

ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

Βασιλική Κυριαζή, Αιματολόγος

E-mail: kyriazivasiliki@yahoo.com, Τηλέφωνο: 22310 25137

Περίληψη

Οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες, ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, κατέχουν σημαντική θέση στην αντιμετώπιση και πρόληψη των καρδιοαγγειακών επεισοδίων. Η ασπιρίνη αναστέλλει την εξαρτώμενη από την κυκλοοξυγενάση αιμοπεταλιακή λειτουργία, ενώ η κλοπιδογρέλη αποτελεί αναστολέα του υποδοχέα της διφωσφορικής αδενοσίνης, P2Y₁₂.

Διάφοροι κλινικοί και γενετικοί παράγοντες εμπλέκονται στην πρόκληση της αντίστασης στην αγωγή, που συχνά επηρεάζει την κλινική έκβαση. Επί του παρόντος, η απουσία προτυποποιημένων εργαστηριακών δοκιμασιών εκτίμησης της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής περιορίζει την αξιολόγηση των ερευνητικών δεδομένων και τη συσχέτιση των εργαστηριακών ευρημάτων με το κλινικό αποτέλεσμα.

Η αντιμετώπιση του φαινομένου της αντίστασης περιλαμβάνει τη βελτίωση της συμμόρφωσης του ασθενούς, την αύξηση της δόσης των φαρμάκων και το συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων. Νεότεροι αναστολείς του υποδοχέα P2Y₁₂, της θρομβίνης, της θρομβοξάνης και της αιμοπεταλιακής γλυκοπρωτεΐνης GPIIb/IIIa βρίσκονται σε διάφορα στάδια έρευνας.

Η παρούσα ανασκόπηση εξετάζει την κλινική σημασία της αντίστασης, παρουσιάζει τις διαθέσιμες λειτουργικές δοκιμασίες των αιμοπεταλίων, περιγράφει τους περιορισμούς στη χρήση τους και τις εναλλακτικές επιλογές αντιμετώπισης του φαινομένου.

***Λέξεις-Κλειδιά:** ασπιρίνη, αντίσταση, καρδιαγγειακή νόσος, κλοπιδογρέλη, λειτουργικές δοκιμασίες αιμοπεταλίων*

Εισαγωγή

Τα αιμοπετάλια παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των αρτηριακών θρομβώσεων και η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έχει βελτιώσει την επιβίωση των ασθενών με αγγειακή νόσο. Στο Δυτικό κόσμο, η ασπιρίνη αποτελεί το φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση των οξέων αγγειακών επεισοδίων, την πρωτογενή προφύλαξη και τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, έχοντας μειώσει τα σοβαρά αγγειακά επεισόδια κατά 25%.¹

Στη σταθερή στεφανιαία νόσο, δόση ασπιρίνης 50-100 mg ημερησίως είναι εξίσου αποτελεσματική, αλλά και ασφαλέστερη από την άποψη των αιμορραγικών επιπλοκών, σε σχέση με τις υψηλότερες δόσεις.² Στην ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου, η ασπιρίνη ως μονοθεραπεία δεν αρκεί, οπότε ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης αποτελεί τη θεραπεία εκλογής.³ Η χρήση των διαδερμικών στεφανιαίων παρεμβάσεων ή αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων αγγείων (percutaneous coronary intervention, PCI), στην καρδιολογία κατέστησε αναγκαία την προστασία των αγγείων από την επαναστένωση, τα πρώιμα και όψιμα θρομβωτικά επεισόδια. Ο συνδυασμός της ασπιρίνης αρχικώς με την τικλοπιδίνη και αργότερα με την κλοπιδογρέλη έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός στην πρόληψη των επιπλοκών αυτών.⁴

Αν και η συνδυαστική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μείωσε σημαντικά τα καρδιαγγειακά συμβάματα, αρκετοί ασθενείς επιπλέκονται με νέα θρομβωτικά επεισόδια. Η αποτυχία τόσο της μονοθεραπείας στην υψηλού κινδύνου αγγειακή νόσο, όσο και της συνδυαστικής αγωγής να ελέγξει την υποτροπή των αρτηριακών θρομβώσεων, δεικνύει την ανεπάρκεια ή την αδυναμία των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων να καταστείλουν τους στόχους τους, λόγω της μεσολάβησης διαφόρων κλινικών, κυτταρικών ή γενετικών παραγόντων. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στη μελέτη της αντίστασης στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και των λειτουργικών δοκιμασιών των αιμοπεταλίων, οι οποίες θα μπορούσαν να διερευνήσουν την εξατομικευμένη δραστηριότητα των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων.

Αιμοπετάλια και αθηροθρόμβωση

Η αθηροσκλήρυνση είναι μια μακροχρόνια γενικευμένη εξελικτική διαδικασία που οδηγεί στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, είτε αυτόματα, είτε με μηχανικό τρόπο, αποτελεί το έναυσμα για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την έναρξη της αθηροθρόμβωσης. Η καταστροφή του αγγειακού τοιχώματος οδηγεί στην έκθεση στον ενδοαγγειακό χώρο υπενδοθηλιακών παραγόντων, όπως ο παράγοντας von Willebrand (VWF) και το κολλαγόνο. Οι παράγοντες αυτοί αναγνωρίζονται από τις γλυκοπρωτεΐνες της αιμοπεταλιακής μεμβράνης, GPIa/IIa και GPIb/V/IX αντίστοιχα, οδηγώντας στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο σημείο της ενδοθηλιακής βλάβης.⁵ Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων προκαλεί μορφολογικές μεταβολές, οι οποίες διευκολύνουν την πρόσδεση της GPIIb/IIIa στο ινωδογόνο, οδηγώντας στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Οι αντιδράσεις προσκόλλησης και συσσώρευσης καταλήγουν στο σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου στο σημείο της αγγειακής βλάβης. Επιπλέον, οι μορφολογικές μεταβολές των αιμοπεταλίων παρέχουν την επιφάνεια που υποστηρίζει τις αντιδράσεις του καταρράκτη της πήξης.⁶

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων επάγει την έκκριση διαφόρων βιοδραστικών παραγόντων από τα κοκκία των αιμοπεταλίων, όπως η διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), η σεροτονίνη, η θρομβοξάνη A₂ (TXA₂) και το ασβέστιο. Η ADP προσδέεται στους υποδοχείς P₂X₁, P₂Y₁ και P₂Y₁₂ της αιμοπεταλιακής μεμβράνης, ενισχύοντας την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.⁷ Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων προκαλεί την απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος από τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, μέσω της δράσης της φωσφολιπάσης A₂. Στα αιμοπετάλια, το αραχιδονικό οξύ μεταβολίζεται κυρίως στις προσταγλανδίνες G₂/H₂ με το ένζυμο κυκλοοξυγενάση (COX-1). Από τις προσταγλανδίνες σχηματίζεται η TXA₂ μέσω του ενζύμου TXA₂-συνθετάση. Η TXA₂ ενισχύει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και επηρεάζει τα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, συμβάλλοντας στην παθοφυσιολογία της αθηροθρόμβωσης.⁸

Αντίσταση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Ο όρος αντίσταση χρησιμοποιείται, όταν ένα φάρμακο δεν μπορεί να επιτύχει το φαρμακολογικό του στόχο, είτε γιατί δεν μπορεί να τον πλησιάσει, είτε γιατί ο στόχος έχει υποστεί μοριακές μεταλλάξεις που καθιστούν τη δράση του αδύνατη. Αναλόγως των κριτηρίων που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό της, διακρίνεται σε κλινική και βιοχημική. Η αντίσταση μπορεί να αφορά σε αδυναμία απάντησης (non responsiveness), σε αποτυχία θεραπείας (treatment failure) και σε ανεπαρκή αποτελεσματικότητα (inadequate efficacy).

Η ασπιρίνη

Η σύνθεση της ασπιρίνης γίνεται με πρώτη ύλη το σαλικυλικό οξύ και έναν οξικό ανυδρίτη, ο οποίος ακετυλιώνει το φαινολικό δακτύλιο του μορίου του. Τα μη εντερικά επικαλυπτόμενα δισκία ασπιρίνης απορροφώνται στο στομάχι ή στο δωδεκαδάκτυλο σε 20 λεπτά έως 2 ώρες μετά τη λήψη από του στόματος (po) σε ποσοστό 80%-100%. Αντιθέτως, τα εντερικά επικαλυπτόμενα δισκία έχουν 40%-50% μικρότερη βιοδιαθεσιμότητα, 3-8 ώρες μετά τη λήψη po. Η ασπιρίνη από τη στιγμή που θα απορροφηθεί έρχεται σε επαφή με τα αιμοπετάλια της πυλαίας κυκλοφορίας. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) είναι 15-20 λεπτά, λόγω της ταχείας υδρόλυσης του φαρμάκου στον εντερικό βλεννογόνο, στο ήπαρ και στο αίμα.⁹

Η ασπιρίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και στην αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων. Ασκεί τη δράση της μέσω αναστολής του ενζύμου κυκλοοξυγενάση, το οποίο μετατρέπει το αραχιδονικό οξύ σε προσταγλανδίνες. Η κυκλοοξυγενάση απαντά στις ισομορφές COX-1 και COX-2. Η COX-1 απαντά σχεδόν σε όλα τα κύτταρα, ενώ η COX-2 απαντά κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, ενώ απουσιάζει από τα ώριμα αιμοπετάλια.¹⁰
¹¹ Η ασπιρίνη ακετυλιώνει μη αναστρέψιμα την COX-1 των απύρηνων αιμοπεταλίων, προκαλώντας μειωμένη σύνθεση προσταγλανδινών και TXA₂ σε όλη τη διάρκεια ζωής των εκτεθειμένων αιμοπεταλίων, γεγονός που επιτρέπει τη χορήγηση του φαρμάκου 1 φορά ημερησίως.¹¹

Μικρές δόσεις ασπιρίνης μπορούν να προκαλέσουν καταστολή της παραγωγής TXA₂ περισσότερο από 95%.¹ Υπολογίζεται ότι κάθε 24 ώρες ανανεώνεται το 1/7 των αιμοπεταλίων της κυκλοφορίας και συνεπώς μετά από 48 ώρες διακοπής της ασπιρίνης, το 30% των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων παρουσιάζουν φυσιολογική παραγωγή TXA₂. Το γεγονός αυτό αιτιολογεί την ανάγκη καθημερινής χορήγηση του φαρμάκου.¹²

Επιπλέον, η ασπιρίνη επηρεάζει την πήξη με μηχανισμούς, όπως η μείωση της παραγωγής θρομβίνης και η ακετυλίωση του ινώδους, που οδηγεί στην αυξημένη διαπερατότητα του θρόμβου του ινώδους και στη λύση του σε ποικίλες πειραματικές συνθήκες.¹³

Η αντίσταση στην ασπιρίνη

Διάφοροι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες εμπλέκονται στο φαινόμενο της αντίστασης στην ασπιρίνη (πίνακας 1). Η συμβολή κάθε παράγοντα ποικίλει σε κάθε άτομο και συχνά μεταβάλλεται με το χρόνο. Η βιοχημική αντίσταση κυμαίνεται από 5,5%-56,8% στις διάφορες μελέτες, οι οποίες διαφέρουν ως προς τη δόση του φαρμάκου και τις *in vitro* δοκιμασίες εκτίμησης της αντίστασης.¹⁴ Η κλινική αντίσταση ορίζεται ως η αποτυχία του φαρμάκου να αποτρέψει την εμφάνιση αθηροθρομβωτικών ισχαιμικών επεισοδίων και παρατηρείται στο 5%-9% των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο που λαμβάνουν ασπιρίνη. Υπολογίζεται ότι το 1/3 των περιπτώσεων αντίστασης οφείλεται στη μη συμμόρφωση του ασθενούς.¹⁵

| Πίνακας 1. Μηχανισμοί αντίστασης στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή | |
|--|--|
| ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ | |
| Μη συμμόρφωση στην αγωγή Υποθεραπευτική δόση Ιδιοσυστασιακοί παράγοντες: ηλικία, σωματικό βάρος Συνυπάρχουσα παθολογία: σακχαρώδης διαβήτης, στεφανιαία νόσος, νεφρική νόσος (ασπιρίνη), δυσλιπιδαιμία (ασπιρίνη) Στρεσογόνα ερεθίσματα: αιμορραγία, επεμβάσεις, οξείες και χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις | |
| ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ | |
| Ασπιρίνη | Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη |
| Κλοπιδογρέλη | Στατίνες Αναστολείς των διαύλων ασβεστίου Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων |
| ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΟΔΟΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ | |
| Ασπιρίνη | Αυξημένη ευαισθησία ή απάντηση των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο ή/και στην ADP Αυξημένη έκφραση των COX Παραγωγή TXA2 από τα μονοκύτταρα ή το ενδοθήλιο μέσω της COX-2 |
| Κλοπιδογρέλη | Αυξημένη έκκριση ADP Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων από παράγοντες ανεξάρτητους του P2Y12: κατεχολαμίνες, θρομβίνη, κολλαγόνο, TXA2 |
| ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ | |
| Ασπιρίνη | Υποδοχείς: GPIIb/IIIa (Leu33Pro), GPIa/IIa (C807T), GPIb/V/IX, κολλαγόνο, VWF, P2Y1 Ένζυμα: COX-1 (50T), COX-2 (-765C), TXA2- συνθετάση, συνθετάση της προσταγλανδίνης (PTGS2 G765C) Παράγοντες πήξης: FXIII (Val34Leu) |
| Κλοπιδογρέλη | Υποδοχείς: P2Y12 Ένζυμα: CYP3A4, CYP2C19 (αλληλία *2 και *3), ABCB1 (P-glycoprotein, C3435T) |
| Συντμήσεις όρων ADP: διφωσφορική αδενοσίνη, COX: κυκλοοξυγενάση, FXIII: παράγων πήξης XIII, GP: γλυκοπρωτεΐνη, TXA2: θρομβοξάνη A2, VWF: παράγων von Willebrand | |

Τα δεδομένα σχετικά με το ρόλο των χαρακτηριστικών των ασθενών δεν επιβεβαιώνονται σε όλες μελέτες. Σε κάποιες έχει φανεί ότι το φαινόμενο είναι συχνότερο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άτομα προχωρημένης ηλικίας.¹⁶ Ωστόσο, στη μελέτη των Wang και συν.,¹⁷ δε βρέθηκε διαφορά στη συχνότητα μεταξύ ανδρών και γυναικών. Στα άτομα προχωρημένης ηλικίας, η μείωση της δόσης του φαρμάκου (<100 mg), λόγω του μειωμένου μεταβολισμού, πιθανώς να οδηγήσει στη μειωμένη απόκριση των ασθενών.¹⁴

Σε μικρή σειρά ασθενών το 56,7% και 63,3% των παχύσαρκων ασθενών εμφάνισε βιοχημική και κλινική αντίσταση αντίστοιχα, όπως εκτιμήθηκε από τα επίπεδα της 11-δεύδρο-βρομβοξάνης B2 στα ούρα.¹⁸ Στους ασθενείς με μειωμένη

ανταπόκριση στην αγωγή, ο σακχαρώδης διαβήτης,¹⁹ η νεφρική νόσος,¹⁴ τα χαμηλά αιμοπετάλια και το ιστορικό στεφανιαίας νόσου αποτελούν συχνά ευρήματα.¹⁶ Στη μελέτη των Akoglu και συν.,²⁰ το 61,4% των ασθενών με νεφρωσικό σύνδρομο παρουσίασε αντίσταση στην ασπιρίνη σύμφωνα με τη μέθοδο PFA100. Τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με τον ρόλο του καπνίσματος στην ανάπτυξη αντίστασης είναι αντιφατικά.²¹

Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου αποτελεί σημαντικό αίτιο ανεπαρκούς ανταπόκρισης και συχνά οφείλεται στη μειωμένη συμμόρφωση του ασθενούς ή στη λήψη υποθεραπευτικής δόσης. Επιπλέον, συνυπάρχουσες καταστάσεις, όπως η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, η υπερχοληστερολαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης, μπορεί να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα.^{22, 23} Η μειωμένη απορρόφηση μπορεί να οφείλεται στη λήψη εντεροδιαλυτών δισκίων ασπιρίνης ή στην αυξημένη υδρόλυση από εστεράσες κατά τη συγχορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), όπως η ιβουπροφένη, εμποδίζουν τη σύνδεση της ασπιρίνης στην ειδική θέση στο μόριο της COX-1, αναστέλλοντας έτσι τη δράση της.¹³

Η δράση της ασπιρίνης μπορεί να τροποποιηθεί λόγω ενισχυμένης απάντησης ή ευαισθησίας των αιμοπεταλίων σε αγωνιστές, όπως το κολλαγόνο και η ADP ή λόγω αυξημένης έκφρασης των COX. Έτσι, αυξημένη έκφραση της COX-2 στα μονοκύτταρα ή/και στα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να οδηγήσει στη σύνθεση της TXA₂, παρακάμπτοντας την οδό της COX-1.²⁴ Επιπλέον, η αιμοπεταλιοπαραγωγική δραστηριότητα του μυελού των οστών αυξάνεται σε καταστάσεις, όπως η φλεγμονή, η αιμορραγία, η τοποθέτηση στεφανιαίου παρακαμτηρίου μοσχεύματος. Τα νεαρά αιμοπετάλια, που δεν έχουν εκτεθεί στο φάρμακο, εισέρχονται στην κυκλοφορία, οδηγώντας στην αυξημένη έκφραση των COX-1 και COX-2.¹³

Γενετικοί πολυμορφισμοί παραγόντων που συμμετέχουν στις αντιδράσεις ενεργοποίησης, προσκόλλησης και συσώρευσης μπορούν να επηρεάσουν τη δράση της ασπιρίνης. Πολυμορφισμοί στα γονίδια της COX-1 (50T), της COX-2 (-765C), της TXA₂ συνθετάσης, της GPIIb/IIIa (Leu33Pro), της GPIa/IIa (C807T), της GPIb/V/IX, των παραγόντων πήξης (FXIII -Val34Leu-), του υποδοχέα της P2Y₁, του υποδοχέα του κολλαγόνου και του VWF, έχουν σχετιστεί με την αντίσταση στην αγωγή.^{13, 25} Η συχνότητα της μετάλλαξης της συνθετάσης του ενδοϋπεροξειδίου της προσταγλανδίνης PTGS2 G765C είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με ποικίλο βαθμό αντίστασης σε σχέση με τους ευαίσθητους στην αγωγή.²⁶

Η κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη, παράγωγο των θειενοπυριδινών, είναι ένα προ-φάρμακο, το οποίο σε μικρό ποσοστό μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450, κυρίως το 3A4 και το 2C19, σε ενεργό μεταβολίτη, ενώ το 85% υδρολύεται σχηματίζοντας αδρανή παράγωγα.²⁷ Το δραστικό παράγωγο αναστέλλει τον υποδοχέα της ADP, P2Y₁₂, προκαλώντας αύξηση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) από την προσταγλανδίνη E1 (PGE1), την προστακυκλίνη I2 (PGI2) και το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Αυτό επάγει την αυξημένη φωσφορυλίωση της ενδοκυττάριας πρωτεΐνης VASP (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein), η οποία αναστέλλει τη λειτουργία της GPIIb/IIIa και τη συσώρευση των αιμοπεταλίων.²⁸ Η κλοπιδογρέλη αναστέλλει την ADP-επαγόμενη έκφραση της P-σελεκτίνης και του συνδέτη CD40L στην αιμοπεταλιακή μεμβράνη. Επιπλέον, περιορίζει την αλληλεπίδραση μεταξύ αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων, που συμμετέχει στο σχηματισμό του θρόμβου και στην απόφραξη του αγγειακού αυλού κατά τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας.²⁹

Το φάρμακο έχει αθροιστική δράση και προκαλεί μη αναστρέψιμη δοσοεξαρτώμενη αναστολή των αιμοπεταλίων. Σε υγιείς εθελοντές, η μέγιστη αναστολή της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης (40%-60%) επιτυγχάνεται με δόση 400 mg, 2 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και παραμένει σταθερή για 48 ώρες. Αντιθέτως, σε καθημερινή χορήγηση χαμηλών δόσεων (50-100 mg), σημαντική αναστολή της συσσώρευσης (25%-30%) παρατηρείται 2 ημέρες από την έναρξη της αγωγής και η μέγιστη δράση παρατηρείται μετά από 4-7 ημέρες θεραπείας. Ο $t_{1/2}$ των δραστικών μεταβολιτών είναι 8 ώρες κατά τη χορήγησή του μια φορά ημερησίως.¹⁰

Η αντίσταση στην κλοπιδογρέλη

Η επίπτωση της μη ανταπόκρισης στην κλοπιδογρέλη κυμαίνεται ευρέως μεταξύ 4%-44%, λόγω των διαφορετικών εργαστηριακών μεθόδων, των διαφορετικών συγκεντρώσεων των αγωνιστών στις λειτουργικές δοκιμασίες των αιμοπεταλίων και των διαφορετικών κριτηρίων ορισμού της ανταπόκρισης ή της αντίστασης στην αγωγή.³⁰ Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, που λαμβάνουν δόση εφόδου 300 mg και συντήρησης 75 mg, η συχνότητα αντίστασης είναι περίπου 20%, ενώ όταν η δόση εφόδου αυξάνεται στα 600 mg, η συχνότητα κυμαίνεται από 5%-10%.³¹ Στον πίνακα 1 συνοψίζονται οι μηχανισμοί πρόκλησης αντίστασης στην κλοπιδογρέλη.

Ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη των ηλικιωμένων ασθενών. Σε πρόσφατη μελέτη 689 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων και έλαβαν 600 mg κλοπιδογρέλης ως φόρτιση και 150 mg ως συντήρηση, διαπιστώθηκε ότι στους ηλικιωμένους ασθενείς (>75 ετών) η συχνότητα των ισχαιμικών επεισοδίων ήταν μεγαλύτερη ($p=0,04$) και η πρόγνωση ήταν δυσμενέστερη. Η αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων, σύμφωνα με τη δοκιμασία θολοσιμετρικής συσσώρευσης, ήταν υψηλότερη τόσο μετά τη φόρτιση ($p=0,002$), όσο και μετά τη συντήρηση ($p=0,0005$), ενώ αντίσταση με τη μέθοδο VASP δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ηλικιών.³² Η παχυσαρκία έχει προταθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μειωμένης ανταπόκρισης στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε διάφορες μελέτες.³³ Αντιθέτως, σε μελέτη των Gaglia και συν.,³⁴ δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της μάζας σώματος και της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων και είχαν λάβει κλοπιδογρέλη.

Άλλοι παράγοντες, όπως η αιμοσφαιρίνη A1c, τα επίπεδα του πεπτιδίου C και ο VWF, έχει φανεί ότι σχετίζονται με την αντίσταση στην κλοπιδογρέλη.³⁵ Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και στεφανιαία νόσο έχουν μεγαλύτερα ποσοστά αντίστασης.³⁶ Οι καπνιστές φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη ανταπόκριση στο φάρμακο,³⁷ ενώ το μεγάλο μήκος της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης (stent) έχει φανεί να σχετίζεται με μειωμένη ανταπόκριση, γεγονός όμως που δεν επιβεβαιώνεται σε όλες τις μελέτες.^{31, 38}

Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου μπορεί να οφείλεται στη μειωμένη συμμόρφωση του ασθενούς ή στη λήψη υποθεραπευτικής δόσης. Σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα δημοσιευμένα δεδομένα, η ποικιλότροπη απάντηση στην κλοπιδογρέλη οφείλεται κυρίως σε εξατομικευμένες διαφορές στην απορρόφηση του φαρμάκου.³⁹

Η πιθανή αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P4503A4 μπορούν να εξηγήσουν την προβληματική ανταπόκριση κάποιων ασθενών στην αγωγή. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι στατίνες, οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και της αντλίας πρωτονίων. Ο ρόλος των στατινών και ειδικότερα της ατορβαστατίνης δεν έχει αποσαφηνιστεί.^{10, 16} Σε κάποιες

μελέτες, η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης και λιπόφιλων στατινών οδήγησε στην αναστολή της αντιαιμοπεταλιακής δράσης του φαρμάκου.⁴⁰ Αντιθέτως, η μελέτη CREDO⁴¹ (Clopidogrel for Reduction of Events During Observation) έδειξε ότι η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης και στατινών δεν επηρεάζει την ανταπόκριση των ασθενών που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική. Γενικώς, θεωρείται ότι η αντιαιμοπεταλιακή δράση του φαρμάκου δεν επηρεάζεται από τη συγχορήγηση διαφόρων δόσεων ατορβαστατίνης ή άλλων λιπόφιλων στατινών, όπως η σιμβαστατίνη και η λοβαστατίνη.¹⁰

Οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αναστέλλουν το κυτόχρωμα P4503A4, γεγονός που πιθανώς προκαλεί μειωμένη ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη, στην περίπτωση συγχορήγησης. Σε μελέτη 200 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική, διαπιστώθηκε αυξημένη αιμοπεταλιακή δραστηριότητα με τη μέθοδο VASP στη ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν αναστολείς των διαύλων ασβεστίου (61% vs 48%, $p=0,001$).⁴² Αντιθέτως, σε μελέτη 923 ασθενών, η κλινική αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης δεν επηρεάστηκε από τη συγχορήγηση αναστολέων των διαύλων ασβεστίου.²⁴ Σημειώνεται, ωστόσο, ότι η μελέτη αφορούσε ασθενείς 1 μήνα μετά το έμφραγμα, γεγονός που πιθανώς οδήγησε σε μη υπολογισμό των θρομβώσεων των ενδοπροθέσεων, που αποτελεί και τη βασική επιπλοκή τη υψηλής αιμοπεταλιακής δραστηριότητας.⁴³

Ο μεταβολισμός της ομεπραζόλης εξαρτάται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 και ειδικότερα από το CYP2C19. Αντιθέτως, ο μεταβολισμός της εσομεπραζόλης, πενταπραζόλης, ρεμπεπραζόλης και λανσοπραζόλης εξαρτάται λιγότερο από το μονοπάτι του κυτοχρώματος P450.⁴⁴ Σε μικρή σειρά 105 ασθενών, η δραστηριότητα των αιμοπεταλίων με τη μέθοδο VASP ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που ελάμβαναν ομεπραζόλη ($61,4 \pm 23,2$ vs $49,5 \pm 16,3$, $p=0,007$).⁴⁵ Ομοίως, στη μελέτη OCLA⁴⁶ (Omeprazole CLopidogrel Aspirin), το 61% των ασθενών που ελάμβαναν ομεπραζόλη και μόνο το 27% των ασθενών που έλαβαν placebo παρουσίασαν υψηλή αιμοπεταλιακή δραστηριότητα με τη μέθοδο VASP ($p<0,01$). Αντιθέτως, στην τυχαίοποιημένη μελέτη COGENT⁴⁷ (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial), μεταξύ των 3.873 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική, το ποσοστό των καρδιαγγειακών επεισοδίων ήταν 4,9% στην ομάδα της ομεπραζόλης και 5,7% στην ομάδα placebo ($p=0,96$). Επιπλέον, η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της ομεπραζόλης. Ομοίως, στη μετανάλυση των Kwok και Loke⁴⁸ δε διαπιστώθηκε διαφορά στη θνητότητα των ασθενών με ενδοπρόθεση που ελάμβαναν κλοπιδογρέλη με ή χωρίς αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ($p=0,23$).

Διάφοροι γενετικοί πολυμορφισμοί μπορεί να προκαλέσουν είτε αυξημένη έκφραση του P2Y12 στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, είτε μεταβολή στις ιδιότητες του κυτοχρώματος P4503A4 και συνεπώς στο μεταβολισμό του φαρμάκου.¹⁶ Τα τελευταία έτη δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στις γενετικές ποικιλίες των ισομορφών του CYP2C19. Οι φορείς των αλληλίων *2 και *3 έχουν χαμηλότερα επίπεδα ενεργού μεταβολίτη και επιτυγχάνουν έτσι μικρότερο βαθμό αναστολής των αιμοπεταλίων.⁴⁹ Στη μελέτη των Lee και συν.⁵⁰ διαπιστώθηκε ότι ο πολυμορφισμός CYP2C19*3 αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αντίστασης στην κλοπιδογρέλη. Αντιθέτως, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι γενετικές ποικιλίες του P2Y12 είναι απίθανο να έχουν σημαντική επίδραση στην ανταπόκριση των ασθενών.⁵¹ Επιπλέον,

πολυμορφισμοί στο γονίδιο ABCB1 (P-glycoprotein, C3435T) φαίνεται να επηρεάζουν την εντερική απορρόφηση και συνεπώς την ανταπόκριση.⁵²

Τέλος, αιμοστατικοί μηχανισμοί μη εξαρτώμενοι από τον υποδοχέα P2Y12 μπορεί να εμπλέκονται στο φαινόμενο της αντίστασης. Η αυξημένη έκκριση ADP από τα πυκνά κοκκία (δ-κοκκία) των αιμοπεταλίων και η ενεργοποίησή τους από τις κατεχολαμίνες σε καταστάσεις stress, τη θρομβίνη, τη TXA2 και το κολλαγόνο, αποτελούν πιθανά κυτταρικά αίτια αντίστασης στην αγωγή.¹⁰

Εργαστηριακή διερεύνηση

Ο όρος βιοχημική αντίσταση βασίζεται σε ευρήματα που προκύπτουν από τις λειτουργικές δοκιμασίες των αιμοπεταλίων. Οι διάφοροι τύποι λειτουργικών δοκιμασιών αξιολογούν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, εκτιμούν την έκφραση επιφανειακών υποδοχέων και μετρούν παράγοντες που απελευθερώνονται κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

Ο χρόνος ροής αποτελεί *in vivo* δοκιμασία, όπου μετρείται ο χρόνος διακοπής της ροής του αίματος μετά από τομή στο αντιβράχιο. Η μέθοδος ανιχνεύει ανωμαλίες των αγγείων και της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Χαρακτηρίζεται χαμηλή ευαισθησία και δυσκολία προτυποποίησης.⁵³ Σήμερα, έχει αντικατασταθεί από νεότερες τεχνικές και εφαρμόζεται σπανίως.

Η δοκιμασία θολοσιμετρικής συσσώρευσης (aggregometry) αποτελεί μέθοδο αναφοράς και εκτελείται είτε σε πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια, είτε σπανιότερα σε πλήρες αίμα. Η δοκιμασία έχει χρησιμοποιηθεί στις περισσότερες μελέτες αξιολόγησης της ανταπόκρισης στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.⁵⁴ Εκτιμά τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μετά από έκθεση σε φυσιολογικούς διεγέρτες, καταγράφοντας με τη μορφή καμπύλης τις αλλαγές στη μετάδοση του φωτός μέσω του εξεταζόμενου δείγματος. Ως αγωνιστές, για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στην ασπιρίνη, χρησιμοποιούνται το αραχιδονικό οξύ, το κολλαγόνο και η επινεφρίνη, ενώ για την κλοπιδογρέλη χρησιμοποιείται η ADP. Στα δείγματα όπου έχει ανασταλεί η αιμοπεταλιακή συσσώρευση, λόγω των φαρμάκων, παρατηρείται χαμηλή μετάδοση φωτός σε σχέση με εκείνα όπου έχει επιτευχθεί συσσώρευση αιμοπεταλίων. Δυστυχώς, οι συνθήκες τις δοκιμασίας δεν προσομοιάζουν των φυσιολογικών, ενώ διάφοροι προαναλυτικοί και αναλυτικοί παράγοντες, όπως η αιμοληψία, ο αριθμός των αιμοπεταλίων, η θερμοκρασία, η ταχύτητα ανάδευσης και ο χρόνος εξέτασης του δείγματος, μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της μέτρησης.⁵⁵

Το σύστημα Verify Now αποτελεί σύγχρονο, πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα που εκτιμά τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε απάντηση στη δράση κάποιου αγωνιστή, μέσω καταγραφής της διαπερατότητας του φωτός στο δείγμα. Σε αντίθεση με την κλασσική δοκιμασία συσσώρευσης, η μέθοδος είναι απλή, γρήγορη, με διαθέσιμες ειδικές φύσιγγες για την αξιολόγηση της απάντησης στην αγωγή. Η ανταπόκριση στην ασπιρίνη, δηλαδή ο βαθμός αναστολής της COX-1, εκφράζεται σε μονάδες ARU (aspirin reaction units). Τιμή μεγαλύτερη από 550 ARUs αντιστοιχεί σε μειωμένη αναστολή της αιμοπεταλιακής λειτουργίας από τη δράση της ασπιρίνης.⁵⁶ Ο βαθμός αναστολής του P2Y12 από την κλοπιδογρέλη εκφράζεται σε μονάδες PRU (P2Y12 reaction units). Αρχικώς, εκτιμάται η συσσώρευση των αιμοπεταλίων διεγείροντας τον ανεξάρτητο από την κλοπιδογρέλη υποδοχέα της θρομβίνης. Ακολούθως, εκτιμάται η συσσώρευση χρησιμοποιώντας την εξαρτώμενη από την κλοπιδογρέλη ADP. Η τιμή PRU προκύπτει από τις δύο μετρήσεις και ποσοστό αναστολής μικρότερο του 20% αντιστοιχεί σε χαμηλή ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη.⁵⁷

Η μέθοδος PFA-100 αποτελεί μία απλή δοκιμασία που βασίζεται στην πήξη του αίματος σε συνθήκες υψηλής ροής, χρησιμοποιώντας αγωνιστές, όπως η επινεφρίνη και η ADP. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως χρόνος (closure time, CT) που απαιτείται για την εξάλειψη της ροής σε τεχνητό σύστημα αρτηριακής ροής, λόγω σχηματισμού αιμοπεταλιακού θρόμβου σε οπή μεμβράνης επικαλυμμένης με κολλαγόνο/επινεφρίνη (C/EPI) ή κολλαγόνο/ADP (C/ADP).⁵⁴ Οι φυσιολογικές τιμές CT έχουν υψηλή αρνητική προγνωστική αξία. Στις περισσότερες μελέτες, τιμές C/EPI-CT<193sec και C/ADP-CT<121 sec, ορίζουν την αντίσταση στην ασπιρίνη.⁵⁸ Η δοκιμασία έχει αυξημένο κόστος και επηρεάζεται από παράγοντες, όπως ο χαμηλός αιματοκρίτης, ο VWF, ο αριθμός αιμοπεταλίων και από καταστάσεις αυξημένης αιμοστατικής δραστηριότητας, όπως περιεγχειρητικά.⁵⁴

Ο αναλυτής Multiplate εκτιμά τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων με συσσωματομετρία σύνθετης αντίστασης. Η μέθοδος στηρίζεται στη μέτρηση της αλλαγής της αντίστασης μεταξύ δύο ηλεκτροδίων καθώς τα αιμοπετάλια προσκολλώνται και συσσωρεύονται μετά τη δράση κατάλληλων διεγερτών. Η μέθοδος είναι απλή, γρήγορη και απαιτεί μικρή ποσότητα πλήρους αίματος. Δυστυχώς, έχει αυξημένο κόστος και αποτελεί νέα μέθοδο που εφαρμόζεται πιλοτικά σε λίγα εργαστήρια.⁵⁹

Ο αναλυτής Cone Plate(let) αποτελεί σύγχρονο σύστημα μέτρησης της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων σε πραγματικό χρόνο με τη χρήση πλήρους αίματος και σε συνθήκες υψηλής ροής που προσομοιάζουν αυτών σε περίπτωση αγγειακής βλάβης. Εκτιμάται η προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε πλάκα πολυστυρενίου καλυπτόμενη από περιστρεφόμενο κώδωνα σε υψηλή ταχύτητα ($1800s^{-1}$). Ακολουθεί χρώση και ανάλυση της εικόνας συσσώρευσης και το αποτέλεσμα εκφράζεται είτε σαν ποσοστό κάλυψης επιφάνειας, είτε σα μέσο μέγεθος συσσώρευσης. Η μέθοδος απαιτεί μικρή ποσότητα ολικού αίματος και δίνει ταχεία αυτοματοποιημένη απάντηση. Ωστόσο, η εμπειρία είναι περιορισμένη για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και το αποτέλεσμα επηρεάζεται από τον αιματοκρίτη, τον αριθμό των αιμοπεταλίων, το ινωδογόνο, το VWF και την GPIIb/IIIa.⁵⁹

Τα επίπεδα της φωσφορυλιωμένης VASP είναι ανάλογα του βαθμού αναστολής των υποδοχέων P2Y₁₂ και μπορεί να μετρηθούν με κυτταρομετρία ροής.⁵⁴ Η μέθοδος είναι ειδική της δράσης της κλοπιδογρέλης στον υποδοχέα P2Y₁₂. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν δείκτης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων στο ADP και κυμαίνονται από 0%-100%, όπου τα χαμηλότερα ποσοστά δεικνύουν υψηλότερο βαθμό αναστολής του P2Y₁₂. Τα αποτελέσματα της μεθόδου παρουσιάζουν καλή συσχέτιση με αυτά της θολοσιμετρικής συσσώρευσης.⁶⁰ Το όριο του 50% φαίνεται να έχει υψηλή προγνωστική αξία για την εκδήλωση ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με αγγειοπλαστική.⁶¹ Η κυτταρομετρία ροής αποτελεί δοκιμασία υψηλού κόστους και πραγματοποιείται από ειδικευμένο προσωπικό.

Η εργαστηριακή αντίσταση στην ασπιρίνη μπορεί να εκτιμηθεί με τη μέτρηση παραγόντων που απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, όπως η TXA₂ στον ορό και η 11-δέυδρο-θρομβοξάνη B₂ στα ούρα.⁵³ Η TXA₂ του ορού αποτελεί άμεσο δείκτη της φαρμακολογικής δράσης της ασπιρίνης. Συσχετίζεται με τη μέθοδο συσσώρευσης ολικού αίματος με διεγέρτη το αραχιδονικό οξύ και το PFA-100. Οι ασθενείς με ανεπαρκή απόκριση στην ασπιρίνη σε τρεις ή περισσότερες λειτουργικές δοκιμασίες είχαν υψηλότερα επίπεδα TXA₂ ($p=0,001$).⁶² Σε πρόσφατη μελέτη οι ασθενείς με ευαισθησία στην ασπιρίνη είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα 11 δέυδρο-θρομβοξάνης B₂ σε σχέση με τους ανθεκτικούς ασθενείς.²⁶ Ωστόσο, η θρομβοξάνη δεν είναι ειδικό παράγωγο των αιμοπεταλίων, αφού μπορεί να

προέρχεται από μονοκύτταρα, μακροφάγα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, τα επίπεδα της 11-δέυδρο-θρομβοξάνης B2 επηρεάζονται από τη νεφρική λειτουργία.¹¹

Ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων (mean platelet volume, MPV) μετρείται από όλους τους σύγχρονους αιματολογικούς αναλυτές και αποτελεί δείκτη της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Το μεγάλο μέγεθος αιμοπεταλίων και συνεπώς η αύξηση του MPV έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα αγγειακών επεισοδίων. Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του MPV ως προγνωστικού παράγοντα αντίστασης στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι αντικρουόμενα. Σε μία μικρή μελέτη φάνηκε ότι η ασπιρίνη δεν επηρεάζει σημαντικά το MPV.⁶³ Αντιθέτως, σε μία μελέτη εκτίμησης της απόκρισης στην ασπιρίνη και στην κλοπιδογρέλη, αποδείχθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τιμών MPV και της δοκιμασίας Verify Now.⁶⁴ Το οίδημα των αιμοπεταλίων στα σωληνάρια EDTA (Ethylene Diamine Tetraacetic Acid), λόγω καθυστερημένης ανάλυσης του δείγματος μετά την αιμοληψία, επηρεάζει την αξιοπιστία του δείκτη και συνεπώς περιορίζει τη χρήση του στην κλινική πράξη.⁶³

Δυστυχώς, κατά την εργαστηριακή διερεύνηση της αντίστασης, συχνά δε λαμβάνεται υπόψη η συμμόρφωση των ασθενών και η αναπαραγωγιμότητα (reproducibility) των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, η δόση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και των χρησιμοποιούμενων αγωνιστών διαφέρει, ενώ δεν υπάρχει συμφωνία ως προς τα φυσιολογικά και παθολογικά όρια. Η απουσία συσχέτισης των αποτελεσμάτων των διαθέσιμων δοκιμασιών φαίνεται να αποτελεί επί του παρόντος το μεγαλύτερο πρόβλημα.⁵⁴ Οι Paniccia και συν.⁶⁵ διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δοκιμασιών θολοσιμετρικής συσσώρευσης, VASP, και Verify Now, ενώ η PFA-100 δεν παρουσίαζε καμία συσχέτιση με καμία από τις υπόλοιπες μεθόδους. Οι Lordkipanidzi και συν.,⁶⁶ χρησιμοποιώντας διαφορετικές δοκιμασίες αξιολόγησης της απάντησης στην ασπιρίνη, διαπίστωσαν ότι το χαμηλότερο ποσοστό αντίστασης (6,7%) παρατηρήθηκε με τη μέθοδο Verify Now και το υψηλότερο (59,5%) με τη μέθοδο PFA-100. Ομοίως, πτωχή συσχέτιση μεταξύ των δοκιμασιών θολοσιμετρικής συσσώρευσης, PFA-100 και Verify Now παρατηρήθηκε κατά την εξέταση της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη.⁶⁷

Κλινική σημασία της αντίστασης

Οι μελέτες που αφορούν στην κλινική σημασία της αντίστασης στην ασπιρίνη είναι λίγες και συνήθως αναδρομικές, συχνά στερούνται στατιστικής ισχύος, ενώ ο ορισμός της αντίστασης δεν είναι ξεκάθαρος και διαφέρει από μελέτη σε μελέτη. Το 40% των ασθενών με αντίσταση στην ασπιρίνη επιπλέκονται με εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατο από αγγειακό επεισόδιο.⁶⁸ Σε μελέτη 100 ασθενών με αγγειοπλαστική, βρέθηκε ότι το 87% αυτών με αποτυχία στην αναστολή των αιμοπεταλίων, υπέστησαν επαναθρόμβωση σε 18 μήνες.⁶⁹ Στη μελέτη HOPE⁷⁰ (Heart Outcomes Prevention Evaluation), που περιλάμβανε 976 ασθενείς που ελάμβαναν ασπιρίνη, ο κίνδυνος εμφράγματος, εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιαγγειακού θανάτου αύξανε με τα επίπεδα της 11-δέυδρο-θρομβοξάνης B2 στα ούρα στη διάρκεια της πενταετούς παρακολούθησης. Αντιθέτως, σε πολυκεντρική προοπτική μελέτη 289 ασθενών με αορτοστεφανιαία παράκαμψη, δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων διαφορετικής ανταπόκρισης στην ασπιρίνη, όπως αυτή αξιολογήθηκε με το χρόνο ροής στη διάρκεια της διετούς παρακολούθησης.⁷¹

Οι ασθενείς με πτωχή ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη επιπλέκονται συχνότερα με καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με αυτούς που ανταποκρίνονται.⁷² Οι Matetzky και συν.³⁷ μελέτησαν 60 ασθενείς με έμφραγμα του

μυοκαρδίου, τους οποίους διέκριναν σε τέσσερις ομάδες αυξανόμενης ανταπόκρισης στην κλοπιδογρέλη. Το 40% των ασθενών στην πρώτη και το 7% στην δεύτερη ομάδα παρουσίασαν καρδιαγγειακά επεισόδια στη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανάλογες επιπλοκές στην τρίτη και τέταρτη ομάδα με τη μεγαλύτερη ανταπόκριση. Στη μελέτη CREST⁷³ (Clopidogrel effect on platelet REactivity in patients with Stent Thrombosis), εκτιμήθηκε ο βαθμός ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων με δοκιμασία συσσώρευσης, με εκτίμηση της έκφρασης των υποδοχέων GPIIb/IIIa και με VASP, σε ασθενείς με ή χωρίς θρόμβωση της ενδοπρόθεσης. Αυξημένα επίπεδα αιμοπεταλιακής δραστηριότητας παρατηρήθηκαν στις περιπτώσεις θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης, δείχνοντας ότι η θρόμβωση σχετίζεται με ανεπαρκή αναστολή του υποδοχέα P2Y₁₂ από την κλοπιδογρέλη στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων.⁷³ Σύμφωνα με τους Bliden και συν.,⁷⁴ οι ασθενείς με υψηλή αιμοπεταλιακή δραστηριότητα που υποβλήθηκαν σε μη επείγουσα αγγειοπλαστική είχαν μεγάλο κίνδυνο μετέπειτα καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές

Ο κίνδυνος υποτροπής των θρομβωτικών επεισοδίων στους ασθενείς με αντίσταση ή μειωμένη απόκριση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή καθίστα την εφαρμογή εναλλακτικών προσεγγίσεων αναγκαία. Η τροποποίηση της αγωγής με βάση τα εργαστηριακά δεδομένα είναι αμφίβολη και απαιτεί περεταίρω διερεύνηση. Η αύξηση της δόσης του αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου, ο συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακών και η χρήση νεότερων παραγόντων αποτελούν πιθανές επιλογές. Πρακτικοί τρόποι αντιμετώπισης του φαινομένου είναι η βελτίωση της συμμόρφωσης του ασθενούς, η επιλογή σκευάσματος υψηλότερης βιοδιαθεσιμότητας, η αντιμετώπιση υποκείμενων φλεγμονωδών νοσημάτων, όπως η ενδοκαρδίτιδα και η αρτηρίτιδα και ο περιορισμός της φαρμακολογικής αλληλεπίδρασης.

Ενίσχυση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Οι Anderson και συν.⁷⁵ διαπίστωσαν ότι το 10% των ασθενών με αντίσταση στην ασπιρίνη στην αρχική φάση της θεραπείας ανταποκρίθηκαν στη διάρκεια των 4 μηνών παρακολούθησης χωρίς αλλαγή στη δόση του φαρμάκου. Βελτιωμένη ανταπόκριση με το χρόνο έχει δημοσιευθεί σε ασθενείς με αντίσταση στην κλοπιδογρέλη.^{39, 38} Σημειώνεται ότι το 50% των ασθενών με αντίσταση στην ασπιρίνη παρουσιάζουν αντίσταση και στην κλοπιδογρέλη.³¹ Σε σχετικές μελέτες, οι ασθενείς με αντίσταση και στα δύο φάρμακα ήταν συνήθως γυναίκες (p=0,002) με αυξημένη μάζα σώματος (p=0,003).¹⁶

Αν και σε μερικούς ασθενείς δόση ασπιρίνης 80 mg δεν επαρκεί, είναι αμφίβολο αν η αύξηση της δόσης αυξάνει την ανταπόκριση.^{14, 17} Αποτελεσματικός κρίνεται ο συνδυασμός της ασπιρίνης με συνεργικό αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα, όπως η διπυριδαμόλη. Στη μελέτη AGATE⁷⁶ (AGgrenox versus Aspirin Therapy Evaluation), όπου συγκρίθηκε ο συνδυασμός ασπιρίνης-διπυριδαμόλης (Aggrenox) με την ασπιρίνη, παρατηρήθηκε σημαντική παράταση του CT (p=0,04), μείωση στην έκφραση του μορίου προσκόλλησης PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1) (p=0,01), της GPIIb (p=0,02) και της δραστηριότητας της GPIIb/IIIa στην ομάδα της συνδυαστικής αγωγής.

Η βελτίωση της ανταπόκρισης στην κλοπιδογρέλη μπορεί να επιτευχθεί με την αύξηση της δόσης ή τη συγχορήγηση συνεργικών φαρμάκων. Δόση φόρτισης 600 mg είναι αποτελεσματικότερη των 300 mg στη μείωση της αιμοπεταλιακής δραστηριότητας.⁷⁷ Ωστόσο, δόση φόρτισης μεγαλύτερη των 600 mg δε φαίνεται να

αυξάνει την αναστολή των αιμοπεταλίων, πιθανώς λόγω της πεπερασμένης ικανότητας απορρόφησης του φαρμάκου.¹⁶ Στη μελέτη OPTIMUS⁷⁸ (Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes MellitUS), δόση συντήρησης 150 mg κλοπιδογρέλης ήταν αποτελεσματικότερη σε σχέση με τη συμβατική δόση των 75 mg. Ομοίως, στη μελέτη GRAVITAS⁷⁹ (The Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay-Impact on Thrombosis And Safety), η συχνότητα αυξημένης αιμοπεταλιακής δραστηριότητας ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα που έλαβε συντήρηση 150 mg σε σύγκριση με την ομάδα της συμβατικής δόσης των 75 mg (40% vs 62%, $p < 0,001$). Δυστυχώς, σημαντικός αριθμός αιμορραγικών επιπλοκών παρατηρείται στους ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις κλοπιδογρέλης.⁸⁰

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 μπορούν να αυξήσουν το μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης και την παραγωγή δραστικών μεταβολιτών. Ο παράγοντας rifambin αποτελεί επαγωγέα του P4503A4 και η συγχορήγησή του με την κλοπιδογρέλη έχει διαπιστωθεί ότι μεταβάλλει την ανταπόκριση των ανθεκτικών στη μονοθεραπεία ασθενών ($p = 0,001$).⁸¹ Ο συνδυασμός θα μπορούσε να αποτελεί εναλλακτική επιλογή, ειδικά σε ασθενείς που δεν ανέχονται τις υψηλές δόσεις της κλοπιδογρέλης.

Έλεγχος της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης

Διάφορα ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα μπορούν να μειώσουν ή να αναστείλουν την ανταπόκριση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα ΜΣΑΦ, που πιθανώς μειώνουν την ανταπόκριση στην ασπιρίνη, ενώ η υψηλότερη συχνότητα προβληματικής ανταπόκρισης στην κλοπιδογρέλη παρατηρείται μεταξύ αυτών που λαμβάνουν αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και της αντλίας πρωτονίων.³⁹ Η διακοπή ή αντικατάσταση αυτών των φαρμάκων θα μπορούσε να βελτιώσει το αποτέλεσμα της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώνονται σε όλες τις μελέτες και σε κάποιες εξ'αυτών, η *in vitro* επώαση των αιμοπεταλίων με τα ανωτέρω δε φάνηκε να επηρεάζει τη συσσώρευσή τους.⁸² Επιπλέον, η αύξηση της δόσης της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν είναι πάντα αποτελεσματική σε αυτή την κατηγορία ασθενών.⁵⁷

Νεότεροι παράγοντες

Η πρασουγρέλη (prasugrel) αποτελεί νεότερο παράγωγο των θειενοπυριδινών και χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ισχύ δράσης σε σχέση με την κλοπιδογρέλη, λόγω του μεγαλύτερου ποσοστού μετατροπής σε ενεργούς μεταβολίτες. Αυτό οφείλεται στην ανθεκτικότητα του φαρμάκου έναντι της ανασταλτικής δράσης των εστερασών του πλάσματος και στη μεσολάβηση μονήρους οξειδωτικού σταδίου για την παραγωγή δραστικών μεταβολιτών.^{83, 84} Στις διάφορες μελέτες δόση φόρτισης 60 mg και συντήρησης 10 mg προκαλούν σταθερότερη αναστολή των αιμοπεταλίων σε σχέση με τις αντίστοιχες συμβατικές δόσεις των 300 mg και 75 mg κλοπιδογρέλης. Το αποτέλεσμα αυτό έχει συσχετιστεί με σημαντική μείωση των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και των θρομβώσεων των αγγειακών ενδοπροθέσεων, αλλά και με μεγαλύτερη συχνότητα αιμορραγικών επιπλοκών.⁸⁵ Σε μελέτη 248 εθελοντών με ή χωρίς τη μετάλλαξη CYP2C19, η δραστηριότητα των αιμοπεταλίων δε διέφερε ($p = 0,83$), όπως εκτιμήθηκε με δοκιμασία θολοσιμετρικής συσσώρευσης 6 ώρες μετά τη χορήγηση 60 mg πρασουγρέλης.⁸⁶

Το ticagrelor (AZD-6140) αποτελεί το χορηγούμενο αναστρέψιμο ανταγωνιστή του υποδοχέα P2Y12 με $t_{1/2}$ 7-8 ώρες που δεν ανήκει στις θειενοπυριδίνες. Σε αντίθεση με την κλοπιδογρέλη και την πρασουγρέλη, πρόκειται για άμεσα ενεργό παράγοντα, όποτε δε παρατηρείται αντίσταση σχετιζόμενη με τη

διαδικασία παραγωγής ενεργών μεταβολιτών.⁸⁷ Στη μελέτη PLATO⁸⁸ (Platelet Inhibition and Platelet Outcome), οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που έλαβε ticagrelor (n=9.333) με δόση φόρτισης 180 mg και συντήρησης 90 mg δις ημερησίως και στην ομάδα που έλαβε κλοπιδογρέλη (n=9.291) με δόση φόρτισης 300 mg και δόση συντήρησης 75 mg ημερησίως. Στη διάρκεια της δωδεκάμηνης παρακολούθησης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των θανάτων από αγγειακά αίτια, έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στην ομάδα του ticagrelor.⁸⁸ Σε πρόσφατη συγκριτική φαρμακοδυναμική μελέτη, το ticagrelor προκάλεσε υψηλότερο βαθμό αναστολής των αιμοπεταλίων σε σχέση με την πρασουγρέλη, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και υψηλή δραστηριότητα αιμοπεταλίων ευρισκόμενοι σε αγωγή με κλοπιδογρέλη 24 ώρες μετά από αγγειοπλαστική στεφανιαίων.⁸⁹ Επιπλέον, οι γενετικοί πολυμορφισμοί του CYP2C19 δε φαίνεται να επηρεάζουν την αιμοπεταλιακή δραστηριότητα στους ασθενείς που λαμβάνουν ticagrelor, σε αντίθεση με την ομάδα της κλοπιδογρέλης (p≤0,01).⁹⁰

Το cangrelor (AR-C69931MX) είναι ενδοφλέβιος, άμεσα δρών και αναστρέψιμος ανταγωνιστής του P2Y₁₂. Χαρακτηρίζεται από ταχεία έναρξη δράσης και επιτυγχάνει υψηλότερο βαθμό αναστολής των αιμοπεταλίων σε σχέση με την κλοπιδογρέλη.⁹¹

Η χορήγηση αναστολέων της GPIIb/IIIa, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και αγγειοπλαστική για μακροχρόνια δευτερογενή προφύλαξη, συνδυάστηκε με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.⁹² Πιθανώς, η πρόσδεση του ανταγωνιστή στον υποδοχέα προκαλεί δομικές αλλαγές του μορίου με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ή/και την έκθεση νέων επιτόπων στην επιφάνειά τους που προκαλούν το σχηματισμό αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων και τελικώς θρομβοπενία.^{85,93}

Η κατανόηση του μηχανισμού ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων έχει ανοίξει νέους ορίζοντες στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και διάφοροι ανασταλτές υποδοχέων έχουν δοκιμαστεί, όπως αναστολείς της θρομβίνης, της TXA₂ και της φωσφοδιεστεράσης. Ο παράγων SCH530348 είναι εκλεκτικός αναστολέας του υποδοχέα της θρομβίνης PAR-1 (protease activated receptor-1), ο οποίος αποτελεί νέο στόχο της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Στις διάφορες μελέτες φαίνεται ότι πρόκειται για ασφαλή παράγοντα ακόμη και σε συνδυασμό με την ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη.⁹⁴ Οι αναστολείς του υποδοχέα της TXA₂ αναστέλλουν τη δράση της TXA₂ επί των αιμοπεταλίων καθώς και την πρόσδεση άλλων μορίων στον υποδοχέα, όπως τα ενδοϋπεροξειδία, τα προστανοειδή και οι ισοπροστάνες. Επιπλέον, συντηρούν την ευεργετική παραγωγή της προστακυκλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αναστέλλοντας έτσι την αιμοπεταλιακή συσσώρευση και επάγοντας την αγγειοδιαστολή.⁹⁵ Ο αριθμός, ωστόσο, των κλινικών δεδομένων είναι περιορισμένος, λόγω των ανησυχιών για την ασφάλεια των παραγόντων.⁹⁶ Τέλος, η cilostazol αποτελεί αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης III, χαρακτηρίζεται από αντιαιμοπεταλιακή δράση και μειώνει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών και την υπερπλασία μετά την ενδοθηλιακή βλάβη. Σε μικρές σειρές ασθενών το φάρμακο σχετίστηκε με ικανοποιητικό βαθμό ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.⁶⁸

Συμπέρασμα

Η ευρεία χρήση χαμηλών δόσεων ασπιρίνης μείωσε σημαντικά τα αγγειακά επεισόδια. Ωστόσο, σημαντικός αριθμός ασθενών υψηλού κινδύνου φαίνεται ότι δεν ωφελούνται από τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη ή και τη διπλή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Με τη χρήση διαφορετικών λειτουργικών δοκιμασιών, η επίπτωση της

αντίστασης στην ασπιρίνη υπολογίζεται μεταξύ 5%-57% και στην κλοπιδογρέλη 4%-44%.

Κατά τη διερεύνηση της αντίστασης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η ύπαρξη οδών αιμοπεταλιακής ενεργοποίησης, οι οποίοι είναι ανεξάρτητοι των στόχων των διαθέσιμων φαρμακευτικών παραγόντων και οι περιπτώσεις λανθασμένης κλινικής διάγνωσης των αγγειακών συμβαμάτων. Εξίσου σημαντικοί παράγοντες είναι η λήψη δισκίων περιορισμένης βιοδιαθεσιμότητας, η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων και η συνυπάρχουσα παθολογία. Ιδιοσυστασιακοί παράγοντες, όπως η ηλικία και το βάρος, καθώς και οι πολυμορφισμοί στα γονίδια υποδοχέων ή ενζύμων που συμμετέχουν στις μεταβολικές οδούς δράσης των αντιαιμοπεταλιακών, μπορούν να επηρεάσουν την ανταπόκριση.

Η βελτίωση της συμμόρφωσης του ασθενούς, η αντιμετώπιση υποκείμενων νοσημάτων, η αποφυγή συγχορήγησης φαρμάκων που επηρεάζουν την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η αντικατάσταση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ή η προσθήκη δεύτερου παράγοντα με διαφορετικό μηχανισμό δράσης αποτελούν θεραπευτικές προσεγγίσεις πρώτης γραμμής. Σε αντίθεση με την κλοπιδογρέλη, δεν υπάρχουν πειστικές ενδείξεις ότι η αύξηση της ημερήσιας δόσης ασπιρίνης βελτιώνει το κλινικό αποτέλεσμα. Η πρασουγρέλη και το ticagrelor είναι αποτελεσματικοί και ασφαλείς αναστολείς του υποδοχέα της ADP. Στους νεότερους παράγοντες ανήκουν οι αναστολείς της GPIIb/IIIa, του υποδοχέα της θρομβίνης και της θρομβοξάνης, με αμφίβολο ωστόσο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Τα τελευταία χρόνια διατίθεται ένας μεγάλος αριθμός δοκιμασιών που ελέγχουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Παρά το γεγονός ότι τα πρόσφατα δεδομένα δείχνουν συσχέτιση μεταξύ των λειτουργικών δοκιμασιών και των κλινικών αποτελεσμάτων, οι δοκιμασίες αυτές δεν χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για το έλεγχο του βαθμού ανταπόκρισης στα αντιαιμοπεταλιακά. Απαιτείται προτυποποίηση των διαθέσιμων τεχνικών και μεγάλες μελέτες, με συμφωνία ως προς το μεθοδολογικό σχεδιασμό και τα κριτήρια ορισμού της αντίστασης, για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων που να αφορούν τη χορήγηση εξατομικευμένης αγωγής σύμφωνα με τα εργαστηριακά δεδομένα.

Βιβλιογραφία

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. (2002). "Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients". *BMJ*, 324(7329) : 71-86.
2. Berger J.S., Brown D.L. and Becker R.C. (2008). "Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a metaanalysis". *Am J Med*, 121(1) : 43-49.
3. Gasparyan A.Y., Watson T. and Lip G.Y. (2008). "The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance". *J Am Coll Cardiol*, 51(19) : 1829-1843.
4. Goodman S.G., Menon V., Cannon C.P., Steg G., Ohman E.M. and Harrington R.A. (2008). "Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". *Chest*, 133(6 Suppl) : 708S-775S.
5. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hayes K.M. and Tantry U. (2004). "Platelet activation in myocardial ischemic syndromes". *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2(4) : 535-545.
6. Jackson S.P., Nesbitt W.S. and Kulkarni S. (2003). "Signaling events underlying thrombus formation". *J Thromb Haemost*, 1(7) : 1602- 1612.

7. Storey R.F. (2001). "The P2Y₁₂ receptor as a therapeutic target in cardiovascular disease". *Platelets*, 12 : 197-209.
8. Michelson A.D. (2013). "Platelets", 3rd ed, USA, Elsevier/Academic Press, 1398, ISBN: 978-0-12-387837-3.
9. Patrono C., Collier B., FitzGerald G.A., Hirsh J. and Roth G. (2004). "Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy". *Chest*, 126 (3 Suppl) : 234S-264S.
10. Papathanasiou A., Goudevenos J. and Tselepis A. (2007). "Resistance to aspirin and clopidogrel: possible mechanisms, laboratory investigation, and clinical significance". *Hellenic J Cardiol*, 48: 352-363.
11. Beigel R., Matetzky S., Fefer P., Dvir D and Hod H. (2007). "Aspirin – Issues in Daily Practice: An Update". *IMAJ*, 9(4) : 221–226.
12. Lordkipanidze M., Pharand C., Palisaitis D.A. and Diodati J.G. (2006). "Aspirin resistance: truth or dare". *Pharmacol Ther*, 112(3) : 733-743.
13. Undas A., Brummel-Ziedins K.E. and Mann K.G. (2007). "Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions". *Blood*, 109(6) : 2284-2292.
14. Lee P.Y., Chen W.H., Ng W, Cheng X., Kwok J.Y., Tse H.F. and Lau C.P. (2005). "Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease". *Am J Med*, 118(7) : 723–727.
15. Bhatt D.L. and Topol E.J. (2003). "Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy". *Nat Rev Drug Discov*, 2(1) : 15-28.
16. Ferguson A.D., Dokainish H. and Lakkis N. (2008). "Aspirin and clopidogrel response variability". *Texas Heart Institute Journal*, 35(3) : 313-320.
17. Wang J.C., Aucoin-Barry D., Manuelian D., Monbouquette R., Reisman M., Gray W., Block P.C., Block E.H., Ladenheim M. and Simon D. (2003). "Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA". *Am J Cardiol*, 92(12) : 1492-1494.
18. Refaee M.A., Mousa S.M., Khater M.S. and El Banouby M.H. (2012). "Obesity: Is it a major risk for developing aspirin resistance in older adults?". *JAGS*, 60(1) : 180-181.
19. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E., Ramírez C., Sabaté M. Jimenez-Quevedo P., Hernández R., Moreno R., Escaned J., Alfonso F., Bañuuelos C., Costa M.A., Bass T.A. and Macaya C. (2006). "Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention". *Am J Cardiol*, 97(1) : 38-43.
20. Akoglu H., Agbaht K., Piskinpasa S., Falay M.Y., Dede F., Ozet G. and Odabas A.R. (2012). "High frequency of aspirin resistance in patients with nephrotic syndrome". *Nephrol Dial Transplant*, 27(4) :1460-1466.
21. Macchi L., Christiaens L., Brabant S., Sorel N., Allal J., Mauco G. and Brizard A. (2002). "Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate". *Thromb Res*, 107(1-2) : 45-49.
22. Hung J., Lam J.Y., Lacoste L. and Letchacovski G. (1995). "Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin". *Circulation*, 92(9) : 2432-2436.

23. Szczeklik A., Musial J., Undas A., Swadzba J., Gora P.F., Piwowarska W. and Duplaga M. (1996). "Inhibition of thrombin generation by aspirin is blunted in hypercholesterolemia". *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 16(8) : 948-954
24. Mason P.J., Jacobs A.K. and Freedman J.E. (2005). "Aspirin resistance and atherothrombotic disease". *J Am Coll Cardiol*, 46(6) : 986-993.
25. Cambria-Kiely J.A. and Gandhi P.J. (2002). "Aspirin resistance and genetic polymorphisms". *J Thromb Thrombolysis*, 14(1) : 51-58.
26. Stellbaum C., Ayral Y., Morguet A., Schultheiss H.P. and Rauch U. (2012). "Doubling the clopidogrel dose in patients with reduced responsiveness to the standard dose is associated with a limited effectiveness as evaluated by impedance aggregometry". *Cardiovasc Revasc Med*, 13(3) : 159-166.
27. Clarke T.A. and Waskell L.A. (2003). "The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin". *Drug Metab Dispos*, 31(1): 53-59.
28. Ding Z., Kim S., Dorsam R.T., Jin J. and Kunapuli S.P. (2003). "Inactivation of the human P2Y12 receptor by thiol reagents requires interaction with both extracellular cysteine residues, Cys17 and Cys270". *Blood*, 101(10): 3908-3914.
29. Storey R.F., Judge H.M., Wilcox R.G. and Heptinstall S. (2002). "Inhibition of ADP-induced P-selectin expression and platelet-leukocyte conjugate formation by clopidogrel and the P2Y12 receptor antagonist AR-C69931MX but not aspirin". *Thromb Haemost*, 88(3) : 488-494.
30. Gurbel P.A. and Tantry U.S. (2006). "Aspirin and clopidogrel resistance: Consideration and management". *J Interv Cardiol*, 19(5) : 439-448.
31. Lev E.I., Patel R.T., Maresh K.J., Guthikonda S., Granada J., DeLao T., Bray P.F., and Kleiman N.S. (2006). "Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance". *J Am Coll Cardiol*, 47(1) : 27-33.
32. Cuisset T., Quilici J., Grosdidier C., Fourcade L., Gaborit B., Pankert M., Molines L., Morange P.E., Bonnet J.L. and Alessi M.C. (2011). "Comparison of platelet reactivity and clopidogrel response in patients <75 years versus >75 years undergoing percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome". *Am J Cardiol*, 108(10) : 1411-1416.
33. Cuisset T., Frere C., Quilici J., Morange P.E., Camoin L., Bali L., Lambert M., Juhan-Vague I. Alessi M.C. and Bonnet J.L. (2009). "Relationship between aspirin and clopidogrel responses in acute coronary syndrome and clinical predictors of non response". *Thromb Res*, 123(4) : 597- 603.
34. Gaglia M.A., Torguson R., Pakala R., Xue Z., Sardi G., Mahmoudi M., Suddath W.O., Kent K.M., Satler L.F., Pichard A.D. and Waksman R. (2011). "Relation of body mass index to on-treatment (clopidogrel+aspirin) platelet reactivity". *Am J Cardiol*, 108(6): 766-771.
35. Lepantalo A., Virtanen K.S., Heikkila J., Wartiovaara U. and Lassila R. (2004). "Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions". *Eur Heart J*, 25(6) : 476-483.
36. Angiolillo D.J., Bernardo E., Sabaté M., Jimenez-Quevedo P., Costa M.A., Palazuelos J., Hernández-Antolin R., Moreno R., Escaned J., Alfonso F., Bañuelos C., Guzman L.A., Bass T.A., Macaya C. and Fernandez-Ortiz A. (2007). "Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease". *J Am Coll Cardiol*, 50(16) : 1541-1547.

37. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V., Shechter M., Bienart R., Goldenberg I., Novikov I., Pres H., Savion N, Varon D and Hod H. (2004). "Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction". *Circulation*, 109(25) : 3171-3175.
38. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E., Ramírez C., Barrera-Ramirez C., Sabaté M., Hernández R., Moreno R., Escaned J., Alfonso F., Bañuelos C., Costa M.A., Bass T.A. and Macaya C. (2005). "Identification of low responders to a 300 mg clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stenting". *Thromb Res*, 115(1-2) : 101-108.
39. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L. and O'Connor C.M. (2003). "Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity". *Circulation*, 107(23) : 2908–2913.
40. Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B., Neer C.J., Horowitz K., Hopp A.S., Tait A.R., Carville D.G.M., Guyer K.E. and Bates E.R. (2003). "Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction". *Circulation*, 107(1) : 32-37.
41. Saw J., Steinhubl S.R., Berger P.B., Kereiakes D.J., Serebruany V.L., Brennan D. and Topol E.J. (2003). "Lack of adverse clopidogrel- atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial". *Circulation*, 108(8) : 921-924.
42. Siller-Matula J.M., Lang I., Christ G. and Jilma B. (2008). "Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel". *J Am Coll Cardiol*, 52(19) : 1557–1563.
43. Olesen J.B., Gislason G.H. and Charlot M.G. (2011). "Calcium-channel blockers do not alter the clinical efficacy of clopidogrel after myocardial infarction: a Nationwide Cohort Study". *J Am Coll Cardiol*, 57(4) : 409–417.
44. Horn J. (2004). "Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors: focus on rabeprazole". *Aliment Pharmacol Ther*, 20 (6 Suppl) : 11–19.
45. Gilard M., Arnaud B., Le Gal G., Abgrall J.F. and Bosch J. (2006). "Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin". *J Thromb Haemost*, 4(11) : 2508–2509.
46. Gilard M., Arnaud B., Cornily J.C., Le Gal G., Lacut K., Le Calvez G., Jacques Mansourati J., Mottier D., Abgrall J.F. and Bosch J. (2008). "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*, 51(3) : 256–260.
47. Bhatt D.L., Cryer B.L. and Contant C.F. (2010). "Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease, COGENT Investigators". *N Engl J Med*, 363(20) : 1909–1917.
48. Kwok C.S. and Loke Y.K. (2010). "Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving Clopidogrel". *Aliment Pharmacol Ther*, 31(8) : 810–823.
49. Dick R.J., Dear A.E., Keith A. and Byron K.A. (2011). "Clopidogrel resistance: Case reports of CYP2C19 gene variants in suspected coronary stent thrombosis". *Heart, Lung and Circulation*, 20 (10) : 657–658.
50. Lee J.M., Park S., Shin D.J., Choi D., Shim C.Y., Ko Y.G., Kim J.S., Shin E.S., Chang C.W., Lee J.E. and Jang Y. (2009). "Relation of genetic polymorphisms in

- the cytochrome P450 gene with clopidogrel resistance after drug-eluting stent implantation in Koreans”. *Am J Cardiol*, 104(1) : 46–51
51. Bonello L., Bonello-Palot N., Armero S., Bonello C., Ait Mokhtar O., Arques S., Dignat-George F., Camoin-Jau L. and Paganelli F. (2010). “Impact of P2Y12-ADP receptor polymorphism on the efficacy of clopidogrel dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in coronary artery disease patients”. *Thromb Res*; 125(4) : 167–170.
52. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Méneveau N., Steg P.G., Ferrières J., Danchin N. and Becquemont L. (2009). “Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events”. *N Engl J Med*, 360(4) : 363–375.
53. Michelson A.D. (2004). “Platelet function testing in cardiovascular diseases”. *Circulation*, 110(19) : 489-493.
54. Gasparyan A.Y..(2010). “Aspirin and clopidogrel resistance: methodological challenges and opportunities”. *Vascular Health and Risk Management*, 6(8) : 109–112.
55. Michelson A.D., Frelinger A.L. 3rd and Furman M.I. (2006). “Current options in platelet function testing”. *Am J Cardiol*, 98(10A) : 4N–10N.
56. Samara W.M., Bliden K.P., Tantry U.S. and Gurbel P.A. (2005). “The difference between clopidogrel responsiveness and posttreatment platelet reactivity”. *Thromb Res*, 115(1–2) : 89–94.
57. Sharma R.K., Reddy H.K., Singh V.N., Sharma R., Voelker D.J. and Bhatt G. (2009). “Aspirin and clopidogrel hyporesponsiveness and nonresponsiveness in patients with coronary artery stenting”. *Vascular Health and Risk Management*, 5(11) : 965–972.
58. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Poggio E.D., Gurm H., Welsh P.A., Brooks L., Sapp S.K. and Topol E.J. (2001). “Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease”. *Am J Cardiol*, 88(3) : 230-235.
59. Harrison P.K.D. (2007). Clinical tests of platelet function. In: Michelson, A., editor. Platelets. Elsevier/Academic Press, USA, p. 445-474.
60. Ait-Mokhtara O., Bonello L., Benamarab S. and Paganelli F. (2012). “High on treatment platelet reactivity”. *Heart, Lung and Circulation*, 21(1) : 12–21.
61. Sibbing D., Braun S., Morath T., Mehilli J., Vogt W., Schömig A., Adnan Kastrati A. and von Beckerath N. (2009). “Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis”. *J Am Coll Cardiol*, 53(10) : 849–856.
62. Kidson-Gerber G., Weaver J., Gemmell R., Prasan M. and Chong B.H. (2010). “Serum thromboxane B2 compared to five other platelet function tests for the evaluation of aspirin effect in stable cardiovascular disease”. *Heart, Lung and Circulation*, 19(4) : 234–242.
63. Erhart S., Beer J.H. and Reinhart W.H. (1999). “Influence of aspirin on platelet count and volume in humans”. *Acta Haematol*, 101(3) : 140–144.
64. Huczek Z., Filipiak K.J., Kochman J., Michalak M., Roik M., Piatkowski R., Grabowski M., Postula M. and Opolski G. (2010). “Baseline platelet size is increased in patients with acute coronary syndromes developing early stent thrombosis and predicts future residual platelet reactivity. A case control study”. *Thromb Res*, 125(5) : 406-412.

65. Paniccia R., Antonucci E., Gori A.M., Marcucci R., Giglioli C., Antonucci D., Gensini G.F., Abbate R. and Prisco D. (2007). "Different methodologies for evaluating the effect of clopidogrel on platelet function in high-risk coronary artery disease patients". *J Thromb Haemost*, 5(9) : 1839-1847.
66. Lordkipanidzi M., Pharand C., Schampaert E., Turgeon J., Palisaitis D.A. and Diodati J.G. (2007). "A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease". *Eur Heart J*, 28(14) : 1702-1708.
67. Lordkipanidzi M., Pharand C., Nguyen T.A., Schampaert E., Palisaitis D.A. and Diodati J.G. (2008). "Comparison of four tests to assess inhibition of platelet function by clopidogrel in stable coronary artery disease patients". *Eur Heart J*, 29(23) : 2877-2885.
68. Grottemeyer K.H., Scharafinski H.W. and Husstedt I.W. (1993). "Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients". *Thromb Res*, 71(5) : 397-403.
69. Mueller M.R., Salat A., Stangl P., Murabito M., Pulaki S., Boehm D., Koppensteiner R., Ergun E., Mittlboeck M., Schreiner W., Losert U. and Wolner E. (1997). "Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty". *Thromb Haemost*, 78(3) : 1003-1007.
70. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I., Johnston M., Yi Q. and Yusuf S. (2002). "Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events". *Circulation*, 105(14) : 1650- 1655.
71. Buchanan M.R., Schwartz L., Bourassa M., Brister S.J. and Peniston C.M. (2000). "Results of the BRAT study: a pilot study investigating the possible significance of ASA nonresponsiveness on the benefits and risks of ASA on thrombosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery". *Can J Cardiol*, 16(11) : 1385-1390.
72. Gianetti J., Parri M.S., Sbrana S., Paoli F., Maffei S., Paradossi U., Berti S., Clerico A. and Biagini A. (2006). "Platelet activation predicts recurrent ischemic events after percutaneous coronary angioplasty: a 6 months prospective study". *Thromb Res*, 118(4) : 487-493.
73. Gurbel P.A., Bliden K.P., Samara W., Yoho J.A., Hayes K., Fissaha M.Z. and Tantry U.S. (2005). "Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study". *J Am Coll Cardiol*, 46(10) : 1827-1832.
74. Bliden K.P., DiChiara J., Tantry U.S., Bassi A.K., Chaganti S.K. and Gurbel P.A. (2007). "Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate?" *J Am Coll Cardiol*, 49(6) : 657-666.
75. Andersen K., Hurlen M., Arnesen H. and Seljeflot I. (2002). "Aspirin nonresponsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease". *Thromb Res*, 108(1) : 37-42.
76. Serebruany V.L., Malinin A.I., Sane D.C., Jilma B., Takserman A., Atar D., and Hennekens C.H. (2004). "Magnitude and time course of platelet inhibition with Aggrenox and Aspirin in patients after ischemic stroke: the AGgrenox versus Aspirin Therapy Evaluation (agate) trial". *Eur J Pharmacol*, 499(3) : 315-324.

77. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hayes K.M., Yoho J.A., Herzog W.R. and Tantry U.S. (2005). "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*, 45(9) : 1392-1396.
78. Angiolillo D.J., Shoemaker S.B., Desai B., Yuan H., Charlton R.K., Bernardo E., Zenni M.M., Guzman L.A., Bass T.A. and Costa M.A. (2007). "Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study". *Circulation*, 115(6) : 708–716.
79. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S., Tanguay J.F., Angiolillo D.J., Spriggs D., Puri S., Robbins M., Garratt K.N., Bertrand O.F., Stillabower M.E., Aragon J.R., Kandzari D.E., Stinis C.T., Lee M.S., Manoukian S.V., Cannon C.P., Schork N.J. and Topol E.J. (2011). "Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial; GRAVITAS Investigators". *JAMA*, 305(11) : 1097–1105.
80. Muller I., Seyfarth M., Rudiger S., Wolf B., Pogatsa-Murray G., Schomig A. and Gawaz M. (2001). "Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement". *Heart*, 85(1) : 92-93.
81. Lau W.C., Gurbel P.A., Watkins P.B., Neer C.J., Hopp A.S., Carville D.G., Guyer K.E., Tait A.R. and Bates E.R. (2004). "Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance". *Circulation*, 109(2) : 166-171.
82. Siller-Matula J., Schror K., Wojta J. and Huber K. (2007). "Thienopyridines in cardiovascular disease: focus on clopidogrel resistance". *Thromb Haemost*, 97(3) : 385–393.
83. Herbert J.M. and Savi P. (2003). "P2Y₁₂, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel". *Semin Vasc Med*, 3(2) : 113-122.
84. Varenhorst C., James S., Erlinge D., Brandt J.T., Braun O.O., Man M., Siegbahn A., Walker J., Wallentin L., Winters K.J. and Close S.L. (2009). "Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease". *Eur Heart J*, 30(14) : 1744-1752.
85. Varon D. and Spectre G. (2009). "Antiplatelet agents". *Hematology*, 2009(1) : 267-272.
86. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., Shen L., Walker J.R., Simon T., Antman E.M., Braunwald E. and Sabatine M.S. (2010). "Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis". *Lancet*, 376(9749) : 1312-1319.
87. Schomig A. (2009). "Ticagrelor: is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field?" *N Engl J Med*, 361(11) : 1108–1111.
88. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H., Mahaffey K.W., Scirica B.M., Skene A., Steg P.G., Storey R.F., Harrington R.A., PLATO investigators, Freij A. and Thorsén M. (2009). "Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes". *N Engl J Med*, 361(11) : 1045–1057.
89. Alexopoulos D., Galati A., Xanthopoulou I., Mavronasiou E., Kassimis G., Theodoropoulos K., Makris G., Damelou A., Tsigkas G., Hahalis G. and

- Davlouros P. (2012). “Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention. a pharmacodynamic study”. *JACC*, 60(3) : 193–199.
90. Wallentin L., James S., Storey R.F., Armstrong M., Barratt B.J., Horrow J., Husted S., Katus H., Steg P.G., Shah S.H. and Becker R.C. (2010). “Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial”. *Lancet*, 376(9749) : 1320–1328.
91. Ferreiro J.L., Ueno M. and Angiolillo D.J. (2009). “Cangrelor: a review on its mechanism of action and clinical development”. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 7(10) : 1195-1201.
92. Chew D.P., Bhatt D.L., Sapp S. and Topol E.J. (2001). “Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials”. *Circulation*, 103(2) : 201-206.
93. Bassler N., Loeffler .C, Mangin P., Yuan Y, Schwarz M, Hagemeyer C.E., Eisenhardt S.U., Ahrens I, Bode C., Jackson S.P. and Karlheinz P. (2007). “A mechanistic model for paradoxical platelet activation by ligandmimetic alphaIIb beta3 (GPIIb/IIIa) antagonists”. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27(3) : e9-e15.
94. Becker R.C., Moliterno D.J., Jennings L.K., Pieper K.S., Pei J., Niederman A., Ziada K.M., Berman G., Strony J., Joseph D., Mahaffey K.W., Van de Werf F., Veltri E. and Harrington R.A. (2009). “Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study”. *Lancet*, 373(9667): 919-928.
95. Gaussem P., Reny J.L., Thalamas C., Chatelain N., Croumova M., Jude B., Boneu B. and Fiessinger J.N. (2005). “The specific thromboxane receptor antagonist S18886: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies”. *J Thromb Haemost*, 3(7) : 1437-1445.
96. Smyth S.S., Woulfe D.S., Weitz J.I., Gachet C., Conley P.B., Goodman S.G., Roe M.T., Kuliopulos A., Moliterno D.J., French P.A., Steinhubl S.R. and Becker R.C.(2009). “G-protein-coupled receptors as signaling targets for antiplatelet therapy”. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29(4) : 449-457.

CLINICAL AND LABORATORY APPROACH OF RESISTANCE TO ANTIPLATELET TREATMENT

Vasiliki Kyriazi, Haematologist

Email: kyriazivazivasiliki@yahoo.com, Telephone: +30 22310 25137

Abstract

Antiplatelet agents, aspirin and clopidogrel, have a crucial role in the treatment and prevention of cardiovascular events. Aspirin inhibits the cyclooxygenase-dependent platelet function, whereas clopidogrel inhibits the P2Y₁₂-adenosine diphosphate receptor.

Various clinical and genetic factors involved in treatment resistance, which often affects the clinical outcome. Currently, the absence of standardized platelet function assays hampers the correlation between laboratory findings and clinical implications.

Treatment approach includes the improvement of patient's compliance, dose escalation and combined antiplatelet regimes. Several ongoing studies assess novel inhibitors of P2Y₁₂ receptor, thrombin, thromboxane and platelet glycoprotein GPIIb/IIIa.

This study is an overview of the clinical significance of antiplatelet resistance, examines the available platelet function tests; and presents their limitations in routine practice and the alternative treatment options.

Keywords: *aspirin, resistance, vascular disease, clopidogrel, platelet function tests*