

Klopidogrel direnci

Clopidogrel resistance

Yeşim Güray, Ümit Güray, Şule Korkmaz

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Akut koroner sendrom ya da iskemik inme gibi aterotrombotik klinik durumlarda trombositler kritik bir rol oynar. Aspirin ile birlikte ya da aspirine bağlı yan etkiler gelişen hastalarda tek başına kullanılan ve bir tiyenopireidin türevidir olan klopidogrel etkinliği ispatlanmış bir antitrombosit ajandır. Ancak bazı hastalar yeterli dozlarda klopidogrel kullanmalarına rağmen artmış trombosit aktivitesi gösterebilmektedir. Bu tedavi yetersizliğinin tanımı ve mekanizmaları açık olmamakla birlikte aspirin direncinde olduğu gibi yüksek morbidite ve mortalite ile birlikte. Klopidogrel direnci için farklı sebepler ve alternatif tedavi yaklaşımları önerilmektedir. Bu derlemede klopidogrel direncinin olası mekanizmaları, klinik sonuçları ve farklı tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 231-7*)

Anahtar kelimeler: Trombosit agregasyonu, klopidogrel direnci, aterotrombotik hastalıklar

ABSTRACT

Platelets play a critical role in pathogenesis of atherothrombotic diseases such as acute coronary syndromes and ischemic stroke. Clopidogrel, a thienopyridine derivative is an effective antiplatelet drug mostly used in combination with aspirin or as a single drug in aspirin intolerant patients. However, despite its proven efficacy in various clinical trials, some patients exhibit impaired response to clopidogrel and have activated platelets while on usual clopidogrel treatment. Although definition and mechanism(s) of this therapeutic failure are poorly understood, it is associated with higher morbidity and mortality as in aspirin resistance. Various causes have been implicated in clopidogrel resistance and alternative therapies are recommended. The aim of this review is to evaluate possible mechanisms, its clinical relevance and alternative treatments of this significant issue. (*Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 231-7*)

(Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 231-7)

Key words: Platelet aggregation, clopidogrel resistance, atherothrombosis

Giriş

Intrakoronar trombüs oluşumunda trombositlerin etkinleşmesi ve agregasyonu önemli rol oynamaktadır. Aterosklerotik plak yırtıldığında açığa çıkan endotel altı kollajen ve von Willebrand faktör dolaşımdaki kan hücreleri ile etkileşime girer. Dolaşımdaki trombositler, glikoprotein Ia/IIa ve Ib/V/IX reseptörleri ile endotel altı kollojen ve von Willebrand faktöre bağlanırlar ve böylece trombosit adhezyonu gerçekleşir (1-3). Bu adhezyon sonucunda trombositler etkinleşirler.

Trombositlerin etkinleşmesinde rol oynayan adenosin difosfat (ADP), trombositlere G-protein bağımlı reseptörler "P2Y₁₂" ve "P2Y₁" reseptörleri aracılığıyla bağlanır (4). P2Y₁ reseptörün etkin-

leşmesi ile trombosit içerisine hızlı ve geçici kalsiyum akışı olur ancak bu reseptör trombosit agregasyonunda esas rolü oynamaz (4). Gi proteini ile eşleşen bu reseptör, adenilat siklaz ile inhibe olurken inositol trifosfat (IP3)-kinaz ile etkinleşir. Trombüs oluşumunda ve trombüsün kararlı hale gelmesinde esas rol oynayan reseptör P2Y₁₂ reseptörüdür. P2Y₁₂ reseptörünün uyarılması, tromboksan A2 üretimi, trombosit α -granül içeriğinin serbestleşmesi ve trombosit hücre zarında bir adhezyon molekülü olan P-selektinin hücre zarında dışavurumuna (expression) sebep olur (5).

Tiyenopireidin grubu ilaçlar, trombosit P2Y₁₂ reseptörünü geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler. Klopidogrel, ADP reseptör antagonistidir ve bir ön ilaçtır. Hepatik sitokrom P 450 3A4 (CYP 3A4) enzimi ile okside olduktan sonra aktif metabolitine dönüşür (6-7).

Yazışma Adresi /Address for Correspondence: Dr. Yeşim Güray, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 306 11 29 Faks: +90 312 324 39 83 E-mail: yesimguray@gmail.com

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

Klopidogrelle bağlı en yüksek düzeyde trombosit inhibisyonu 400 mg tek doz kullanımı ile 2 ila 5 saat sonunda gerçekleşirken, günlük 75 mg ile aynı seviyedeki inhibisyona 3 ila 7 gün sonra ulaşılır (8). Oral yoldan alınan ilacın sadece %50'si emilirken, biyoyararlanımı yemeklerden etkilenmez. Güçlü antitrombotik etkisine ek olarak, eritrosit agregasyonunun inhibisyonu (9) ve fibrinojen seviyelerini azaltması (10) gibi etkileri de mevcuttur.

Klinik çalışmalar

Aterotrombozun önlenmesinde başka bir tiyenopiridin türevi olan tiklopidinin aspirine daha üstün olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, benzer etkinlik ve daha iyi yan etki profili ve katlanabilirlik (tolerability) sebebiyle klopidogrel daha yaygın kullanılmaktadır. Tiklopidin kullanan hastalarda %1 oranında ciddi nötropeni ve nadir ancak ölümcül olabilen trombotik trombositopenik purpura gibi önemli yan etkiler gözlenebilir. Bu sebeplere bağlı olarak tiklopidin kullanan hastalarda düzenli tam kan sayımı gereksinimi bu ilacın kullanımını önemli oranda azaltmıştır (11, 12). Günlük 75 mg klopidogrel kullanımı ile 325 mg aspirin tedavisinin karşılaştırdığı CAPRIE çalışmasında, klopidogrelin güvenilirlik ve katlanabilirlik profilinin aspirin ile benzer olduğu saptanmış ve nötropeni ve trombositopeni açısından aralarında bir fark saptanmamıştır (13). Kararsız angina pektoris ve ST segment yükseliği olmayan miyokard infarktüsü (MI) hastalarının yer aldığı CURE çalışmasında, aspirin ve klopidogrel birlikte kullanıldığında önemli ortak sonuçları noktalarında tek başına aspirine göre %20'lik risk azalması saptanmıştır. Akut ST yükselmeli MI hastalarını içeren CLARITY-TIMI 28 çalışmasında ise; trombolitik tedavi sonrasında klopidogrel ile plasebo karşılaştırılmış ve klopidogrelin ortak son noktalarda (infarktten sorumlu arterin açıklığı, MI ve ölüm) %36 oranında nisbi risk azalması sağladığı gösterilmiştir (14). Aynı çalışmanın daha önceden planlanmış bir alt grubu olan PCI-CLARITY çalışmasında ise perkütan koroner girişim öncesi klopidogrel tedavisinin önemli ve önemsiz kanamaları ciddi oranda artırmadan kardiyovasküler ölüm, MI ve inme sıklığını azalttığı bulunmuştur (15). Benzer şekilde 45 852 hastayı içeren COMMIT çalışmasında, akut ST segment yükselmeli MI'nin ilk 24 saati içerisinde aspirine eklenen 75 mg klopidogrel, hastane içi ölüm nisbi riskinde %7 ve hastane içi ölüm, tekrarlayan MI ve inmeden oluşan ortak son noktalarda %9'luk azalma sağlarken kanama sıklığında anlamlı bir artışa yol açmamıştır (16). Yalnızca CHARISMA çalışmasında koroner, serebral veya periferik arter hastalığı olan ya da semptomsuz ancak ateroskleroz için birçok risk faktörü olan hastalarda aspirine eklenen klopidogrelin tek başına aspirine göre hem herhangi bir fayda sağlamadığı, hem de kanama oranlarında anlamlı artışa yol açtığı gösterilmiştir (17).

Klopidogrel direnci

Aspirin ve klopidogrel gibi etkinlikleri ispatlanmış güçlü antitrombosit ilaçları kullanan bazı bireylerde tekrarlayan kardiyovasküler olaylar ortaya çıkabilmektedir. Bu durum antitrombosit ilaç direnci kavramının doğmasına sebep olmuştur. Varlığı ve tanımı tartışmalı olmakla birlikte, "klopidogrel direnci" iki ana başlık altında incelenebilir. Bunlardan birincisi laboratuvar klopi-

dogrel direncidir ve klopidogrelin yeterli in vitro antitrombosit etkisinin olmaması olarak tanımlanır. Diğer bir başlık ise klinik klopidogrel direncidir. Klinik direnç "tedavi yetersizliği" şeklinde değerlendirilebilir ve klopidogrel kullanımına rağmen tekrarlayan kardiyovasküler olayların görülmesi şeklinde tanımlanır. Yapılan birçok çalışmada klopidogrel direnci, in vitro ADP ile uyarılan trombosit agregasyon derecesinin ölçümü ile değerlendirilmiştir. Klopidogrel direnci veya başka bir deyişle klopidogrel tedavisine cevap vermeyen hastaların sıklığı, klinik kullanım endikasyonları, doz, tedaviye başlama zamanı ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirildiği test yöntemine bağlı olarak %4-30 aralığında değişmektedir (18). Kardiyovasküler hastalıklarda trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi, oluşacak klinik sonuçların öngörülmesi ve antitrombosit ajanların etkinliğinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Örneğin perkütan koroner girişim uygulanan hastalardan klopidogrel direnci bulunanlarda, akut veya subakut stent trombozu daha siktir ve bu durum önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (19).

Laboratuvar direncin belirlenmesi

Trombosit fonksiyonlarının ve antitrombosit tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde in vitro uygulanan ışık transmisyon agregometrisi testi halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak bu tekniğin tekrarlanabilirliğinin kısıtlı ve örneklem hazırlanmasının zahmetli oluşu yaygın kullanımını kısıtlamaktadır (20). Klopidogrelin etkinliğini değerlendirmede en sık kullanılan yöntem ise adenosin difosfatla uyarılan trombosit agregasyonudur. Klopidogrel tedavisi öncesi ve sonrasında, 5 µM ADP kullanılarak uyarılan trombosit agregasyon oranları arasında %10 veya daha düşük fark olması klopidogrel direnci olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu testin de önemli sınırlamaları vardır. Her ne kadar klopidogrel P2Y₁₂ reseptörü aracılığıyla ADP'nin uyardığı trombosit agregasyonunu engellese de ADP klopidogrelde etkilenmeyen P2Y₁ reseptörü ile de geçici trombosit agregasyonuna yol açabilir (4). Ayrıca klopidogrel kullanan hastalarda P2Y₁ bağımlı trombosit agregasyonunun yaygınlığı çeşitlilik göstermektedir. Kısaca, klopidogrel direncinin laboratuvar tanısında kullanılan tüm testlerin çeşitli sınırlılıkları mevcuttur ve aynı hastada iki farklı test ile farklı sonuçlar elde edilebilmektedir (21). Mevcut testler arasında ADP bağımlı trombosit P2Y₁₂ reseptör aktivitesini en iyi gösteren test, vazodilatör tarafından uyarılan fosfoprotein fosforilasyonu (VASP-P) seviyesinin belirlenmesidir. VASP-P analizi, ADP bağımlı trombosit P2Y₁₂ reseptör aktivasyonu sonucu oluşan trombosit fibrinojen bağlanması ve glikoprotein IIb/IIIa kompleksinin aktivasyonu ile ilişkilidir (22). Barragan ve ark. (23), VASP-P akım sitometri testini kullanarak tiyenopiridin (tiklopidin veya klopidogrel) alan hastalarda perkütan koroner girişim öncesi trombosit aktivitesini değerlendirmişler ve yüksek trombosit aktivitesi saptanan hastalarda 30 gün içerisinde daha fazla oranda subakut stent trombozu saptamışlardır. Başka bir çalışmada ise VASP-P indeksine göre klopidogrel doz ayarlaması yapılan hastalarda, kontrol grubuna göre daha az oranda kardiyovasküler olay izlenmiştir (24).

Trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde çeşitli teknik zorluklar da mevcuttur. Örneğin, kan numunesinin alınmasın-

dan sonra testlerin hızlı bir biçimde yapılması gerekir. Çünkü alınan kandan CO₂ uzaklaşmasıyla pH yükselir, bu da trombosit etkinliğinin artmasına sebep olur. Aynı zamanda, bu değerlendirmeler agregan olarak kullanılan maddenin tipine ve antikoagülan kullanımına göre de değişmektedir. Örneğin sitrat kullanılan yöntemlerde, sitrat kalsiyum seviyesini azaltırken antitrombinler ile fizyolojik kalsiyum seviyesi korunur.

Klopidogrel direnci mekanizmaları

Klopidogrelle, karşı direnç gelişiminde birçok mekanizma sorumlu tutulmuştur. Bu mekanizmalar; dış ve iç olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Dış mekanizmalar; klopidogrel biyoyararlılığının azalmasına neden olan tedaviye uyumsuzluk, düşük doz kullanımı, artmış vücut yüzey alanı nedeniyle yetersiz ilaç dozu, emilim ve metabolizmadaki değişiklikler ve ilacın biyotransformasyonunu etkileyen ilaç etkileşimidir (25). İç mekanizmalar ise; P2Y₁₂ reseptör geni ve CYP3A4 gen polimorfizmleri ile CYP 3A4 enziminin metabolik aktivitesindeki bireyler arası farklılıklardır.

İlaç tedavisine uyumsuzluk: Muhtemelen antitrombosit tedavinin yetersizliğinin önemli nedenlerinden biridir ancak değerlendirilmesi güçtür (26). Günlük 75 mg klopidogrel tedavisi ile maksimum trombosit inhibisyonu ortalama 5 gün içerisinde sağlanır. Perkütan girişim öncesinde daha hızlı inhibisyon sağlamak için en az 6-24 saat öncesinde 300 mg klopidogrel yükleme dozu verilmesi gerekir (27). Yeni yapılan çalışmalarda, 600 mg yükleme dozu ile 2 saat sonunda trombosit inhibisyonunun %80 oranında sağlandığı saptanmıştır (28, 29). Perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda işlemden 4-8 saat önce verilen 300 mg ve 600 mg klopidogrel karşılaştırıldığı ARMYDA-2 çalışmasında, yüksek doz grubunda özellikle işlem sonrası MI oranları anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (30). ALBION çalışmasında (31) ise perkütan koroner girişim uygulanan akut koroner sendromlu hastalarda 600 mg ve 900 mg'lık klopidogrel yükleme dozlarının 300 mg yükleme dozuna göre daha hızlı trombosit inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir. Kanama oranları ise her üç grupta benzer bulunmuştur. Her ne kadar 900 mg'lık dozla 600 mg'a göre daha yüksek oranda trombosit inhibisyonu sağlanmış görünse de bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca etkilerinin başlaması açısından her iki yüksek doz arasında anlamlı farklılık yoktur. Yine klopidogrelin yüksek yükleme dozlarını değerlendiren ISAR-CHOICE çalışmasında 900 mg yükleme dozu 600 mg'a göre ek trombosit inhibisyonu sağlamamaktadır. Yazarlara göre 600 mg üzeri klopidogrel yükleme dozları gastrointestinal sistemden emiliminin yetersizliği sebebiyle ek bir üstünlük sağlamamaktadır (32).

İlaç etkileşimi: Karaciğerde sitokrom P 450 izoenzimlerinin (3A4, 2C9, 2C19, 1A9) aktivitesini değiştirebilen ilaç etkileşimleri klopidogrelin etkinliğini azaltabilmektedir. Bu konuda özellikle lipofilik statinler, kalsiyum antagonistleri ve proton pompa inhibitörlerinden omeprazol suçlanmaktadır. CYP3A4 substratı olan veya bu enzimi bloke eden herhangi bir ilaç, bir ön ilaç olan klopidogrelin aktif metabolitine çevrilmesini engeller. Bu ilaçlar arasında en önemlileri hidrosimetilglutaril-CoA redüktaz inhibitörleri olan statinlerdir. Pravastatin hariç statinlerin çoğu lipofildir ve genellikle karaciğerden metabolize olurlar. Lovastatin ve

simvastatin CYP3A4'ya orta derecede afinite gösterirlerken, atorvastatin düşük afinite gösterir (33, 34). Fluvastatin ve rosuvastatin ise CYP2C9 substratıdır (33). Şu anda kullanılan atorvastatin aktif asit formundadır ve CYP3A4'ün zayıf substratıdır, ancak bu form çeşitli enzimatik reaksiyonlarla lakton formuna dönüştürülür ve CYP3A4'e yüksek afinite ile bağlanır (35). Yapılan çalışmalarda, statinler ve klopidogrel etkileşimi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Lau ve ark. (36), perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda 40 mg atorvastatinin doz bağımlı ve istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde klopidogrelin antitrombosit etkisini azalttığını göstermişlerdir. Bu etki stent takılması sonrasında 6. ve 7. günlere kadar önemli oranda devam etmekteyken, aynı ilişki pravastatin ile gözlenmemiştir (36). Ancak PRONTO, CREDO, PLUS CREDO çalışmalarının retrospektif analizlerinde klopidogrelin statin ile beraber kullanımında trombosit fonksiyonlarında ve klinik son noktalarda herhangi bir etkileşim saptanmamıştır. Yapılan dört prospektif çalışmada ise statinler ve klopidogrel arasındaki bu etkileşimin olası olabileceği bildirilmiştir (37-40). Yüksek klopidogrel yükleme dozu ile yapılan iki çalışmada ise CYP3A4 ile metabolize olan statin kullanan hastalarda, klopidogrel 600 mg verilmesi ile antitrombosit etkide herhangi bir azalma gözlenmemiştir (37-40). Mitsios ve ark.'nın (38) akut koroner sendrom nedeniyle hastaneye yatırılan 45 hiperkolesterolemik hastayı 10 mg atorvastatin ve 40 mg pravastatine randomize ettikleri çalışmalarında ne atorvastatinin, ne de pravastatinin beş hafta sonunda klopidogrelin antitrombosit etkisini azaltmadığı saptanmıştır. Aspirin ve klopidogrel'den oluşan çift antitrombosit tedavinin, aspirin ve plaseboya karşı değerlendirildiği CHARISMA çalışmasının sekonder analizinde ise; kullanılan statin tipi ile önemli son noktalar açısından klopidogrel ya da plasebo arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir (41).

Statinlerle ilgili bu çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar, trombosit fonksiyonlarının ölçümünde farklı tekniklerin kullanımı, örneklemelerin küçük olması (37-40), eşit olmayan statin dozlarının karşılaştırılması (37), simvastatin ve lovastatin bilgilerinin atorvastatine karşı birleştirilmesi (36, 39) ve statin kullanımı öncesinde bazal trombosit fonksiyonlarının bilinmemesine (40) bağlanabilir. Daha güncel bir konuda proton pompa inhibitörleri ile klopidogrelin etkileşimidir. Proton pompa inhibitörleri ve klopidogrel sıklıkla birlikte reçete edilmektedir. Klopidogrelin aktif ilaç haline dönüşümünden sorumlu olan sitokrom P450 enzimlerinden CYP2C19 enzimi proton pompa inhibitörlerinin de değişen oranlarda metabolizmasından sorumludur. OCLA çalışmasında, koroner stent takılan ve klopidogrel ile birlikte omeprazol kullanan hastalarda klopidogrelin P2Y₁₂ reseptörü üzerine olan inhibitör etkisinin klopidogrel ile birlikte plasebo kullanan hastalara göre azaldığı bulunmuştur (42). Omeprazolün bu olumsuz etkisine rağmen pantoprazol ve esomeprazol için böyle bir etkileşim gözlenmemiştir (43). Benzer bulgular hepatik sitokrom P450 enziminin inhibitörü olduğu bilinen kalsiyum antagonistleri ile de bildirilmiştir (44). Ancak bu etkileşimlerin klinik sonuçlarına ait veri yoktur.

Genetik: Adenozin difosfat bağımlı trombosit agregasyonu, P2Y₁₂ reseptör geninin haplotipi ile ilişkilidir. P2Y₁₂ gen polimorfizmi olan hastaların trombositleri ADP ile karşılaştıkları zaman

şekil değiştirme kapasitelerinde azalma olur. Angiolillo ve ark. (45), klopidogrel alan hastalarda CYP 3A4 geni IVS10+12G>A polimorfizminin trombosit aktivasyonunu değiştirdiğini ve bu bireylerde klopidogrel etkinliğinin azalabileceğini göstermişlerdir. Yakın zamanda yayınlanan Collet ve ark.nın çalışmasında (46), CYP2C19*2 gen polimorfizminin genç yaşta (<45 yaş) MI geçirmiş ve klopidogrel kullanan hastalarda olumsuz prognoz ve stent trombozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı sitokrom P 450 genetik varyantını taşıyan ve klopidogrel kullanan hastalar TRITON-TIMI 38 çalışmasında da incelenmiştir. Bu genetik varyantı taşıyan hastalarda, taşımayanlara göre, klopidogrel aktif metaboliti daha az oranda bulunmuş, trombosit inhibisyonu daha az olmuş ve stent trombozunu da içeren kardiyovasküler olaylar daha yüksek oranda gözlenmiştir (47). Lau ve ark. (48) tarafından yapılan bir çalışmada ise klopidogrelle yanıtın CYP 3A4 enziminin metabolik aktivitesine bağlı olduğu gösterilmiştir. Özellikle klopidogrel ile yeterli trombosit inhibisyonu olmayan bireylerde, klopidogrelle aktif şekline dönüştüren bu enzimin aktivitesi düşük bulunmuştur. İlginç şekilde bu enzimin aktivitesini artıran rifampin ile birlikte verilen klopidogrelin antitrombosit etkinliğinde düzelme izlenmiştir (48).

Klopidogrel direncinin klinik sonuçları

Koroner girişimin önemli bir komplikasyonu olan stent trombozunda trombosit etkinliğinin arttığı saptanmıştır (23) ve klopidogrelle yanıt vermeyen hastalarda stent trombozu daha sık izlenmektedir. Muller ve ark. (49), koroner arter hastalığı nedeniyle elektif girişim yapılan 105 hastada %5-11 oranında ilaca yanıtızlık ve %9-26 oranında yanıtta azalma saptamışlardır. Ayrıca, ilaca yanıtız hastalarda subakut stent trombozunun iki kat daha fazla olduğu izlenmiştir. Wenaweser ve ark.nın (50) çalışmalarında ise, farklı bir sonuçla, aspirin direnci saptanan hastalarda stent trombozu daha sık gözlenirken, klopidogrel direnci olan hastalarla kontrol grubu arasında fark izlenmemiştir. Ancak aspirin ve klopidogrel direncinin birlikte gözleendiği olgularda stent trombozunun daha sık olduğu saptanmıştır. Trombotik komplikasyonlar açısından başka önemli bir konu ise tedavi öncesi trombosit etkinliğidir (reactivity). Bazı hastalarda klopidogrel ile agregasyon testlerinde yeterli yanıt izlenmesine rağmen tedavi sonrası trombosit etkinlikleri halen yüksek kalmaktadır. Bu durumda trombotik riskin asıl belirleyicisi klopidogrelle yanıt değil tedavi sonrası trombosit etkinliğidir (51).

Matetzky ve ark.nın (52), ST segment yükselmeli MI geçiren ve primer girişim yapılan hastaların bazal ve 6. günde ADP ile uyarılan trombosit agregasyon inhibisyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, klopidogrelle yanıtı en az olan grupta altı aylık izlem periyodunda %40 oranında tekrarlayan kardiyovasküler olaylar saptanmıştır. Gurbel ve ark. (53), koroner stent uygulanan hastalarda 300 mg ve 600 mg klopidogrel yükleme dozlarının klopidogrelle yanıtızlık üzerine etkilerini incelemişlerdir. Yüksek yükleme dozu (600 mg) kullanılan hastalarda ilaca yanıtızlık oranının; başka bir deyişle klopidogrel direncinin daha düşük olduğu saptanmıştır (5 µM ADP ile klopidogrelle yanıtızlık oranları %8'e karşılık %28, 20 µM ADP ile %8'e karşılık %32). Ayrıca

bu çalışmada yine trombotik riski belirlemede, tedavi sonrası trombosit aktivitesinin klopidogrel direncinden daha önemli olduğu saptanmıştır (53).

Lev ve ark. (54), ikili antitrombotik tedavi verilen hastalarda, aspirin direnci saptanan grupta klopidogrelle cevabın da azalmış olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda, her iki ilaca da dirençli olan hastalarda, perkütan girişim sonrası trombotik komplikasyonların arttığı gösterilmiştir. Gori ve ark.nın (55) prospektif çalışmalarında ise, ilaç kaplı stent takılan 746 hastada hem aspirin, hem de klopidogrelle yetersiz yanıt veren hasta oranının çok yüksek olmadığı (%6) bildirilmiştir. Ancak bu grupta, stent trombozu ve kardiyovasküler ölüm her iki ilaca yeterli yanıt veren ya da sadece birine yetersiz yanıt veren hastalara göre daha sık görülmüştür.

Klopidogrel direncinde tedavi yaklaşımları

Klopidogrel tedavisine olan cevabın değişkenliği ve tedaviye cevap vermeyen hastalarda tekrarlayan iskemik olayların sıklığı, farklı tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. Güncel kılavuzlar koroner stent takılan ancak stent trombozunun ölümcül olabileceği vakalarda (korunmamış sol ana koroner, sol ana koroner bifurkasyonu ya da son açık koroner arterin stentlenmesi vb.) klopidogrelle yanıtın çeşitli testlerle değerlendirilmesini önermektedir. Bu testler sonucunda trombosit agregasyon inhibisyonu %50'nin altında ise klopidogrelin günlük 75 mg yerine 150 mg kullanılması sınıf IIb endikasyon olarak önerilse de bu uygulamayı destekleyecek yeterli veri yoktur (56).

Klinik göstergeler, tiyepiridin olmayan purinerjik reseptör antagonistlerinin aspirin veya klopidogrel direnci olan hastalarda alternatif bir tedavi yaklaşımı olabileceğini göstermektedir. Cangrelor (AR-C69931MX), parenteral, geri dönüşümlü bir ADP reseptör antagonistidir. Oldukça selektif olan bu ilaç kısa süreli uygulanmaktadır (57). AZD6140 ise, oral P2Y₁₂ reseptörü geri dönüşümlü inhibitördür. Antitrombosit etkisi bir saatten kısa sürede başlar ve biyolojik yarı ömrü yaklaşık olarak 12 saattir. DISPERSE çalışmasında AZD6140'ın antitrombosit etkisinin klopidogrelle daha fazla olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir (58).

Diğer bir alternatif ilaç ise fosfodiesteraz 3 enzimi inhibitörü olan silastazol'dür. Silastazol restenoz çalışmasında aspirin ve klopidogrel kullanan 705 hasta, başarılı çıplak metal stent uygulanması sonucunda tedaviye silastazol eklenmesi ile restenoz oranının %36 azaldığı saptanmıştır (59). Yakın zamanda yayınlanan ACCEL-RESISTANCE çalışmasında, koroner stent uygulanan ve ikili antitrombosit tedaviye rağmen "yüksek trombosit aktivitesi" gösteren hastalarda, tedaviye silastazol eklenmesi ile yüksek doz klopidogrel (150 mg) karşılaştırılmıştır (60). Birinci ay sonunda, silastazolü de içeren üçlü antitrombosit tedavi grubunda yüksek doz klopidogrel grubuna göre "yüksek trombosit aktivitesi" oranının anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur (%3.3'e karşılık %26.7). Aspirin veya klopidogrel direncinde bu ilacın etkinliğini değerlendirecek klinik son noktaları da içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Prasugrel (CS-747), oral yoldan kullanılan aktif bir tiyepiridin türevidir. Preklinik değerlendirmelere göre prasugrel'in etkisi

klopidogrelle göre daha çabuk başlar ve klopidogrelle göre daha etkilidir. Hem karaciğer, hem de karaciğer dışı dokularda 1:1 oranında aktif metabolitine dönüştürülür (61). Bir doz bulma çalışması olan ve elektif ya da acil perkütan koroner girişim yapılan 906 hastayı kapsayan JUMBO-TIMI 26 çalışmasında, prasugrel'in farklı dozları ile klopidogrel arasında primer ortak son nokta olan 30 günde önemli ve önemsiz kanama açısından fark bulunamamıştır. Sekonder son nokta olan büyük kardiyovasküler olaylar ise prasugrel grubunda daha az görülme eğilimindedir (62). Orta ve yüksek riskli akut koroner sendrom tanısı olan ve perkütan girişim planlanan 13608 hastayı kapsayan prasugrel ve klopidogrel'in başa baş karşılaştırıldığı faz 3 çalışması olan TRITON-TIMI-38 çalışmasında, prasugrel kullanımı ile klopidogrelle göre hem ortak iskemik son noktalarda (kardiyovasküler ölüm, MI ve inme), hem de acil hedef damar revaskülarizasyonu ve stent trombozunda anlamlı şekilde azalma sağlamıştır. Bununla beraber önemli ve ölümcül kanama oranları da prasugrel kullanan hastalarda anlamlı şekilde daha fazla gözlenmiştir (63). Bu çalışmanın yeni bir alt grup analizinde, en az bir koroner stent kullanılmış olan hastalarda prasugrel kullanımı hem erken, hem de geç stent trombozunu klopidogrelle göre anlamlı şekilde azaltmaktadır ve bu etki hem kullanılan stent tipinden, hem de stent trombozu tanımlamasından bağımsızdır (64). Wallentin ve ark.'nın (65) yaptığı çalışmada ise prasugrel kullanımının daha hızlı ve daha güçlü antitrombotik etki göstermesi, klopidogrelle göre prasugrel'in daha etkin ve yüksek oranda oluşan aktif metabolitine bağlanmıştır. Bu sonuçlara göre prasugrel özellikle iskemik olay açısından yüksek risk taşıyan ancak kanama riski düşük hastalarda kullanılabilecek güçlü bir antitrombotik ilaç gibi görünmektedir.

Sonuç

Klopidogrelle yanıtı yeterli olmayan hastalar perkütan koroner girişim sonrası oluşabilecek iskemik komplikasyonlar için yüksek risk taşıyıcılar da antitrombotik ilaç direncinin saptanmasında yüksek güvenilirliğe sahip ve kolay uygulanabilen testler halen bilinmemektedir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada ilaç kaplı stent ile tedavi edilen hastalarda klopidogrelle yanıt kolay ve hızlı uygulanabilen bir testle (point-of care) değerlendirilmiş ve klopidogrelle rağmen trombotik aktivitesi yüksek olan hastalarda stent trombozunun da dâhil olduğu iskemik olayların daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak klopidogrelle yanıtsızlık yüksek oranda saptanmasına rağmen bu grupta da önemli oranda hastada herhangi bir iskemik olay gözlenmemiştir (66). Yeni testlerin ve alternatif tedavi şekillerinin değerlendirildiği randomize prospektif çalışmaların sonuçları mevcut olana dek, perkütan koroner girişim öncesi rutin antitrombotik ilaç direnci testi önerilmemelidir. Ancak özellikle iskemik komplikasyon gelişiminin ölümcül olabileceği hastalarda (sol ana koroner girişimleri, son açık damara girişim vb.) klopidogrelle yanıt mevcut testlerle değerlendirilebilir. Devam eden GRAVITAS (Gauging Responsiveness With A Verifynow Assay-Impact On Thrombosis And Safety) ve DANTE (Dual Antiplatelet Therapy Tailored on the Extent of Platelet Inhibition) gibi çalışmaların sonuçları ile daha iyi bir antitrombotik tedavi planı kurmak mümkün olacaktır (67).

Kaynaklar

1. McNicol A, Israels SJ. Platelets and anti-platelet therapy. *J Pharmacol Sci* 2003; 93: 381-96.
2. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, 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: 166-81.
3. Roth GJ, Calverley DC. Aspirin, platelets, and thrombosis: theory and practice. *Blood* 1994; 83: 885-98.
4. Kunapuli SP, Dorsam RT, Kim S, Quinton TM. Platelet purinergic receptors. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 175-80.
5. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004; 113: 340-5.
6. 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: 53-9.
7. Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, Uzabiaga MF, Fedeli O, Savi P, et al. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1288-95.
8. Savcic M, Hauert J, Bachmann F, Wyld PJ, Geudelin B, Cariou R. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 Suppl 2: 15-9.
9. Hayakawa M, Kuzuya F. Effects of ticlopidine on erythrocyte aggregation in thrombotic disorders. *Angiology* 1991; 42: 747-53.
10. Mazoyer E, Ripoll L, Boisseau MR, Drouet L. How does ticlopidine treatment lower plasma fibrinogen? *Thromb Res* 1994; 75: 361-70.
11. Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 174-83.
12. Parodi G, Sciagra R, Migliorini A, Memisha G, Moschi G, Valenti R, et al. A randomized trial comparing clopidogrel versus ticlopidine therapy in patients undergoing infarct artery stenting for acute myocardial infarction with abciximab as adjunctive therapy. *Am Heart J* 2005; 150: 220.
13. Green D. CAPRIE trial. *Lancet* 1997; 349: 354-5.
14. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89.
15. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294: 1224-32.
16. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
17. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al; 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: 1179-89.
18. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27: 647-54.
19. Pregowski J, Witkowski A, Sitkiewicz D. Significance of aspirin and clopidogrel resistance in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Curr Vasc Pharmacol* 2007; 5: 135-40.
20. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, Taite BB, Szalony JA, Page JD, et al. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J* 1998; 135: 170-8.

21. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1980-7.
22. Horstrup K, Jablonka B, Hönig-Liedl P, Just M, Kochsiek K, Walter U. Phosphorylation of focal adhesion vasodilator-stimulated phosphoprotein at Ser157 in intact human platelets correlates with fibrinogen receptor inhibition. *Eur J Biochem* 1994; 225: 21-7.
23. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, Macaluso G, Commeau P, Comet B, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 295-302.
24. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C, Panagides D, Wittenberg O, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1404-11.
25. Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004; 109: 3064-7.
26. Siller-Matula J, Schrör K, Wojta J, Huber K. Thienopyridines in cardiovascular disease: focus on clopidogrel resistance. *Thromb Haemost* 2007; 97: 385-93.
27. Heptinstall S. Variable therapeutic effectiveness of clopidogrel in acute coronary syndromes. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 539-41.
28. Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schomig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004; 110: 1916-9.
29. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. 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: 2560-4.
30. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005; 111: 2099-106.
31. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 931-8.
32. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. 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: 2946-50.
33. Transon C, Leemann T, Dayer P. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolizing cytochrome P450 isozymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 209-15.
34. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 343-70.
35. Jacobsen W, Kuhn B, Soldner A, Kirchner G, Sewing KF, Kollman PA, et al. Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1369-78.
36. 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: 32-7.
37. Muller I, Besta F, Schulz C, Li Z, Massberg S, Gawaz M. Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2003; 108: 2195-7.
38. Mitsios JV, Papathanasiou AI, Rodis FI, Elisaf M, Goudevenos JA, Tselepis AD. 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: 1335-8.
39. 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: 2051-7.
40. Gorchakova O, von Beckerath N, Gawaz M, Mocz A, Joost A, Schomig A, 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: 1898-902.
41. Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, Bhatt DL, Mak KH, Fox K, et al; CHARISMA Investigators. Lack of Evidence of a Clopidogrel and Statin Interaction in the CHARISMA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 291-5.
42. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-60.
43. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-9.
44. Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1557-63.
45. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Cavallari U, Trabetti E, et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1895-900.
46. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309-17.
47. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-62.
48. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; 109: 166-71.
49. Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 783-7.
50. Wenaweser P, Dorffler-Melly J, Imboden K, Windecker S, Togni M, Meier B et al. Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1748-52.
51. Samara WM, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. The difference between clopidogrel responsiveness and posttreatment platelet reactivity. *Thromb Res* 2005; 115: 89-94.
52. 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: 3171-5.
53. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, Tantry US. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1392-6.

54. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, DeLao T, 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.
55. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, Valenti R, Moschi G, Panizza R, et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 734-9.
56. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III 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 the 2001). *Circulation* 2006; 113: e166-286.
57. Storey RF, Oldroyd KG, Wilcox RG. Open multicentre study of the P2T receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2001; 85: 401-7.
58. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. 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: 1038-47.
59. Douglas JS Jr, Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Grines CL, Block E, Ghazzal ZM, et al; Cilostazol for Restenosis Trial (CREST) Investigators. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 2005; 112: 2826-32.
60. Jeong YH, Lee SW, Choi BR, Kim IS, Seo MK, Kwak CH, et al. Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: results of the ACCEL-RESISTANCE (Adjunctive Cilostazol Versus High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients With Clopidogrel Resistance) randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1101-9.
61. Sugidachi A, Asai F, Ogawa T, Inoue T, Koike H. The in vivo pharmacological profile of CS-747, a novel antiplatelet agent with platelet ADP receptor antagonist properties. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1439-46.
62. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, et al; JUMBO-TIMI 26 Investigators. 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: 3366-73.
63. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2007; 357: 2001-15.
64. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 1353-63.
65. Wallentin L, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008; 29: 21-30.
66. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008; 29: 992-1000.
67. Sweeny JM, Gorog DA, Fuster V. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 1: mechanisms and clinical measurements. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 273-82.