

ARAŞTIRMA MAKALESİ

 Osman Kayapınar¹
 Cem Özde¹

¹Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi Kardiyoloji AD,
Konuralp, Düzce, Türkiye

Yazışma Adresi:
Osman Kayapınar
Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi Kardiyoloji AD,
Konuralp, Düzce, Türkiye
Tel: +90 5324190700
Email: osmankayapınar@gmail.com

Geliş Tarihi: 17.07.2018
Kabul Tarihi: 14.02.2019
DOI: 10.18521/kt.444477

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Perkütan Koroner İşlem Yapılan Hastalarda Klopidoğrel Direncinin Klinik Belirteçleri

ÖZET

Amaç: Antiplatelet tedavi güncel koroner arter hastalığının vazgeçilmez parçası olup, ADP inhibitörlerine karşı gelişen direnç hastaların istenmeyen kardiyovasküler olay yaşamalarına sebep olmaktadır. Bu çalışmada perkütan koroner işlem yapılan hastalarda klopidoğrel direnci belirteçlerinin saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Koroner arter hastalığı nedeniyle perkütan girişim yapılan ve birinci hafta sonunda bakılan testte klopidoğrel direnci saptanan ardışık 80 hasta (38 klopidoğrel direnci, 42 kontrol) çalışmaya alındı. VerifyNow testinde >208 platelet reaktivite ünitesi klopidoğrel direnci ve >550 aspirin reaksiyon ünitesi aspirin direnci olarak kabul edildi. 28 hasta ST elevasyonlu MI, 18 hasta ST elevasyonsuz MI ve diğer hastalara stabil koroner hastalığı nedeniyle tedavi edilmişti. Hastaların demografik bulguları, özgeçmiş ve soy geçmişlerine ait değişkenler, vücut kitle indeksi, enjeksiyon fraksiyonu, aspirin direnci ve biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 59±12 idi ve 15'i kadındı. Klopidoğrel direnci saptanan olgular anlamlı olarak Hemogloblin değerleri daha düşüktü. Direnç gözlenenlerde hipertansiyon öyküsü daha sık iken kadın cinsiyet ve sigara içenler daha fazlaydı. Lojistik regresyon analizi sonucunda hemogloblin (ters yönde; Odds oranı = 0.8; % 95 güvenlik aralığı (0.678-0.945), p=0.008] anlamlı olarak klopidoğrel direncini öngördürdü.

Sonuç: Düşük hemogloblin değeri diğer klinik değişkenlerden bağımsız olarak klopidoğrel direncini öngörmektedir.

Anahtar Kelimeler: Klopidoğrel Direnci, Koroner Arter Hastalığı, Hemogloblin

Clinical Markers of Clopidogrel Resistance in Percutaneous Coronary-Treated Patients

ABSTRACT

Objective: Antiplatelet therapy is an indispensable part of current coronary artery disease and resistance to ADP inhibitors leads to adverse cardiovascular events on patients. In current study, it was aimed to detect clopidogrel resistance markers in patients undergoing percutaneous coronary intervention.

Methods: Eighty consecutive patients (38 clopidogrel resistance individuals, 42 healthy individuals) who underwent percutan intervention procedure due to coronary artery disease and who had tested positive for clopidogrel resistance at the end of the first week were included in study. In the VerifyNow test, > 208 platelet reactivity unit clopidogrel resistance and > 550 aspirin reaction unit were accepted as aspirin resistance. 28 patients were treated with ST elevation MI, 18 patients without ST elevation MI, and the other patients were treated for stable coronary disease. Demographic findings, CV, family background variables, body mass index, injection fraction, aspirin resistance and biochemical parameters were compared between groups.

Results: The mean age of the patients were 59 ± 12 and 15 were female. Subjects with clopidogrel resistance was significantly lower in Hemogloblin values. Resistance was more frequent in hypertension, while female sex and smokers were more frequent. Logistic regression analysis showed that hemogloblin (odds ratio = 0.8; 95 % safety interval (0.678-0.945), p = 0.008] significantly predicted clopidogrel resistance.

Conclusion: Low hemogloblin level predicts clopidogrel resistance independently of other clinical variables.

Keywords: Clopidogrel Resistance, Coronary Artery Disease, Hemogloblin

GİRİŞ

Klopidogrel aktif metabolitiyle geri dönüşümsüz şekilde trombosit ADP reseptörlerine bağlanarak trombüs oluşumunu engellemektedir. Aspirin ile birlikte kullanıldığında akut koroner sendromlu ve perkutan koroner girişim geçirmiş hastalarda majör olumsuz kardiyovasküler olay sıklığını azaltmaktadır (1-2-3). Ancak bazı bireylerde direnç nedeniyle ikili antiplatelet tedaviye rağmen tekrarlayan kardiyovasküler olaylar gözlenmiştir. Akut koroner sendromlu hastalarda klopidogrel direncinin değerlendirilmesi, oluşacak klinik sonuçların öngörülmesi ve antitrombosit ajanların etkinliğinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır (4). Aspirin ve/veya klopidogrel yanıtın yetersiz olması perkutan koroner girişimlerin başarısını etkilemektedir. Hasta açısından da erken stent trombozu, tekrar miyokard enfarktüsü riskini arttırmaktadır. Hastada Klopidogrel direnci saptandığı durumlarda diğer P2Y12 inhibitörleri ile tedaviye devam edilmektedir (5). Bu ilaçlara yanıt yetersizliği saptandığında Klopidogrel yanıtı yeterli olmayan hastaların tayininde hasta başında uygulanabilen yüksek güvenirliliğe sahip testler mevcuttur (6). Ancak Türk toplumunda bu testleri kullanarak klopidogrel tedavisine dirençle ilişkili değişkenler araştırılmamıştır. Bu çalışmada perkütan koroner işlem yapılan hastalarda klopidogrel direnci belirteçlerinin saptanması amaçlandı.

MATERYAL VE METOD

Çalışma 2014 Haziran ayı ile 2015 Nisan ayı arasında Düzce Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde gerçekleştirildi. Koroner arter hastalığı nedeniyle perkutan girişim yapılan ve birinci hafta sonunda bakılan testte klopidogrel direnci saptanan ardışık 38 hasta çalışmaya alındı. Direnç saptanmayan ardışık 42 hasta kontrol grubu olarak 1:1 kohort oluşturacak şekilde çalışmaya dâhil edildi. Çalışma Düzce Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve çalışma öncesi bütün katılımcılardan yazılı onam formu alındı (Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar No:2015/184).

Klopidogrel direncinin saptanmasında ticari olarak elde edilebilen VerifyNow (Accumetrics, San Diego, CA, ABD) kullanıldı. Yapılan testte >208 platelet reaktivite ünitesi klopidogrel direnci ve >550 aspirin reaksiyon ünitesi aspirin direnci olarak kabul edildi. Hastaların demografik bulguları, özgeçmiş ve soy geçmişlerine ait değişkenler, vücut kitle indeksi, enjeksiyon fraksiyonu, aspirin direnci ve biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz SPSS programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois) kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi ve gruplar arasındaki kıyaslamada ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi ve gruplar arası karşılaştırmalarda Student-t testi kullanıldı. Klopidogrel direncinin öngördürücülerini

saptamak için çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı ve sonuçlar odds oranı (OO) ve %95 güvenlik aralığı (GA) şeklinde belirtildi. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 80 hastanın (65 erkek, 15 kadın, ortalama yaş 59 ± 12) 28'i ST elevasyonlu MI, 18'i ST elevasyonsuz MI ve diğer hastalar da stabil koroner hastalığı nedeniyle girişimsel olarak tedavi edilmişti. Klopidogrel direnci olan ve kontrol grubu arasında klinik ve demografik değişkenler Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. Klopidogrel direnci saptanan olgular anlamlı olarak daha yaşlıydı. Hemoglobin değerleri ise anlamlı olarak daha düşüktü. Vaka ve kontrol grubunda hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda BMI değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda HT oranı, DM oranı, KAH oranı, HLP oranı, AF oranı, sigara kullanım oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda KBY oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka ve kontrol grubunda sistolik basınç, diastolik basınç anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda STEMI oranı, NSTEMI oranı, SAP oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda EF(%), kreatin, Hba1c, Hdl, Ldl, Tg, Plt, Mpv, Nötrofil, Lenfosit değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda Hgb değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 3) Vaka ve kontrol grubunda BMS oranı, DES oranı, stent çapı, stent uzunluğu, stent sayısı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda ASA direnci anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda klopidogrel direnci, BASE değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka ve kontrol grubunda LAD oranı, Cx oranı, RCA oranı, Safen oranı, IMCA oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda Betabloker kullanım oranı, statin kullanım oranı, ACEİ kullanım oranı, ARB kullanım oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda KKB kullanım oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4).

Tablo 1. Demografik veriler

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş		33.0 – 90.0	57.0	59.7 ± 12.4
Cinsiyet	kadın			22 / 23.7%
	erkek			71 / 76.3%
BMI		21.1 – 42.4	28.0	28.7 ± 12.4
HT				47 / 50.5%
DM				19 / 20.4%
KAH				19 / 20.4%
KBY				7 / 7.5%
HLP				16 / 14.0%
AF				3 / 3.2%
Sigara				41 / 44.1%
Sistolik Kan Basıncı		100.0 – 170.0	130.0	132.8 ± 16.1
Diastolik Kan Basıncı		50.0 – 100.0	70.0	73.2 ± 9.6
STEMI				34 / 36.6%
NSTEMI				21. / 22.6%
SAP				38 / 40.9%
EF (%)		25.0 – 65.0	55.0	52.5 ± 8.9
Kreatin		0.5 – 8.8	1.0	1.1 ± 1.0
Hba1c		4.6 – 15.3	5.9	6.5 ± 1.7
Hdl		21.0 – 161.0	39.0	41.6 ± 16.4
Ldl		30.2 – 336.0	94.4	102.8 ± 42.3
Tg		35.0 – 509.0	133.0	141.8 ± 78.3
Hgb		8.4 -18.4	13.9	13.8 ± 1.8
Plt		17.3 – 455.0	263.0	264.2 ± 88.4
Mpv		7.4 – 14.6	10.6	10.5 ± 1.2
Nötrofil		1.8 – 11.0	4.4	4.6 ± 1.5
Lenfosit		0.7 – 4.7	2.0	2.1 ± 0.8

Tablo 2. Medikal tedavi, stent tipi ve boyutları

	Min- mak	Medyan	Ort. ± s.s. / n-%
Stent			
BMS			68 / 73.1%
DES			30 / 32.3%
Stent Çapı	2.3 – 40.0	3.0	3.4 ± 3.9
Stent Uzunluğu	8.0 – 60.0	18.0	23.6 ± 12.1
Stent Sayısı	1.0 ± 3.0	1.0	1.3 ± 0.6
İlaç Direnci			
ASA Direnci			14 / 15.1%
Klopidorel Direnci	58.0 – 325.0	194.0	189.
Base		247.0	248.9 ± 37.9
PCI yapılan coroner arter			
LAD			40 / 43.0%
Cx			19 / 20.4 %
RCA			37 / 39.8%
Safen			2 / 2.2%
lmca			2 / 2.2%
Medikal Tedavi			
B-bloker			18 / 19.4%
Statin			12 / 12.9%
ACEİ			6 / 6.5%
KKB			5 / 5.4%
ARB			6 / 6.5%

Tablo 3. Vaka ve kontrol grupları arasındaki klinik ve laboratuvar değişikliklerin karşılaştırılması

		Vaka Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Yaş		61.8 ± 12.3	57.9 ± 12.3	0.109
Cinsiyet	Kadın	14	8	0.061
	Erkek	29	42	
BMI		28.6 ± 3.9	28.8 ± 4.9	0.920
HT		25	22	0.174
DM		10	9	0.531
KAH		11	8	0.253
KBY		6	1	0.029
HLP		7	6	0.553
AF		2	1	0.594
Sigara		17	24	0.412
Sistolik kan basıncı		135.5 ± 16.4	130.5 ± 15.6	0.110
Diastolik kan basıncı		72.4 ± 9.6	73.8 ± 9.7	0.435
STEMI		15	19	0.756
NSTEMI		11	10	0.521
SAP		17	21	0.809
EF (%)		52.2 ± 8.9	52.8 ± 9.0	0.719
Kreatinin		1.3 ± 1.4	1.0 ± 0.3	0.399
HgbA1c		6.5 ± 2.0	6.4 ± 1.4	0.880
HDL		42.7 ± 20.9	40.6 ± 11.1	0.969
LDL		101.1 ± 53.2	104.2 ± 30.5	0.228
Tg		143.7 ± 71.1	140.2 ± 84.6	0.579
Hgb		13.0 ± 1.8	14.5 ± 1.5	0.000
Plt		250.4 ± 101.8	276.1 ± 74.0	0.168
MPV		10.7 ± 1.3	10.4 ± 1.1	0.359
Nötrofil		4.6 ± 1.6	4.7 ± 1.4	0.781
Lenfosit		2.0 ± 0.7	2.2 ± 0.9	1.123

Tablo 4. Vaka ve kontrol grupları arasındaki stent özellikleri ve medikal tedavinin karşılaştırılması

	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Stent			
BMS	34	34	0.230
DES	12	18	0.405
Stent çapı	3.0 ± 0.5	3.7 ± 5.2	0.236
Stent uzunluğu	23.1 ± 12.1	24.1 ± 12.3	0.837
Stent sayısı	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.6	0.909
İlaç direnci			
ASA direnci	5	9	0.392
Klopidogrel direnci	245.3 ± 35.8	140.9 ± 42.8	0.000
Base	257.4 ± 39.4	241.5 ± 35.2	0.039
PCI yapılan coroner arter			
LAD	18	22	0.835
Cx	7	12	0.357
RCA	18	19	0.705
Safen	1	1	1.00
LMCA	2	0	0.211
Medikal Tedavi			
B-Bloker	11	7	0.159
Statin	6	6	0.779
ACEİ	3	3	0.848
KKB	5	0	0.013
ARB	5	1	0.060

TARTIŞMA

Çalışma sonucuna göre düşük hemoglobin değeri diğer klinik değişkenlerden bağımsız olarak klopidogrel direncini öngördürmekteydi.

Klopidogrel antitrombosit etkinliğinin bireysel değişiklik gösterdiği bilinmektedir (4). Gurbel ve ark. klopidogrel direncinin tedavinin başlangıcından itibaren (ilk 24 saat) var olduğunu gösterdi (4). Aslında klopidogrel direnci hastaların klopidogrel tedavisine yeterli cevabı vermemesi olarak tanımlanmış ve değişik serilerde klopidogrel yanıtı kullanılarak test ve sınır değerlere göre %4 ila %44 gibi çok değişik oranlar bildirilmiştir (7). Bu sebeple direnç tanımı olarak “yeterli antitrombosit tedavi verilmesine rağmen trombosit P2Y12 reseptörler etkinliğinin devam etmesi” olarak kabul edilmiştir. Tanımda olduğu kadar ölçüm tekniklerinde de değişkenlik mevcuttur. Işık geçirgenliği agregometresi (LTA), vazodilatörle uyarılan fosfoprotein fosforilasyon testi, tam kan agregometrisi, PFA-100 ve VerifyNow gibi değişiklik testler önerilmiştir. Altın standart kabul edilen LTA çok zaman, emek ve deneyim gerektirdiği gibi standardizasyonu da olmadığından klinik kullanımı sınırlıdır ve pratik olmasıyla VerifyNow yöntemi öne çıkmıştır. Çalışmamızda da tercih edilen bu yöntemde >230 platelet reaktivite ünitesi olan hastalarda olumsuz kardiyovasküler olay sıklığının arttığı bildirilmiştir (8,9). Çok merkezli 3T/2R çalışmasında hastalarımız için kabul ettiğimiz >208 platelet reaktivite ünitesi kestirim değeri alınmış ve bu düzeyin üzerindeki reaktiviteye sahip bireylerde bir yıl içinde ölüm, miyokart enfarktüsü ve inme sıklığında artış gösterilmiştir (10) Benzer şekilde GRAVITAS çalışmasında <208 platelet reaktivite ünitesine sahip bireylerde olay sıklığında azalma gösterilmiştir (6).

Klopidogrel tedavisine yeterli cevap vermeyecek hastaların önceden saptanması, potansiyel olumsuz kardiyovasküler olayları ve stent trombozlarını engelleme açısından önem taşımaktadır. Bu amaçla yapılan 635 NSTEMI hastasının dahil edildiği bir çalışmada yaş, diyabet ve vücut kitle indeksi klopidogrel tedavisine yetersiz cevabın öngördürücüsü olarak bulunmuştur (11).

Kore’de yapılan başka bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde düşük hemoglobin ve yüksek kan basıncı değerleri klopidogrel direncinin belirteci olarak saptanmıştır (12). 771 stabil koroner arter hastasının alındığı ADRIE çalışmasında ise CRP düzeyi, diyabet, vücut ağırlığı ve aspirin dozu dual antiplatelet tedaviye cevapsızlık belirteçleri olarak saptanmıştır (13). Çalışmamızda bulunan yaş değişkeninin genel metabolik hıza etkisi üzerinden dirence neden olduğu düşünülebilir. Hemoglobin değerlerinin ise testin yorumlanması aşamasında düzeltilmesi gereken in vitro bir fenomen olduğu savunulmuştur (5).

Klopidogrel direncinin tanımlanmasıyla birlikte antiplatelet tedavinin kişiselleştirilmesi de gündeme gelmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlara sahiptir. VerifyNow yöntemi ile klopidogrel direnci saptanan hastalarda 75 mg yerine 150 mg klopidogrel vermenin 6 aylık takipte yararı gösterilmiştir (14). Öte yandan elektif koroner girişim yapılan klopidogrel cevapsız hastalarda gluoprotein 2B3A inhibitörlerinin 30 gün ve 1 yıllık takipte iskemik olayları azalttığı gösterilmiştir (15-16). Direnç saptanan 212 perkütan girişim hastasının prasugrel ile tedavisi platelet direncinde azalmaya yol açmış ancak klinik sonuçları düşük olay sıklığı sebebiyle değerlendirilememiştir (17). Klopidogrel cevabı yetersiz akut koroner sendromlu hastalara prasugrel verildiği büyük bir çalışmada ise trombosit fonksiyonlarında iyileşme ile birlikte stent trombozu oranı %3.32’den %1.3’e gerilemiş ancak kanama oranı iki kat artmıştır (18). Son olarak akut koroner sendromlu 741 hasta üzerinde yapılan büyük bir çalışmada klopidogrel direnci olan hastalarda klopidogrel doz arttırmak yerine prasugrelle geçmenin iskemik olayları azalttığı gösterilmiştir (19).

Sonuç olarak ülkemizde ilk kez yapılan bir çalışmayla Türk toplumunda düşük hemoglobin değerlerinin diğer klinik değişkenlerden bağımsız olarak klopidogrel direncini öngördürdüğü anlaşılmıştır. Bu sonucun klinik açıdan önemli olup olmadığının anlaşılması için prospektif randomize çalışmalarla teyidi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators*. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
3. Yasin Turker, Osman Kayapınar, et al, High-sensitive CRP and sICAM-1 can predict Major Adverse Cardiovascular Events: MELEN Study: A Large Turkish Population Based Study, *Konuralp Tıp Dergisi* 2016;8(1):14-22.
4. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O’Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability,

- drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908-13.
5. Kakouros N, Kickler TS, Laws KM, Rade JJ. Hematocrit alters VerifyNow P2Y12 assay results independently of intrinsic platelet reactivity and clopidogrel responsiveness. *J Thromb Haemost.* 2013 Oct;11(10):1814-2.
 6. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation.* 2011 Sep 6;124(10):1132-37.
 7. Dupont AG, Gabriel DA, Cohen MG. Antiplatelet therapies and the role of antiplatelet resistance in acute coronary syndrome. *Thromb Res* 2009;124:6-13.
 8. Patti G, Nusca A, Mangiacapra F, et al, measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention results of the ARMYDA- PRO (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome)study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1128-1133.
 9. Jeong YH, Kim IS, Choi BR, et al. The optimal threshold of high post-treatment platelet reactivity could be defined by a point-of-care VerifyNow P2Y12 assay. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2186-2187.
 10. Campo G, Fileti L, de Cesare N, et al. Long-term clinical outcome based on aspirin and clopidogrel responsiveness status after elective percutaneous coronary intervention: a 3T/2r (Tailoring Treatment With Tirofiban inPatients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel) trial substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1447–1455.
 11. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Relationship between aspirin and clopidogrel responses in acute coronary syndrome and clinical predictors of non response. *Thromb Res.* 2009 Feb;123(4):597- 603
 12. Kim H, Lee HK, Han K, Jeon HK. Prevalence and Risk Factors for Aspirin and Clopidogrel Resistance in Patients with Coronary Artery Disease or Ischemic Cerebrovascular Disease. *Ann Clin Lab Sci.* 2009 Summer;39(3):289-94.
 13. Fontana P, Berdagué P, Castelli C, et al. Clinical predictors of dual aspirin and clopidogrel poor responsiveness in stable cardiovascular patients from the ADRIE study. *J Thromb Haemost.* 2010 Dec;8(12):2614-2.
 14. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305:1097.
 15. Campo G, Fileti L, de Cesare N, et al. Long-term clinical outcome based on aspirin and clopidogrel responsiveness status after elective percutaneous coronary intervention: a 3T/2R (tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to clopidogrel) trial substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1447.
 16. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors improve outcome after coronary stenting in clopidogrel nonresponders: a prospective, randomized study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1:649
 17. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:2159.

18. Deharo P, Loosveld M, Bonnet G, Pankert M, Quilici J, Lambert M, et al. Impact of new P2Y12 blockers on platelet reactivity and clinical outcomes after acute coronary syndrome: Insight from a large single center registry. *IJC Heart & Vessels*, 2014; 4, 188–192.
19. Aradi D, Tornyos A, Pintér T, Vorobcsuk A, Kónyi A, Faluközy J, Veress G, Magyar B, Horváth IG, Komócsi A. Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 25;63(11):1061-70.