

ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРВЫХ АНТИАГРЕГАНТОВ: АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА, ТИКЛОПИДИН И КЛОПИДОГРЕЛ

Гительзон Д.Г.*¹, Файбушевич А.Г.², Гительзон Е.А.², Денека А.Я.³, Васильев А.Э.¹, Данишян К.И.¹

DOI: 10.25881/20728255_2022_17_4_2_121

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», Москва

² ФГАОВ «Российский университет дружбы народов», Москва

³ Fox Chase Cancer Center, США

Резюме. Антиагреганты значительно снизили смертность и заболеваемость ИБС, нарушениями мозгового кровообращения, артериальной недостаточностью нижних конечностей. Поэтому антиагреганты являются важной частью оптимальной медикаментозной терапии у таких пациентов. Ацетилсалициловая кислота остается наиболее часто рекомендованным лекарственным препаратом, особенно для профилактики тромботических осложнений. Клопидогрел является альтернативой ацетилсалициловой кислоте, а также важным компонентом двойной антитромботической терапии при баллонной ангиопластике и стентировании. Тиклопидин не используется в практике согласно клиническим рекомендациям из-за многочисленных побочных эффектов и разработки более безопасных и эффективных антагонистов P2Y₁₂ рецепторов.

Ключевые слова. антиагреганты, ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, клопидогрел.

Введение

В течение многих лет основной причиной смертности в развитых и развивающихся странах являются острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения [1]. Ключевую роль в вышеперечисленных процессах играют тромбоциты. При разрыве атеросклеротической бляшки тромбоциты контактируют со структурами под её покрывкой и таким образом активируются. Активация тромбоцитов вызывает экспрессию поверхностных рецепторов и высвобождение гранул, которые приводят к активации других тромбоцитов. Этот процесс завершается формированием тромба со значительным сужением просвета или окклюзией сосуда и развитием ишемии [2]. Опасность внутрисосудистой активации тромбоцитов была замечена уже давно. Это в свою очередь привело к использованию антиагрегантной терапии для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Данный обзор посвящен истории первых антиагрегантов: ацетилсалициловой кислоте (АСК), тиклопидину и клопидогрелу.

Ацетилсалициловая кислота

АСК стала первым антиагрегантом и до сих пор рекомендуется в качестве стандартной терапии при вто-

THE STUDIES OF FIRST ANTIPLATELET DRUGS: ACETYLSALICYLIC ACID, TICLOPIDINE AND CLOPIDOGREL

Gitelson D.G.*¹, Faibushevich A.G.², Gitelzon E.A.², Deneka A.Ya.³, Vasiliev A.E.¹, Danishian K.I.¹

¹ National Hematology Research Center, Moscow

² RUDN University, Moscow

³ Fox Chase Cancer Center, USA

Abstract. Antiplatelet agents significantly reduced mortality and morbidity of coronary heart disease, cerebrovascular disease and peripheral artery disease. Therefore, antiplatelet agents are an important part of optimal drug therapy in such patients. Acetylsalicylic acid remains the most commonly recommended drug, especially for the prevention of thrombotic complications. Clopidogrel is an alternative to acetylsalicylic acid, as well as an important component of dual antiplatelet therapy for balloon angioplasty and stenting. Ticlopidine is not used in practice according to the guidelines due to numerous side effects and the development of safer and more effective P2Y₁₂ antagonists.

Keywords: antiplatelet, acetylsalicylic acid, ticlopidine, clopidogrel.

ричной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [4; 5]. Антиагрегантный эффект АСК достигается при дозе 75–100 мг внутрь. Фармакодинамика лекарства обусловлена необратимым блокированием циклооксигеназы-1, что приводит к уменьшению синтеза простагландинов G₂ и H₂, а также тромбосана A₂ [6].

Впервые польза от применения АСК была выявлена в исследовании Veterans у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Это двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с участием 1 266 мужчин, которые в течение 3 месяцев получали ежедневно по 324 мг АСК, либо плацебо. Первичными конечными точками были смерть или ОИМ. Группа пациентов, принимавших АСК, имела на 51% меньше нефатальных ОИМ по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо. Также было отмечено снижение смертности в группе АСК [7].

Второе международное исследование выживаемости при инфаркте (ISIS-2) было плацебо-контролируемым многоцентровым рандомизированным. В нем участвовали 17 187 пациентов, страдающих ОИМ. Все больные были рандомизированы в четыре группы и получали следующее лечение: а) инфузия 1,5×10⁶ МЕ стрептокиназы внутривенно; б) ежедневно 160 мг АСК внутрь в

* e-mail: danielgitelson@gmail.com

течение 1 месяца; в) оба метода лечения; г) ни одно из них. Монотерапия АСК значительно уменьшила 5-недельную смертность (9,4% против 11,8%, $p < 0,00001$), с еще лучшим результатом, если АСК была вместе со стрептокиназой (8,0% против 11,8%, $p < 0,0001$). АСК также снижала частоту повторного ОИМ (1,0% против 2,0%, $p < 0,00001$) и нефатального инсульта (0,3% против 0,6%, $p < 0,01$) и не была связана с увеличением количества внутримозговых кровоизлияний или кровотечений, требующих переливания крови [8].

Положительный эффект АСК был также показан в канадском многоцентровом исследовании с участием 555 пациентов с нестабильной стенокардией и в исследовании RISC, в котором участвовало 796 мужчин с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q [9; 10].

Плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование (Physicians Health Study Research), включавшее 22 071 участника из мужчин-врачей, оценивало, снижает ли ежедневная доза АСК в 325 мг риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование показало, что риск ОИМ у принимающих АСК на 44% ниже, чем у получавших плацебо (относительный риск (ОР) 0,56; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,45–0,70; $p < 0,00001$). Благоприятные эффекты АСК были наиболее выражены у участников в возрасте до 50 лет с низким уровнем холестерина [11].

В 2002 г. был проведен большой метаанализ, включающий 212 000 пациентов из 287 исследований, по оценке риска серьезных ишемических событий (нефатальный ОИМ, нефатальный инсульт или смерть от сосудистых причин). И сделан вывод, что АСК является защитным лекарственным средством для большинства типов пациентов при повышенном риске окклюзионных сосудистых событий. При этом низкие дозы АСК (75–100 мг в сутки) предназначены для долгосрочной вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, более высокая доза (150–300 мг) должна применяться в экстренных условиях для достижения быстрого и полного ингибирования опосредованной тромбоксаном агрегации тромбоцитов [12].

Половые различия по сравнению с данными предыдущих исследований были обнаружены в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовали 39 876 первоначально здоровых женщин-врачей. Средний срок наблюдения составил 10 лет. Для предотвращения в будущем нежелательных ишемических явлений участники получали 100 мг АСК в день или плацебо. Обнаружено, что АСК снижает риск первого серьезного сердечно-сосудистого события на 9%. Более того, снижает риск ишемического инсульта на 24% ($p = 0,009$), тогда как незначительно увеличивает риск геморрагического инсульта (относительный риск (ОР) 1,24; 95% ДИ 0,82–1,87; $p = 0,31$) [13].

В исследовании оптимальной дозы клопидогрела и АСК (CURRENT-OASIS 7) для уменьшения рецидивов

ишемических событий приняло участие 25 086 пациентов с острым коронарным синдромом и инвазивной стратегией лечения. Пациенты были рандомизированы на группы: высокой дозы АСК (300–325 мг / сут.), низкой дозы АСК (75–100 мг / сут.), высокой дозы клопидогрела (150 мг / сут.), низкой дозы клопидогрела (75 мг / сут.). Высокие и низкие дозы клопидогрела не имели значимых различий в исходах. Высокие дозы АСК не снижали риск ишемических событий по сравнению с низкими дозами АСК, тем самым подтверждая текущие рекомендации суточной дозы АСК от 75 до 100 мг у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием [14].

Недостаточная реакция на АСК была впервые описана Catella-Lawson F. и соавт. в 2001 г., когда было обнаружено, что широко используемые анальгетики снижают эффективность АСК в ингибировании тромбоцитов. Одновременное введение ибупрофена и АСК было связано с более высокими уровнями сывороточного тромбоксана и остаточной агрегацией тромбоцитов, что свидетельствует о снижении антиагрегантной эффективности АСК [15]. Это было объяснено конкурентным ингибированием доступа к сайту ацетилирования циклооксигеназы-1 тромбоцитов нестероидными противовоспалительными средствами. Помимо этого, высокая реактивность тромбоцитов, несмотря на терапию АСК, может объясняться несоблюдением режима приема. Более того, тромбоциты у пациентов, принимающих АСК, могут активироваться по путям, которые не ингибируются АСК [16]. Быстрый оборот тромбоцитов неоднократно предполагался как причина недостаточного опосредованного АСК ингибирования тромбоцитов [17]. Имеются данные, что до 80% пациентов, страдающих эссенциальной тромбоцитопенией, получавших низкие дозы АСК, имеют недостаточное подавление агрегации тромбоцитов. Режим дозирования АСК два раза в сутки по 100 мг может решить эту проблему, но стоит отметить, что у этих пациентов интервал дозирования важнее дозы АСК [18]. У пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью, повышенная активация тромбоцитов и ослабленный ответ на антиагрегантную терапию могут объяснить худшие отдаленные результаты после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по сравнению с пациентами без хронической почечной недостаточности [19]. Полное отсутствие реакции на АСК считается очень редким явлением. Однако степень опосредованного АСК ингибирования тромбоцитов варьирует от одного пациента к другому и может иметь клиническое значение, так как уже описано увеличение ишемических событий у пациентов с низким уровнем ингибирования тромбоцитов АСК. Вышеописанный феномен часто называют «устойчивостью» или «резистентностью» к АСК. Однако, поскольку лежащие в основе механизмы разнообразны, не существует общепринятого определения и термин «неэффективность» АСК является более подходящим [20].

Основываясь на вышеупомянутых исследованиях, рекомендуют к использованию низкие дозы АСК для

вторичной профилактики атеротромботических событий при сердечно-сосудистых заболеваниях, но не рекомендуют использовать АСК для первичной профилактики из-за повышенного риска кровотечений [21].

Тиклопидин

Тиклопидин был первым ингибитором АДФ рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов, который был коммерчески доступен и назначался пациентам с ишемическим инсультом или при остром коронарном синдроме с коронарным стентированием. Это пролекарство, которое принадлежит к семейству тиенопиридинов. После перорального приема тиклопидин нуждается в трансформации в печени в его активный метаболит, который затем необратимо связывается с рецептором P2Y₁₂. Максимальное подавление агрегации тромбоцитов тиклопидином в дозе 250 мг 2 раза в сутки наблюдается через 3–5 сутки [22].

После коронарного стентирования комбинация тиклопидина и АСК была более эффективной и ассоциировалась с меньшим количеством кровотечений по сравнению с терапией, состоящей из гепарина, фенпрокумона (антагониста витамина К) и АСК [23]. В рандомизированном контролируемом исследовании (FANTASTIC) антикоагулянтной терапии в сравнении с АСК и тиклопидином участвовали 236 пациентов, перенесших ЧКВ с имплантацией стента. Все больные получали двойную антитромботическую терапию с тиклопидином (нагрузочная доза 500 мг, затем 250 мг два раза в сутки в течение 6 недель) и АСК (100–325 мг в сутки постоянно) либо антикоагулянтную терапию 2500 МЕ гепарина болюсно в операционной, затем 1000 МЕ в час до достижения целевого активированного частичного тромбопластинового времени, затем антагонист витамина К с целевым международным нормализованным отношением (МНО) 2,5–3. Гепарин был отменен после достижения целевого МНО в течение 2 дней подряд, пациенты получали антагонист витамина К в течение 6 недель и АСК постоянно. Первичная комбинированная конечная точка кровотечений и осложнений возникла у 13,5% пациентов в группе АСК и тиклопидина против 21% в группе АСК, гепарина и антагониста витамина К (отношение шансов (ОШ) 0,6; 95% ДИ 0,36–0,98; $p = 0,03$). Вторичная комбинированная конечная точка (смерть, инфаркт миокарда и инсульт) была достигнута у 2,4% пациентов в группе АСК и тиклопидина и у 9,9% пациентов в группе АСК, гепарина и антагониста витамина К (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,05–0,91; $p = 0,01$) [24]. В другом исследовании изучались 3 разных режима приема АСК и тиклопидина. Было обнаружено, что они превосходят монотерапию АСК и комбинацию АСК с варфарином в предотвращении тромбоза стента после ЧКВ с коронарным стентированием [25]. В многоцентровом исследовании MATTIS изучалась терапия АСК и тиклопидином после коронарного стентирования. Авторы пришли к выводу, что пациенты с высоким риском ишемических и геморрагических осложнений должны получать АСК и тиклопидин после коронарного

стентирования, а не АСК и антикоагулянт [26]. Однако в Кокрановском систематическом обзоре, включающем 4 исследования и 2436 пациентов, тиклопидин значительно увеличивал риск анемии, нейтро- и тромбоцитопении [27]. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура — это потенциально опасное для жизни осложнение со смертностью более 20%. Во время как ее частота в общей популяции составляет 4 случая на 100 000, исследование EPISTENT показало частоту 2 случая на 10 000 в исследуемой популяции, состоящей из 43 322 пациентов, получавших тиклопидин [28].

Также международное исследование CLASSICS, сравнивающее клопидогрел и АСК с тиклопидином и АСК, показало преимущество безопасности клопидогрела в виде меньшего количества желудочно-кишечных расстройств и аллергических реакций по сравнению с тиклопидином [29]. Из-за многочисленных побочных эффектов и разработки более безопасных и эффективных антагонистов АДФ рецепторов P2Y₁₂, тиклопидин не используется в клинической практике согласно клиническим рекомендациям [30].

Клопидогрел

Клопидогрел является тиенопиридином второго поколения и действует как антагонист АДФ рецептора P2Y₁₂. Как и тиклопидин, клопидогрел является пролекарством. После перорального приема он метаболизируется печеночной ферментной системой цитохрома P-450 с образованием активного метаболита, который связывается с рецептором P2Y₁₂ на тромбоцитах и необратимо блокирует активацию тромбоцитов, индуцированную АДФ [31].

В исследовании CAPRIE наблюдали 19 185 пациентов в течение 1–3 лет, сравнивая клопидогрел 75 мг / сут. с АСК 325 мг / сут. у пациентов с повышенным риском ишемических событий. Исследуемая выборка состояла из 3 подгрупп: пациенты с недавним ишемическим инсультом, недавним инфарктом миокарда или атеросклерозом артерий нижних конечностей. Клопидогрел превосходил АСК в снижении риска инфаркта миокарда, ишемического инсульта или смерти от сосудистых причин при таком же хорошем профиле безопасности, как у АСК в средних дозах [32]. В рандомизированном контролируемом двойном слепом многоцентровом исследовании CREDO изучалась эффективность клопидогрела по сравнению с плацебо у 2116 пациентов, перенесших ЧКВ [33]. Клопидогрел значительно снижал однолетний риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, не увеличивая риск больших кровотечений. В исследовании CURE принимали участие 12 562 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, получавших АСК в 3 различных дозах (<100 мг, 101–199 мг и >200 мг / сут.) в сочетании с клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг с последующей дозой 75 мг / сут.) либо плацебо. Следует отметить, что сочетание клопидогрела с АСК имело преимущество независимо от дозы АСК.

Однако частота больших кровотечений возрастала с увеличением дозы АСК как в группе плацебо (1,9%, 2,8% и 3,7%; $p = 0,00001$), так и в группе клопидогрела (3,0%, 4,4% и 4,9%; $p = 0,0009$) [34]. В исследовании CLARITY у 3491 больного острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, клопидогрел в дополнение к стандартной терапии (АСК, гепарин и фибринолитик (тенектеплаза, ретеплаза, альтеплаза или стрептокиназа)) улучшил результаты лечения (повторная окклюзия инфаркт-связанной артерии: 15% против 21,7%; ОР 36%, 95% ДИ 24–47%, $p < 0,001$), снизил количество смертей от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и рецидива ишемии (11,6% против 14,1%; $p = 0,03$) [35]. В исследовании MATCH участвовало 7599 пациентов с недавней транзиторной ишемической атакой или ишемическим инсультом, у которых изучалась возможная польза от добавления АСК к клопидогрелу [36]. Авторы не обнаружили преимуществ двойной антитромботической терапии по сравнению с монотерапией клопидогрелом. Однако добавление АСК к клопидогрелу значительно увеличивало риск большого (2% против 1%; $p < 0,0001$) и жизнеугрожающего кровотечения (2,6% против 1,3%; $p < 0,001$). В исследовании CARESS изучалось влияние клопидогрела и АСК на частоту тромбоэмболических осложнений при симптоматическом стенозе сонных артерий. Результаты исследования показали преимущество комбинации АСК и клопидогрела по сравнению с одной АСК (43,8% против 72,37%, ОР 39,8%, $p = 0,0046$). Диагностику тромбоэмболических осложнений проводили с помощью транскраниальной доплерографии у пациентов с недавним (<3 месяцев) симптоматическим стенозом сонной артерии >50% [37]. В 2006 году в исследовании CHARISMA наблюдали в течение 28 месяцев 15 603 пациентов с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Пациенты получали клопидогрел (75 мг в сут.) и низкие дозы АСК (75–162 мг в сут.) либо низкие дозы АСК вместе с плацебо [38]. Исследование CHARISMA не смогло поддержать использование двойной антитромботической терапии в общей когорте пациентов. Однако эта терапия имела преимущество в подгруппе из 6062 пациентов с симптоматическим атеросклерозом артерий: первичная конечная точка (инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин) наблюдалась у 6,9% пациентов в группе клопидогрела по сравнению с 7,9% в контрольной группе (ОР 0,88, 95% ДИ 0,77–0,998, $p = 0,046$) [38]. В исследовании ACTIVE приняли участие 7554 пациента с фибрилляцией предсердий, которые не могли принимать антикоагулянтную терапию. Эти пациенты были рандомизированы для приема АСК с клопидогрелом (75 мг в сут.) или плацебо. В течение года наблюдения АСК с клопидогрелом снижали риск МАСЕ (6,8% против 7,6%; ОР 0,89; 95% ДИ 0,81–0,9; $p = 0,01$), но увеличивали частота больших кровотечений (2,0% против 1,3%; ОР 1,57; 95% ДИ 1,29–1,92; $p \leq 0,001$) [39]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CASPAR было посвящено изучению

потенциальной пользы комбинации АСК и клопидогрела по сравнению с АСК плюс плацебо (от 6 до 24 месяцев) у 851 пациента, перенесших одностороннее бедренно-подколенное шунтирование ниже щели коленного сустава [40]. Для всей исследуемой когорты пациентов у АСК с клопидогрелом не было найдено преимуществ относительно МАСЕ (ОР 0,98; 95% ДИ 0,78–1,12). Однако были доказательства того, что АСК с клопидогрелом превосходят монотерапию АСК у пациентов с синтетическими протезами (ОР 0,65; 95% ДИ 0,45–0,95; $p = 0,025$). В 2005 году в исследовании с участием 544 пациентов было показано нормальное (колоколообразное) распределение ингибирующего ответа тромбоцитов на клопидогрел с распространенностью гипо- и гиперчувствительности 4,2% и 4,8%, соответственно. Авторы пришли к выводу, что возможные риски для лиц с гипо- и гиперчувствительностью необходимо оценить в дальнейших исследованиях [41]. Последующие исследования выявили высокую остаточную реактивность тромбоцитов на фоне лечения, т.е. недостаточный ответ на терапию клопидогрелом у 30–40% пациентов, в зависимости от используемой тест-системы [42]. Более того, высокая остаточная реактивность тромбоцитов была связана с повышенным риском МАСЕ после стентирования коронарных артерий [43].

Негативный эффект от одновременного применения омепразола и клопидогрела был описан в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании OCLA, в котором 124 пациента после стентирования коронарных артерий, получали либо клопидогрел (нагрузка 300 мг, затем 75 мг в сут.) и АСК (75 мг в сут.) плюс омепразол (20 мг в сут.) или клопидогрел и АСК плюс плацебо. В группе омепразола была значительно повышена агрегация тромбоцитов с АДФ по сравнению с плацебо на 7-е сутки (39,8% для плацебо против 51,4% для омепразола, $p < 0,0001$), что свидетельствует об ослаблении действия клопидогрела под воздействием ингибитора протонной помпы [44]. Однако, согласно исследованиям Bhatt D.L. и соавт., эти результаты не привели к более высокой частоте ишемических событий у пациентов, получавших омепразол и, следовательно, могут не иметь клинического значения [45]. Рандомизированное контролируемое исследование с участием 24 здоровых добровольцев показало отрицательное влияние введения морфина на антиагрегантный эффект клопидогрела. Морфин привел к значительной задержке максимального ингибирования тромбоцитов (3 часа против 1,25 часа, $p < 0,001$) [46]. Исследование Xhelili E. и соавт., с участием 302 пациентов, определившее влияние возраста на ингибирующий эффект клопидогрела на тромбоциты, пришло к выводу, что антиагрегантный эффект клопидогрела снижается с возрастом пациента [47]. Более того, генетические полиморфизмы нескольких изоферментов цитохрома P450 неоднократно были связаны со снижением опосредованного клопидогрелом ингибирования тромбоцитов и повышенным риском ишемических событий [48; 49].

В клинических рекомендациях клопидогрел используется в дополнение к АСК у пациентов при плановом стентировании коронарных артерий. Согласно данным Olipic D.M. и соавт., клопидогрел может использоваться в качестве альтернативы АСК для вторичной профилактики тромботических событий у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей и цереброваскулярными заболеваниями, а также в составе двойной антитромботической терапии после баллонной ангиопластики и стентирования артерий нижних конечностей и сонных артерий [50].

Заключение

АСК остается основой антиагрегантной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Клопидогрел является альтернативой АСК, а также важным компонентом двойной антитромботической терапии при баллонной ангиопластике и стентировании. Тиклопидин не используется в практике согласно клиническим рекомендациям из-за многочисленных побочных эффектов и разработки более безопасных и эффективных антагонистов P2Y₁₂ рецепторов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018; 39(9): 763-816.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000; 407(6801): 233-41.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018; 39(3): 213-60.
- Weiss HJ, Aledort LM. Impaired platelet-connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet*. 1967; 2(7514): 495-7.
- European Stroke O, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32(22): 2851-906.
- Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med*. 1994; 330(18): 1287-94.
- Lewis HD, Jr., Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, 3rd, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1983; 309(7): 396-403.
- Group TI-C. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988; 2(8607): 349-60.
- Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*. 1985; 313(22): 1369-75.
- Group TR. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet*. 1990; 336(8719): 827-30.
- Steering Committee of the Physicians' Health Study Research G. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989; 321(3): 129-35.
- Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324(7329): 71-86.
- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005; 52(13): 1293-304.
- Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010; 363(10): 930-42.
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001; 345(25): 1809-17.
- Valles J, Santos MT, Aznar J, Osa A, Lago A, Cosin J, et al. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation*. 1998; 97(4): 350-5.
- Grove EL, Wurtz M, Hvas AM, Kristensen SD. Increased platelet turnover in patients with previous definite stent thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(7): 1418-9.
- Pascale S, Petrucci G, Dragani A, Habib A, Zaccardi F, Pagliaccia F, et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood*. 2012; 119(15): 3595-603.
- Gremmel T, Muller M, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Kopp CW, et al. Chronic kidney disease is associated with increased platelet activation and poor response to antiplatelet therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013; 28(8): 2116-22.
- Frelinger AL, 3rd, Furman MI, Linden MD, Li Y, Fox ML, Barnard MR, et al. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation*. 2006; 113(25): 2888-96.
- Raparelli V, Proietti M, Napoleone L, Bucci T, Talerico G, Pignataro FS, et al. Asymptomatic peripheral artery disease and antiplatelet management. *Vasa*. 2014; 43(5): 309-25.
- Farid NA, Kurihara A, Wright SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol*. 2010; 50(2): 126-42.
- Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen 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.
- Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation*. 1998; 98(16): 1597-603.
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 339(23): 1665-71.
- Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation*. 1998; 98(20): 2126-32.
- Cosmi B, Rubboli A, Castelvetro C, Milandri M. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(4): CD002133.

28. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA*. 1999; 281(9): 806-10.
29. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators C. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000; 102(6): 624-9.
30. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37(3): 267-315.
31. Jiang XL, Samant S, Lesko LJ, Schmidt S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *Clin Pharmacokinet*. 2015; 54(2): 147-66.
32. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348(9038): 1329-39.
33. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(19): 2411-20.
34. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003; 108(14): 1682-7.
35. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005; 352(12): 1179-89.
36. Diener HC, Bogouslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9431): 331-7.
37. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005; 111(17): 2233-40.
38. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354(16): 1706-17.
39. Investigators A, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360(20): 2066-78.
40. Belch JJ, Dormandy J, Committee CW, Biasi GM, Cairois M, Diehm C, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg*. 2010; 52(4): 825-33.
41. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(2): 246-51.
42. Gremmel T, Panzer S. Clinical, genetic and confounding factors determine the dynamics of the in vitro response/non response to clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2011; 106(2): 211-8.
43. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation*. 2009; 119(2): 237-42.
44. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(3): 256-60.
45. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010; 363(20): 1909-17.
46. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(7): 630-5.
47. Xhelili E, Eichelberger B, Kopp CW, Koppensteiner R, Panzer S, Gremmel T. The Antiplatelet Effect of Clopidogrel Decreases With Patient Age. *Angiology*. 2016.
48. Gremmel T, Kopp CW, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Sunder-Plassmann R, et al. Differential impact of cytochrome 2C9 allelic variants on clopidogrel-mediated platelet inhibition determined by five different platelet function tests. *Int J Cardiol*. 2013; 166(1): 126-31.
49. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009; 360(4): 354-62.
50. Olinic DM, Tataru DA, Homorodean C, Spinu M, Olinic M. Antithrombotic treatment in peripheral artery disease. *Vasa*. 2018; 47(2): 99-108.