

Aspirinová rezistence – současné názory a doporučení pro praxi

MUDr. Jana Hirmerová

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

I přes svou jasně prokázanou prospěšnost v prevenci atherotrombotických cévních příhod není aspirin schopný zabránit trombóze u všech pacientů. Termín aspirinová rezistence je však poměrně nepřesný, používá se jak ve smyslu klinickém (neschopnost zabránit vzniku trombotické komplikace), tak laboratorním (nemožnost prokázat účinek aspirinu laboratorními testy). Diagnostické metody ke stanovení aspirinové rezistence jsou špatně standardizované, existuje celá řada testů, jejich vzájemná korelace je nízká a jen u některých z testů byla ověřována souvislost s klinickými následky. Vzhledem k heterogenní metodologii se udávaná prevalence aspirinové rezistence pohybuje v širokém rozmezí; dle nedávné metaanalýzy je průměrná prevalence 24 %. Předpokládá se celá řada možných mechanismů aspirinové rezistence, avšak v praxi zřejmě nejčastější příčinou je non-compliance pacienta a interakce s jinými nesteroidními antiflogistiky. V mnoha klinických studiích byla prokázána souvislost aspirinové rezistence se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod. Není však znám důkaz podpořený postup, jak toto riziko snížit; v úvahu přichází zvýšení dávky aspirinu nebo jeho náhrada či kombinace s jiným antiagregačním lékem. Zatím tedy rutinní vyšetřování aspirinové rezistence není doporučováno.

Klíčová slova: aspirinová rezistence, diagnostika, prevalence, kardiovaskulární příhoda.

Aspirin resistance – recent concepts and guidelines for practice

In spite of proven efficacy in the prevention of atherothrombotic vascular events, aspirin is not able to prevent thrombosis in all patients. "Aspirin resistance" is not a precise descriptor, the term is used in clinical sense (as a failure to prevent a thrombotic complication), as well as in laboratory sense (impossibility to prove the effect of aspirin by some laboratory assay). Diagnostic methods for aspirin resistance are poorly standardized, there are number of assays that do not correlate well with each other and only some of them have been tested for clinical relevance. Because of heterogeneous methodology, the prevalence of aspirin resistance is reported in a wide range; according to recent metaanalysis the mean prevalence is 24 %. Numerous mechanisms of aspirin resistance have been suggested but in the real world the most often mechanism is probably non-compliance and interaction with non-steroidal antiinflammatory drugs. Many clinical studies have proven the association of aspirin resistance with the increased risk of cardiovascular events. However, there is no evidence-based management able to reduce this risk; higher aspirin dose or its replacement or combination with other antiplatelet agent should be considered. At present, routine evaluation of aspirin resistance is not recommended.

Key words: aspirin resistance, diagnostics, prevalence, cardiovascular event.

Interní Med. 2009; 11(9): 384–388

Aspirin – kyselina acetylosalicylová (ASA) je jedním z nejvíce předepisovaných léků v prevenci kardiovaskulárních nemocí (1). Jeho antiagregační účinek spočívá ve schopnosti ireverzibilní inaktivace enzymu cyklooxygenázy (COX, resp. isoenzymu COX-1) s následnou inhibicí produkce tromboxanu A_2 (TXA₂), účinného aktivátora trombocytů (2).

Jsou k dispozici velmi rozsáhlé a přesvědčivé důkazy o jeho účinnosti a prospěšnosti, a to zejména v sekundární prevenci. Podle publikovaných metaanalýz vede aspirin u pacientů se symptomatickou kardiovaskulární nemocí k významné redukci výskytu infarktu myokardu (IM), cévní mozkové příhody (CMP) i úmrtí (3–5). V primární prevenci je nutno indikaci ASA již zvažovat pečlivěji – aspirin je doporučován u mužů ve věku 45–79 let, pokud potenciální prospěch z redukce rizika IM převažuje potenciální riziko gastrointestinálního (GI) krvácení, a u žen

ve věku 55–79 let, pokud potenciální prospěch z redukce rizika ischemické CMP převažuje potenciální riziko GI krvácení (6).

I přes svou nezpochybnitelnou účinnost v prevenci kardiovaskulárních příhod není aspirin schopný zabránit trombóze u všech pacientů.

Definice

„Aspirinová rezistence“ je vlastně poněkud zavádějící název. Termín je používán pro označení několika různých fenoménů, a to neschopnosti aspirinu:

1. zabránit vzniku trombotické komplikace (některými autory nazývaná jako „klinická rezistence“)
2. způsobit prodloužení času krvácivosti („laboratorní rezistence“)
3. vyvolat redukci destičkových funkcí při jednom či více z testů agregace trombocytů

prováděných in vitro („laboratorní rezistence“)

4. redukovat produkci TXA₂ („laboratorní rezistence“) (7, 8)

Termín „rezistence“ obecně znamená, že lék je neschopen zasáhnout svůj farmakologický cíl. Proto by se striktněji definovaná aspirinová rezistence měla vztahovat jen na situace, kdy aspirin není schopen inhibice produkce TXA₂ závislé na COX-1 a následné redukce destičkových funkcí závislých na TXA₂ (9). Z výše uvedených definic aspirinové rezistence je tedy nejpřesnější ta poslední.

Vzhledem k multifaktoriální povaze atherotrombózy vlastně není překvapivé, že u části pacientů dojde k trombotické příhodě i přes dlouhodobou léčbu aspirinem, resp. že nelze zabránit všem vaskulárním komplikacím jen jedinou preventivní strategií. Bylo by tedy v tomto

smyslu správnější užívat termín „selhání léčby“ (10). Selhání léčby je obecným fenoménem, s nímž se lze setkat u všech léků (např. též u antihypertenziv či hypolipidemik). Problémem při hodnocení „selhání léčby“ je fakt, že nelze zpětně odhadnout, zda by pacient bez aspirinu utrpěl příhodu ještě závažnější, či dokonce smrtelnou (11).

Ani „laboratorní rezistence“ však není úplně výstižným názvem a odráží spíše různou míru individuální senzitivity na účinek ASA.

Diagnostické metody

K dispozici je celá řada testů, většina z nich však stanovuje destičkové funkce a není schopna rozlišit účinek ASA od jiných destičkových poruch. Žádný z testů neumožňuje kvantifikaci aspirinové rezistence v poměru k rozsahu normálních hodnot.

- **Test krvácivosti** je jednoduchým testem hemostázy, provádí se pomocí standardní kožní incize s následným měřením času do spontánní zástavy krvácení. Jedná se o velmi nespecifický a špatně standardizovaný test, navíc invazivní a málo senzitivní.
- Měření **agregace trombocytů** in vitro lze provádět s použitím různých agonistů, nejšpecifičtější je kyselina arachidonová (rovněž lze užít kolagen v nízké koncentraci – agregace po něm je též relativně závislá na TXA₂). Měření lze provádět buď metodou turbidimetrickou (hodnocením průchodu světla v antikoagulované plazmě bohaté na destičky) nebo impedanční (měřením elektrické impedance mezi dvěma elektrodami v antikoagulované plné krvi). První metoda je podpořena mnoha literárními daty, je však poměrně pracná; druhá je relativně jednoduchá, avšak není schopna při měření vyloučit vliv interakcí trombocytů s erytrocyty. Obě metody pak mají omezenou senzitivitu a jsou obtížně standardizovatelné.
- Tzv. **point-of-care testy** – jednoduché, určené k rychlému měření (v rozsahu minut) v plné krvi, bez nutnosti složitého laboratorního vybavení, vhodné i k použití u ambulantních pacientů.
 - **PFA-100 (Platelet function analyzer)** měří agregaci pod vysokým stříhovým napětím („shear stress“). Přístroj vlastně tvoří arteficiální cévu, antikoagulovaná krev je nasávána přes otvor v membráně krytý kolagenem a adrenalinem nebo kolagenem a ADP a čas do uzavěru otvoru (vznikem destičkové „zátky“) je zaznamenán jako tzv. „closure time“. Tento test

byl opět použit v mnoha publikovaných studiích, jeho nevýhodou je možnost ovlivnění výsledku mnoha jinými faktory (např. počet destiček, hematokrit, hladina von-Willebrandova faktoru) a poměrně vysoké náklady.

- **Rapid platelet function assay (RPFA)** detekuje aglutinaci částic potažených fibrinogenem po stimulaci kyselinou arachidonovou, a to zvýšením průchodu světla (pokud aspirin působí antiagregačně, k aglutinaci nedochází a transmise světla zůstane nezměněna). Nevýhodou testu je opět jeho nákladnost a omezená specifita.
- Účinnost blokady COX-1 aspirinem lze hodnotit **stanovením tromboxanu**. TXA₂ je rychle (v průběhu minut) hydrolyzován na stabilní metabolit TXB₂, ten je pak v játrech transformován na 11-dehydroTXB₂. K dispozici jsou komerční testy na bázi radioimunoanalýzy či ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), a to buď na měření TXB₂ v séru, nebo 11-dehydro-TXB₂ v moči.
 - **Měření TXB₂ v séru** je nešpecifičtější testem k měření protideštičkového účinku ASA, je však časově i finančně náročný.
 - Hladina **11-dehydro-TXB₂ v moči** odráží pravděpodobně i produkci TXA₂ jinými buňkami než trombocyty, test je rovněž nákladný a navíc vyžaduje korekci na renální funkci.
- **Průtoková cytometrie** detekuje povrchové markery trombocytů, odrážející jejich aktivaci (např. P-selektin, CD63, změny v konformaci komplexu GP IIb/IIIa), opět po stimulaci různými agonisty, a to v antikoagulované plné krvi s použitím monoklonálních protilátek. Jedná se o nákladnou metodu, prováděnou jen ve specializovaných laboratořích.
- **Trombelastografie** analyzuje viskoelastické změny během tvorby trombu. Provádí se v plné krvi po stimulaci kyselinou arachidonovou či ADP. Výsledek je však ovlivněn i koagulačními faktory, přirozenými inhibitory koagulace a faktory fibrinolýzy. Metoda je poměrně rychlá a jednoduchá, nebyla však zatím dostatečně zhodnocena v klinických podmínkách (10, 11).

Porovnání různých laboratorních metod k detekci aspirinové rezistence obvykle prokázalo velmi nízkou či nulovou vzájemnou korelaci (což ukazuje, že metody jsou citlivé k různým parametrům). Zdá se, že optická či impedanční

agregometrie po stimulaci kyselinou arachidonovou či měření TXB₂ jsou nejvhodnější metody ke stanovení protideštičkového účinku ASA, ostatní testy odrážejí i jiné, na aspirinu nezávislé cesty aktivace trombocytů (2, 10, 11).

Prevalence

Vzhledem k absenci jasné definice aspirinové rezistence i k rozdílnosti diagnostických metod (s nízkou vzájemnou korelací) není překvapivé, že data o prevalenci nejsou konzistentní.

Podle systematického přehledu literárních dat byla mezi studii hodnotícími aspirinovou rezistenci zjištěna velká míra heterogenity. Výsledky byly ovlivněny dávkou ASA, definicí aspirinové rezistence a použitou metodou. Průměrná prevalence aspirinové rezistence byla 24 % (95% konfidenční interval CI 20–28 %). Statisticky vyšší prevalence byla zjištěna ve studiích s dávkou ASA ≤ 100 mg (36 %) ve srovnání se studii s dávkou ≥ 300 mg (19%). Rozdíly v prevalenci podle použité metody byly rovněž značné – ve studiích s měřením agregací po kyselině arachidonové (turbidimetrickou metodou) byla výsledná hodnota 6 % (95 % CI 0–12 %), zatímco studie s analyzátory „point of care“ zjistily 26 % (95 % CI 21–31) (12).

Údaje o prevalenci aspirinové rezistence v různých skupinách pacientů rovněž velmi kolísají – u onemocnění koronárních tepen se pohybují v rozsahu 5,2–69 % pro stabilní ischemickou chorobu srdeční (ICHS); 22,5–83,3 % pro akutní koronární syndrom (AKS) a 20–74 % pro pacienty časně po aortokoronárním bypassu (CABG). U nemocných s cerebrovaskulárním postižením a po prodělané CMP je pak aspirinová rezistence zjišťována v 5–60 % a u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin v 9–65 % (11).

Je však nutno si uvědomit, že většině studií sledujících aspirinovou rezistenci (její prevalenci či klinický dopad) lze vytknout několik limitací (8, 11):

- chybí důkaz adherence k léčbě
- většinou je stanovení aspirinové rezistence určitou metodou provedeno jen jedenkrát
- chybí údaje o intraindividuální a interindividuální variabilitě a stabilitě testu v čase
- v jednotlivých studiích se liší kritéria aspirinové rezistence
- byly použity velmi heterogenní dávky ASA
- většina studií nebyla řádně kontrolována (je však zřejmé, že vynechání ASA v indikaci sekundární prevence z důvodů nutnosti kontrolované studie by znamenalo etický problém)

Mechanismy aspirinové rezistence

Nedostatečná biologická dostupnost

- non-compliance
- nedostatečná dávka
- nedostatečná absorpce
- interference s jinými léky

Zvýšená funkce destiček

- neúplná suprese tvorby TXA_2
- zvýšený obrat destiček (např. u nemocných časně po aortokoronárním bypasu – CABG – do krve jsou ve zvýšené míře vyplavovány novotvořené trombocyty, neovlivněné aspirinem)
- stresem indukovaná exprese COX-2 v destičkách
- zvýšená citlivost destiček na jiné aktivátory – ADP a kolagen

Genetické příčiny

- polymorfizmy receptorů pro: GPIIb-IIIa, kolagen, tromboxan aj.
- polymorfizmy enzymů: COX-1, COX-2, TXA_2 syntáza aj.

Interakce trombocytů

s jinými krevními buňkami

- endotelie a monocyty mohou poskytnout prostaglandin H_2 k destičkové produkci TXA_2 nebo mohou TXA_2 samy syntetizovat

Jiné faktory

- kouření, hypercholesterolémie, cvičení, stres, zvýšená aktivita sympatiku, inzulínová rezistence – např. u metabolického syndromu, zvýšená glykace proteinů při špatné kompenzaci diabetu aj. (8, 10, 11, 13).

Zdá se, že z uvedených možných mechanismů je nejčastější příčinou aspirinové rezistence nedostatečná compliance – to dokazují např. studie, v nichž byla původně zjištěná aspirinová rezistence „korigována“ po observovaném podávání ASA či po in vitro přidání ASA ke krevním vzorkům (10, 14).

V praxi je zřejmě častou příčinou i interference s jinými léky, a to zejména s jinými nesteroidními antiflogistiky (ibuprofen, indometacin, naproxen). Dochází zde k farmakodynamické interakci díky kompetici těchto léků s ASA o aktivní část COX-1, následkem toho je znemožněna ireverzibilní acetylace COX-1 aspirinem. Tato interakce nebyla pozorována po selektivních COX-2 inhibitech. Konkomitantní léčba ibuprofenem tedy může limitovat kardioprotektivní účinek ASA (8, 10).

Klinický dopad aspirinové rezistence

Většina studií prokázala, že zhoršená senzitivita na ASA (detekovaná množstvím laboratorních metod) má nepříznivý klinický dopad – ať už se jedná o spontánní příhody (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, AKS, CMP, periferní tepenný uzávěr), tak procedurální komplikace (myonekróza po perkutánní koronární intervenci – PCI, reokluze po angioplastice, trombóza graftu po CABG) (11).

Systematická analýza zhodnotila celkem 16 studií zaměřených na pacienty užívající ASA v sekundární prevenci a dopad aspirinové rezistence na rekurenci kardiovaskulárních příhod. Použité diagnostické metody ve studiích byly různorodé (agregace trombocytů po různých induktech, stanovení TXB_2 v plazmě či 11-dehydro TXB_2 v moči, PFA-100, čas krvácivosti, trombelastografie). Prevalence aspirinové rezistence v těchto studiích byla v rozsahu 5–65 %, průměrně 27 %. Mezi studiemi byla statisticky významná heterogenita. Výsledný poměr šancí – „odds ratio“ (OR) pro kardiovaskulární příhody bylo 3,8 (95 % CI 2,3–6,1) (15).

Nedávno publikovaná další metaanalýza zahrnovala 20 studií (prospektivně sledováno celkem 2930 pacientů s kardiovaskulárními nemocemi – předchozí CMP, AKS, IM, CABG, PCI, ischemická choroba dolních končetin). Nemocní užívali ASA v dávkách 75–325 mg denně; v 6 z těchto studií byla užitá kombinovaná antiagregační léčba. Z diagnostických metod byly použity point-of-care testy, agregometrie, čas krvácivosti, trombelastografie, hladina TXB_2

v plazmě. Ve většině studií byla sledována compliance – ve 14 studiích přímo a ve 3 studiích telefonicky. Celkově byla aspirinová rezistence zjištěna u 28 % pacientů, byla častější u žen a nemocných s předchozím renálním poškozením. Ke kardiovaskulární příhodě došlo u 41 % z nich (zjištěné OR 3,85; 95 % CI 3,08–4,80); k úmrtí u 5,7 % (OR 5,99; 95 % CI 2,28–15,72) a k akutnímu koronárnímu syndromu u 39,4 % (OR 4,06; 95 % CI 2,96–5,56). Nebyla zjištěna souvislost s dávkou ASA a klinickým výsledkem. Rovněž nebyla prokázána prospěšnost aditivní antiagregační léčby pro pacienty s aspirinovou rezistencí. Tato metaanalýza tedy prokázala větší riziko kardiovaskulárních příhod u nemocných s aspirinovou rezistencí, ať již byla prokázána jakoukoli metodou (16).

Doporučení

Jasná doporučení, jak postupovat u pacienta se zjištěnou aspirinovou rezistencí, nejsou k dispozici. Teoreticky přichází v úvahu zvýšit dávku ASA, nahradit či zkombinovat aspirin s jiným protideštičkovým lékem. Obě tyto strategie však jistě mohou zvýšit výskyt nežádoucích účinků. Před rozhodnutím o navýšení či posílení léčby je také nutno vzít v úvahu, že jednorázově zjištěná aspirinová rezistence může být jen přechodným jevem.

Překonání aspirinové rezistence zvýšením dávky bylo prokázáno v několika studiích na zdravých dobrovolnících i nemocných s kardiovaskulárními či cerebrovaskulárními chorobami, jiné studie však přinesly nekonzistentní výsledky (11). Řada randomizovaných, placebem kontrolovaných studií však poskytla důkazy, že aspirin je účinným antitrombotickým lékem při dlouhodobém podávání v dávkách 50–100 mg denně, podle jedné studie dokonce již v dávce 30 mg denně. Je také prokázáno, že s rostoucí dávkou ASA se zvyšuje riziko krvácivých komplikací a nežádoucích účinků gastrointestinálních (8).

Prospěšnost kombinované antiagregační léčby ASA s clopidogrelem byla prokázána v několika velkých studiích – např. pacienti s AKS –

studie CURE, PCI – CREDO či se symptomatickou stenózou karotid – CARESS. Jiné velké studie však neprokázaly výhodnost duální léčby, naopak prokázaly vyšší riziko závažného krvácení – MATCH, CHARISMA. V poslední jmenované studii profitovala z kombinované léčby jen podskupina nemocných s předcházející kardiovaskulární příhodou (11).

Ani studie, které prokázaly prospěšnost duální protidestičkové léčby, však nepřinesly důkaz, že by tento benefit byl v souvislosti s laboratorně prokázanou aspirinovou rezistencí. Ve výše uvedené metaanalýze (16) také nebyl zjištěn prospěch aditivní antiagregační léčby pro pacienty s aspirinovou rezistencí.

V této souvislosti je třeba si uvědomit, že problém variabilní citlivosti na protidestičkovou léčbu se týká i clopidogrelu, resp. existuje i fenomén rezistence na clopidogrel, rovněž dosud nedostatečně probádaný a definovaný, podmíněný více možnými faktory. Bylo zjištěno, že u značné části pacientů s aspirinovou rezistencí (podle některých prací až 50 %) se vyskytuje též rezistence na clopidogrel, jedná se tedy o nejrizikovější skupinu nemocných (2, 11).

Z uvedených fakt vyplývá pro klinickou praxi několik doporučení:

1. Zatím není doporučeno rutinní testování aspirinové rezistence (8, 11).
2. Pokud je z nějakého důvodu zamýšleno provést test na aspirinovou rezistenci, jako vhodné testy se jeví např. testy funkcí destiček závislých na ASA (např. agregace po kyselině arachidonové). Hladina TXB2 v moči je ovlivněna i tvorbou z mimodestičkových zdrojů, stanovení TXB2 v séru tedy specifitější (11).
3. Je-li zjištěna aspirinová rezistence, nejprve by měla být zkoumána adherence k léčbě. Důležitou roli v tomto případě hraje pečlivá edukace pacienta o významu pravidelného užívání ASA (11, 14).
4. Aspirinová rezistence může být pouze přechodným jevem.
5. Rezistence na ASA je často podmíněna interakcí s nesteroidními antiflogistiky, je tedy nutno cíleně pátrat ve farmakologické anamnéze (tyto léky bývají volně dostupné) a této kombinaci se vyhnout. Důležitá je i edukace pacienta o možnosti této interakce již při zavádění léčby ASA.
6. Náhrada ASA či jeho kombinace s jiným protidestičkovým lékem, stejně jako zvý-

šení dávky přichází v úvahu při laboratorním průkazu aspirinové rezistence, avšak přesvědčivé důkazy o prospěšnosti tohoto postupu zatím chybí (11).

7. Udává se též, že přípravky s pomalým uvolňováním ASA mohou mít nižší biologickou dostupnost, při nedostatečném účinku je vhodné nahradit je běžným přípravkem ASA (8, 9, 11).

Směry budoucího výzkumu

Termín aspirinová rezistence je nepřesný, zavádějící (v angličtině „misnomer“). Pokud jej však chceme nadále používat, je třeba jej přesněji definovat. Další studie by se měly zaměřit na zpřesnění diagnostiky aspirinové rezistence a ověření prediktivní hodnoty jednotlivých testů pro kardiovaskulární příhody.

V současnosti probíhají dvě prospektivní randomizované studie – ASCET a RESISTOR, sledující efekt kombinované antiagregační léčby u pacientů s aspirinovou rezistencí (7, 17).

Otevřenou otázkou, hodnou dalšího výzkumu, také zůstává možná vyšší prevalence aspirinové rezistence v určitých skupinách pacientů – např. u diabetiků, nemocných s metabolickým syndromem, u žen či u některých etnických skupin (1, 13).

Nadějně je, že probíhá klinický výzkum množství nových protidestičkových léků. Ty by mohly mít užší míru variability účinku a mohly by představovat léčebnou alternativu.

Také je nutno pokračovat v detailním výzkumu možných mechanismů aspirinové rezistence, stejně jako i rezistence na další antiagregační léky (12). Získané poznatky by měly umožnit přesnější stratifikaci pacientů a individualizaci protidestičkové léčby.

Aspirin je tradičním protidestičkovým lékem, finančně nenáročným, s relativně malým množstvím nežádoucích účinků při použití nízké dávky a s jasně dokumentovanou účinností v sekundární prevenci či u vysoce rizikových pacientů i v primární prevenci aterosklerotických cévních příhod. Proto pro klinickou praxi zůstává ve většině případů protidestičkovým lékem 1. volby a nezdá se, že by byl v dohledné době v této indikaci nahrazen (7).

Literatura

1. Airee A, Draper HM, Finks SW. Aspirin resistance: disparities and clinical implications. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 999–1018.

2. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, et al. Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; Working Group on Aspirin Resistance. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost.* 2005; 3 (6): 1309–1311.
3. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 30; 373 (9678): 1849–1860.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 12, 324 (7329): 71–86.
5. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009; 13, 301 (18): 1909–1919.
6. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009; 17, 150 (6): 396–404.
7. Cheng X, Chen WH, Simon DI. Aspirin resistance or variable response or both? *Am J Cardiol.* 2006; 20, 98 (10A): 11N–17N.
8. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. American College of Chest Physicians. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 199S–233S.
9. Angiolillo DJ. Variability in responsiveness to oral antiplatelet therapy. *Am J Cardiol.* 2009; 2, 103 (3 Suppl): 27A–34A.
10. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. *J Thromb Haemost.* 2007; 5 (Suppl 1): 230–237.
11. Zimmermann N, Hohlfeld T. Clinical implications of aspirin resistance. *Thromb Haemost.* 2008; 100 (3): 379–390.
12. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J.* 2007; 153 (2): 175–181.
13. Vaduganathan M, Alviar CL, Arian ME, et al. Platelet reactivity and response to aspirin in subjects with the metabolic syndrome. *Am Heart J.* 2008; 156 (5): 1002.e1–1002.e7.
14. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Aspirin noncompliance is the major cause of „aspirin resistance“ in patients undergoing coronary stenting. *Am Heart J.* 2009; 157 (5): 889–893.
15. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007; 13–27, 167 (15): 1593–1599.
16. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin „resistance“ and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 26, 336 (7637): 195–198.
17. Pettersen AA, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. Unstable angina, stroke, myocardial infarction and death in aspirin non-responders. A prospective, randomized trial. The ASCET (Aspirin non-responsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial) design. *Scand Cardiovasc J.* 2004; 38 (6): 353–356.

MUDr. Jana Hirmerová
II. interní klinika FN
Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
hirmerova@fnplzen.cz

