



יולי 2004

## הערות למסמך Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents

([European Heart Journal 2004;25: 166-181](#))

דר' שלומי מטצקי, פרופ' דוד חסדאי, דר' אלכס בלאט  
מטעם החוג לטיפול נמרץ לב והאיגוד הקרדיולוגי בישראל

לאחרונה פורסם מסמך עמדה של החברה האירופאית לקרדיולוגיה לגבי טיפול בנוגדי טסיות, שמטרתו העיקרית היתה אינטגרציה בין הידוע לגבי מנגוני הפעולה של התכשירים האנטי-אגרגנטיים השונים לבין השימוש הקליני בהם. מדובר במסמך מקיף ויסודי, שככלל תואם את המקובל כיום בישראל ולאור זאת אנו ממליצים לאמצו ע"י החברה הישראלית לקרדיולוגיה.

להלן סיכום הנקודות העיקריות המובאות בנייר העמדה בתוספת התייחסות פרטנית שלנו למספר נקודות הראויות לדעתנו להתייחסות נוספת ו/או הרחבה (קטעים אלו מופיעים **בדפוס שונה**).

### 1. פסיולוגיה:

טסיות נוצרות מפרגמנטציה של צטופלסמת מגאקרוציטים ואורך חייהם המקסימלי 10 ימים. למרות שטסיות הן תאים חסרי גרעין ואינן מסוגלות לייצר חלבונים de-novo הן כן יכולות לתרגם mRNA קיימים, הן מכילות ציטוקינים וגורמי גדילה ובצורתן המשופעלת מייצרות פרוסטנואידים (בעיקר TXA<sub>2</sub>) מחומצה ארכידונית. לפיכך טסיות עשויות למלא תפקיד בתהליכים דלקתיים ובהתהוות נזק ווסקולרי.

### 2. אספירין:

גורם לעיכוב בלתי הפיך של האנזים Cyclooxygenase (COX), הנקרא גם Prostaglandin (PG) H synthase, הנוצר ומשתחרר בתגובה לאוגוניסטים (COX), ע"י אצטילציה של קבוצה הידרוקסילית בשייר סרין בעמדה 529. ה-COX אחראי ליצירה של PGH<sub>2</sub> שהינו הפריקורסור של TXA<sub>2</sub>, הנוצר ומשתחרר בתגובה לאוגוניסטים שונים דוגמת ADP, קולגן או תרומבין וגורם לפיכך להגברה של האקטיבציה ובהמשך אגרגצית טסיות. לאנזים COX שתי צורות: COX-1 האחראי המרכזי ליצירת TXA<sub>2</sub> בטסיות ו-COX-2 הקיים באופן בסיסי ברמות נמוכות יותר אך ניתן להשראה בעיקר במצבים של רגנרציה מוגברת של טסיות ו/או גירוי דלקתי. בעוד COX-1 מעוכב בצורה בלתי הפיכה ע"י מינונים נמוכים של אספירין (75-100mg) בכדי לעכב את ה-COX2 יש צורך במינונים גבוהים בשני סידרי גודל, דבר המסביר את השוני במינונים הדרושים לשם השגת האפקט האנטי-תרומבוטי של אספירין והאנטי-דלקתי אנלגטי. הפעילות האנטי-תרומבוטית של אספירין מושגת במינונים של 75-100mg ובמתן מידי 24-48 שעות למרות שזמן מחצית החיים של אספירין בדם הינו כ-20 דקות בלבד, כביטוי לכך כי העיכוב הבלתי הפיך של COX-1 בטסיות ובעקבותיו עיכוב יצירת TXA<sub>2</sub> אחראי לכך. בהתאם לכך עדויות מעבודות קליניות רבות מצביעות על כך, כי את האפקט של אספירין במניעת ארועים קרדיווסקולריים יש ליחס לאפקט האנטי-תרומבוטי שלו ולא לאפקטים אחרים כאפקטים אנטי-דלקתיים המושגים במינונים גבוהים יותר.

לעליה בשיעור הדימומים מדרכי עיכול עליונות בעקבות שימוש באספירין שני מנגנונים הקשורים ב-COX-1:  
א. דיכוי פעילות הטסיות – מנגנון שאינו תלוי במינון האספירין (לפחות במינונים גדולים מ-30mg/d).  
ב. עיכוב היצירה של PGE2 ועיכוב השפעתו המגנה על הרירית הגסטרואינטסטינלית – מנגנון שהינו תלוי במינון האספירין.

**בהתאם לכך בניתוח post-hoc של ממצאי מחקר ה-CURE נמצא לאחרונה כי עליה במינון אספירין ממינון קטן מ-100mg/d דרך מינונים של 100-200mg/d ועד מינונים גדולים מ-200mg/d היתה קשורה בעליה בשעור סיבוכי הדמם אך לא בעליה באפקטיביות. הן בחולים שטופלו בקלופידוגרל והן בחולים שטופלו בפלצבו (1).**

### 3. קלופידוגרל:

הינו pro-drug ההופך לצורתו הפעילה ע"י מטבוליזם כבדי [Cyp 450 3A4] והגורם לעיכוב בלתי-הפיך של הרצפטור ל-ADP (P2y12), ולכן בדומה לאספירין תפקוד הטסיות מנומל רק כ-7 ימים לאחר הפסקת הטיפול.

כשעתיים לאחר מנת העמסה אורלית של קלופידוגרל קיים דיכוי באגרזצית טסיות התלוי במינון עם "ceiling effect" במינון של 400mg הגורם לדיכוי בשעור 40% באגרזצית טסיות. לאחר 4-7 ימי טיפול נוספים במינון של 50-100mg/d מושג דיכוי יציב בשיעור 50-60% באגרזצית טסיות.

**אכן בעבודתם של Thebault וחבריו (2) בנבדקים בריאים מנות העמסה עולות גרמו לעיכוב הולך ועולה באגרזציית טסיות עד מנה של 400mg ללא דיכוי נוסף עם העלאת מנת העמסה ל-600mg. במינונים אלו הדיכוי המקסימלי הושג בחוץ שעתיים ממתן מנת העמסה. בחולים עם מחלת לב כלילית יציבה ו/או לאחר PCI אלקטיבי דיכוי מקסימלי של אגרזצית טסיות הושג כ-6 שעות ויותר לאחר מנת העמסה של 300mg ותוך כשעתיים לאחר מנת העמסה של 600mg (3,4).**

**בהתאם לממצאים אלו במחקר ה-CREDO (5), שבדק את התועלת במתן קלופידוגרל (300mg) לפני PCI, רק בחולים, שקבלו את מנת העמסה 6 שעות ויותר טרם הפעולה – חלה הפחתה משמעותית בשעור כ-40% בהארעות של ארועים ווסקולריים חוזרים במהלך החודש הראשון לאחר הפעולה.**

**בדומה לכך בניתוח של תוצאות מחקר ה-TARGET מתן העמסת קלופידוגרל (300mg) 6 שעות או יותר לעומת 0-6 שעות טרם ה-PCI הפחית בכ-30% את הסיבוכים הווסקולריים (6). לאור ממצאים אלה ובעיקר תוצאות העבודות הקליניות, המלצתנו לשקול מתן מנת העמסה של 400-600mg במצבים בהם יש צורך בהשגת אפקט מהיר (ארוע כלילי חד ו/או לפני PCI דחוף).**

שלוש עבודות קליניות עיקריות ייצבו את מעמדו של קלופידוגרל בטיפול בחולים עם מחלה טרשתית:

א. במחקר ה- CAPRIE קלופידוגרל היה מעט אפקטיבי יותר מאספירין במניעה של ארועים קרדיווסקולריים בעיקר בחולים בהם הביטוי לטרשת היה PVD סימפטומטי.

ב. במחקר ה- CURE טיפול ארוך טווח בקלופידוגרל בתוספת לאספירין הפחית את שיעור הארועים הקרדיווסקולריים החוזרים לאחר ארוע כלילי חד ללא הרמות מקטע ST.

האפקט של קולופידוגרל בא לידי ביטוי תוך שעתיים ממתן מנת העמסה וכבר בתום היממה הראשונה חלה הפחתה משמעותית של כ-30% בשעור של אוטמים וארועים איסכמיים חוזרים, שבץ מוחי ו/או תמותה קרדיוסקולרית. בקרב החולים, שטופלו בקולופידוגרל, חלה במהלך החודש הראשון למחקר הפחתה משמעותית בשיעור 20% בשכיחות של ארועים איסכמיים חוזרים ו/או תמותה. מעבר לחודש הראשון ועד תום שנת המעקב, חלה הפחתה נוספת משמעותית בשיעור של 18%. תועלת ארוכת טווח דומה הודגמה הן בחולים שטופלו שמרנית והן בחולים שעברו PCI (7,8). יתרה מזאת, תועלת יחסית (risk reduction) דומה הודגמה בחולים בדרגת סיכון נמוכה, ביונייה וגבוהה אם כי התועלת האבסטרולטית הייתה כמו כן בולטת יותר בחולים בסיכון גבוה (9).

ג. בדומה לכך מחקר ה-CREDO הראה כי טיפול בקולופידוגרל למשך שנה לאחר PCI מפחית משמעותית את הסיכוי לארועים איסכמיים חוזרים.

יתרה מכך במחקר ה-CREDO נמצא כי מתן מנת העמסה טרם ה-PCI עשוי להפחית את הסיכונים התרומבוטיים תוך כדי ולאחר הפעולה. לאור הממצאים במחקר ה-CURE וה-CREDO, בשונה מהמלצות מסמך העמדה האירופאי הממליץ על מתן קולופידוגרל לחודש, חברי הועדה ממליצים לשקול מתן קולופידוגרל למשך 9 חודשים עד שנה לאחר ארוע כלילי חד ו/או PCI. יש לציין גם שהשימוש ב drug-eluting stents הולך ועולה, ואין מידע ברור על משך הטיפול המומלץ בנסיבות אלה. המלצות אלו עולות בקנה אחד עם המסקנות של ניר העמדה מטעם האגוד הקרדיולוגי הישראלי לגבי משך הטיפול המומלץ בחולים עם תסמונות כליליות חדות (10).

#### 4.NSAID :

גורמים לעיכוב תחרותי חלקי (בשעור 70-80%) הפיך של COX-1. המשמעות הקלינית של הפעילות הניל לא נבדקה מעולם בצורה פרוספקטיבית, אך עבודות observational population base הצביעו על העדר אפקט מניעתי של ארועים קרדיוסקולרים. יתרה מזאת מתן Ibuprofen (אך לא NASID אחרים) עלול לפגוע בעיכוב הבלתי הפיך של COX-1 ע"י אספירין.

#### 5. ORAL GP IIb/IIIa :

גורמים לעיכוב הפיך ובלתי מלא של הקולטן GPIIb/IIIa. ב-5 עבודות רנדומליות פרוספקטיביות שכללו יותר מ-40,000 חולים נמצא כי מתן מעכבי GP IIb/IIIa אורליים בהשוואה לאספירין או בשילוב עם אספירין בהשוואה לפלסבו בחולים לאחר ארוע כלילי חד העלה את שיעור הדימומים המשמעותיים וכן את שיעור האוטמים החוזרים והתמותה הכללית. ההסבר המוביל לממצאים אלה הינו, כי במתן מתמשך של המעכבים האורליים לא ניתן לגרום לדרגת עיכוב גבוהה של הקולטנים כפי שקורה במתן קצר טווח בטיפול תוך-ורידי. יתרה מזאת, קישור ליגנדים לקולטן GP IIb/IIIa גורם לאקטיבציה של חלקית ואכן, קישור פיברינוגן לקולטן מעבר לכך שמאפשר אגרציה של חלקית גורם לאקטיבציה נוספת החיונית לשם האגרציה.

#### 6. חולים העשויים להנות מטיפול בנוגדי טסיות

ב-ATT collaboration נמצא כי טיפול בנוגדי טסיות (2/3 מבוסס על עבודות שבדקו מתן אספירין, ו-1/3 מעבודות שבדקו Thienopyridines) בחולים בסיכון גבוה לארוע ווסקולרי הפחית את הסיכון לאוטם שריר הלב בכ-33%, לשבץ מוחי ב-25%, תמותה ווסקולרית ב-20% וסה"כ את השכיחות של ארוע ווסקולרי ב-25%.

במחקר ה-CURE נמצא כי בחולים עם ארוע כלילי חד תוספת קלופידוגרל לאספירין הפחיתה תמותה קרדיווסקולרית, אוטם ו/או שבץ מוחי ב-20% ללא מיתון בתועלת במעקב של כשנה. במגביל תועדה עליה משמעותית בשיעור הדימומים המג'וריים (מ- 2.7% ל-3.7%).

**יש לציין כי ההגדרה של דימום מאג'ורי בו נעשה שימוש במחקר ה-CURE היתה רחבה יותר מההגדרה בעבודות קודמות בחולים עם ארוע לבבי חד. כאשר נעשה שימוש בהגדרה לדימום מאג'ורי כפי שהוגדר ע"י קבוצת ה-TIMI או ע"י ה-GUSTO או טיפול בקלופידוגרל לא היה קשור בעליה בשכיחות הדימומים המאג'וריים. טיפול בקלופידוגרל לא היה קשור בעליה בשכיחות בדימומים מאג'ורים בחולים שטופלו שמרנית, טופלו ב-PCI או בהם קלופידוגרל הופסק 5 ימים או יותר טרם ביצוע ניתוח מעקפים. לעומת זאת בחולים, שעברו ניתוח מעקפים ללא הפסקת הטיפול בקלופידוגרל היתה עלייה משמעותית של כ- 60% בשיעור הדימומים המאג'וריים (7).**

## 7. יחס תועלת סיכון בטיפול בנוגדי טסיות

בחולים בסיכון בינוני/גבוה (מחלה טרשתית יציבה או ארוע כלילי חד) התועלת האבלסולוטית במניעת ארוע וסקולורי חסימתי ע"י מתן אספירין עולה על הסיכון האבסולוטי לסיבוך דימומי משמעותי בצורה מובהקת. במצבים אלו הפחתת מינון אספירין ל-75-160mg/d מעמידה את הסיכון היחסי (RR) לדימום מדרכי עיכול עליונות לעומת חולים שלא נוטלים אספירין על פי 2 בלבד. העליה הנ"ל קשורה בעיקר באפקט של אספירין על פעילות טסיות שאינו תלוי במינון (במינונים גדולים מ-30mg/d).

לכן שימוש בתכשירים enteric coated או buffered לא מפחית במידה נוספת את הסיכון.

ב- meta-analysis של עבודות, שבדקו את מדיניות מתן אספירין כמניעה ראשונית נמצא כי הטיפול באספירין בעל תועלת העולה על הסיכון במטופלים בסיכון שנתי לארוע קרדיווסקולרי של מעל 1.5%, אם כי מירב העדויות מקורם במטופלים בדרגת סיכון גדולה מ-3% בשנה. יש לזכור, כי בחולים אלו עיקר התועלת היתה במניעה של אוטם שריר הלב – לא ממת.

**האיגוד הקרדיולוגי בישראל, בנייר עמדה שיצא לאחרונה, אימץ את המלצה לגבי אספירין למניעה ראשונית בהיעדר התוויות נגד בחולים עם סיכון שמעל ל 1.5% לשנה (11).**  
**מבין הטיפולים האנטי-תרומבוטיים המקובלים כיום בחולים עם ארוע כלילי חד, קלופידוגרל היו התכשיר עם יחס תועלת סיכון הטוב ביותר פרט לאספירין. במחקר ה-CURE בכוחו היה להפחית משמעותית גם efficacy- safety end point שכלל בנוסף לארועים איסכמיים חוזרים ותמותה גם דימומים מסכני חיים [OR=0.84(95% CI 0.76-0.93), P=0.001] (7). לאור זאת אנו מחוקים את המלצות מסמך העמדה לגבי מתן קלופידוגרל בחולים עם ארוע כלילי חד ומדגישים את הצורך במתן מוקדם ככל האפשר וכן לכלל החולים ובדרגות הסיכון השונות.**

## 8. המלצות לגבי טיפולים נוגדי טסיות ספציפיים

**אספירין** - מאחר שהטוקסיות לדרכי העיכול הינה תלוית מינון יש לטפל במינון המנימלי היעיל: כמניעה משנית של ארועים קרדיווסקולרים בחולים בסיכון מוגבר (< 3% לשנה) מומלץ מינון של 75-100mg/d ובמקרים שיש צורך באפקט אנטי-תרומבוטי מיידי כאוטם חד או שבץ מוחי איסכמי – מינון של 160-300mg. לא קיימת המלצה לבצע הערכה של התפקוד האנטי-אגרגנטי של אספירין בחולה הבוודד. במקרים שיש צורך בטיפול ב-NSAID בחולים המטופלים באספירין במינון נמוך עשויה להיות עדיפות מבחינת סיכוני הדמם מדרכי עיכול עליונות למתן מעכבים סלקטיבים של COX-2.

למרות שלא קיימת המלצה להערכה אינדיבידואלית של תפקוד טסיות בחולים המטופלים באספירין, חשוב להזכיר את התופעה של "תנגודת לאספירין" (Aspirin resistance) הנובעת לתשומת לב והבנה גוברת בתקופה האחרונה. מדובר בחוסר דיכוי של פעילות הטסיות ושל ייצור TXA2 בטסיות בתגובה לטיפול באספירין. בהתאם לשיטה המעבדתית בה נעשה שימוש באוכלוסיית החולים מדובר בתופעה המודגמת ב-5-45% מהחולים המטופלים באספירין (12). במספר עבודות פרוספקטיביות, שפורסמו לאחרונה נמצא, שתנגודת לאספירין קשורה בסיכון מוגבר לארועים אחרו-תרומבוטיים בחולים עם מחלה טרשתית (13,14). התופעה של תנגודת לאספירין תוארה במרבית החולים העוברים ניתוח מעקפים כלילי ובמקרים אלו התופעה הינה ככלל הפיכה (13). ההסבר לתופעה אינו ידוע וכך גם הגישה הטיפולית המיטבית. בין ההסברים הפוטנציאליים שהוצעו: פולימורפיזם של הגן ל- COX-1, הפרעה באינטראקציה בין אספירין ל- COX-1, ייצור מוגבר של PGH2 ע"י תאים מגורענים (מונוציטים, תאי אנדוטל) או השראה של COX-2 בטסיות ו/או תאים אחרים. בשל העדר גישה מוסכמת לחולים אלה עדיין לא ניתן להמליץ בצורה גורפת על הצורך בהערכה אינדיבידואלית של תגובת טסיות לאספירין.

**קלופידוגרל** – מהווה חלופה לאספירין בחולים בסיכון גבוה (מחלה כלילית, cerebrovascular או פריפריית) בנוכחות הוראת נגד למתן אספירין. בנוסף, לאור ממצאי ה-CURE ה-FDA אישר מתן קלופידוגרל בתוספת לאספירין בחולים עם ארוע כלילי חד ללא הרמות מקטע ST.

בהקשר זה יש להזכיר גם את מחקר ה-CREDO (5) שהראה תועלת דומה בהפחתת ארועים קרדיווסקולריים חוזרים במתן קלופידוגרל למשך שנה לאחר PCI, בשונה מהמלצות מסמך העמדה האירופי הממליץ על מתן קלופידוגרל לחודש, או ממליצים לשקול מתן קלופידוגרל למשך 9 חודשים עד שנה לאחר ארוע כלילי חד ו/או PCI. יש לציין גם שהשימוש ב drug-eluting stents הולך ועולה, ואין מידע ברור על משך הטיפול המומלץ בנסיבות אלה. הקורא מופנה גם לנייר עמדה מטעם האיגוד הקרדיולוגי הישראלי בנושא זה אשר הופץ לאחרונה (10).

### מתן תוך ורידי של מעכבי קולטן GP IIb/IIIa

ב-meta-analysis של העבודות הרנדומליות, שבדקו את התועלת ביותר מ-31,000 חולים עם ארוע כלילי חד, שלא יועדו לרווסקולריזציה רוטינית, נמצא כי מתן מעכבי GPIIb/IIIa הפחית את שיעור התמותה ו/או אוטם שריר הלב ב-9% עם CI 95% של 2-16% בלבד.

יתרה מזאת במונחים מוחלטים ההפחתה של 1% בתמותה ו/או אוטם שריר הלב אוזנה ע"י עליה דומה בשיעור הדימומים המשמעותיים. לאור זאת התועלת של GP IIb/IIIa בחולים שאינם מיועדים לרווסקולריזציה אינה חד משמעית. לעומת זאת בחולים העוברים PCI תוספת GP IIb/IIIa מקובלת כאמצעי להפחתת הסיבוכים התרומבוטיים.

התועלת בהזלפת מעכבי GP IIb/IIIa היתה בולטת ביותר בחולים בסיכון גבוה ובעיקר באלו עם TIMI Risk Score  $\leq 4$  ו/או באלו עם טרופונין מוגבר בקבלה- בהם הזלפת מעכבי GP IIb/IIIa הפחיתה את שיעור הארועים האיסקמיים החוזרים ב- 70% (16).

בטיפול במעכבי GP IIb/IIIa מסתמן תפקיד חשוב גם בטיפול הפולשני בחולים עם אוטם המלווה בהרמות מקטע ST (STEMI). בשתי עבודות, שפורסמו לאחרונה נמצא כי בחולים עם STEMI הזלפת מוקדמת של מעכבי GP IIb/IIIa בחדר מיון או אף בעת הפינוי לבית חולים בנט"ן – שיפרה את הורידה בעורק האוטם בעת אנגיורפיה ראשונה (17,18). בעבודות נוספות בחולים עם STEMI שטופלו ב-Primary PCI הזלפת מעכבי GP IIb/IIIa הפחיתה את שיעור הצורך בהתערבות כלילית דחופה חוזרת, אוטם חוזר ו/או תמותה במעקב עד חצי שנה (19,20). חברי הוועדה ממליצים על מתן מעכבי GP IIb/IIIa בחולים המטופלים ב-Primary PCI ויתכן שיש מקום לשקול אף טיפול מקדים לפחות בחלק מהמקרים.

9. השפעה משולבת של מעכבי GP IIb/IIIa וקלופידוגרל בחולים המטופלים באספירין:

אחד הנושאים החשובים, שלא זכו להתייחסות במסמך זה, הינו האינטראקציה והיחס תועלת-סיכון של שילובי טיפולים בנוגדי טסיות שונים ובעיקר המתן המשולב של מעכבי GP IIb/IIIa וקלופידוגרל בנוסף לאספירין.

במחקר פרוספקטיבי רנדומלי בקרב 2000 חולים עם מחלה כלילית יציבה בסיכון נמוך, שטופלו ב-600mg קלופידוגרל כשעתיים לפני PCI אלקטיבי – מתן Abciximab לא הפחית את שיעור הסיבוכים האיסקמיים (21).

בניתוח post-hoc של תוצאות מחקר ה-TARGET בחולים שעברו PCI בשל מחלה כלילית יציבה תוך הזלפת מעכבי GP IIb/IIIa, מתן מנת העמסה של קלופידוגרל (300mg) טרם הפעולה לעומת מתן מנת העמסה דומה לאחריה, הפחית משמעותית את שיעור האוטמים ו/או תמותה במעקב של 6 חודשים ללא עליה בשיעור הדימומים (6). מתן מנת העמסה טרם הפעולה גם מועד את ההבדלים שנמצאו בעבודה זאת בין Tirofiban לבין Abciximab.

לעומת זאת במחקר ה-CADILLAC (20) בחולים עם STEMI למרות מתן רוטיני של טיקלידיל בחדר מיון – טיפול במעכבי GP IIb/IIIa הפחית משמעותית את שיעור הסיבוכים התרומבוטיים. בהתאם לכך במחקר הטסיות PEACE (22) בחולים עם ארוע כלילי חד המועמדים לרוסקולריזציה מוקדמת תוספת GP IIb/IIIa שלוש שעות לאחר העמסת קלופידוגרל (300mg) גרמה להפחתה משמעותית נוספת במספר הקולטנים GP IIb/IIIa המשופעלים,

לאור הממצאים הנ"ל נראה, כי בחולים בסכון נמוך העוברים PCI בשל מחלה כלילית יציבה ומטופלים בקלופידוגרל טרם הפעולה התועלת במתן מעכבי GP IIb/IIIa זניחה. לעומת זאת בחולים העוברים PCI בשל ארוע כלילי חד לשני הטפולים עשוי להיות אפקט משלים.

#### References:

1. Peters RJG, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with Clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. Observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation 2003;108:1682-1687.
2. Thebault JJ, Kieffer G, Cariou R. Single-dose pharmacodynamics of clopidogrel. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1999;25(Suppl 2):3-8.

3. Helft G, et al. Acute antithrombotic effect of a front-loaded regimen of clopidogrel in patients with atherosclerosis on aspirin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2316-2321.
4. Müller I, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. (Scientific Letters) *Heart* 2001;85:92-93.
5. Steinhubl SR, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
6. Chan AW, et al. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival. Results from the do Tirofibrin and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1188-95.
7. Mehta SR, Yusuf S. Short- and long-term oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:79S-88S.
8. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial 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.
9. Budaj A, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002;106:1622-1626.
10. משך הטיפול המומלץ בקלופידוגרל בחולים עם תיסמונות כלליות חדות עם וללא השתלת תומכון ניר עמדה משותף של החוג לטיפול נמרץ לב והחוג לקרדיולוגיה התערבותית (אוקטובר 2003).  
ד"ר דורון זגור, ד"ר ויקטור גויטע, פרופ' חנוך הוד, פרופ' דוד הלון, פרופ' חיים המרמן, פרופ' חיים לוטן, ד"ר עידו קלוסקי
11. אספירין עבור מניעה ראשונית של מחלות קרדיו-וסקולאריות, המלצות הועדה של האיגוד הקרדיולוגי הישראלי.  
עידו קלוסקי, יעקב הנקין, שלומי מטצקי. ינואר 2004
12. Gum PA, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230-235.
13. Eikelboom JW, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650-1655.
14. Gum PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961-5.
15. Zimmermann N, et al. Functional and Biochemical Evaluation of Platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003;108:542-547.
16. Cannon CP. Small molecule glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors as upstream therapy in acute coronary syndromes. Insights from the TACTICS TIMI-18 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:43S-48S.
17. Lee DP, et al. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcome. Results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) Pilot Trial. *Circulation* 2003;107:1497-1501.
18. On TIME Study. European Heart Society, Vienna, Austria, 2003
19. Montalescot G, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903.
20. Tcheng JE, et al. Benefits and risks of Abciximab use in primary angioplasty for

acute myocardial infarction. The Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Later Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2003;108:1316-1323.

- 21 Kastrati A, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004;350:232-8.
- 22 Dalby M, et al. Eptifibatid provides additional platelet inhibition in non-ST-elevation myocardial infarction patients already treated with aspirin and clopidogrel. Results of the Platelet activity Extinction in non-Q-wave myocardial infarction with Aspirin, Clopidogrel, and Eptifibatid (PEACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:162-8.