

## Prise en charge du syndrome coronaire aigu à la phase aiguë

### Management coronary syndrome in the acute phase

J.-P. Collet\*, G. Montalescot

*Institut de cardiologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France*

#### Résumé

Le bénéfice clinique de l'association de l'aspirine et du clopidogrel pour prévenir la survenue de nouveaux accidents coronaires après un syndrome coronaire aigu reste l'acquis majeur de ces dernières années dans la prise en charge de la maladie coronaire. Ceci est renforcé par le fait que ce bénéfice s'étend également à la prévention des complications thrombotiques de l'angioplastie avec stent avec des modalités d'utilisation strictement identiques de cette bithérapie anti-agrégante. La concordance des résultats des différentes études cliniques sur l'intérêt de la bithérapie anti-agrégante orale par rapport à la monothérapie par aspirine est essentielle pour le clinicien. Les résultats des essais cliniques génèrent toujours de nouvelles hypothèses et de nouvelles questions pratiques non encore résolues. La dose de charge en clopidogrel et l'intérêt d'une surveillance biologique de la réponse au clopidogrel pour en améliorer le bénéfice en sont un exemple typique. Ces questions constituent un véritable enjeu clinique pour lequel une réponse adéquate permettrait une utilisation plus rationnelle des anti-agrégants plaquettaires oraux actuellement disponibles. Nous discutons ici l'ensemble de ces points.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS.

#### Abstract

The clinical benefit of the combination of aspirin plus clopidogrel over aspirin alone to prevent recurrent events after acute coronary syndrome is obviously a key step of the past few years in the management of coronary artery disease. The extended benefit of this combination among patients undergoing stent implantation is another key message for clinician. The consistent benefit of the dual oral antiplatelet therapy in all clinical trials is reassuring for clinicians. However, all well designed clinical trials generate new hypothesis and unsolved clinical issues. The loading dose of clopidogrel and whether we should monitor the biological response to clopidogrel in order to improve its clinical benefit are the next clinical challenges for clinicians dealing with acute coronary syndromes. Providing adequate answers to these relevant clinical issues should improve the clinical benefit of clopidogrel. All these important points are discussed in the following manuscript.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS.

**Mots clés :** Thrombose ; Plaquettes ; Syndromes coronaires aigus ; Anti-agrégant plaquettaire

**Keywords:** Thrombosis; Platelets; Acute coronary syndromes; Antiplatelet therapy; Acute myocardial infarction

#### 1. Introduction

L'activation et l'agrégation plaquettaires jouent un rôle majeur dans la progression de la maladie athérothrombotique et tout particulièrement dans la genèse des complications thrombotiques aiguës. La thrombose de stent, véritable

modèle de thrombose expérimentale, en est la complication la plus aboutie où le rôle des plaquettes est fondamental.

L'acquis de ces dernières années est la démonstration indiscutable du bénéfice clinique de l'association de l'aspirine et du clopidogrel pour prévenir la survenue de nouveaux accidents coronaires de nature thrombotique chez les

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [Jean-philippe.collet@psl.aphp.fr](mailto:Jean-philippe.collet@psl.aphp.fr) (J.-P. Collet).

patients pris en charge pour syndrome coronaire, quelle que soit leur présentation clinique et les modalités de revascularisation, mais également pour prévenir les complications thrombotiques artérielles après implantation de stent endo-coronaire [1,2].

Où en est-on en 2007 ? Deux questions pratiques restent en suspens pour le clinicien. Quelle dose de charge en clopidogrel et quel délai d'administration par rapport à l'angioplastie ? Faut-il une surveillance biologique de la réponse aux traitements anti-agrégants afin d'en augmenter le bénéfice clinique ? Cet article s'est donné pour objectif de faire un état des lieux exhaustif pour répondre à ces interrogations.

## 2. Quelles sont les recommandations ?

Les recommandations des sociétés savantes indiquent que l'administration d'une dose de charge de clopidogrel de 300 mg suivie d'une dose d'entretien de 75 mg pendant un an en association avec de faibles doses d'aspirine doit être préconisée chez les patients sans sur-risque hémorragique ayant récemment eu une angioplastie coronaire ou un syndrome coronaire aigu (quel qu'il soit) [3].

Les recommandations de la Société européenne prônent l'utilisation d'une dose de charge de 600 mg dans les situations d'urgence où il est nécessaire d'obtenir un effet anti-agrégant plaquettaire plus rapide et plus efficace [4].

## 3. L'aspirine, une place incontournable

L'aspirine inhibe de façon irréversible la cyclo-oxygénase 1 plaquettaire, bloquant ainsi la voie de synthèse du thromboxane A<sub>2</sub>. L'étude ISIS-2 [5] a consacré l'aspirine en démontrant une réduction de la mortalité cardiovasculaire de plus de 50 % à un mois par rapport au placebo avec un

effet synergique en association avec la thrombolyse lorsque administrée à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du ST. Dans les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du ST, l'aspirine réduit l'incidence des décès et des infarctus à un mois d'environ 50 %. On estime qu'il faut traiter 25 patients pendant un mois pour éviter un événement cardiovasculaire grave (décès, infarctus du myocarde, accident ischémique cérébral) dans le contexte des SCA avec un rapport bénéfice/risque d'environ 8 (événements ischémiques/événements hémorragiques majeurs).

Les complications hémorragiques croissent de façon exponentielle avec l'âge et avec les antécédents d'ulcère hémorragique (Fig. 1) [6], et ceci principalement en cas d'utilisation chronique.

À l'heure actuelle, une dose de charge allant de 250 à 500 mg par voie intraveineuse permet une efficacité immédiate suivie d'une dose d'entretien de 75 mg/j qui semble être le meilleur compromis, en particulier en cas d'association avec le clopidogrel (bithérapie anti-agrégante) (Fig. 1) [6].

## 4. L'association aspirine + clopidogrel à la phase aiguë des SCA

Le clopidogrel (Plavix®), principal agent anti-agrégant plaquettaire de la classe des thiéno-pyridines, inhibe les processus d'activation et de sécrétion plaquettaire médiés par le récepteur plaquettaire à l'ADP P2Y<sub>12</sub> [7]. Cet effet permet de limiter l'amplification de l'activation plaquettaire conduisant à l'externalisation du récepteur plaquettaire au fibrinogène (GPIIb/IIIa) et ainsi de limiter l'agrégation qui en résulte. Par ce mécanisme d'action, le clopidogrel permet de prévenir la formation du clou plaquettaire, étape essentielle de la thrombogénèse dans le contexte de l'athéromatose et des endoprothèses coronaires.

À ce jour, cinq grands essais randomisés, totalisant plus de 70 000 patients, ont permis de démontrer de façon con-

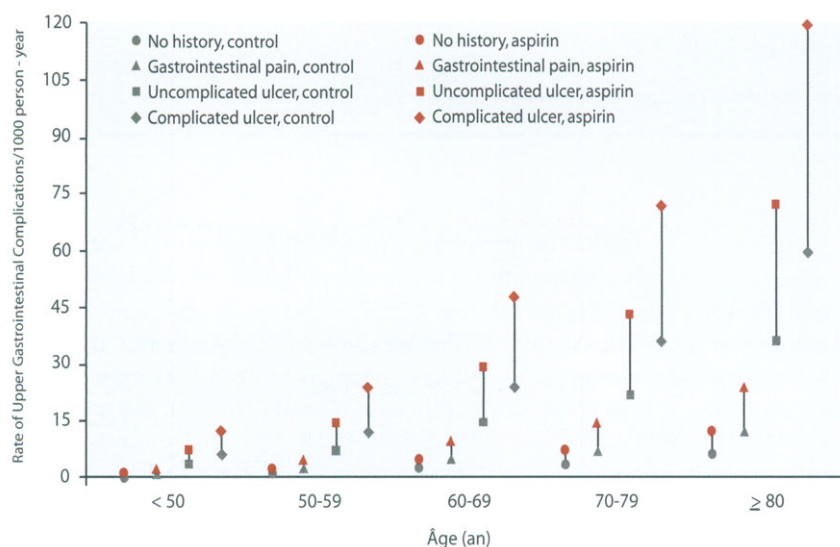


Fig. 1. Complications hémorragiques de l'aspirine à faible dose en fonction de l'âge et des antécédents gastro-intestinaux [6].

sistante que le clopidogrel en association avec l'aspirine permettait de réduire la survenue d'événements cardiovasculaires graves (décès, décès ou infarctus, décès/infarctus/AVC) par rapport à l'aspirine seule à la phase aiguë des syndromes coronaires aigus [8-11] et enfin dans les suites d'une angioplastie coronaire.

Ce bénéfice clinique est observé quel que soit le type de syndrome coronaire aigu et quelles que soient les modalités de prise en charge, et en particulier de l'existence ou non d'une revascularisation myocardique associée.

Ces études ont toute le même dessin à l'exception de l'étude COMMIT. La dose de charge de clopidogrel était de 300 mg suivie d'une dose d'entretien de 75 mg pendant 9 à 12 mois. Le bénéfice clinique est très précoce avec une dissociation des courbes d'événements dès les toutes premières heures après la randomisation (Fig. 2).

L'étude COMMIT a randomisé 46 000 patients admis pour SCA avec élévation du segment ST entre placebo et clopidogrel [8]. La double particularité de cette étude est l'absence de dose de charge en clopidogrel et la durée limitée de la bithérapie à 16 jours en moyenne. Ce choix a été délibéré dans la mesure où plus de la moitié des patients ont bénéficié d'une thrombolyse et qu'aucune limite d'âge n'était fixée. Les deux enseignements majeurs de cette étude sont la réduction très précoce de la mortalité et des ré-infarctus (Fig. 3) et l'absence d'augmentation des complications hémorragiques et tout particulièrement des hémorragies intracérébrales. Le mécanisme du bénéfice clinique du clopidogrel dans l'infarctus du myocarde thrombolysé est la prévention de la ré-occlusion de l'artère ré-ouverte comme l'a très bien mis en évidence l'étude CLARITY qui a randomisé près de 4000 patients (Fig. 4) [10].

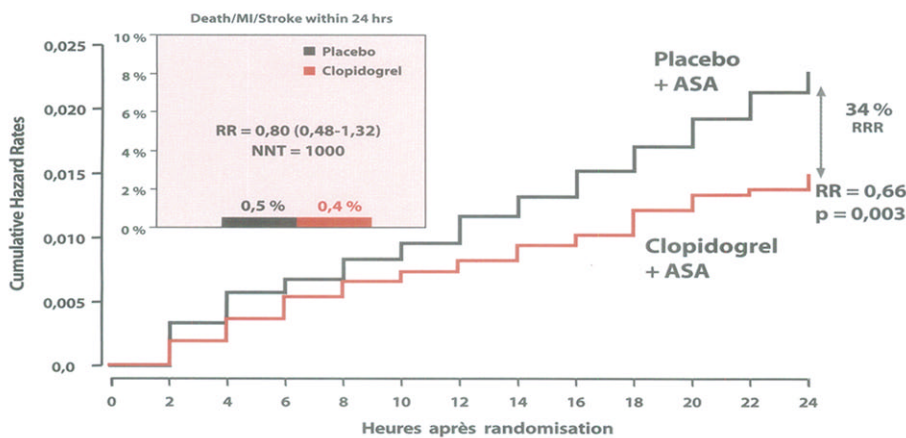


Fig. 2. Bénéfice précoce de la bithérapie aspirine + plavix dans la prise en charge de l'angor instable [9].

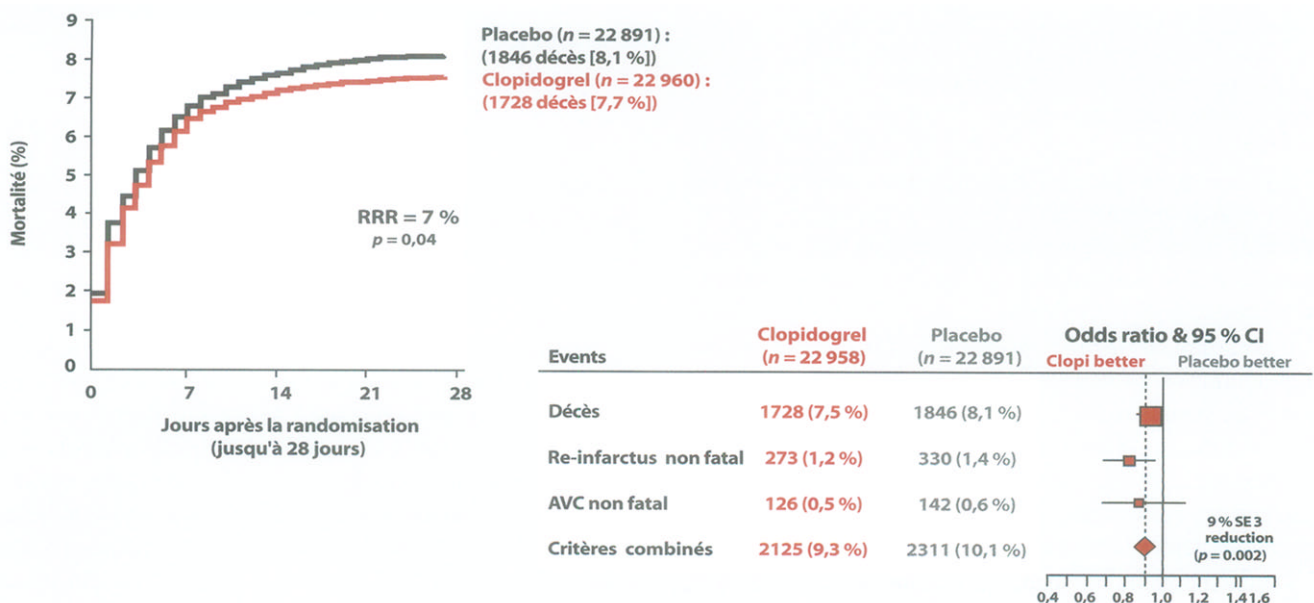
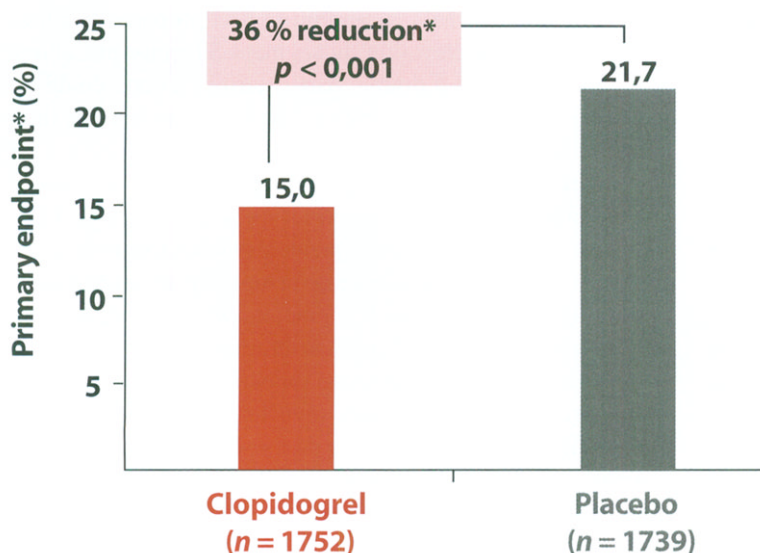


Fig. 3. Effet de la bithérapie anti-agrégante plaquettaire sur l'incidence des décès et des ré-infarctus à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde [8].



\* probabilité d'avoir l'artère responsable de l'infarctus occluse (TFG 0/1) à l'angiographie, un décès ou un infarctus en faveur du clopidogrel versus placebo (OR : 0,64 [0,53-0,76];  $p < 0,001$ )

Fig. 4. Bénéfice clinique de la bithérapie à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde thrombolysé. C'est la prévention de la ré-occlusion précoce de l'artère responsable de l'infarctus qui en est le principal responsable [10].

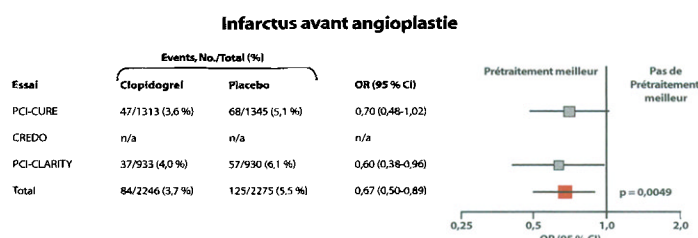
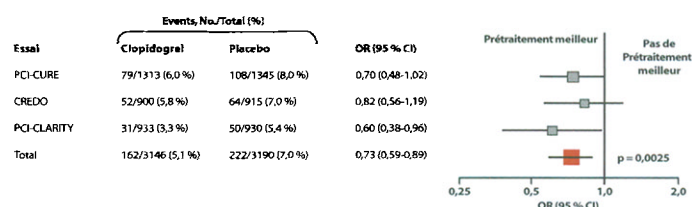


Fig. 5. Le double bénéfice du clopidogrel dans les syndromes coronaires aigus traités par angioplastie coronaire [10].

#### Décès cardiovasculaire ou infarctus entre l'angioplastie et J30



## 5. L'association aspirine + clopidogrel dans l'angioplastie coronaire

Environ 40 % des patients randomisés dans les études ayant évalué la bithérapie AAP versus l'aspirine seul ont bénéficié d'une angioplastie coronaire dans les 8 jours suivants la randomisation [10,11]. Deux messages importants en ressortent pour le clinicien.

Premièrement, les patients randomisés dans le groupe clopidogrel ont un double bénéfice du clopidogrel. D'une part, il existe une réduction de l'incidence des décès et des infarctus durant la période allant de la randomisation à l'angioplastie. D'autre part, il existe une réduction supplémentaire des événements survenant dans les suites immédiates de l'angioplastie comme l'indique la figure 5 [10].

Deuxièmement, ce bénéfice clinique du pré-traitement par le clopidogrel n'est effectif que si le délai entre l'administration de la dose de charge de 300 mg et la réalisation de

l'angioplastie est supérieur à au moins 15 heures (Fig. 6) [12].

## 6. La réponse biologique est-elle un enjeu clinique ?

L'effet temps sur le bénéfice du clopidogrel s'explique par la variabilité inter-individuelle de la réponse plaquettaire au clopidogrel aux posologies recommandées. Cette réponse est principalement évaluée par la mesure ex vivo de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP (voie d'activation plaquettaire ciblée par le clopidogrel). Certains patients sont ainsi classés « mauvais répondeurs », c'est-à-dire conservant sous clopidogrel une capacité d'agrégation plaquettaire à l'ADP peu ou pas modifiée par rapport à l'état basal. Cette observation a fait émerger le concept de variabilité de réponse plaquettaire au clopidogrel [13]. La proportion de patients « mauvais-répondeurs » est très variable allant de

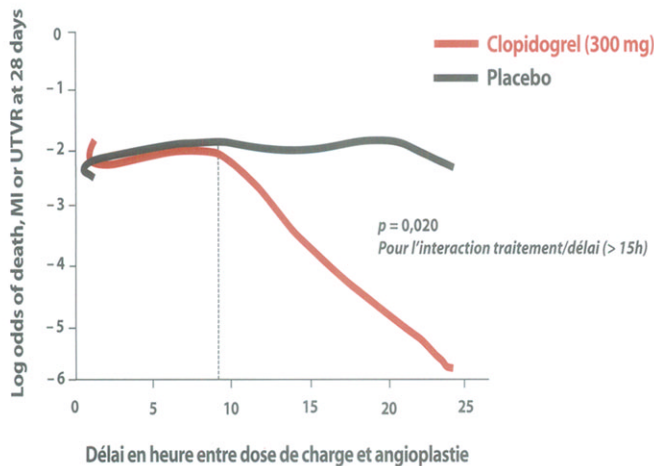


Fig. 6. Bénéfice clinique net du clopidogrel est temps-dépendant [1].

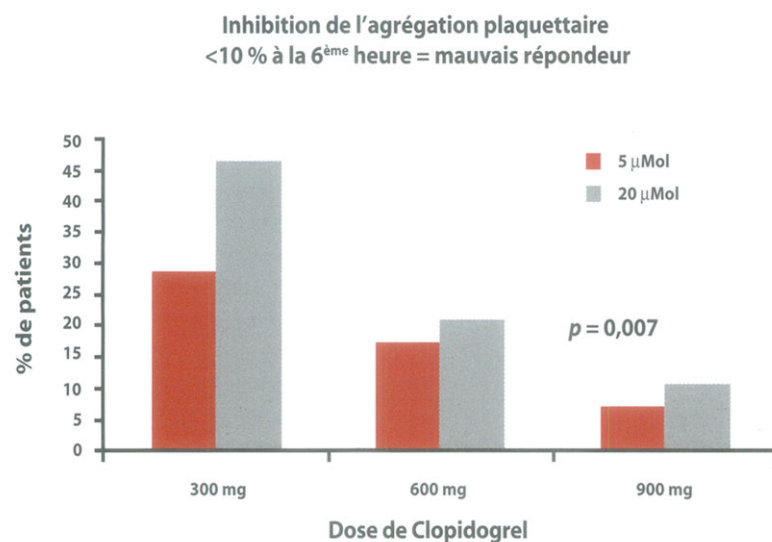


Fig. 7. Effet de la dose de charge en clopidogrel sur la proportion de patient « mauvais répondeur » dans l'étude ALBION [17].

10 % à 60 % selon le seuil fixé pour le définir [14,15] et diminue de façon proportionnelle avec l'augmentation progressive des doses de charge du clopidogrel (Fig. 7) [16,17].

Cette variabilité de réponse plaquettaire biologique au clopidogrel est associée à une augmentation du risque d'événements thrombotiques dans le contexte de l'angioplastie coronaire [18,19]. Cette hypothèse de la relation entre le niveau d'inhibition de l'agrégation plaquettaire mesurée ex vivo et le niveau de prévention des événements cardio-vasculaires est donc hautement probable et est actuellement testée dans deux nouvelles études randomisées d'intervention avec des traitements antiplaquettaires (TRITON-TIMI38 et OASIS-7) [20].

Ces données ont des répercussions pratiques et les recommandations de la Société européenne prônent l'utilisation d'une dose de charge de 600 mg dans les situations d'urgence où il est nécessaire d'obtenir un effet anti-agrégant plaquettaire plus rapide et plus efficace [4]. Mais le même phénomène de variabilité est observé avec la dose de 600 mg bien qu'un plus faible nombre de patients soient hyporépondeurs. Ainsi, il est suggéré d'attendre deux heures avant de réaliser une angioplastie après une dose de charge

de 600 mg pour avoir davantage de certitude d'une pleine efficacité de l'effet du clopidogrel [21].

L'étude EXCELSIOR (Impact of Extent of Clopidogrel-Induced Platelet Inhibition During Elective Stent Implantation on Clinical Event Rate) confirme parfaitement bien cette impression. Il s'agit à ce jour de la plus grande série qui permet de comprendre l'impact de la réactivité plaquettaire sur l'évolution clinique des patients ayant bénéficié d'une angioplastie coronaire à faible risque. Cette étude montre parfaitement que le concept de la même dose de charge en clopidogrel pour tous ne s'applique pas forcément aux AAP [22]. Cette étude a évalué l'impact de la mesure de l'agrégation plaquettaire chez 802 patients allant bénéficier d'une angioplastie coronaire. Tous les patients étaient traités par de l'aspirine et avaient reçu une dose de charge de clopidogrel de 600 mg (soit 8 comprimés au total). La mesure de l'agrégation (agrégation optique par 5 µmol d'ADP) était effectuée avant l'angioplastie et au moins deux heures après l'administration de la dose de charge. Le critère primaire de jugement était l'incidence du critère composite associant décès ou infarctus ou revascularisation du vaisseau cible. Les résultats indiquent que 40 % des patients avaient un



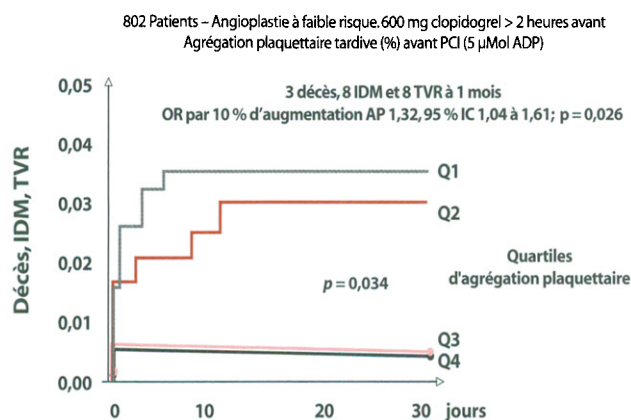


Fig. 8. Lien entre le niveau d'agrégation plaquettaire et le risque d'événements cardiovasculaires [22].

niveau d'agrégation plaquettaire au dessus de la valeur médiane et qu'ils avaient une augmentation de plus de 6 fois du critère primaire de jugement par rapport à ceux ayant un niveau d'agrégation plaquettaire en dessous de la valeur médiane. Les auteurs rapportent une augmentation progressive du risque d'événements cardiovasculaires avec les niveaux croissants d'agrégation plaquettaire séparés en quartiles (Fig. 8). De façon encore plus intéressante, l'agrégation plaquettaire était retrouvée comme un facteur indépendant d'événement cardiovasculaire précoce (décès,

infarctus, revascularisation urgente dans les 30 jours) (OR 1,32 ; 95 % CI 1,04-1,61,  $p < 0,026$ ) pour chaque augmentation de 10 % du niveau d'agrégation plaquettaire) et ce après ajustement sur le délai entre l'administration de la dose de charge et la réalisation de l'angioplastie coronaire. Les principales limites de l'étude EXCELSIOR sont que plus de 50 % des patients dans le quartile supérieur avaient une angioplastie moins de 2 heures avant l'administration de clopidogrel, que ces patients avaient en moyenne un indice de masse corporelle plus élevé et un niveau d'agrégation plaquettaire de base plus élevée dans le quartile le plus élevé par rapport aux autres quartiles d'agrégation post-traitement. Tous ces facteurs sont en fait associés à une mauvaise réponse. Néanmoins, il faut rappeler que le niveau d'agrégation post-traitement reste un facteur indépendant d'événement cardiovasculaire en analyse multivariée.

## 7. Le défaut de compliance

Il s'agit d'un enjeu majeur dans le contexte du développement de l'endoprothèse active. Les récentes recommandations multidisciplinaires nord-américaines sur l'interruption des AAP résument parfaitement la situation (Fig. 9) : il faut tout faire pour ne pas arrêter la bithérapie AAP la première année suivant la pose d'un stent actif. Ces recommandations ont été principalement motivées par le registre PREMIER (Fig. 9) qui rapporte un excès de mortalité chez les patients

### AHA/ACC/SCAI/ACS/ADA Science Advisory

#### Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents

#### But : éliminer l'interruption prématurée des AAP

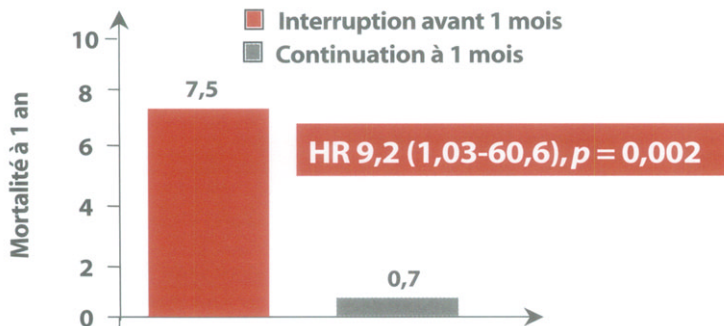
1. Chez les patients chez qui on **suspecte une mauvaise compliance** au plavix la première année, **éviter le stent actif**.
2. **En cas de chirurgie programmée** la première année, **éviter le stent actif**.
3. **L'éducation** sur la compliance et le risque d'interruption prématurée est une priorité.
4. **Les tutelles** doivent être mises en garde sur le risque d'interruption prématuré, en particulier le coût ne doit pas être une cause d'arrêt prématuré.
5. **Différer toute intervention** jusqu'à au moins 1 an après le mise en place d'un stent actif et 1 mois en cas de stent nu.
6. En cas de stent actif, poursuivre aspirine et **reprendre clopidogrel le plus rapidement**.

Fig. 9. Recommandations nord-américaines sur l'interruption des AAP.

## ● Registre Prospectif : 500 IDM, PCI avec stents actifs et vivants à 1 mois

## ● Prévalence de l'interruption à 1 mois : 13,6 %, soit 68 patients

Fig. 10. Impact de la mauvaise compliance au clopidogrel dans le premier mois suivant la mise en place d'une endoprothèse active [23].



ayant une mauvaise compliance au clopidogrel durant le premier mois suivant l'implantation du stent actif pour infarctus du myocarde (Fig. 10) [23]. D'autre part l'arrêt de tous les traitements AAP est le facteur prédictif le plus important de thrombose tardive de stent actif [24].

## 8. Perspectives et conclusions

La bithérapie anti-agrégante plaquettaire orale associant aspirine et clopidogrel à faibles doses est devenue la pierre angulaire de la prise en charge des syndromes coronaires aigus mais également de l'angioplastie coronaire.

Les études randomisées ont bien démontré et de façon concordante le bénéfice précoce et puissant de l'association de l'aspirine et du clopidogrel par rapport à l'aspirine seule. Mais la dose de charge optimale en clopidogrel n'est pas encore clairement définie en terme de bénéfice clinique. Pour avoir un bénéfice clinique optimal, une dose de 600 mg devrait être utilisée chez tous les patients avec la nécessité de laisser un délai d'au moins deux heures entre l'administration et l'angioplastie élective. Des doses encore plus fortes peuvent être administrées notamment dans les angioplasties à haut risque (angioplastie primaire, angioplastie sans prétraitement par le clopidogrel). Ces fortes doses pourraient permettre de s'affranchir d'une stratégie d'adaptation de la posologie des anti-agrégants plaquettaires oraux basée sur une surveillance biologique simple. En effet, ce type de stratégie est tout à fait défendable compte tenu de la grande variabilité de réponse biologique à la fois à l'aspirine et au clopidogrel. Mais son intérêt clinique reste à démontrer dans le cadre d'une étude randomisée adaptée.

Une nouvelle thiénopyridine, le prasugrel, dont on sait que le profil de réponse biologique est meilleur que le clopidogrel est en cours d'évaluation clinique dans une grande étude de phase 3 (étude TRITON). Cependant, il convient de démontrer que cela va se traduire par un bénéfice clinique net supérieur à celui du clopidogrel. Enfin, des inhibiteurs

directs du récepteur P2Y<sub>12</sub> (AZD 6140 et C69931 MX) sont en cours d'évaluation dans le cadre d'études de phase 2 ou 3 et pourraient modifier l'environnement pharmacologique du syndrome coronaire aigu mais aussi de l'angioplastie coronaire.

## Références

- [1] Steinbuhl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
- [2] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- [3] Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2363-72.
- [4] Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.
- [5] ISIS-2 collaborative Group. Randomized trial of IV streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;330:1287-94.
- [6] Patrono C, Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis. *N Eng J Med* 2005;353:2373-83.
- [7] Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001;409:202-7.
- [8] Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
- [9] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJS, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous

- coronary intervention: the PCI-CURE study. *The Lancet* 2001;358:527-33.
- [10] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY) -Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. New Engl J Med 2005;352:1179-89 Related Articles, Links. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-32.
- [11] The CURE Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001;345:494-502.
- [12] Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, EJ ; T, for the CREDO Investigators. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:939-43.
- [13] Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006;27:647-54.
- [14] 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;45:246-51.
- [15] Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor cm. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908-13.
- [16] Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schomig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004;110:1916-9.
- [17] Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931-8.
- [18] Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171-5.
- [19] Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schömig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003;89:783-7.
- [20] Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance : a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004;109:3064-7.
- [21] Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:2560-4.
- [22] Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina cm, Ferenc M, et al. Impact of the Degree of Peri-Interventional Platelet Inhibition After Loading With Clopidogrel on Early Clinical Outcome of Elective Coronary Stent Placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1742-50.
- [23] Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006;113:2803-9.
- [24] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, GE L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.