

LAS PLAQUETAS Y LA ENFERMEDAD CARDIACA: ¿CUÁNTO MÁS PUEDE LA CIENCIA BÁSICA INFLUIR EN LA PRÁCTICA CLÍNICA?

Nicholas A. Flores



INTRODUCCIÓN

En los años recientes ha cobrado gran interés el papel patofisiológico de las plaquetas en la enfermedad cardiovascular. Esto ha dado origen a una comprensión más profunda de los mecanismos implicados en el proceso de la enfermedad y es en gran parte el resultado del esfuerzo concertado y de la cooperación entre los campos de la ciencia básica y la medicina clínica. Las ventajas de esto han sido inmensas, en términos del número de vidas salvadas y del conocimiento ganado, y ellas demuestran el valor de un enfoque integral. La enfermedad cardiaca es endémica y es la causa principal de la muerte en los países desarrollados, a pesar de los esfuerzos médicos y científicos durante las últimas décadas. El futuro de la investigación cardiovascular requiere un enfoque nuevo e integral para reducir el riesgo de la enfermedad cardiaca.¹ El propósito de esta revisión es esbozar en qué manera la ciencia básica está contribuyendo a tratamientos más eficaces para las enfermedades cardiovasculares, con énfasis sobre las interacciones plaqueta-miocardio para indicar las áreas futuras, actualmente bajo investigación, que puedan resultar y para precisar problemas potenciales.

SITUACIÓN ACTUAL

Activación plaquetaria y enfermedad isquémica cardiaca.

Aunque el papel importante de las plaquetas en la hemostasia se ha reconocido por más de 100

años, los avances principales en nuestra comprensión de la función plaquetaria se han obtenido solamente durante los últimos 40 años.² De hecho, nuestra comprensión de la participación de las plaquetas en la enfermedad isquémica cardiaca se ha logrado durante los últimos 20 años y, en la actualidad, se establece que en la enfermedad isquémica cardiaca ocurre la activación plaquetaria y contribuye tanto a la morbilidad como a la mortalidad.^{3,4} Una comprensión clara de la participación de las plaquetas y de la activación plaquetaria en el infarto del miocardio se ha obtenido de los estudios clínicos y experimentales.³ La participación de la activación plaquetaria en arritmogénesis se ha propuesto experimentalmente,^{3,5-7} pero la evidencia clínica, hasta este momento, ha sido algo anecdótica y limitada a comunicaciones breves o reportes de casos y las observaciones hechas con una serie pequeña de pacientes que sufrían de trombocitemia.^{8,9} La situación está cambiando y ahora parece que el conocimiento de los clínicos sobre los efectos arritmogénicos de la activación plaquetaria ha aumentado. Más aún se ha demostrado la capacidad de la terapia antiplaquetaria para reducir el riesgo de la muerte súbita y su valor en el tratamiento de la fibrilación auricular.^{10,11}

TERAPIA ANTIPLAQUETARIA

El desarrollo reciente de la terapia con antagonistas del receptor de fibrinógeno, la glicoproteína (GP) IIb/IIIa (la integrina (α_{IIb}/β_3), con abciximab (ReoPro®) y varios compuestos relacionados, ha

Academic Cardiology Unit. National Heart and Lung Institute.

Imperial College School of Medicine St. Mary's Campus, 10th floor QEQM Wing, South Wharf Road, London W2 1NY, United Kingdom.

E-mail: n.flores@ic.ac.uk. Tel.: + 44-20-7886 6129/6267. Fax: + 44-20-7886 6732.

Aceptado: 17 de enero de 2000

permitido un enfoque de la terapia antiplaquetaria hacia los eventos en “la vía común final”, que conecta los agonistas de plaquetas a las respuestas de activación y agregación. Los resultados con los inhibidores del receptor GP IIb/IIIa parecen ser prometedores.¹²⁻¹⁴ Quedan varias preguntas importantes con respecto a la dosis y la evaluación de la seguridad y la eficacia de la terapia y de como es necesario evaluarlos.^{15,16} Actualmente nuestros conocimientos sobre la diferencia molecular entre la hemostasis protectora y la trombosis patológica son incompletos, a juzgar por el riesgo inherente de complicaciones hemorrágicas que se asocian a la mayoría de las formas de terapia.¹³

La selección de un método apropiado para evaluar la función plaquetaria en el laboratorio (el uso del cambio de variaciones en la densidad óptica de plasma rico de plaquetas contra el uso de la sangre entera, y el uso de ADP contra el colágeno como agonista) puede tener una influencia importante en los resultados obtenidos.^{15,17}

El desarrollo de compuestos tales como ticlopidina y clopidogrel, que inhiben selectivamente los efectos de ADP al prevenir su unión a los receptores en las plaquetas, ha estimulado un enfoque nuevo de la terapia antiplaquetaria.¹⁸⁻²¹ El papel del ADP es importante en la formación del trombo puesto que promueve la agregación, por la exposición de los receptores GP IIb/IIIa, a los cuales se une el fibrinógeno, permitiendo la unión entre las plaquetas y el incremento de la formación del trombo. Clopidogrel (a diferencia de la aspirina) no inhibe la enzima ciclooxygenasa o la formación de tromboxano, sino que es específico para inhibir los efectos del ADP. El estudio CAPRIE²² estableció la eficacia clínica y la tolerabilidad del clopidogrel y sugirió una ventaja mayor de 6% en comparación con la aspirina, pero a un precio más elevado.

Se están descubriendo nuevas características y mecanismos de acción de compuestos similares a la aspirina, que puedan favorecer nuestra comprensión de cómo la aspirina produce sus efectos y promover el desarrollo de compuestos más potentes. Un ejemplo de esto es la observación hecha por Oberle et al.²³ sobre la nueva acción antioxidante de la aspirina, que en dosis terapéuticas puede desempeñar un papel prominente en los efectos protectores cardiovasculares. La importancia clínica potencial de esta observación se puede relacionar con la acción de la proteína celu-

lar ferritina como antioxidante. La ferritina une el hierro de una manera que inhibe su capacidad de participar en los efectos oxidantes.²⁴

EL FUTURO

Inflamación

Recientemente se ha sugerido que los mecanismos inflamatorios pueden representar “la vía común final”, que conecta la infección crónica a la aterogénesis y a las manifestaciones clínicas de la enfermedad de las arterias coronarias.²⁵ La evidencia es limitada actualmente y se requiere de más estudios científicos. En relación con esto, la atención se ha dirigido a la síntesis alterada del óxido nítrico que ocurre en la aterosclerosis, fenómeno recién revisado por Wever et al.²⁶ Se ha sugerido que la enzima óxido-nítrico-sintetasa III puede funcionar como una enzima que produce radicales superóxidos y quizá un sistema para producir peroxinitrito, además de su papel primordial como fuente del óxido nítrico.²⁶ El desarrollo futuro de compuestos para inhibir selectivamente esta isoenzima, de ser posible, podría originar mejores opciones terapéuticas para controlar el proceso aterosclerótico y quizás su fisiopatología.

Diadenosina polifosfatos

La identificación reciente de los diadenosina polifosfatos y de sus efectos sobre la función de las plaquetas y el sistema cardiovascular²⁷ ha tenido por resultado la síntesis de análogos, que son resistentes a la hidrólisis y aproximadamente diez veces más potentes que los otros compuestos con respecto a la inhibición de la agregación plaquetaria.²⁸⁻³⁰ El desarrollo de tales compuestos para producir los efectos benéficos o para bloquear los efectos dañinos de diadenosina polifosfatos o para prevenir su hidrólisis *in vivo*, puede proporcionar terapia complementaria y útil. Pero se requiere demostrar una mayor ventaja respecto a los medicamentos existentes tales como aspirina, ticlopidina y clopidogrel.

La aplicación local de drogas

La aplicación local de drogas también ha despertado interés con diversos compuestos y técnicas.^{31,32}

Por ejemplo, estudios de laboratorio han mostrado que la aplicación local del paclitaxel, un compuesto antineoplástico, vía catéteres de globo microporosos, previene la proliferación y la migración de las células del músculo liso, así como la formación de la neointima, con un efecto duradero después de una exposición de 20 minutos.³³ Un enfoque alternativo ha sido la inyección directa dentro de la pared arterial para la aplicación intradérmica del medicamento³⁴⁻³⁶ también se está investigando con varios compuestos colocados en el recubrimiento de los stents³⁷⁻⁴⁰ y se ha examinado el uso de microesferas biodegradables.^{41,42} La aplicación local de fármacos, regulando la farmacocinética por computadora, permitirá mejorar este proceso.⁴³

Megacariocitos

También podrá ser posible en el futuro la terapia dirigida hacia los megacariocitos. Poco se sabe de los efectos posibles de los fármacos antiplaquetarios actualmente en uso sobre los megacariocitos.⁴⁴ Se sabe que la aspirina acetila, la enzima ciclooxigenasa en los megacariocitos que, como las plaquetas, también poseen los receptores de ADP y de fibrinógeno (GP IIb/IIIa) en la membrana. Es probable que estos precursores de las plaquetas puedan ser accesibles a la manipulación farmacológica. Los fármacos pueden inhibir o estimular la megacariopoyesis o inhibir su reactividad y la de su progenie, las plaquetas.

El valor de las stents y de la angioplastia

La inserción de stents en segmentos estenóticos de arterias coronarias ha demostrado ser un método útil para lograr la recanalización.⁴⁵ El éxito de la intervención es limitado por la trombosis. Actualmente se sabe que existe aumento de la reactividad de las plaquetas en los pacientes que reciben stents y terapia anticoagulante con la heparina.⁴⁶ Los pacientes tratados con terapia antiagregante (aspirina y ticlopidina) tienen un riesgo reducido de trombosis del stent⁴⁷⁻⁵¹ en relación a los que reciben terapia anticoagulante (heparina y warfarina).

A pesar del éxito inmediato de la angioplastia, queda el problema de la restenosis en hasta 50% de pacientes. La carencia de conocimientos del porqué una arteria dilatada puede desarrollar restenosis o no, se ha atribuido a menudo a los modelos experimentales inadecuados, examina-

dos recientemente.⁵² El tamaño, la estructura y el tipo de lesión del vaso son determinantes importantes, al igual que los criterios seguidos para determinar el resultado. Deben considerarse las diferencias en estos factores entre los modelos experimentales y los vasos humanos.

El desarrollo de ratones transgénicos ha permitido el estudio de los efectos patológicos vasculares sobre la alteración genética y este asunto se ha revisado recientemente.^{53,54} Ha habido problemas por las limitaciones del tamaño de los animales y preocupaciones por las diferencias relacionadas con la especie empleada o dependientes de los modelos utilizados, pero las oportunidades presentadas por estos animales no se presentan con otros modelos.⁵⁵

Prevención secundaria y propuestas de mejores opciones de tratamiento

Actualmente, la atención se centra en la prevención secundaria (es decir, la prevención del infarto del miocardio, del paro cardíaco y de la muerte súbita en pacientes con enfermedad vascular evidente). La razón es el costo-beneficio de los tratamientos y de la mayor confianza en una medicina "basada en la evidencia". Para el éxito de tal estrategia, se requiere una mejor terapia antiplaquetaria.^{56,57} La aspirina es "el estándar de oro", aunque proporciona solamente una reducción del riesgo de 25% y no es tolerada por todos los pacientes.

La eficacia de la prevención secundaria con terapia antiplaquetaria en la reducción de morbilidad y de mortalidad ha sido establecida por el Antiplatelet Trialists Collaboration.⁵⁸ Aunque la terapia antiplaquetaria ofreció la protección significativa, no mostró evidencia de que tales fármacos ofrecieran una ventaja respecto a la de aspirina, excepto en pacientes específicos que no la toleraron. Se han buscado agentes orales más potentes con acción antiplaquetaria, que deben estar libres de efectos secundarios y disponibles para el uso en pacientes ambulatorios, en la fase crónica de la prevención de la enfermedad isquémica cardíaca.⁵⁹⁻

⁶² Se aguardan los resultados de dichos estudios.

Terapia génica y el sistema cardiovascular

Recientemente ha surgido y se ha revisado el concepto de la terapia génica para el tratamiento

de la aterosclerosis y enfermedad de las arterias coronarias.⁶³ La transferencia del gen al miocardio con la intención de modular la resistencia del corazón a la isquemia puede ser posible,⁶⁴ pero la utilidad clínica de tal técnica es actualmente limitada.^{65,66} Asimismo, para poder tratar así la aterosclerosis con eficacia, deberían desarrollarse los sistemas locales apropiados de la aplicación y las estrategias de la terapia génica.⁶⁷

Los estudios básicos de la ciencia también han explicado el mecanismo potencial para la regulación aumentada y reversible de los receptores de tromboxano de las plaquetas después del infarto agudo del miocardio.⁶⁸ Se ha hecho la sugerencia que la transcripción del gen del receptor de tromboxano está aumentada en las células de donde se producen las plaquetas como los megacariocitos. Según lo discutido arriba, los estudios futuros necesitarán tratar la posibilidad de terapia dirigida selectivamente contra estas células.

La identificación de polimorfismos en los genes, que codifican el fibrinógeno y el receptor GPIIb/IIIa de las plaquetas, ha permitido el estudio de un nuevo factor de riesgo genético potencial para que la enfermedad cardíaca sea identificada. El polimorfismo P1^{A2} ha sido asociado con el infarto del miocardio y a la stenosis de múltiples vasos⁶⁹ y los pacientes con el alelo P1^{A2} tienen un

riesgo creciente de la trombosis de stents coronarios.⁷⁰ Nuestros estudios⁷¹ han revelado un mayor predominio del alelo P1^{A2} en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias identificable por coronariografía. Estos pacientes también tenían una expresión aumentada de los receptores GPIIb/IIIa que seguían el estímulo de las plaquetas con ADP comparado con controles.

Conclusión

En conclusión, la colaboración y la cooperación entre las ciencias básicas y la medicina clínica ha realizado avances importantes en el tratamiento de pacientes con enfermedad isquémica cardíaca. Esto ha sido el resultado del conocimiento creciente del papel de las plaquetas en la enfermedad isquémica cardíaca y ha salvado muchas vidas. A pesar de esto, hasta 15% de pacientes con angina inestable que reciben terapia antiagregante y anticoagulante sufrirá un infarto o la muerte dentro del primer mes¹⁵ de tratamiento. Reducir este número aún más debe ser el objetivo de las investigaciones futuras.

Agradecimiento: a la Fundación Británica del Corazón (British Heart Foundation) por el apoyo de las becas PG/98012, PG/96074 y PG/94169.

REFERENCIAS

- SCHAPER W, WINKLER B: *Of mice and men-the future of cardiovascular research in the molecular era*. Cardiovasc Res 1998; 39: 3-7.
- IZAGUIRRE ÁVILA R: *Evolución del conocimiento sobre las plaquetas*. Arch Inst Cardiol Mex 1997; 67: 511-520.
- FLORES NA: *Platelet activation during myocardial ischaemia: a contributory arrhythmogenic mechanism*. Pharmacol Ther 1996; 72: 83-108.
- FLORES NA, SHERIDAN DJ: *The pathophysiological role of platelets during myocardial ischaemia*. Cardiovasc Res 1994; 28: 295-302.
- FLORES NA, SEGATCHIAN MJ, SHERIDAN DJ: *Platelet-mediated alterations in cardiac cellular electrophysiology*. Blood Coagul Fibrinolysis 1991; 2: 367-371.
- FLORES NA, GOULIELMOS NV, SEGATCHIAN MJ, SHERIDAN DJ: *Myocardial ischaemia induces platelet activation with adverse electrophysiological and arrhythmogenic effects*. Cardiovasc Res 1994; 28: 1662-1671.
- GOULIELMOS NV, ENAYAT ZE, SHERIDAN DJ, COHEN H, FLORES NA: *Nitric oxide and prostacyclin modulate the alterations in cardiac action potential duration mediated by platelets during ischaemia*. Cardiovasc Res 1995; 30: 788-798.
- BARR I, COHEN P, BERKEN A, LOWN B: *Thrombocythaemia and myocardial ischemia with normal coronary angiogram*. Arch Intern Med 1974; 134: 528-533.
- SCHEFFER MG, MICHIELS JJ, SIMOONS ML, ROELANDT JRTC: *Thrombocytopenia and coronary artery disease*. Am Heart J 1991; 122: 573-575.
- DRIES DL, DOMANSKI MJ, WACLAWI MA, GERSH BJ: *Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure*. Am J Cardiol 1997; 79: 909-913.
- VAN KOOTEN F, CIABATTONI G, PATRONO C, DIPPEL DW, KOUDSTAAL PJ: *Platelet activation and lipid peroxidation in patients with acute ischemic stroke*. Stroke 1997; 28: 1557-1563.
- ADGEY AA: *An overview of the results of clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors*. Am Heart J 1998; 135: S43-S55.
- RONNER E, DYKUN Y, VAN DEN BRAND MJB, VAN DER WIEKEN LR, SIMOONS ML: *Platelet glycoprotein IIb/IIIa*

- receptor antagonists. *An asset for treatment of unstable coronary syndromes and coronary intervention*. Eur Heart J 1998; 19: 1608-1616.
14. ANTMAN EM, GIUGLIANO RP, GIBSON CM, McCABE CH, COUSSEMENT P, KLEIMAN NS, ET AL: *Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)14 Trial*. Circulation 1999; 99: 2720-2732.
 15. COLLIER BS: *Monitoring platelet GPIIb/IIIa antagonist therapy*. Circulation 1998; 97: 5-9.
 16. SCARBOROUGH RM, KLEIMAN NS, PHILLIPS DR: *Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. What are the relevant issues concerning their pharmacology and clinical use?* Circulation 1999; 100: 437-444.
 17. MASCELLI MA, WORLEY S, VERIABO NJ, LANCE ET, MACK S, SCHABLE T, ET AL: *Rapid assessment of platelet function with modified whole-blood aggregometer in percutaneous transluminal coronary angioplasty patients receiving anti-GP IIb/IIIa therapy*. Circulation 1997; 96: 3860-3866.
 18. YANG LH, FAREED J: *Vasomodulatory action of clopidogrel and ticlopidine*. Thromb Res 1997; 86: 479-491.
 19. JOSEPH JE, MACHIN SJ: *New antiplatelet drugs*. Blood Rev 1997; 11: 178-190.
 20. SAVI P, BEAUVERGER P, LABOURET C, DELFAUD M, SALEL V, KAGHAD M, ET AL: *Role of P2Y1 purinoceptor in ADP-induced platelet activation*. FEBS Lett 1998; 422: 291-295.
 21. SAVI P, BORNIA J, SALEL V, DELFAUD M, HERBERT JM: *Characterization of P2x1 purinoreceptors on rat platelets: effect of clopidogrel*. Br J Haematol 1997; 98: 880-886.
 22. CAPRIE STEERING COMMITTEE: *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. Lancet 1996; 348: 1329-1339.
 23. OBERLE S, POLTE T, ABATE A, PODHAISKY H-P, SCHRÖDER H: *Aspirin increases ferritin synthesis in endothelial cells: a novel antioxidant pathway*. Circ Res 1998; 82: 1016-1020.
 24. WOLIN MS: *Novel antioxidant action of aspirin may contribute to its beneficial cardiovascular actions*. Circ Res 1998; 82: 1021-1022.
 25. KUVIN JT, KIMMELSTIEL CD: *Infectious causes of atherosclerosis*. Am Heart J 1999; 137: 216-226.
 26. WEVER RMF, LÜSCHER TF, COSENTINO F, RABELINK TJ: *Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase*. Circulation 1998; 97: 108-112.
 27. FLORES NA, STAVROU BM, SHERIDAN DJ: *The effects of diadenosine polyphosphates on the cardiovascular system*. Cardiovasc Res 1999; 42: 15-26.
 28. ZAMECKNIK PC, KIM B, GAO MJ, TAYLOR G, BLACKBURN GM: *Analogues of diadenosine 5',5'''-Pⁱ,Pⁱ-tetrphosphate (Ap₄) as potential anti-platelet-aggregation agents*. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 2370-2373.
 29. KIM BK, ZAMECKNIK P, TAYLOR G, GUO MJ, BLACKBURN GM: *Antithrombotic effect of 5,5'-monochloromethylene diadenosine 5',5'''-Pⁱ,Pⁱ-tetrphosphate*. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 11056-11058.
 30. CHAN SW, GALLO SJ, KIM BK, GUO MJ, BLACKBURN GM, ZAMECKNIK PC: *Pⁱ,Pⁱ-dithio-P², P³-monochloromethylene diadenosine 5',5'''-Pⁱ, Pⁱ-tetrphosphate: A novel antiplatelet agent*. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 4034-4039.
 31. BAILEY SR: *Local drug delivery: current applications*. Prog Cardiovasc Dis 1997; 40: 183-204.
 32. BRIEGER D, TOPOL E: *Local drug delivery systems and prevention of restenosis*. Cardiovasc Res 1997; 35: 405-413.
 33. AXEL DI, KUNERT W, GOGGELMANN C, OBERHOFF M, HERDEG C, KUTTNER A, ET AL: *Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery*. Circulation 1997; 96: 636-645.
 34. PAVLIDES GS, BARATH P, MAGINAS A, VASILIKOS V, COKKINOS DV, O'NEILL WW: *Intramural drug delivery by direct injection within the arterial wall: first clinical experience with a novel intracoronary delivery-infiltrator system*. Cathet Cardiovasc Diagn 1997; 41: 287-292.
 35. SCHWARZACHER SP, LIM TT, WANG B, KERNOFF RS, NIEBAUER J, COOKE JP, ET AL: *Local intramural delivery of L-arginine enhances nitric oxide generation and inhibits lesion formation after balloon angioplasty*. Circulation 1997; 95: 1863-1869.
 36. WAXMAN S, MORENO R, ROWE KA, VERRIER RL: *Persistent primary coronary dilation induced by transatrial delivery of nitroglycerin into the pericardial space: a novel approach for local cardiac drug delivery*. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 2073-2077.
 37. LINCOFF AM, FURST JG, ELLIS SG, TUCH RJ, TOPOL EJ: *Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model*. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 808-816.
 38. MCKENNA CJ, CAMRUD AR, SANGIORGI G, KWON HM, EDWARDS WD, HOLMES DR JR, ET AL: *Fibrin-film stenting in a porcine coronary injury model: efficacy and safety compared with uncoated stents*. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1434-1438.
 39. GUNN J, CUMBERLAND D: *Stent coatings and local drug delivery. State of the art*. Eur Heart J 1999; 20: 1693-1700.
 40. CARTER AJ, SCOTT D, BAILEY L, HOOPES T, JONES R, VIRMANI R: *Dose-response effects of ⁶⁷P radioactive stents in an atherosclerotic porcine coronary model*. Circulation 1999; 100: 1548-1554.
 41. DEV V, EIGLER N, FISHBEIN MC, TIAN Y, HICKEY A, RECHAVIA E, ET AL: *Sustained local drug delivery to the arterial wall via biodegradable microspheres*. Cathet Cardiovasc Diagn 1997; 41: 324-332.
 42. VAN DER GIESSEN WJ, LINCOFF AM, SCHWARTZ RS, VAN BEUSEKOM HM, SERRUYS PW, HOLMES DR JR, ET AL: *Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries*. Circulation 1996; 94: 1690-1697.
 43. LOVICH MA, EDELMAN ER: *Computational simulations of local vascular heparin deposition and distribution*. Am J Physiol 1996; 271: H2014-H2024.
 44. CAZENAVE JP, GACHET C: *Anti-platelet drugs: do they affect megakaryocytes?* Baillieres Clin Haematol 1997; 10: 163-180.
 45. HERNANDEZ-ANTOLIN RA, MACAYA-MIGUEL C: *Perspectivas futuras del stent coronario*. Rev Esp Cardiol 1997; 50 (Suppl 2): 95-106.

46. KNIGHT CJ, PANESAR M, WILSON DJ, PATRINELI A, CHRONOS N, WRIGHT C, ET AL: *Increased platelet responsiveness following coronary stenting. Heparin as a possible aetiological factor in stent thrombosis.* Eur Heart J 1998; 19: 1239-1248.
47. SCHOMIG A, NEUMANN F-J, 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: 1084-1089.
48. HOBSON AG, SOWINSKI KM: *Ticlopidine and aspirin therapy following implantation of coronary artery stents.* Ann Pharmacother 1997; 31: 770-772.
49. NEUMANN FJ, GAWAZ M, DICKFELD T, WEHINGER A, WALTER H, BLASINI R, ET AL: *Antiplatelet effect of ticlopidine after coronary stenting.* J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1515-1519.
50. ALBIERO R, HALL P, ITOH A, BLENGINO S, NAKAMURA S, MARTINI G, ET AL: *Results of a consecutive series of patients receiving only antiplatelet therapy after optimized stent implantation. Comparison of aspirin alone versus combined ticlopidine and aspirin therapy.* Circulation 1997; 95: 1145-1156.
51. ELSNER M, PEIFER A, DREXLER M, WENZEL C, HEBBEKER C, KASPER W: *Clinical outcome at six months of coronary stenting followed by ticlopidine monotherapy.* Am J Cardiol 1998; 81: 147-151.
52. LAFONT A, FAXON D: *Why do animal models of post-angioplasty restenosis sometimes poorly predict the outcome of clinical trials?* Cardiovasc Res 1998; 39: 50-59.
53. FUSTER V, POON M, WILLERSON JT: *Learning from the transgenic mouse. Endothelium, adhesive molecules, and neointimal formation.* Circulation 1998; 97: 16-18.
54. CARMELIET P, MOONS L, COLLEN D: *Mouse models of angiogenesis, arterial stenosis, atherosclerosis and hemostasis.* Cardiovasc Res 1998; 39: 8-33.
55. JAMES JF, HEWETT TE, ROBBINS J: *Cardiac physiology in transgenic mice.* Circ Res 1998; 82: 407-415.
56. FERRARI R, MARBER M, CINCA J: *Cardiologists and their war on platelets.* Eur Heart J 1999; 20: 557-558.
57. FOLTS JD, SCHAFER AI, LOSCALZO J, WILLERSON JT, MULLER JE: *A perspective on the potential problems with aspirin as an antithrombotic agent: a comparison of studies in an animal model with clinical trials.* J Am Coll Cardiol 1999; 33: 295-303.
58. ANTIPLATELET TRIALLISTS COLLABORATION. *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-1. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients.* Br Med J 1994; 308: 81-106.
59. CHOUSSAT R, MONTALESCOT G: *Blocking platelets more: are we skating on thin ice?* Heart 1998; 79: 5-6.
60. NICHOLSON NS, PANZER-KNODLE SG, SALYERS AK, TAITTE BB, SZALONY JA, HAAS NF, ET AL: *SC-54684A: an orally active inhibitor of platelet aggregation.* Circulation 1995; 91: 403-410.
61. FERGUSON JJ, WALY HM, WILSON JM: *Fundamentals of coagulation and glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition.* Eur Heart J 1998; 19 (Suppl D): D3-D9.
62. CHRONOS N, VAHANIAN A, BETRIU A, EMANUELSSON H, GOLDBERG S, GULBA D, ET AL: *Use of abciximab in interventional cardiology.* Eur Heart J 1998; 19 (Suppl D): D31-D39.
63. DZAU VJ, VON DER LEYEN HE, MORISHITA R: *The concept and potentials of cardiovascular gene therapy.* Dialogues in Cardiovasc Med 1997; 2: 3-17.
64. VALE PR, LOSORDO DW, TKEBUCHAVA T, CHAN D, MILLIKEN CE, ISNER JM: *Catheter-based myocardial gene transfer utilizing nonfluoroscopic electromechanical left ventricular mapping.* J Am Coll Cardiol 1999; 34: 246-254.
65. MARBER MS, WRIGHT MJ: *What are the prospects for gene therapy in coronary artery disease?* Dialogues in Cardiovasc Med 1997; 2: 33-36.
66. FINKEL T: *Thinking globally, acting locally. The promise of cardiovascular gene therapy.* Circ Res 1999; 84: 1471-1472.
67. ARBUSTINI E: *What are the prospects for gene therapy in atherosclerosis?* Dialogues in Cardiovasc Med 1997; 2: 20-27.
68. D'ANGELO DD, DAVIS MG, HOUSER WA, EUBANK JJ, RITCHIE ME, DORN GW II: *Characterization of 5' end of human thromboxane receptor gene. Organizational analysis and mapping of protein kinase C-responsive elements regulating expression in platelets.* Circ Res 1995; 77: 466-474.
69. GREEN FR, WATKINS H: *Genetic association studies in coronary disease: the case of GPIIb-IIIa polymorphisms.* Eur Heart J 1999; 20: 706-708.
70. KASTRATI A, SCHÖMIG A, SEYFARTH M, KOCH W, ELEZI S, BÖTTIGER C, ET AL: *PIA polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement.* Circulation 1999; 99: 1005-1010.
71. BASHIR G, BAKHAI A, GENDI HE, SUMIYA M, FLORES NA, VIOLARIS AG, ET AL: *Correlation between the P1A2 platelet membrane Gp IIIa allele and platelet function for subjects with and without coronary artery disease.* (Abstract) Clin Sci (Colch) 1999; 96: 3P.

