



Araştırma Makalesi

Periferik Arter Hastalığında Asetilsalisilik Asit ve Klopidoğrel Cevapsızlığı

Elif Coşkun ^a, Veli Yıldırım İmren ^b

^a Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye,

^b Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye.

MAKALE BİLGİSİ

Gönderilme Tarihi:

23.10.2017

Revizyon:

06.12.2017

Kabul:

24.12.2017

Sorumlu Yazar:

Elif Coşkun

drelfco@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

VerifyNow, Aspirin, Klopidoğrel,

Cevapsızlık, Periferik Arter

Hastalığı

ÖZET

İki trombosit inhibitörü olan asetilsalisilik asit (ASA, aspirin) ve klopidoğrel, farklı mekanizmalarla etkilerini göstermektedir. Genellikle her iki ajanın periferik arter hastalığında kullanım endikasyonları, koroner arter hastalarında yapılan geniş çaplı çalışmaların alt-analizlerinden elde edilen verilere dayanmaktadır. Bu çalışmada, en sık kullanılan antiplatelet ajan olan aspirinin ve periferik arter hastalığı olan hastalarda aspirine alternatif klopidoğrelin etkilerini araştırmayı amaçladık.

Bu gözlemsel, non-randomize ve kontrolsüz tek merkezli olan çalışma, Kasım 2010 ile Kasım 2009 tarihleri arasında dokümente periferik arter hastalığı olan toplam 65 hastayı kapsamaktadır. Hastalar, ASA 100 mg / gün (Grup 1, n: 34) alanlar ve Klopidoğrel 75 mg / gün alanlar (Grup 2, n: 31) olmak üzere iki gruba ayrıldı. VerifyNow® Testi, anti-platelet ajanlara verilen yanıtları değerlendirmek için kullanıldı.

Cevapsızlık, Grup 1'de ASA reaksiyon ünitesi ≥ 550 ve Grup 2'de Trombosit reaksiyon ünitesi ≥ 234 olarak tanımlandı. Cevapsızlık, Grup 1 hastalarında %8,8; Grup 2 hastalarında %22,6 bulundu.

Bazı durumlarda ASA ve klopidoğrel her ikisinin de beklenen önleme ve tedavi sonuçlarını karşılamadığı iyi belirlenmiştir. Cevapsızlık nedenleri henüz tam olarak aydınlatılmadığından, mikro ve makro vasküler hastalığın önlenme ve tedavisinde arayış süreci devam edecektir.



Research Article

Non-Responsiveness of Acetylsalicylic Acid and Clopidogrel in Peripheral Artery Disease

Elif Coşkun ^a, Veli Yıldırım İmren ^b

^a Cardiovascular Surgery Department, Medicine Faculty, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Turkey,

^b Cardiovascular Surgery Department, Medicine Faculty, Gazi University, Ankara, Turkey.

ARTICLE INFORMATION

Date of Submission

23.10.2017

Revision:

06.12.2017

Accepted:

24.12.2017

Correspondence Author:

Elif Coşkun

drelco@yahoo.com

Key Words:

VerifyNow, Aspirin, Clopidogrel,

Non-responsiveness, Peripheral

Artery Disease

ABSTRACT

Acetylsalicylic acid (ASA, aspirin) and clopidogrel, two platelet inhibitors, exerts their effects by different mechanisms. Usually, indications of use both agents in the treatment of peripheral artery disease are based on the data obtained from the sub-analyses of large-scale studies in coronary artery patients. In this study, we aimed to evaluate the effects of aspirin, which is the most widely used antiplatelet agent, and clopidogrel, an alternative to aspirin in patients with peripheral artery disease.

This observational, non-randomized and non-controlled single-center study included a total of 65 patients with documented peripheral artery disease between November 2010 and November 2009. The patients were divided into two groups as those receiving ASA 100 mg/day (Group 1, n:34) and those receiving clopidogrel 75 mg/day (Group 2, n:31). The VerifyNow® Assay was used to evaluate the responses to antiplatelet agents.

Unresponsiveness was defined as an ASA reaction unit of ≥ 550 in Group 1 and as a platelet reaction unit of ≥ 234 in Group 2 patients. The rate of unresponsiveness was 8.8% in Group 1, and 22.6% in Group 2.

It is well-established that both ASA and clopidogrel do not meet the expected prevention and treatment outcomes in certain cases. As the reasons for unresponsiveness have not been fully elucidated yet, search process will to be continued the prevention and treatment for micro- and macro-vascular diseases.

© 2017 Bulent Ecevit University All rights reserved.

Giriş

Oral antitrombositler ajanlar, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde birincil ve ikincil korunmada modern farmakoterapinin halen en çok kullanılan başlıca ajanlarıdır. Klopidoğrel, aspirinin tedavi etkinliğinin yetmediği durumlar için geliştirilmiştir. Bu konuda yapılan birçok çalışma 'cevapsızlık' gibi bir kavramı gündeme getirmiştir.

Cevapsızlığın değerlendirildiği laboratuvar yöntemleri değişken olmakla birlikte, hemen her çalışma da cevapsızlığın belli oranda görülmesi ve elde edilen bazı oranların yüksekliği şaşırtıcı boyutlardadır (1, 2).

Bu ajanların periferik arter hastalığı ile ilgili kullanım endikasyonları uluslararası büyük boyuttaki koroner arter hastalığı üzerine yapılan

çalışmaların alt analizlerinden elde edilen verilerle oluşturulmaktadır. Bu nedenle biz, periferik arter hastalığında çok kullanılan bu iki antitrombosit ajanının cevapsızlık sonuçlarını, kullanımı kolay ve birçok çalışmada güvenilir olduğu gösterilmiş VerifyNow® Assay test cihazıyla değerlendirmek istedik.

Gereç ve Yöntem

Araştırma Protokolü ve Hasta Seçimi

Çalışmamız Kasım 2009 – Kasım 2010 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve tedavi gören periferik arter hastalığı (Periferic Artery Disease, PAD) tespit edilmiş hastalar üzerinde planlanmıştır. En az 5 gün 100mg/gün aspirin kullanan grup ve 75mg/gün klopidogrel kullanan grup olacak şekilde toplam 65 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Erişkin olmayan, antikoagulan tedavi alan (varfarin, heparin gibi), ciddi sistemik hastalığı, aktif enfeksiyonu ve kanama parametrelerinde bozukluğu olan hastalar çalışmaya dışı bırakılmıştır.

Hasta Grupları

Gönüllü her hastanın öyküsü alınarak ve fizik muayenesi yapılarak yaş, cinsiyet, boy, kilo ve sahip olduğu hastalıklar ile kullandığı ilaçlar kayıt altına alındı. Özellikle antitrombositler ilacın düzenli kullanımı, ne zamandır kullandığı, dozu, son 1 hafta içinde varsa içtiği diğer ilaçlar sorgulanarak kayıt altına alındı. Hastalar aspirin ve klopidogrel kullanımına göre iki ana gruba ayrıldı. Ayrıca etkilenen arter lokalizasyonuna göre ve tedavi prosedürüne göre de sınıflandırıldılar (Tablo 1).

Tablo 1: Aterosklerozun etkilediği arter ve tedavi şekline göre gruplanan hastalar

<i>Aterosklerozun etkilediği artere göre;</i>
A.Ekstremite arterlerinin etkilendiği grup
B.Karın içindeki arterlerin etkilendiği grup
C.Supraaortik arterlerin etkilendiği grup
D.A,B,C gruplarından herhangi ikisi veya üçünün bir arada olduğu grup
<i>Tedavi prosedürüne göre ;</i>
1. Cerrahi prosedür yapılmış veya planlanan hastalar
2. İnvaziv radyolojik girişim yapılmış veya planlanan hastalar
3. Cerrahi ve/veya radyolojik girişim yapılmış veya planlanan hastalar
4. Herhangi bir müdahale yapılmayan hastalar (konservatif tedavi edilen grup)

Laboratuvar Ölçümleri ve Tanımlamalar

Hastaların boy ve kilo ölçümleri alınarak vücut ağırlığı(kg)/boy uzunluğunun(m)² formülüne göre vücut kitle endeksleri hesaplandı. Obezite; vücut kitle endeksinin >30kg/m² olarak tanımlandı. Biyokimyasal tetkikler 12 saatlik açlık sonrası alınan kan örneği ile çalışıldı. Serum kolesterolü, yüksek yoğunluklu kolesterol, düşük yoğunluklu kolesterol, trigliserit, üre, kreatinin, açlık kan şekeri ve elektrolitler (sodyum, potasyum, kalsiyum) düzeyleri ölçüldü. Hemogram testi yapıldı. Sistolik kan basıncı ≥ 140 mmhg ve /veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmhg'dan yüksek olan hastalar veya antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif kabul edildi. Oral antidiyabetik ajan ve/veya insülin kullanan hastalar ya da iki kez ölçülen açlık kan şekeri değerinden en az biri ≥ 126 mg/dl olan hastalar diyabetik kabul edildi. Sigara içiciliği; son 12 ay içinde düzenli sigara kullanım varlığı olarak tanımlandı.

Kan Örneklerinin Toplanması

ASA ve klopidogrel kullanan hastalardan, ilaç almalarını takiben 2.saatte 3cc venöz kan alınarak 2ml'lik %3.2 sodyum sitrat içeren Greiner Bio-One Vacuette özel tüplere konuldu. Hastalardan alınan kan örnekleri oda ısısında ASA için yarım saat, klopidogrel için 10 dakika bekletildikten sonra her ikisi için de 4 saatlik bekleme süresini aşmadan uygun kitler vasıtasıyla değerlendirilme yapıldı.

VerifyNow® Assay

VerifyNow® Assay (Accumetrics, Inc., San Diego, California, USA) cihazı tam kan örneğindeki trombosit bağı pıhtılaşmayı ölçer. Tahlil kartuşları VerifyNow® Aspirin ve VerifyNow® P2Y12 sırasıyla, trombosit agonistleri olarak Araşidonik Asit (AA) ve Adenozin difosfat (ADP) kullanılır. Cihaz, agregasyon oluştuğunda ışık geçirgenliğini ölçer ve veriler Aspirin Reaksiyon Ünitesine (ARU) veya P2Y12 Reaksiyon Ünitesine (PRU) dönüştürülür.

VerifyNow tahlili ile trombosit reaktivitesini değerlendiren çeşitli koroner çalışmalar, perkutan koroner girişim (percutaneous coronary intervention, PCI) sonrasında, en uygun kesim değerinin ARU ≥ 550 olduğunu tespit etmiştir (1). Bu nedenle, PCI çalışmalarına dayanarak, ARU ≥ 550 rezidüsü olan hastalar yanıt vermeyen kişiler olarak düşünülmüştür. Son yayınlanan verilere göre, periferik endovasküler prosedürlere giren hastalarda PRU'ların optimum kesim değeri PRU ≥ 234 'tür ve bu

nedenle bu değerin üzerinde PRU gösteren hastalar klopidoğrel için yanıt vermeyen kişiler olarak düşünülmüştür (2).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 12,0 istatistik programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz verileri (ortalama \pm standart sapma, n) olarak sunuldu. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov Testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığını belirledi. Normal dağılım gösterenler için

gruplar arasında fark olup olmadığını kıyaslamada bağımsız gruplarda Student T testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann Whitney U-Testi kullanıldı. 65 hastanın demografik verilerinin değerlendirilmesi, Chi-square veya Fisher'in kesin Chi-square testleri ile yapıldı.

Bulgular

Bu çalışmada periferik arter hastalığı olan toplam 65 hasta yer almıştır. Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları arasındaki demografik özellikler açısından istatistiksel fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2: Gruplardaki olguların demografik özellikleri [ort \pm SS (Min-Max), n]

	Grup 1 (n:34)	Grup 2 (n:31)	p
Yaş (yıl)	57,9 \pm 14,9 (23-88)	59,1 \pm 12,5 (28-79)	0,470
Cinsiyet (E/K)	27/7	25/6	0,575
Diyabet Mellitus (var/yok)	7/27	8/23	0,618
Anti-hiperlipidemik ilaç kullanımı (var/yok)	16/18	17/14	0,531
Sigara (var/yok)	27/7	24/7	0,845
Obezite (var/yok)	11/13	15/16	0,188
Non-steroid anti-enflamatuvar ilaç Kullanımı (var/yok)	5/29	4/27	0,834
Kanama diyatezi (var/yok)	0/34	0/31	1,000

Gruplar arasında diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, sigara içimi, obezite, kanama diyatezi ve non-steroid anti-enflamatuvar ilaç kullanan hasta verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Yine gruplar arasında aterosklerozun etkilediği arter ve tedavi şekline göre de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

Tablo 3: Grupların lokalizasyon dağılımı verileri [n, (%)]

Lokalizasyon	Grup 1 (n:34)	Grup 2 (n:31)	p
A (Extremite Arterleri)	15 (44,11)	10 (32,3)	
B (Karın-içi Arterler)	3 (8,8)	5 (16,1)	
C (Supra-aortik Arterler)	1 (2,9)	2 (6,5)	$\chi^2=0,62$
D (A,B,C gruplarından herhangi ikisi veya üçü)	15 (44,1)	14 (45,2)	

ARU ve PRU, base, inhibisyon (%) ölçümü ortalamaları Tablo 4'de verildi.

Gruplarda cevapsızlık tespit edildiğinde ilaç değişikliği yapılan hasta sayıları Tablo 5'de verildi. Grup 1'de 3 (8, 8), Grup 2'de 7 (22, 6) hastada ilaç değişikliği yapıldı. İlaç değişikliği yapılan hasta sayısı verileri gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 5).

Tablo 4: ARU, PRU, Base, İnhibisyon (%) ölçüm verileri [ort \pm SS, (min-max)] (ARU: Aspirin Reaksiyon Ünitesi, PRU: P2Y12 Reaksiyon Ünitesi)

	Grup 1
ARU	435 \pm 62,2 (3590-671)
	Grup 2
PRU	175,8 \pm 63,5 (8-259)
Base	267,7 \pm 36,7 (201-335)
İnhibisyon (%)	33,7 \pm 24,8 (0-97)

Tablo 5: Gruplarda ilaç değişikliği verileri [ort \pm SS,(min-max)]

	Grup 1 (n:34)	Grup 2 (n:31)	p
İlaç değişikliği	3 (8,8)	7 (22,6)	0,125

Gruplardaki cevapsızlık yüzdeleri Tablo 6'de verildi.

Tablo 6: Gruplarda cevapsızlık yüzdesi [ort± SS, (min-max)]

	<i>Grup 1 (ASA)</i>	<i>Grup 2 (Klopidogrel)</i>
<i>Cevapsızlık Yüzdesi</i>	%8,8	%22,6

Tartışma

Periferik arter hastalığı aterosklerozun sistemik klinik sonuçlarından birisidir. Bu nedenle tüm 'semptomatik' periferik damar hastalarında aterosklerozun önlenmeye çalışılması ve komplikasyonlarından korunmak, tedavinin temel dayanağını oluşturur (3).

Periferik damar hastalarında, son otuz yılda katedilen teknolojik gelişmelerle uygulanabilen daha az invaziv teknikler ve hasta / hekim tercihleri revaskülarizasyon stratejilerini değiştirmiştir. Teknolojik yenilikler daha az invaziv periferik müdahale oranlarını artırırken beraberinde antitrombotik tedavi içinde optimal standart protokol oluşturulması gerekliliğini getirmiştir.

Sıklıkla kullanılan oral antitrombositer ajanlar aspirin ve tienopiridin olan klopidogrel'dir. Aspirin geri dönüşümsüz olarak siklooksijenaz-1'i (COX-1) inhibe eder ve böylece AA'in tromboksan A2'ye (TxA2) dönüştürülmesini önler. Klopidogrel ise ADP reseptörü P2RY12'yi geri dönüşümsüz bir şekilde bloke eder (4). Onlarca yıldır tercih edilen anti-trombositer ilaç aspirin olmuştur ancak sadece trombosit aktivasyonunda rol oynayan tek bir yolu etkiler (5). ADP ile uyarılan trombosit aktivasyonunu inhibe eden tienopiridinler ise (örn., tiklopidin ve klopidogrel) aspirin tedavisine alternatif olarak etki sağlayabilirler (5).

Ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler, serebrovasküler veya vasküler olaylar, aspirine cevap veren hastalarla karşılaştırıldığında, aspirine zayıf yanıt veren hastalarda 4 kat riskli olduğu bildirilmiştir (6). Benzer şekilde, klopidogrelle zayıf yanıtta, miyokard infarktüsü (MI), stent trombozu, tekrarlayan iskemik olaylar ve kardiyovasküler ölümün 3-5 kat riske sahip olduğu gösterildi (7). Bu nedenle antitrombositer tedavinin değerlendirilmesi için trombosit inhibisyonunu ve stabilitesini değerlendirmek çok önemlidir.

Halihazırda mevcut olan trombosit fonksiyon testleri arasındaki korelasyon eksikliği nedeniyle yetersiz trombosit inhibisyonunun belirlenmesi zor olmaktadır (8). VerifyNow® testi, araşidonik asit agonisti kullandığı için, diğer laboratuvar testlerine

göre birkaç avantajı olduğu bildirilmiştir (9). Gerçek bir sonlanma noktası testidir, standart ön ekli kartuşlar ile sadece periferik tam kan örnekleme gerektirir ve bu nedenle yüksek tekrarlanabilirlik ve özgünlük sergilemektedir. Antitrombosit tedavi altında trombosit reaktivitesinde yetersiz olan hastalar, düşük tepki veren veya cevap vermeyen olarak tanınır. Bu durum, tedavide yüksek trombosit reaktivitesi (High on-Treatment Platelet Reactivity, HTPR) olarak tanımlanmıştır (10). 'Mükemmel' trombosit işlevsel testinin arama çalışmaları devam ederken bahsedilen avantajlar ile en kapsamlı ve günümüzde HTPR'yi araştıran klinik araştırmaların çoğunda kullanılan global değerlendirme yöntemidir (11).

CAPRIE çalışmasında (n:19185) altgrup periferik arter hastalarında (n:6452) klopidogrel, ASA ile kıyaslandığında %23,8 oranında vasküler olay riskini azalttığı belirtilmiştir (12). CASPAR çalışmasında (n:851) klopidogrel ve ASA kombinasyonu, ASA tekli tedavisi ile kıyaslanmıştır. Diz altına baypas grefti gerektiren periferik arter hastalarının genel popülasyonunda Klopidogrel ve ASA kombinasyonu ekstremitte veya sistemik sonuçları iyileştirmede gözlenmiştir. Aynı çalışmanın alt grup analizinde protez greft alan hastalarda klopidogrel ve ASA majör kanama riskini önemli ölçüde arttırmadan fayda sağladığı gözlenmiştir (13). COCHRANE database verilerinin incelendiği bir başka çalışmada da, aortoiliyak veya femoropopliteal arterlerin perkutan vasküler girişim ile tedavi edilen semptomatik periferik arter hastalığı olan 3529 hastada periferik endovasküler tedaviyi takip eden altı ayda, restenoz/reoklüzyon antitrombosit, antikoagulan ve vazoaktif ilaçların kullanımı ile plasebo/kontrol ile karşılaştırıldığında azalttığına dair sınırlı kanıtlar elde edilmiştir (14).

Periferik arter hastaları dışında, akut koroner sendrom (AKS) veya iskemik kalp hast olan hastalarda kombinasyon protokolleri üzerine yapılmış CURE (n:12562) çalışmasında, kombinasyon tedavisi tek başına ASA'dan daha etkili bulunmuştur (15). Benzer CREDO (n:2116) çalışmasında, perkutan koroner girişim sonrası kombinasyon tedavisinin uzun süreli etkisinin iskemik olay riskini azalttığı gösterilmiştir (16). GRAVITAS (n:2214) çalışmasında koroner arter hastalarında standart ve yüksek doz klopidogrel kıyaslanarak kanama komplikasyonları arasında fark olmadığı ve kardiyovasküler nedenlerle ölüm insidansını azaltmadığı belirtilmiştir (17). ARCTIC (n:2240) çalışmasında koroner arter hastaları, konvansiyonel ve monitöriyel terapi kollarına ayrılarak uyarlanmış anti trombositler tedavi ile

standart tedavi kıyaslanması yapılmış ve benzer sonuçlar raporlanmıştır (18).

CHARISMA çalışmasında tek başına aspirin ile ikili antitrombosit tedavi, ortalama 28 ay boyunca miyokard infarktüs (MI), inme veya kardiyovasküler ölümden belirgin olmayan % 7.1 relatif risk azalması ile ilişkili bulunmuştur (19). CHARISMA popülasyonunun post hoc alt grup analizinde, daha önce belgelenmiş MI'li hastalar, iskemik inme veya semptomatik PAD ikili anti-trombosit tedaviden önemli fayda elde ettiği görülmüştür (20).

Görünen o ki, gerek periferik arter hastalarında gerekse iskemik kalp hastalarında ASA ve klopidogrel etkinliği üzerine yapılmış geniş çaplı araştırmalarda genellikle birbirlerine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak çalışmamızda büyük çaplı araştırmaların aksine klopidogrel, aspirin ile kıyaslandığında yaklaşık 3 kat cevapsızlık oranına sahip bulunmuştur. Grup 1'de (ASA kullanan hastalarda) 3 (% 8,8), Grup 2'de (klopidogrel kullanan hastalarda) 7 (% 22,6) hastada ilaç değişikliği yapıldı. Çalışmamız tek merkezli ve nispeten az sayıda hasta içerdiğinden sonuçlar kısıtlayıcıdır. Ayrıca hastaların, araştırılan ilaçlarla uzun vadeli takiplerinde vasküler olay riski değerlendirilememiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalarda, aspirine yetersiz yanıt halinde klopidogrel, klopidogrelle yetersiz yanıt halinde aspirin tedavisi başlanmıştır.

Sonuç olarak mikro ya da makrovasküler aterosklerotik olayların önlenmesinde ve tedavisinde, aspirin ve klopidogrel'in bazı hastalarda istenilen düzeyde koruma ve tedavi yapmadığı bilinmekte ve bu durumun düzeltilmesi için arayış devam etmektedir. Cevapsızlık sebeplerini tam olarak ortaya koymak tüm boyutları ile mümkün olmamakla birlikte, elde edilen sonuçlar bizim ülkemiz gibi sağlık giderlerine giderek artan masrafların basit yöntemlerle azaltılabileceğine yönelik kuvvetli deliller sunmaktadır. Aspirin ve klopidogrel'in birlikte kullanılması ile cevapsızlık olasılığının azaltılarak mortalite ve morbidite ile mücadele edilebileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. 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(6): 1122–1126.

2. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, Ernst A, Sawhney NS, Schatz RA, Teirstein PS. 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(8):992-1000.

3. Feringa HH, van Waning VH, Bax JJ, Elhendy A, Boersma E, Schouten O, Galal W, Vidakovic RV, Tangelder MJ, Poldermans D. Cardioprotective medication is associated with improved survival in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1182–1187.

4. Wallentin L. P2Y(12) inhibitors: Differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J*. 2009; 30:1964–1977.

5. Mitchell J R. Clinical aspects of the arachidonic acid thromboxane pathway. *Br Med Bull* 1983; 39(3): 289–295.

6. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336(7637):195–198.

7. Aradi D, Komocsi A, Vorobcsuk A, Rideg O, Tokes-Fuzesi M, Magyarlaci T, et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010; 160:543–51.

8. Gasparian AY. Aspirin and clopidogrel resistance: Methodological challenges and opportunities. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6:109–112.

9. Coleman JL, Wang JC, Simon DI. Determination of individual response to aspirin therapy using the Accumetrics Ultegra RPFA-ASA system. *Point Care* 2004(3):77–82.

10. Spiliopoulos S, Pastromas G, Katsanos K, Kitrou P, Karnabatidis D, Siablis D. Platelet REsponsiveness to CLOpidogrel treatment after Peripheral endovascular procedures—the PRECLOP Study: clinical impact and optimal cut-off value of high on treatment platelet reactivity. *J Am Coll Cardiol* 2013; 18;61(24):2428-2434.

11. Dahlen JR, Price MJ, Parise H, Gurbel PA. Evaluating the clinical usefulness of platelet function testing: considerations for the proper application and interpretation of performance measures. *Thromb Haemost* 2013;109(5):808–816.

12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348(9038):1329–1339.
13. Belch JJ, Dormandy J; CASPAR Writing Committee, Biasi GM, Cairols M, Diehm C, Eikelboom B, Golledge J, Jawien A, Lepántalo M, Norgren L, Hiatt WR, Becquemin JP, Bergqvist D, Clement D, Baumgartner I, Minar E, Stonebridge P, Vermassen F, Matyas L, Leizorovicz A. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;52(4):825–833.
14. Robertson L, Ghouri MA, Kovacs F. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;15(8):CD002071.
15. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
16. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Nov 20;288(19):2411–2420.
17. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;16;305(11):1097–1105.
18. Montalescot G, Rangé G, Silvain J, Bonnet JL, Boueri Z, Barthélémy O, Cayla G, Belle L, Van Belle E, Cuisset T, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrié D, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Beygui F, Vicaut E, Collet JP; ARCTIC Investigators. High on-treatment platelet reactivity as a risk factor for secondary prevention after coronary stent revascularization: a landmark analysis of the ARCTIC study. *Circulation* 2014;27:129(21):2136–2143.
19. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 20;354(16):1706–1717.
20. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Fabry-Ribaudo L, Hu T, Topol EJ, Fox KAA. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;15;49(19):1982–1988.

