, улучшает проходимость коронарных артерий и снижает частоту ишемических осложнений (12). К 30 дню в группе клопидогреля отмечалось достоверное, на 20%, снижение риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ, рецидива ишемии, требующей экстренной реваскуляризации по

сравнению с группой плацебо: 11,6% против 14,1% ($p=0,026$). В исследовании COMMIT-CCS-2, включившем 45852 пациента, получавших АСК 162 мг/день, дополнительный прием клопидогреля 75 мг/день снижал относительный риск смерти, повторного ИМ и инсульта во время пребывания в стационаре на 9%: 9,3% против 10,1% ($p=0,002$) (13). В частности, риск смерти и повторного ИМ снижался на 7% и 13% соответственно, а риск инсульта на 14% (последнее статистически недостоверно). При этом клопидогрель не увеличивал частоту «больших» кровотечений и геморрагических инсультов. У больных с ОКС без подъема сегмента ST при отсутствии противопоказаний рекомендуется использование нагрузочной дозы клопидогреля 300 мг однократно, затем 75 мг/сут. на протяжении 9-12 месяцев в дополнение к АСК (6).

Таким образом, применение клопидогреля совместно с АСК, по-видимому, целесообразно всем больным с ОКС при отсутствии противопоказаний (10, 12, 13).

Миллионы людей во всем мире принимают препараты АСК, однако, несмотря на очевидную пользу, у части из них ее терапевтический эффект снижен. Понимание механизмов резистентности необходимо для разработки более эффективных схем антиагрегантной терапии.

МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИАГРЕГАНТНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Антитромбоцитарный эффект различных лекарственных препаратов неодинаков у всех людей. Существует

документированная вариабельность как среди больных, так и среди здоровых добровольцев при лабораторной оценке агрегации тромбоцитов на фоне терапии АСК и клопидогрелем. У части больных блокирующие свойства лекарственных средств в отношении агрегации тромбоцитов могут быть минимальными, либо со временем утрачиваться. Возможные механизмы резистентности к АСК представлены в таблице 1.

Возможными причинами резистентности к АСК могут быть несоблюдение больным режима приема АСК – низкая приверженность пациента к лечению, а также низкая абсорбция при назначении неадекватной дозы или при использовании кишечнорастворимых форм АСК. Имеются сообщения, что у АСК, выпускаемой в виде таблеток с защитным покрытием, антитромбоцитарные свойства выражены слабее, чем у обычной, растворимой формы, и это, по мнению д-ра Сох, может служить одной из причин резистентности к АСК, наблюдающейся приблизительно у трети пациентов, принимающих малые (до 75 мг/сут.) дозы препарата (55). Особенно часто это встречается у лиц с ожирением, у которых вероятность неэффективности приема низких доз АСК в виде покрытых оболочкой таблеток достигает 40%.

Преимущество растворимых форм АСК в дозе 75 мг/сут. заключается в том, что они более чем на 95% подавляют активность сывороточного тромбосана В2 (ТХВ2) и более активно препятствуют агрегации тромбоцитов. В то же время, АСК в виде таблеток с защитным покрытием



Таблица 1. Возможные механизмы резистентности к АСК

Клинические факторы	Клеточные факторы	Генетические факторы
<ul style="list-style-type: none"> Низкая приверженность лечению (non-compliance) Неадекватная доза Низкая (плохая) абсорбция (АСК в энтеральной оболочке) Взаимодействие: одновременное применение НПВП (ибупрофен, индометацин) Острый коронарный синдром Застойная сердечная недостаточность Гипергликемия Гиперхолестеринемия Повышение уровня катехоламинов (стресс, физическая нагрузка) 	<ul style="list-style-type: none"> Недостаточное подавление функции ЦОГ-1 Повышенная экспрессия ЦОГ-2 в тромбоцитах Эритроцит-индуцированная активация тромбоцитов Усиленное образование (кругооборот – turnover) тромбоцитов, с поступлением в кровоток вновь образованных, не подвергнутых действию АСК тромбоцитов Возрастающая чувствительность тромбоцитов к АДФ и коллагену Образование 8-iso-PGF2α Резолвины 	<ul style="list-style-type: none"> Рецепторы: гликопротеины IIb/IIIa, к коллагену, к тромбосану, к фактору Виллебранда, P2Y$_1$. Ферменты: ЦОГ-1, ЦОГ-2, тромбосан А2 синтетаза и др.

ем, которое применяется все чаще и чаще, всасывается не в желудке, а в толстом кишечнике. При этом наличие защитного покрытия может ослаблять антиагрегантный эффект АСК (83). Возможно, что у АСК в виде таблеток с защитным покрытием ниже биодоступность, что приводит к недостаточному фармакологическому эффекту, особенно у лиц с избыточной массой тела.

Однако в исследовании, проведенном Bhatt и коллегами, включившем 50 здоровых добровольцев, при сравнении двух форм АСК (81 мг) – кишечнорастворимой и стандартной, достоверных различий в подавлении агрегации тромбоцитов за трехнедельный период наблюдений обнаружено не было (16).

Другой причиной неэффективности терапии может быть взаимодействие с другими препаратами. Ибупрофен, например, может связываться с активным центром ЦОГ-1, меняя таким образом его пространственную конфигурацию и тем самым препятствуя антиагрегантному эффекту АСК (17).

Известно, что ОКС и застойная сердечная недостаточность ассоциируются с повышенной реактивностью тромбоцитов по сравнению со стабильным течением ИБС (18, 19). Имеются данные о том, что наибольшая частота резистентных к АСК наблюдается среди больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, что коррелирует с высоким уровнем АДФ в крови (19). Это связано, вероятно, с генерализованной активацией тромбоцитов и высвобождением большого количества АДФ, тромбоксана (21), повышенным уровнем фактора Виллебранта из-за повреждения эндотелиальных клеток (22). Кроме того, во время ишемии АДФ может высвобождаться и другими клетками: миоцитами, эндотелиальными клетками, эритроцитами, окончаниями симпатических нервов (23, 24).

Наличие гипергликемии также ведет к снижению эффективности антиагрегантной терапии за счет реактивации свободных радикалов (25), а гиперхолестеринемия может ослаблять влияние АСК на тромбин (26, 27). Friend и коллеги сравнивали агрегацию тромбоцитов у пациентов с различными уровнями холестерина и выявили, что чем меньше содержание в крови холестерина (<4,14 ммоль/л), тем лучше антиагрегантный эффект на фоне терапии АСК (28). Физическая нагрузка и стресс ведут к повышению катехоламинов, что также уменьшает антиагрегантный эффект (29).

Клеточные факторы, влияющие на эффективность АСК, включают недостаточное подавление функции ЦОГ-1 тромбоцитов, а также повышенную экспрессию м-РНК ЦОГ-2 тромбоцитов и эндотелиальных клеток (30,31). Образование 8-iso-PGF2α, являющегося продуктом превращения в организме арахидоновой кислоты, может также снизить эффективность АСК, связываясь с рецепторами к тромбоксану (32). Резолвины, метаболиты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, образующиеся в результате ацетилирования ЦОГ-2 под действием АСК, оказывают противовоспалительное действие (33). Дефицит этих веществ также может ослаблять терапевтический эффект АСК.

Резистентность к АСК может быть связана с генетическими факторами – полиморфизмом генов рецепторов тромбоцитов PL(A1A2) (34,35). Например, наличие полиморфизма аллеля PLA2 гликопротеина IIIa (субъединицы b) в большинстве (однако не во всех) исследований ассоциировалось с повышенным риском тромботических осложнений, таких как раннее развитие инфаркта миокарда и тромбоз стента на фоне терапии АСК (35). Наличие аллеля PLA2 ассоциируется с большим сродством гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa к фибриногену, что может приводить к

более выраженному тромбообразованию как реакции на повреждение стенки сосуда. Окончательное клиническое значение полиморфизма PLA2 будет установлено в дальнейших исследованиях. Определенное значение в повышении тромбоцитарной готовности и, возможно, резистентности к АСК может иметь полиморфизм генов тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда (36,37), а также единичные нуклеотидные полиморфизмы гена P2Y1 (38).

Среди причин резистентности к клопидогрелю также выделяют клинические, клеточные и генетические факторы. Клопидогрель подавляет агрегацию тромбоцитов путем необратимого связывания P2Y12-рецепторов на поверхности тромбоцитов. Подобно АСК резистентность к клопидогрелю может быть связана с нарушением абсорбции (39) вследствие назначения недостаточной дозы препарата и межлекарственного взаимодействия (40). Поскольку клопидогрель в организме подвергается печеночному метаболизму, контролируемому цитохромом P450 (CYP) 3A4 с образованием активного компонента, то вещества, стимулирующие, подавляющие или выступающие в качестве субстрата для цитохрома P450, могут оказывать влияние на его эффективность. Например, эритромицин и олеандомицин, являясь ингибиторами цитохрома P450 (CYP) 3A4, подавляют антиагрегантные свойства клопидогреля. Напротив, рифампицин стимулирует P450 (CYP) 3A4 и усиливает эффективность препарата (40).

Теоретически статины, которые метаболизируются в организме с помощью цитохрома P450 (CYP) 3A4, также могут оказывать влияние на действие клопидогреля. В опытах *ex vivo* было показано, что аторвастатин ослабляет эффект клопидогреля (40, 41, 42). Сходное действие могут оказывать ловастатин и симвастатин. Правастатин и флувастатин, которые не подвергаются в организме метаболизму с помощью цитохрома P450 (CYP) 3A4, не оказывают влияние на действие клопидогреля. В ряде клинических исследований было показано, что статины, метаболизируемые с помощью цитохрома P450

Единого подхода по преодолению резистентности к антиагрегантным препаратам не существует. Один из путей заключается в коррекции клинических факторов, потенциально влияющих на развитие резистентности. К ним относятся контроль за уровнем гликемии, холестеринемии, соблюдение режима приема препаратов и сведение к минимуму межлекарственного взаимодействия.

(СУР), могут оказывать влияние на действие клопидогреля в течение первых дней терапии, в то время как при длительном использовании (более 4-5 недель) негативного эффекта статинов отмечено не было (43). При анализе результатов исследования CREDO обнаружено, что частота ишемических осложнений не увеличивалась при одновременном лечении статинами и клопидогрелем, причем эффект клопидогреля был схожим при назначении различных статинов, независимо от путей их метаболизма [44]. Подобные данные были получены и при анализе результатов исследований PRONTO и Interaction (45, 46). Другие исследования продемонстрировали, что при назначении статинов и высокой дозы клопидогреля (600 мг) отсутствует взаимодействие между ними (47, 48).

Клеточные факторы, объясняющие развитие резистентности к клопидогрелю, включают количество рецепторов P2Y12, уровень высвобождающегося АДФ, а также активацию тромбоцитов посредством альтернативных путей. На прием клопидогреля, как и любого другого препарата, разные пациенты отвечают по-разному. Однако разделение людей только на «чувствительных» либо «резистентных» к клопидогрелю не отражает весь диапазон клинического ответа. В одном из исследований при изучении агрегации тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелем в большой (544 человека), гетерогенной популяции людей, включавшей как здоровых добровольцев, так и пациентов с ИМ, инсультом и сердечной недостаточностью, было отмечено, что выраженность ответа на терапию клопидогрелем подчиняется законам нормального распределения со стандартным отклонением – 41,9% (49).

Генетический полиморфизм рецепторов тромбоцитов, отвечающих за связывание с метаболитом клопидогреля, также может лежать в основе резистентности к клопидогрелю. Так, H2 гаплотип рецепторов P2Y12 ассоциируется с более выраженным ингибированием ц-АМФ под действием АДФ, что потенциально ведет к повышению риска тромботических осложнений

(50,51). Однако недавние исследования указывают на то, что данный эффект нивелируется при увеличении дозы клопидогреля (52).

Резистентность к АСК и клопидогрелю также может быть обусловлена реактивацией тромбоцитов через систему тромбоксана А2 или АДФ-зависимый путь. В качестве стимулятора может служить тромбин, который образуется в высоких количествах при ОКС.

ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИАГРЕГАНТНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Единого подхода по преодолению резистентности к антиагрегантным препаратам не существует. Один из путей заключается в коррекции клинических факторов, потенциально влияющих на развитие резистентности. К ним относятся контроль за уровнем гликемии, холестеринемии, соблюдение режима приема препаратов и сведение к минимуму межлекарственного взаимодействия.

В настоящее время нет убедительных данных в пользу увеличения дозы АСК для преодоления резистентности (7). Результаты исследований BRAVO и CURE указывают на увеличение риска серьезных кровотечений при повышении дозы АСК (10). Однако есть вероятность, что у определенной группы пациентов увеличение дозы АСК позволит преодолеть резистентность. Вероятно, у пациентов, резистентных к АСК, преобладает преимущественно АДФ-зависимый путь активации тромбоцитов, в связи с чем они окажутся более чувствительными к терапии клопидогрелем. Это предположение не противоречит исследованиям CURE и CREDO.

Один из способов преодоления резистентности – в увеличении нагрузочной дозы клопидогреля. Так, в исследовании ARMYDA-2, включившем 255 больных ИБС (25% с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ), риск смерти, ИМ и потребности в экстренной реваскуляризации за 30 дней наблюдения составил 4% у пациентов, получавших нагрузочную дозу клопидогреля 600 мг перед проведением КБА, в сравнении с 12% среди принимавших 300 мг (14). В ис-

следованиях ISAR-CHOICE также было показано, что при использовании 600 мг клопидогреля по сравнению с 300 мг достигается более быстрое и эффективное снижение функции тромбоцитов.

Доля атеротромбоза в структуре общей смертности составляет около 28%. Установление ведущей роли тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе атеротромбоза способствовало разработке большого количества лекарственных препаратов, показавших свою эффективность в крупных многоцентровых исследованиях у больных с острыми коронарными синдромами и хроническими формами ИБС, в том числе при чрескожных реваскуляризационных процедурах.

Разработка альтернативных антитромбоцитарных препаратов дает основания надеяться на появление новых эффективных схем лечения. Появились такие препараты, как празугрель (CS-747), кангрелор для в/в введения и AZD6140. Была показана польза кангрелора у больных с острым инфарктом миокарда в дополнение к фибринолитической терапии (53,54). Учитывая механизм действия, на фоне терапии кангрелором степень снижения функции тромбоцитов может быть большей по сравнению с клопидогрелем. Кроме того, для активации данного препарата не требуется метаболизма в печени. AZD6140 является пероральным антагонистом рецепторов P2Y12, который может также оказаться более эффективным ингибитором тромбоцитов, чем клопидогрель. Однако необходимо дальнейшее изучение данных препаратов.

Таким образом, целесообразна разработка унифицированной методики для оценки функции тромбоцитов, определение показаний для ее использования, разработка единых критериев резистентности. При назначении антиагрегантной терапии важен индивидуализированный подход, учитывающий особенности каждого пациента, заключающийся в подборе препаратов различного механизма действия в различных дозировках. Однако для осуществления этого подхода необходимо проведение дальнейших исследований. 

Список литературы:

- Панченко Е.П. Антитромботическая терапия при инфаркте миокарда; 1999;7(15).
- Лагута П.С. Антитромботическая терапия при ИБС. Лечащий врач 2005; 4: 8-12.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. 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.
- Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* 2003; 2: 15-28
- Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1406-32.
- ACC/AHA 2002 Guideline Update for the management of patients with Unstable Angina/Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.
- McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br. Med. J.* 2002; 324: 71-86.
- ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral monitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 342: 669-85.
- CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
- Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 494-502.
- Steinhubl SR, BERGER PB, Mann JT 111, et al for the CREDO investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288:2411-2420.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E, the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-1189.
- Chen Z, Jiang L, Chen Y, Xie J, Pan H, Peto R, Collins R, Liu L. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
- Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. Results from the ARMYDA-2 study. *Circulation* 2005;111:1-8.
- Maree AO, Curtin RJ, Dooley M, Conroy RM, Crean P, Cox D, Fitzgerald DJ. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1258-1263.
- Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1127-1129.
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-1817.
- Serebruany VL, Malinin AI, Jerome SD, Lowry DR, Morgan AW, Sane DC, Tanguay J-F, Steinhubl SR, O'Connor CM. Effects of clopidogrel and aspirin combination versus aspirin alone on platelet aggregation and major receptor expression in patients with heart failure: the plavix use for treatment of congestive heart failure (PLUTO-CHF) trial. *Am Heart J* 2003;146:713-720.
- High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. *Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, Ozer O, Erturk M, Nurkalem Z, Narin A. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Center, Cardiology Department, Istanbul, Turkey. Tohoku J Exp Med.* 2005 Sep;207(1):59-64.
- Borna C, Lazarowski E, van Heusden C, Ohlin H, Erlinge D. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Thromb J* 2005;3:10.
- Rasmanis G, Vesterqvist O, Green K, Edhag O, Henriksson P. Effects of intermittent treatment with aspirin on thromboxane and prostacyclin formation in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1988, 2(8605):245-7.
- Heper G, Bayraktaroglu M. The importance of von Willebrand factor level and heart te changes in acute coronary syndromes: a comparison with chronic ischemic conditions. *Angiology* 2003, 54:287-99.
- Malhotra S, Sharma YP, Grover A, Majumdar S, Hanif SM, Bhargava VK, Bhatnagar A, Pandhi P. Effect of different aspirin doses on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease. *Intern Med J* 2003, 33:350-4.
- Gordon JL. Extracellular ATP: effects, sources and fate. *Biochem J* 1986, 233:309-19.
- 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;66:557-558.
- Szczeklik A, Musial J, Undas A, Swadzba J, Gora PF, Piwowarska W, Duplaga M. Inhibition of thrombin generation by aspirin is blunted in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:948-954.
- Szczeklik A, Musial J, Undas A, Gajewski P, Gora P, Swadzba J, Jankowski M. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1286-1293.
- Friend M, Vucenik I, Miller M. Platelet responsiveness to aspirin is reduced in patients with hyperlipidaemia. *BMJ* 2003;326:82-83.
- Christiaens L, Macchi L, Herpin D, Coisne D, Duplantier C, Allal J, Maucio G, Brizard A. Resistance to aspirin in vitro at rest and during exercise in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Thromb Res* 2003;108:115-119.
- Weber AA, Zimmerman KC, Meyer-Kirchath J, Schör K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet* 1999;353:900.
- Zimmermann N, Wenk A, Kim U, Kienzie P, Weber A-A, Gams E, Schror K, Hohfeld T. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003;108:542-547.
- Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, Basili S, Falco A, Marinopicolli M, Nutini M, Sensi S, Patrono C. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002;288:2008-2014.
- Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, Moussignac RL. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med* 2002;196:1025-1037.
- Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Ragot S, Allal J, Maucio G, Brizard A. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PIA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T (GP Ia/IIa) and C-ST zakon (GP Ib[alpha]) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1115-1119.
- Undas A, Brummel K, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. PI(A2) Polymorphism of beta(3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation* 2001;104:2666-2672.
- Pontiggia L, Lassila R, Pederiva S, Schmid H-R, Burger M, Beer JH. Increased platelet-collagen interaction associated with double homozygosity for receptor polymorphisms of platelet GPIa and GPIIb. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:2093-2098.
- Quinn M, Topol EJ. Common variations in platelet glycoproteins: pharmacogenomic implications. *Pharmacogenomics* 2001;2:341-352.
- Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, Ginsburg G, Parker A, Kottke-Marchant K, Topol EJ. Aspirin resistance and a single gene. *Am J Cardiol* 2005;95:805-808.
- Taubert D, Kastrati A, Harfinger S, Gorchakova O, Lazar A, von Beckerath N, Schomig A, Schomig E. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thromb Haemost* 2004;92:311-316.
- Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, Guyer KE, Tait AR, Bates ER. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004;109:166-171.
- Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003, 107,32-37.
- Neubauer H., Gunesdogan B., Hanefeld C. et al. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function - a flow cytometry study. *Eur. Heart J.* 2003, 24, 1744-9.
- Mitsios J.V., Papathanasiou A.I., Rodis E.I. 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.
- Saw J, Steinhubl S.R., Berger P.B. et al.: Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators. Lack of adverse clopidogrel atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003, 108, 921-924.
- Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, Oshrine BR, Lowry DR, Sane DC, Tanguay JF, Steinhubl SR, Berger PB, O'Connor CM, Hennekens CH. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch Intern Med* 2004;164:2051-2057.
- Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, Gurbel PA, Steinhubl SR. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001;159:239-241.
- Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:2560-2564.
- Gorchakova O, von Beckerath N, Gawaz M, Mocz A, Joost A, Schomig A, Kastrati A. 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.
- Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:246-251.
- Fontana P, Gaussem P, Aiach M, Fiessinger J-N, Emmerich J, Remy J-L. P2Y12 H2 Haplotype is associated with peripheral arterial disease: a case-control study. *Circulation* 2003;108:2971-2973.
- Fontana P, Dupont A, Gandrille S, Bachelot-Loza C, Remy JL, Aiach M, Gaussem P. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2003;108:989-995.
- von Beckerath N, von Beckerath O, Koch W, Eichinger M, Schomig A, Kastrati A. P2Y12 gene H2 haplotype is not associated with increased adenosine diphosphate-induced platelet aggregation after initiation of clopidogrel therapy with a high loading dose. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:199-204.
- Asfour AI, Greenbaum AB, McFarland TM, LeMay M, Painter JA, Painter JA, Kievaj J, Stebbins A, Weaver WD. Facilitated angioplasty with combined ADP P2T receptor blockade and fibrinolysis for the treatment of acute myocardial infarction: results from the STEP-AMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:39.
- Greenbaum AB, Ohman EM, Gibson MS, Borzak SL, LeMay M, Lu M, Stebbins AL, Emanuelsson H, Weavers WD. Intravenous adenosine diphosphate P2T platelet receptor antagonism as an adjunct to fibrinolysis for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:281.
- Fifth annual conference on Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology: San Francisco, California, USA: 6-8 May 2004.