

Resistência ao Clopidogrel: Prevalência e Variáveis Associadas

Resistance to Clopidogrel: Prevalence and Associate Variables

Fabrício Braga da Silva^{1,2}, Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior¹, Augusto Neno¹, José Kezen¹, Milena Spelta¹, Alessandra Godomiczer¹, Renato Villela¹, Bruno Hellmuth¹, Sergio Salles Xavier¹, Roberto Hugo da Costa Lins¹

Casa de Saúde São José¹, Rio de Janeiro; Universidade Federal do Rio de Janeiro², RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: A dupla terapia antiagregante plaquetária com ácido acetilsalicílico e clopidogrel é pedra angular do tratamento de pacientes submetidos a angioplastia com implante de stents coronarianos. Todavia, parte desses pacientes, a despeito do uso de aspirina e clopidogrel, não se encontram eficazmente antiagregados, fenômeno conhecido como resistência aos antiagregantes plaquetários. A sua prevalência, assim como as condições a ela relacionadas são desconhecidas em nosso meio.

Objetivo: Determinar a prevalência de resistência ao clopidogrel, assim como as variáveis a ela relacionadas.

Métodos: Pacientes admitidos para angioplastia eletiva em uso crônico de aspirina e clopidogrel entre janeiro de 2007 e janeiro de 2010. Uma hora após o procedimento, foi medida a agregação plaquetária utilizando a agregometria óptica com difosfato de adenosina 5 μ moles/l como agonista. Nesse momento, em um coorte transversal, determinou-se a prevalência de resistência ao clopidogrel, definida com um valor de agregação plaquetária \geq 43% e um modelo de regressão logística às variáveis a ela relacionadas.

Resultados: Foram analisados 205 pacientes (66,4 \pm 11 anos, 61,5% masculino). A prevalência de resistência ao clopidogrel foi 38,5% (IC95% 31,9 - 45,2%). O valor da glicemia (OR = 1,014 IC95% 1,004 - 1,023), infarto do miocárdio prévio (OR = 2,320 IC95% 1,1103 - 4,892) e a resposta terapêutica à aspirina (OR = 1,057 IC95% 1,017 - 1,099) foram as variáveis de associação independente à resistência ao clopidogrel.

Conclusão: A prevalência de resistência ao clopidogrel foi alta. Glicemia, infarto agudo do miocárdio prévio e a resposta ao ácido acetilsalicílico foram variáveis a ela relacionadas. A melhor compreensão desse fenômeno se faz necessária frente às novas propostas de antiagregantes plaquetários. (Arq Bras Cardiol 2012;99(6):1135-1141)

Palavras-chave: Inibidores da Agregação de Plaquetas; Resistência a Medicamentos; Stents; Doença das Coronárias; Angioplastia Coronária com Balão.

Abstract

Background: The dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel is the cornerstone of treatment for patients undergoing angioplasty with coronary stent implantation. However, some of these patients, despite the use of aspirin and clopidogrel, are not effectively anti-aggregated, a phenomenon known as resistance to antiplatelet agents. Its prevalence, as well as the conditions associated with it, is unknown in our country.

Objective: To determine the prevalence of clopidogrel resistance, as well as variables associated with it.

Methods: Patients admitted for elective angioplasty in chronic use of ASA and clopidogrel between January 2007 and January 2010 were studied. One hour after the procedure, platelet aggregation was measured using optical aggregometry with adenosine diphosphate 5 μ moles / l as agonist. At that moment, in a cross-sectional cohort, we determined the prevalence of clopidogrel resistance, defined as the value of platelet aggregation \geq 43% and a logistic regression model to the variables associated with it.

Results: A total of 205 patients were analyzed (66.4 \pm 11 years, 61.5% males). The prevalence of clopidogrel resistance was 38.5% (95% CI: 31.9 - 45.2%). Blood glucose (OR = 1.014; 95%CI: 1.004 - 1.023), previous myocardial infarction (OR = 2.320; 95%CI: 1.1103 - 4.892) and therapeutic response to ASA (OR = 1.057; 95%CI: 1.017 - 1.099) were the variables independently associated with clopidogrel resistance.

Conclusion: The prevalence of clopidogrel resistance was high. Glycemia, acute myocardial infarction and response to ASA were variables associated with it. A better understanding of this phenomenon is necessary considering the new antiplatelet aggregant agents. (Arq Bras Cardiol 2012;99(6):1135-1141)

Keywords: Platelet aggregation inhibitors; drug resistance; stents; coronary disease; angioplasty, balloon, coronary.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Fabrício Braga da Silva •

Rua Oliveira Rocha, 47/203, Jardim Botânico. CEP 22461070, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: fabriciobraga@uol.com.br, fabriciobraga@cardiol.br

Artigo recebido 31/01/12; revisado em 10/02/12; aceito em 01/08/12.

Introdução

A dupla terapia antiagregante plaquetária com aspirina e tienopiridínicos é pedra angular no tratamento de pacientes submetidos ao implante de stents coronarianos¹. Embora tenha sido a droga inicial utilizada em associação à aspirina, a ticlopidina² foi rapidamente substituída pelo clopidogrel em razão de melhor perfil de segurança e tolerabilidade³. Portanto, hoje, a despeito dos novos antiagregantes plaquetários, aspirina (81 a 300 mg/dia)⁴ e clopidogrel (75 mg/dia) é o esquema terapêutico mais utilizado após o implante de stents coronarianos.

Há alguns anos, sabe-se que a resposta antiagregante plaquetária do clopidogrel varia individualmente de acordo com uma série de fatores como: genéticos⁴, interações medicamentosas^{5,6}, e condições clínicas como, por exemplo, o diabetes⁷. Essa inabilidade do clopidogrel em inibir a agregação plaquetária medida laboratorialmente é conhecida como resistência ao clopidogrel⁸. Independentemente da razão da resistência, o impacto prognóstico dessa condição já foi demonstrado em quatro metanálises⁹⁻¹².

Apesar da importância prognóstica e do crescente interesse científico, de acordo com o nosso conhecimento, não há publicações nacionais que descrevam a ocorrência de resistência ao clopidogrel.

O objetivo deste trabalho é determinar a prevalência e as condições relacionadas a esse fenômeno em pacientes submetidos a angioplastia coronariana eletiva com implante de stents, pré-tratados com aspirina e clopidogrel.

Materiais e Métodos

Estudo de coorte transversal retrospectivo envolvendo os pacientes internados para angioplastia eletiva no período compreendido entre janeiro de 2007 e janeiro de 2010. Os critérios de inclusão foram uso de aspirina e clopidogrel por um período ≥ 5 dias (autodeclaração), internação hospitalar no dia da angioplastia, sucesso angiográfico¹ e medida de agregação plaquetária na primeira hora após a angioplastia. Foram excluídos pacientes em uso de anticoagulante oral ou outra droga antiagregante plaquetária, uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa durante a angioplastia, contagem de plaquetas < 100.000 células/mm³ e Hematócrito $< 30\%$.

Como parte de um protocolo institucional, os pacientes dentro da primeira hora após angioplastia eram submetidos à coleta de sangue para avaliação da agregação plaquetária, glicemia, hematócrito, plaquetas e creatinina. A função plaquetária foi quantificada pelo método de agregometria óptica em plasma rico em plaquetas (PRP) utilizando o agregômetro de quatro canais Chronolog 470VS® (Chronolog, Havertown, PA, EUA). Esse método é até hoje o mais utilizado em estudos de resistência ao clopidogrel, e a despeito dos métodos mais recentes de avaliação da função plaquetária ainda continua sendo padrão-ouro¹³. Para medir o efeito terapêutico do clopidogrel foi utilizado como agonista o difosfato de adenosina na concentração de $5 \mu\text{moles/l}$ (Chronolog, Havertown, PA, EUA). As fase pré-analítica e analítica seguiram todas as recomendações internacionais para medição da AgP¹⁴.

Foram considerados resistentes ao clopidogrel indivíduos com um valor de agregação plaquetária $\geq 43\%$ ¹⁵. Foram

analisadas as seguintes covariáveis: a) clinicodemográficas: idade, sexo, raça comorbidades (hipertensão arterial sistêmica; diabetes *mellitus*, dislipidemia, tabagismo ou ex-tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio, acidente vascular cerebral (AVC) prévio, angioplastia coronariana prévia (ATC), cirurgia de revascularização miocárdica prévia (CRVM) e insuficiência renal crônica dialítica, índice de massa corporal (IMC), medicamentos em uso (inibidores de bomba de prótons, estatinas e bloqueadores de canal de cálcio); b) intervencionistas: número de vasos abordados, vasos abordados, número de stents implantados, comprimento total dos stents e duração do procedimento c) laboratoriais: resposta terapêutica à aspirina medida pela agregometria óptica usando como agonista o ácido aracdônico na concentração 0,5 mg/ml (Helena Platelet Aggregation System, Helena Laboratories Corp, Beaumont, TX, EUA), glicemia, hematócrito, plaquetometria e clearance de creatinina. A resistência à aspirina foi determinada por um valor igual ou superior a 20%.

O uso do omeprazol e de estatinas lipofílicas (atorvastatina e simvastatina) tem sido atribuído à resistência ao clopidogrel^{5,16}. No intuito de avaliar um efeito diferente dessas drogas, inibidores de bomba de prótons de estatinas foram analisados agrupados e estratificados em omeprazol e outros, e estatinas lipofílicas e hidrofílicas (pravastatina e rosuvastatina) respectivamente.

Pela regra de eventos por variáveis para regressão binária logística¹⁷ e estimando uma prevalência de resistência ao clopidogrel de 45%¹⁵ para que haja possibilidade de incluir até oito variáveis no modelo multivariado, seriam necessários pelo menos 178 pacientes na amostra.

As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil de acordo com a presença ou não de distribuição normal avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram expressas em percentual. Na análise univariada, a associação entre a resistência ao clopidogrel e as covariáveis foi feita por meio do teste *t* de Student ou "U" de Mann-Whitney para as contínuas, e teste qui-quadrado ou exato de Fisher para as categóricas. Para identificar associações independentes com a resistência ao clopidogrel, foi construído um modelo logístico multivariado tendo como variáveis independentes as que possuíram na análise univariada um valor de erro alfa $\leq 10\%$. A significância estatística foi determinada por um valor de erro alfa menor que 5%. Toda a análise estatística foi feita por meio do software SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) modelo 17.0.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho-UFRJ, sob o número de registro 1120/11.

Resultados

No período analisado, 458 pacientes foram submetidos à angioplastia eletiva no serviço. Desses, 205 (44,7%) incluídos na análise. A Figura 1 resume as razões de exclusão dos pacientes. A média da agregação plaquetária foi $37 \pm 16\%$. Setenta e nove pacientes foram considerados resistentes ao clopidogrel (38,5% IC95% 31,9 - 45,2%). A média de agregação plaquetária neste grupo foi $54 \pm 7\%$

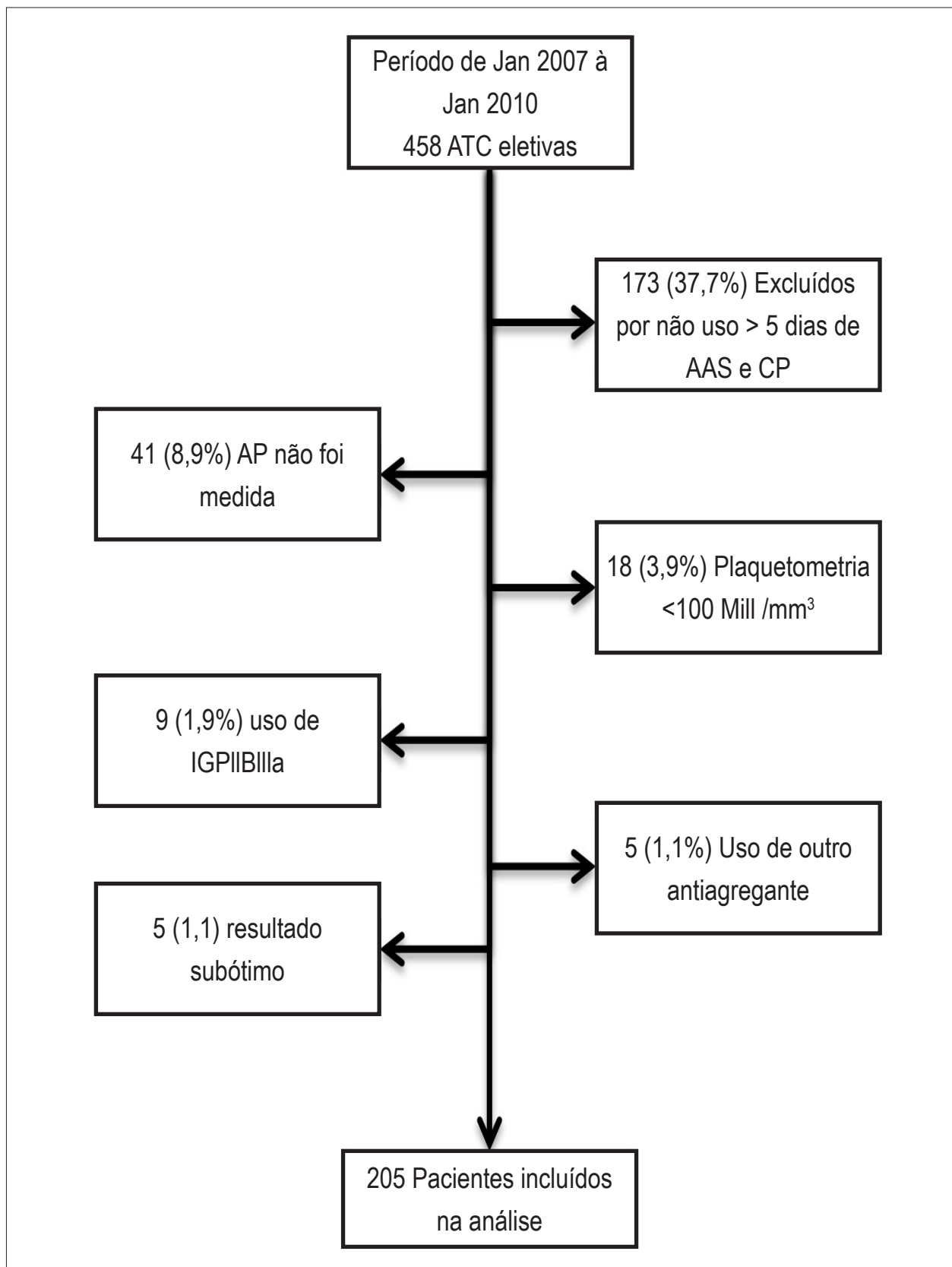


Fig. 1 – Razões de exclusão de pacientes da análise; Jan: Janeiro; ATC: Angioplastia transluminal coronariana; AP: Agregação plaquetária; CP: Clopidogrel; IGPIIIa: Inibidor de glicoproteína iibíia.

contra $24,6 \pm 12\%$ nos não resistentes ($p < 0,001$). O Gráfico 1 ilustra essa diferença. Apenas 3,9% dos pacientes apresentaram resistência à aspirina e clopidogrel.

As características gerais da população e análise univariada são apresentadas na Tabela 1. O valor de glicemia, IAM prévio e a resposta a aspirina estiveram associadas à maior ocorrência de resistência ($96,5$ [IQ=88-112,3] versus 103 [IQ=95-130] $p < 0,001$; $15,1 \times 26,6\%$, $p = 0,043$ e 4 [IQ=2-6] $\times 6$ [IQ=4-12], $p < 0,001$, respectivamente para não resistentes e resistentes). Não houve associação entre o uso de inibidores de bomba de prótons ($12,7 \times 8,9\%$; $p = 0,397$) ou estatinas lipofílicas, atorvastatina e sinvastatina ($56,3 \times 46,8\%$; $p = 0,375$) e a resistência ao clopidogrel.

Na análise multivariada todas as três estiveram independentemente associadas à resistência ao clopidogrel. A Tabela 2 resume a análise multivariada.

Discussão

Nessa população, encontramos uma alta prevalência de resistência ao clopidogrel (38,5%), acima dos valores encontrados nas quatro metanálises: 33,2⁹; 25¹⁰; 26,4¹¹; e 21%¹².

Aradi⁹ faz uma análise de prevalência estratificada por método diagnóstico e contexto clínico. Quando selecionados estudos que incluíram pacientes estáveis em terapia crônica com clopidogrel, e cuja agregação plaquetária foi medida com agregometria por transmitância de luz (LTA) com ADP $5\mu\text{moles/l}$, considerando o valor de agregação máxima como definidor de resistência o resultado é extremamente semelhante: 37,5% (IC95% 30,9 - 44,1%)^{18,19}. A grande variabilidade de prevalências de resistência ao clopidogrel encontradas na literatura pode, portanto, estar atribuída pela heterogeneidade de métodos de avaliação, esquemas terapêuticos e contextos clínicos estudados.

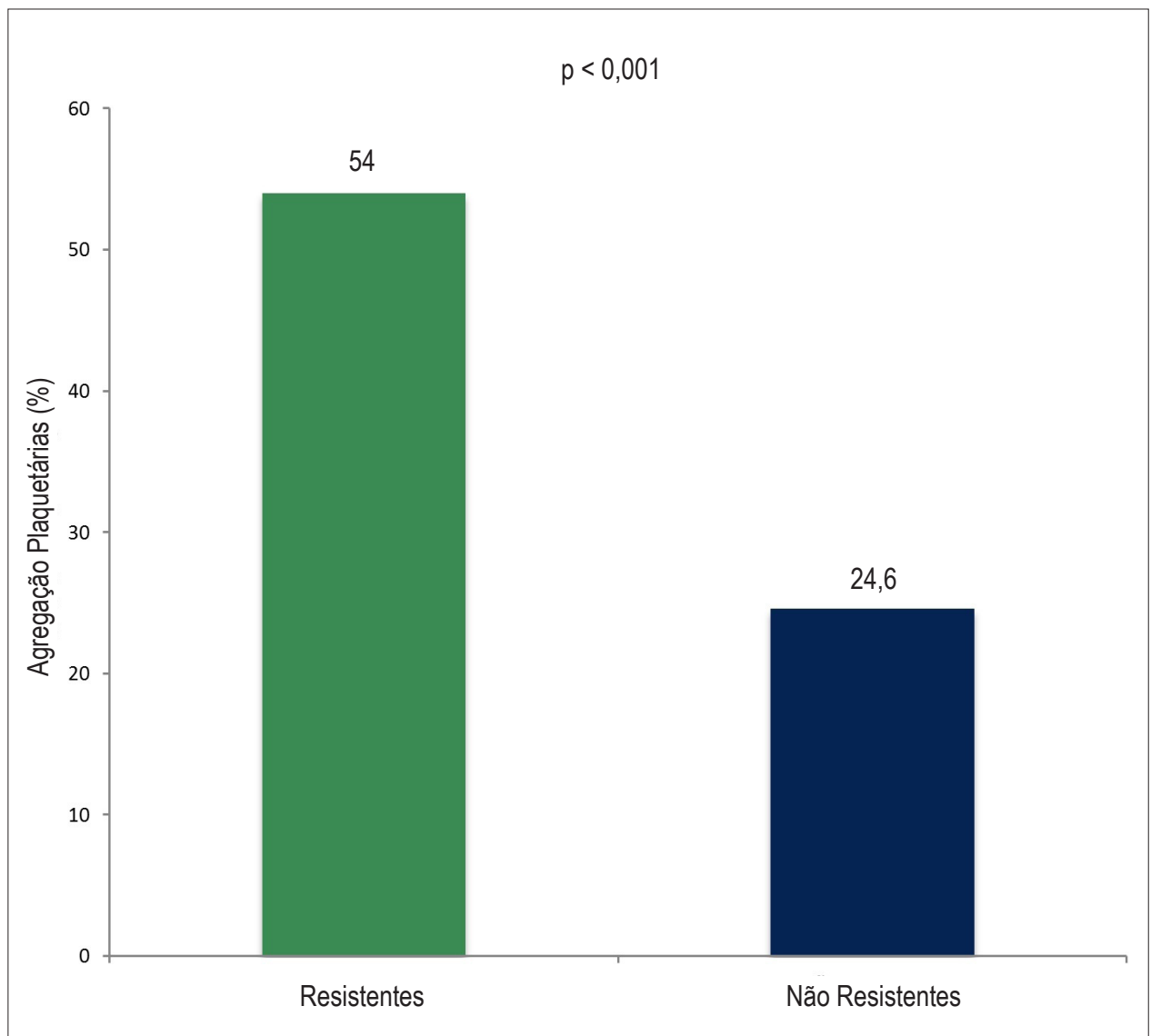


Gráfico 1 – Comparação da agregação plaquetária entre os resistentes e os não resistentes ao clopidogrel

Tabela 1 – Características da população e análise univariada

Características Clinicodemográficas	Geral	Não Resistentes (ADP<43%) (N=126)	Resistentes (ADP≥43%) (N=79)	p valor
Idade (anos) ^a	66,4 ± 11	65,6 ± 11	67,7 ± 10	0,191
Sexo masculino (%)	61,5	62,6	59,7	0,729
Raça branca (%)	89,3	89,7	88,6	0,809
IMC(Kg/m ²)	27,1 (24,7-28,4)	26,8 (24,9-28,2)	27,5 (24,6-28,4)	0,66
Clarence de creatinina(ml/min)	86,4 (70,1-96,7)	84,3 (68,3-96,4)	91,9 (71-98,8)	0,206
Glicemia(mg/dl)	98 (89-120)	96,5 (88-112,3)	103 (95-130)	< 0,001
Hematócrito(%)	37,3 (34,3-40,5)	37,6 (34,7-40,6)	37,1 (34,3-40)	0,491
Hipertensão arterial(%)	71,2	68,3	75,9	0,236
Dislipidemia(%)	71,7	71,4	72,2	0,911
Diabetes(%)	18	16,7	20,3	0,516
Tabagismo ou ex-tabagismo(%)	42	40,5	44,3	0,589
DPOC(%)	2,4	3,2	1,3	0,389
CRVM(%)	14,1	13,5	15,2	0,734
ATC(%)	33,7	32,5	35,4	0,669
IAM (%)	19,5	15,1	26,6	0,043
AVC(%)	3,4	4,8	1,3	0,18
Medicamentos em uso				
Estatina(%)	67,3	70,6	62	0,201
Atorvastatina	32,2	34,1	29,1	
Sinvastatina	20,5	22,2	17,7	
Pravastatina	1	0,8	1,3	
Rosuvastatina	13,7	13,5	13,9	
Estatina CYP3A4+(%)	52,7	56,3	46,8	0,375
Uso de IBP(%)	11,2	12,7	8,9	0,397
Omeprazol	5,4	6,3	3,8	
Pantoprazol	5,9	6,3	5,1	
Uso de BCC(%)	9,8	10,3	8,9	0,732
Angioplastia				
Vaso abordado(%)				
TCE	3,9	4,8	2,5	0,422
Descendente anterior	60	60,3	59,5	0,907
Circunflexa	38,5	37,3	40,5	0,646
Direita	45,9	46	45,6	0,948
Enxerto venoso	2	1,6	2,5	0,634
Enxerto arterial	3,4	3,2	3,8	0,811
Total de vasos/paciente(n)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,847
Número de stent/paciente(n)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,861
Comprimento total dos stents(mm)	44 (28-64,5)	42 (30-64)	48 (28-66)	0,708
Duração do procedimento(min)	50 (40-70)	50 (40-70)	50 (40-70)	0,794
Agregação Plaquetária				
Plaquetometria(10 ³ /mm ³) ^a	212,2 ± 61	215,2 ± 67	207,2 ± 48	0,317
AA(%)	5 (3-8)	4 (2-6)	6 (4-12)	< 0,001
AA>20%	6,3	4	10,1	0,0708
AgP Basal(%)	37 ± 16	26,39 ± 10	54 ± 7	< 0,001
AgP Final	28,2 ± 14	24,6 ± 12	34 ± 15	< 0,001

IMC: índice de massa corporal; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; CRVM: Cirurgia de revascularização miocárdica; ATC: Angioplastia transluminal coronariana; IAM: Infarto agudo do miocárdio; AVC: Acidente vascular cerebral; CYP: Citocromo P450; IBP: Inibidores de bomba de próton; BCC: Bloqueadores do canal do cálcio; TCE: Tronco de coronária esquerda; AA: Ácido aracdônico; AgP: Agregação plaquetária

Tabela 2 – Análise multivariada

Variáveis	β	Erro Padrão	Wald	p valor	OR	IC95%
Glicemia (mg/dl)	0,014	0,005	8,086	0,004	1,014	1,004 -1,023
IAM (%)	0,843	0,380	4,918	0,027	2,323	1,103-4,892
AA (%)	0,056	0,020	7,852	0,005	1,057	1,017-1,099

IAM: Infarto agudo do miocárdio; AA: Ácido aracdônico

Glicemia, história de IAM e a resposta antiagregante à aspirina tiveram uma associação independente com a ocorrência de resistência ao clopidogrel.

Diabetes e controle glicêmico configuram na maioria dos estudos determinação de preditores de resistência ao clopidogrel^{20,21}. Dentro da população diabética, alguns estudos demonstram que o controle glicêmico, na maioria deles medido através da hemoglobina glicosilada, produz um efeito ainda mais deletério sobre o perfil de antiagregação plaquetária do que a própria doença^{22,23}. Angiolillo e cols.²⁴ evidenciaram que, em pacientes diabéticos em vigência de dupla terapia antiagregante plaquetária, um valor elevado de agregabilidade plaquetária aumenta o risco de eventos cardíacos maiores (OR = 3,96 IC95% 1,8 - 8,7).

Evidenciamos no entanto, a associação da ocorrência de resistência ao clopidogrel com o nível de glicemia (OR = 1,014; IC95% 1,004 - 1,023) e não com a presença de diabetes. Quando colocamos no modelo multivariado apenas os pacientes não diabéticos, o efeito se mantém (OR = 1,021 IC95% 1,007 - 1,036).

O risco cardiovascular é proporcional ao controle glicêmico independente do diagnóstico de diabetes. Em Selvin e cols.²⁵, cada ponto percentual de HbA1c acima de de 4,6% possui um RR = 2,36 (IC95% 1,43 - 3,90) em pacientes não diabéticos. Embora não haja estudos que atribuam esse aumento de risco à hiperreatividade plaquetária ou resistência aos antiagregantes, isso é biologicamente plausível.

Outros autores também observaram uma correlação positiva entre a resistência ao clopidogrel e a resistência à aspirina. Gori e cols.²⁶ usando uma metodologia de avaliação da agregação plaquetária semelhante à usada nesta pesquisa apresentaram um coeficiente de correlação de 0,536 ($p < 0,001$). Metade do pacientes resistentes ao clopidogrel também o eram em relação à aspirina. A ocorrência de dupla resistência foi preditor independente de trombose de stent e morte cardíaca.

Lev e cols.²⁷, usando outro método de avaliação da agregação plaquetária, demonstraram que 47,4% dos pacientes resistente à aspirina também o eram em relação ao clopidogrel.

A presença de história prévia de IAM como uma das associações independentes à resistência ao clopidogrel é um achado exclusivo desta pesquisa. Todavia, Gurbel⁸ encontrou alguns dados que podem explicá-lo. Em seu trabalho, houve uma tendência a maior uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) no grupo de pacientes resistentes (57 x 81%; $p = 0,08$). Ainda, houve uma diferença de 18% de pacientes com IAM prévio no grupo resistente em relação ao não resistente (44 x 26%). Em números absolutos, uma diferença maior que a encontrada

nesta pesquisa (11,5%). Essa diferença não atingiu a significância estatística em virtude do pequeno tamanho amostral ($n = 100$). Pacientes com IAM prévio têm uma probabilidade maior de usar leca. Infelizmente não temos como provar essa hipótese, uma vez que o uso de leca não foi uma das variáveis coletadas.

De nosso conhecimento, este é o primeiro estudo nacional a determinar a prevalência e associações da resistência ao clopidogrel. Uma incorporação racional das novas estratégias de antiagregação plaquetária parte de uma melhor compreensão do valor clínico dessa condição em nosso meio.

Este estudo possui algumas limitações:

Desenho retrospectivo que dificultada o controle das variáveis;

Maioria absoluta de paciente de raça branca, o que dificulta a extrapolação desses resultados para outras raças;

A AgP pode aumentar até 7% logo após o implante de um stent²⁸;

A melhora da AgP pode ser um efeito temporário. Um estudo recente sugere que o valor 30 dias após o implante de stent tem uma correlação melhor com eventos em longo prazo²⁹;

Não houve uma avaliação genética dos pacientes no intuito de verificar outras causas de resistência;

Embora tendo sido feita da forma usual de investigação, o uso prévio de clopidogrel poderia ter sido feito por meio de questionário de adesão terapêutica;

Não avaliamos o uso de outras medicações já associadas com a resistência ao clopidogrel como losartana e derivados imidazólicos.

Conclusão

Nessa amostra encontramos uma elevada prevalência de resistência ao clopidogrel em pacientes que foram submetidos à angioplastia eletiva. O valor da glicemia, a história prévia de IAM e a reposta à aspirina estiveram independentemente associadas a essa condição.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de mestrado de Fabrício Braga da Silva pela UFRJ.

Referências

1. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi AJ, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista Arq Bras Cardiol. 2008;91(6 supl. 1):1-58.
2. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1084-9.
3. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(1):9-14.
4. Momary KM, Dorsch MP, Bates ER. Genetic causes of clopidogrel nonresponsiveness: which ones really count? *Pharmacotherapy*. 2010;30(3):265-74.
5. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(13):1149-53.
6. Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1557-63.
7. Mangiacapra F, Patti G, Peace A, Gatto L, Vizzi V, Ricottini E, et al. Comparison of platelet reactivity and periprocedural outcomes in patients with versus without diabetes mellitus and treated with clopidogrel and percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2010;106(5):619-23.
8. Gurbel PA. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107(23):2908-13.
9. Aradi D, Komocsi A, Vorobcsuk A, Rideg O, Tokés-Füzesi M, Magyarlaki 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(3):543-51.
10. Combescure C, Fontana P, Mallouk N, Berdague P, Labruyere C, Barazer I, et al. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):923-33.
11. Snoep J, Hovens M, Eikenboom J, Vanderbom J, Jukema J, Huisman M. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2007;154(2):221-31.
12. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Giusti B, Abbate R, Gensini GF. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):841-8.
13. Gurbel PA, Antonino MJ, Bliden KP, DiChiara J, Suarez TA, Singla A, et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. *Platelets*. 2008;19(8):595-604.
14. White MM, Jennings LK. Platelet protocol research and clinical laboratory procedure. Cambridge: Academic Press; 1999.
15. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010;303(8):754-62.
16. Ratz Bravo AE, Tchambaz L, Krahenbuhl-Melcher A, Hess L, Schlienger RG, Krahenbuhl S. Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with dyslipidaemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *Drug Saf*. 2005;28(3):263-75.
17. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373-9.
18. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, Bassi AK, Chaganti SK, Gurbel PA. 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*. 2007;49(6):657-66.
19. Aradi D, Konyi A, Palinkas L, Berki T, Pintér T, Tahin T, et al. Thienopyridine therapy influences late outcome after coronary stent implantation. *Angiology*. 2008;59(2):172-8.
20. Park KW, Park JJ, Jeon KH, Kang SH, Oh IY, Yang HM, et al. Clinical predictors of high posttreatment platelet reactivity to clopidogrel in Koreans. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(1):5-11.
21. Price MJ, Nayak KR, Barker CM, Kandzari DE, Teirstein PS. Predictors of heightened platelet reactivity despite dual-antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009;103(10):1339-43.
22. Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2009;23(2):89-94.
23. Singla A, Antonino MJ, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. The relation between platelet reactivity and glycemic control in diabetic patients with cardiovascular disease on maintenance aspirin and clopidogrel therapy. *Am Heart J*. 2009;158(5):784. e1-6.
24. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J, et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(16):1541-7.
25. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2005;165(16):1910-6.
26. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, Valenti R, Moschi G, Paniccio R, et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(9):734-9.
27. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, DeLao T, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):27-33.
28. Gurbel P, Cummings CC, Bell CR, Alford AB, Meister AF, Serebruanu VL; Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence (PRONTO) trial. Onset and extent of platelet inhibition by clopidogrel loading in patients undergoing elective coronary stenting: The Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence (PRONTO) trial. *Am Heart J*. 2003;145(2):239-47.
29. Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, Lunghi B, Tebaldi M, Miccoli M, et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(25):2474-83.