

# SOUČASNÁ ANTIAGREGAČNÍ TERAPIE V PRAXI

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc.

2. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Antiagregační léčba zůstává jedním ze základních sekundárně preventivních léčebných opatření při léčbě komplikací aterosklerózy a musí navazovat na všechny další léčebné opatření. Cílem dalšího výzkumu je učinit tuto léčbu ještě účinnější s menším výskytem vedlejších účinků. Základním protidestičkovým lékem zůstává kyselina acetylsalicylová, která snižuje o čtvrtinu výskyt vážných cévních příhod u nemocných se symptomatickou aterosklerózou. Antagonisté receptorů pro ADP – clopidogrel a ticlopidin – jsou účinnější ve snížení rizika cévních příhod o dalších 10% při zvýšení ekonomické náročnosti léčby. Kombinace kyseliny acetylsalicylové s antagonisty ADP receptorů je významně účinnější v prevenci trombotických komplikací než jednotlivé protidestičkové léky samotné, nepostradatelná je tato léčba u intervenčních zákroků a po akutních koronárních syndromech. Zatím tuto kombinaci neumíme používat v léčbě akutních cévních mozkových příhod pro větší výskyt krvácení a je méně účinná než antikoagulační léčba v prevenci embolizací u fibrilace síní. Intenzivně probíhá výzkum nových látek spojující vlastnosti protidestičkové a antikoagulační.

**Klíčová slova:** primární a sekundární prevence ischemické choroby srdeční, antitrombotika.

## CONTEMPORARY ANTIPLATELET TREATMENT IN CLINICAL PRACTICE

Antiplatelet treatment remains one of the basic preventive therapeutic measures in treatment of atherosclerosis complications and must be accompanied by all other therapeutic measures. The goal of further research is to make the treatment even more effective with fewer side effects. Acetylsalicylic acid remains a basic antiplatelet medication that decreases the incidence of serious vascular events in patients with symptomatic atherosclerosis by 25%. ADP receptor antagonists – clopidogrel and ticlopidin – are more effective in decrease of risk of vascular events by another 10% with an increase of cost of treatment. A combination of acetylsalicylic acid with ADP receptor antagonists is significantly more effective in prevention of thrombotic complications than individual drugs alone, especially important is the combination treatment in interventions and after acute coronary syndromes. So far we do not know how to use the combination in the treatment of acute cerebrovascular events because of increased risk of bleeding and it is less effective than anticoagulation treatment in prevention of cardioembolism in atrial fibrillation. New medications combining properties of antiplatelet and anticoagulation treatment are intensively being developed.

**Key words:** primary and secondary prevention of ischemic heart disease, antithrombotics.

Interní Med. 2008; 10 (2): 69–73

## Úvod

Trombotické komplikace aterosklerotického cévního onemocnění jsou nejčastější příčinou úmrtí v naší civilizaci. Poškození arteriální cévní stěny spojené s poruchou endoteliální vrstvy (nejčastěji aterosklerotické léze) vedou k lokální patologické aktivaci hemostázy a léčebný zásah do hemostatických mechanismů s cílem zabránit akutní trombóze pak může zásadním způsobem ovlivnit morbiditu a mortalitu. Problematika prevence trombotických příhod je aktuální nejen pro internistické obory, ale stejně tak pro obory chirurgické nebo onkologické (16). Cílem antiagregační léčby je zlepšit prognózu

nemocných a přitom se vyhnout vedlejším účinkům spojených s dlouhodobou antiagregační terapií.

Hlavním problémem současné antiagregační léčby je stále nedostatečná účinnost chráničů jen relativně menší část nemocných před vznikem akutní cévní příhody, k opakování cévních příhod dochází u 28% léčených nemocných (18). Doposud používané protidestičkové léky ponechávají aktivních mnoho alternativních cest tvorby trombu a nepostihují hlavní klíčové mechanismy odpovědné za trombózu (13, 19). Antiagregační léčba je používána „naslepo“ a o její účinnosti se většinou nepřesvědčujeme, dávkování neumíme dosud dobře individuálně řídit ani

z hlediska rizik vedlejších účinků ani z hlediska rizika vzniku trombózy (u kterých nemocných použít vyšší dávku a u kterých nemocných stačí nízká dávka). Metod, jak prokázat destičkovou hyperaktivitu a z ní usuzovat na větší schopnost trombogeneze, se v posledních letech objevuje více, ale jejich interpretace je pro komplexnost změn a interakce s endotelem a krevními elementy stále problematická. Prokazuje se, že rezistence k antiagregační léčbě, a tudíž i její neúčinnost může být geneticky ovlivněna a je spojena s horším osudem nemocných (14).

Antiagregační léčba úzce souvisí s účinnou léčbou ostatních rizikových faktorů. V prevenci

Tabulka 1. Současné možnosti antiagregační terapie u nemocných v ČR

| Název       | Aspirin                                                          | Indobufen                              | Thienopyridiny                                                                                           |                                                                              | Dipyridamol + aspirin                                                       | Jiné metody – LMWH                         |
|-------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| mechanismus | inhibice cyklooxygenázy – působí na trombocyty v portálním oběhu |                                        | blokáda ADP                                                                                              |                                                                              | zvýšení cAMP                                                                | blokáda IIa (trombinu) a Xa                |
|             | ireverzibilní účinek                                             | reverzibilní účinek                    | ireverzibilní změna ADP receptoru, nutná tvorba aktivního metabolitu v játrech – pomalejší nástup účinku |                                                                              | speciální úprava tablety s pomalým uvolňováním                              | parenterální aplikace rychlý nástup účinku |
| vlastnosti  | levný vedlejší účinky                                            | před operací dražší velmi slabý účinek | clopidogrel – vyšší cena                                                                                 | ticlid – vedlejší účinky – pomalý nástup účinku, nelze užít v akutní situaci | neovlivňují výskyt KVS příhod, nestandardní dávka kyseliny acetylsalicylové | před operací vyšší cena                    |
| dávka       | 100 mg denně                                                     | 200 mg 2x denně                        | 75 mg clopidogrelu 1x denně<br>250 mg ticlidu                                                            |                                                                              | 25 mg kyseliny acetylsalicylové + 200 mg dipyridamolu                       | dle váhy                                   |
| vysazení    | po poslední dávce účinek trvá 5 dní                              | krátce působící, účinek rychle odezní  | účinek trvá 5 dní                                                                                        |                                                                              |                                                                             | krátce působící 1 den                      |

Tabulka 2. Design a základní charakteristika 6 studií v primární prevenci

|                        | Physicians' Health Study (PHS) (1988) | British Doctors' Trial (BDT) (1988) | Thrombosis Prevention Trial (TPT) (1998) | Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study (1998) | Hypertension Optimal Treatment Study (1998) | WHS (2005)   |
|------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------|
| počet nemocných        | 22 071                                | 5 139                               | 5 085                                    | 18 790                                            | 4 495                                       | 39 876       |
| dávka aspirinu         | 325 mg každý druhý den                | 500 mg/denně                        | 75 mg/denně                              | 75 mg/denně                                       | 100 mg/denně                                | 100 mg/obden |
| hodnocená populace     | zdraví muži lékaři                    | zdraví muži lékaři                  | muži s vysokým rizikem ICHS              | muži a ženy s hypertenzí                          | muži a ženy s 1 KVS faktorem                | zdravé ženy  |
| věkové rozmezí         | 40–84                                 | 50–78                               | 45–69                                    | 50–80                                             | 50–80+                                      | průměr 54    |
| zastoupení žen v %     | 0                                     | 0                                   | 0                                        | 47                                                | 57,7                                        | 100          |
| délka sledování (roky) | 5                                     | 6                                   | > 5                                      | 4                                                 | 3,6                                         | 10           |

aterotrombotických komplikací u osob bez aterosklerotické manifestace (tj. v. primární prevenci) jsou k antiagregační terapii indikováni nemocní s absolutním rizikem kardiovaskulární příhody vyšším než 1,5 %. Od této hranice převládá přínos možná rizika, zejména riziko krvácení. U nemocných v sekundární prevenci nedostatečně kontrolovaná dyslipidemie, hypertenze nebo kouření vytváří protrombogenní stav a zeslabuje účinnost antiagregační léčby. Zvláště důležitá je kombinace hypolipidemik a antiagregačních látek (11). Účinnost antiagregační léčby v sekundární prevenci u kuřáka s nedostatečně léčenou dyslipidemií a hypertenzí je jistě sporná a takového nemocného vystavujeme jen vedlejším účinkům antiagregační léčby.

### Protidestičkové léky (antiagregancia)

Důkazy o klinické účinnosti pro chronickou antiagregační léčbu máme v současné době jen pro blokátory tromboxanové cesty – inhibitory cyklooxygenázy – kyselinu acetylsalicylovou (ASA, aspirin), blokátory ADP receptorů – ticlopidin a clopidogrel a pro dipyridamol působící prostřednictvím zvýšení cAMP. Vzájemné srovnání ticlopidinu a clopidogrelu ukazuje větší bezpečnost clopidogrelu (zejména ve výskytu neutropenie) (15).

### Primární prevence

Léčba aspirinem byla hodnocena v 5 velkých primárně preventivních studiích celkem u 85 000 osob většinou zahrnujících muže mezi 40–75 lety (**BDS** – British Doctors Study, **PHS** – Physicians Health Study, **TPT** – Thrombosis Prevention Trial, **HOT** – Hypertension Optimal Treatment trial, **PPP** – Primary Prevention Project) a v studii **WHS** zahrnující ženy (tabulka 2). Přes velký počet nemocných a dlouhou dobu sledování jsou výsledky poněkud kontroverzní, protože nedošlo ke snížení celkové mortality. Aspirin v mužské populaci snižoval riziko nefatálního IM a fatální kardiovaskulární příhody o 28 %, ale v některých studiích zvyšoval riziko krvácivé cévní mozkové příhody a krvácení do zažívacího systému. Naproti tomu ve studii **WHS** u celkem 39 876 žen ve věku 45 let užívajících

100 mg ASA obden a sledovaných 10 let aspirin snižoval ve věkové kategorii pod 65 let výskyt mozkových příhod, ale neovlivnil výskyt srdečního infarktu nebo kardiovaskulárních úmrtí a ve věkové skupině žen nad 65 let snižoval výskyt ischemických srdečních příhod (9).

Ze studií vyplývá, že prospěch antiagregační léčby aspirinem v primární prevenci je zřejmý u nemocných s rizikem vzniku aterosklerotických komplikací více než 10 % v následujících 10 letech, tj. na základě rizikové stratifikace počítané podle Framinghamského skóre, zejména u diabetiků či u mužů, hypertoniků nad 50 let s přítomností alespoň jednoho rizikového faktoru aterosklerózy. Clopidogrel v kombinaci s aspirinem byl hodnocen v primární prevenci u osob s řadou rizikových faktorů aterosklerózy ve studii **CHARISMA** (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance), ale tato kombinace v primárně preventivní podskupině vedla ke zvýšení mortality z 3,8 % na 5,4 %. Clopidogrel s aspirinem proto v primární prevenci není doporučován.

U nemocných s fibrilací síní a s kontraindikací antikoagulační léčby je jako alternativní postup možno podat aspirin, i když studie **ACTIVE-W**, zkoumající vliv kombinované protidestičkové léčby ASA a clopidogrelu oproti warfarinu, byla předčasně ukončena po náboru 6 600 nemocných pro vyšší výskyt cévních příhod ve větvi s kombinovanou protidestičkovou léčbou oproti větvi s warfarinem. Nově byla indikace aspirinu rozšířena též na nemocné s chronickým selháním ledvin v hemodialyzačním programu, kde je potřeba vždy posuzovat individuálně kardiovaskulární riziko oproti riziku krvácení, které se u nemocných se selháním ledvin zvyšuje. V primární prevenci u starých osob je k dispozici jen málo dat z randomizovaných studií.

### Antiagregační léčba a stabilní formy ischemické choroby srdeční

V léčbě nemocných s chronickými formami ICHS a v rámci sekundární prevence se doporučuje pokračovat dlouhodobě dávkou aspirinu 75–150 mg bez časového omezení, kdy dochází

ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod o 25 %. Při použití této dávky je také nejmenší výskyt vedlejších účinků. Protidestičková léčba zabrání 36 cévním příhodám u 1 000 nemocných léčených po dobu 2 let po infarktu myokardu a 22 příhodám na 1 000 léčených po dobu 2 let u ostatních vysoce rizikových nemocných (s významným poklesem rizika jak u stabilní anginy pectoris, ischemické choroby dolních končetin a síňové fibrilace) (1). V dnešní době při použití nových léčebných algoritmů (ACE inhibitory – také snižují tvorbu tromboxanu, beta-blokátory a statiny – nelipidové účinky statinů) se někteří domnívají, že příznivý účinek aspirinu je u stabilních forem ICHS méně vyjádřen. Studie **CAPRIE** (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) zjistila mírně větší účinnost clopidogrelu 75 mg oproti aspirinu v dávce 325 mg u 19 185 pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody, infarktu myokardu, nebo symptomatické ischemické choroby dolních končetin. Prospěch z léčby byl ale dosažen za ceny vysokých finančních nákladů. Clopidogrel se jevil jako výhodnější u nemocných s aterosklerotickým postižením cév dolních končetin, u nemocných s cévním postižením mozku, naproti tomu u nemocných po infarktu myokardu nebyl rozdíl mezi aspirinem a clopidogrelem zaznamenán (4). Aspirin zůstává hlavním lékem používaným u stabilních forem ischemické choroby srdeční, clopidogrel je alternativou při alergii k aspirinu. Duální protidestičková léčba aspirin a clopidogrel byla zkoušena ve studii **CHARISMA** u 15 603 stabilních nemocných, ale nebyla účinnější v prevenci cévních příhod a navíc došlo ke zvýšení krvácivých příhod (2). Také u srdečního selhání se sinusovým rytmem bez projevů ischemie není indikována antiagregační léčba (20).

### Antiagregační léčba po perkutánních koronárních intervencích a akutních koronárních syndromech

U nemocných po prosté balónkové angioplastice bez použití stentů je odpovídající antiagregační léčbou použití aspirinu. V dnešní době je perkutánní koronární intervence (PCI) rutinně spojena s použitím stentů, abychom snížili riziko restenózy.

**Tabulka 3. Doporučení pro použití clopidogrelu u nemocných léčených perkutánní koronární intervencí (PCI)**

| Indikace                        | Počáteční dávka | Časování počáteční dávky                         | Délka léčby                  |
|---------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------|------------------------------|
| elektivní PCI s kovovými stenty | 300 mg          | > 6 hodin před PCI                               | 4 týdny                      |
| elektivní PCI s lékovými stenty | 300 mg          | > 6 hodin před PCI                               | 6–12 měsíců, možná až 2 roky |
| AKS s IM bez ST elevací         | 300 mg          | při stanovení diagnózy                           | 9–12 měsíců                  |
| AKS s IM s elevacemi ST         | 600 mg          | při stanovení diagnózy – první kontakt s lékařem | 9–12 měsíců                  |

Monoterapie aspirinem v prevenci trombózy stentu je spojena s vysokým rizikem časně trombózy stentu, proto je nutno používat agresivnější duální antiagregační terapii pomocí aspirinu a thienopyridinového přípravku – nejčastěji clopidogrelu. Podobná situace je i u akutních koronárních syndromů (AKS). Experimentální práce ukazovaly, že kombinace dvou antiagregačních látek působících různými mechanismy povede k dalšímu snížení výskytu akutních kardiovaskulárních příhod. Každý nemocný po prodělaném AKS by měl být léčen kombinací clopidogrelu 75 mg a aspirinu v dávce 75–100 mg, pokud není uvažováno o akutní chirurgické revaskularizaci. Optimální délkou kombinací antiagregační léčby u nemocných po AKS bez ST elevací (AKS – NSTEMI) je doba do 9–12 měsíců i déle v závislosti na odhadu pacientova rizika, přičemž maximální účinek lze očekávat v prvních 3 měsících léčby (5).

Kombinace aspirinu a thienopyridinů je také nutná jako prevence subakutní trombózy koronárních stentů po koronární angioplastice. Při použití perkutánní intervence dochází k místnímu poškození cévy s obnažením vysoce trombotického subendotelu a možnosti vzniku místní trombózy. Před provedením PCI se doporučuje podat 80–325 mg aspirinu nejméně 2 hodiny v kombinaci s clopidogrelem nejméně 72 hodin, pokud je to možné. V randomizovaných studiích bylo prokázáno, že užívání aspirinu s thienopyridinovým přípravkem po PCI je nejúčinnější v prevenci subakutní trombózy na nedostatečně endotelizovaném povrchu implantovaných stentů. V případě použití kovových stentů trvá zhojení koronárních tepen v modelové situaci u zvířat zhruba 6–8 týdnů a endotelizace po 6–7 měsíců. Při použití lékových stentů, které omezují proliferativní odpověď cévní stěny a prodlužují dobu hojení v důsledku uvolňování látek s imunosupresivním účinkem, není endotelizace dokončena ani po 40 měsících, a proto také léčba kombinací aspirinu a thienopyridinů je doporučována mnohem delší dobu a tyto nemocní jsou více ohroženi při předčasném vysazení antiagregační terapie (10).

Problémem je, jak postupovat u nemocných, kteří mají některou indikaci antikoagulační terapie (např. fibrilaci síní) a musí být léčeni antikoagulační terapií. Největší snížení ischemických komplikací je u těchto nemocných při podávání kombinace duální antiagregační terapie (aspirin a clopidogrel)

a warfarinu, riziko krvácení je jen mírně vyšší než při užívání antiagregační monoterapie s warfarinem. Léčba s vysazením warfarinu zvyšuje riziko mozkových cévních příhod, vysazení thienopyridinů zase zvyšuje riziko trombózy stentu. Je nutno podávat malé dávky aspirinu 75–80 mg denně a možná i menší, clopidogrel podávat jen po dobu 3 měsíců a pečlivě monitorovat INR. U nemocných léčených warfarinem je potřeba se vyhybat používání lékových stentů.

### Sekundární prevence ischemických cévních mozkových příhod

V současné době jsou na základě klinických studií uznávané 4 způsoby antiagregační léčby po ischemických cévních mozkových příhodách (CMP): monoterapie aspirinem, ticlopidinem, clopidogrelem a kombinace s aspirinem a pomalu uvolňovaným dipyridamolem (17). Použití aspirinu v dávce 50–325 mg v sekundární prevenci po CMP vede k relativnímu snížení cévních příhod o 22 %, monoterapie thienopyridiny – ticlopidinem nebo clopidogrelem se zdá dokonce účinnější, ale dražší. Nejlepších výsledků ve srovnání s monoterapií aspirinem dosahuje kombinace 200 mg pomalu uvolňovaného dipyridamolu s 25 mg aspirinu podávaného 2× denně. Dávka 50 mg aspirinu není standardní pro snížení kardiovaskulární mortality, a proto závěry studií často nejsou mezi kardiology obecně přijímány. Kombinace aspirinu a thienopyridinů se v sekundární prevenci CMP neukázala přínosná pro zvýšení krvácivých komplikací. Studie ukázaly, že na rozdíl od aterosklerózy koronárních nebo končetinových tepen neplatí, že čím účinnější antiagregace, tím větší pokles cévních příhod. Hlavní obava u mozkových příhod je v tom, že razantní antiagregační léčba může vést k prokrvácení ischemického ložiska a přeměně ischemické CMP v hemoragickou (12). Pro nemocné s nízkým rizikem kardiovaskulárních komplikací je vhodná monoterapie aspirinem, u nemocných se středním rizikem bez přítomné ICHS je doporučeno podávání kombinace dipyridamolu a aspirinu a u nemocných s vysokým rizikem a současně přítomnou ICHS podávání monoterapie thienopyridiny.

### Antiagregační léčba a věk

Metaanalýza prokázala snížení výskytu cévních příhod o 4,5 % u vysoce rizikových jedinců nad 65 let, tzn. léčba 20 nemocných po dobu 2 let

**Tabulka 4. Argumenty pro a proti antiagregační léčbě u věkové skupiny 65–80 let**

| pro                                    | proti                                     |
|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| absolutní 4,5 % snížení cévních příhod | absolutní 3 % zvýšení rizika GIT krvácení |
| možné snížení výskytu demence          | 40 % relativní zvýšení mozkového krvácení |
| možné snížení výskytu nádorů GIT       | zvýšení výskytu anémie                    |

zabránit 1 cévní příhodě. Je možné, že léčba aspirinem zabráňuje také výskytu demence a vzniku karcinomů, na druhé straně ale zvyšuje nebezpečí mozkového krvácení, zvláště u starších osob nad 80 let (3).

### Antiagregační léčba a operační výkony

Před většími chirurgickými výkony je lépe antiagregační látky včetně aspirinu na 7–10 dnů před operací vysadit pro obavy z rizika většího per- i pooperačního krvácení. Po vysazení antiagregační léčby je popisován tzv. rebound fenomén se zvýšením destičkové aktivity a agregace a výskytem akutních cévních příhod (6). Zvláště velkým problémem je vysazení duální antiagregační terapie u nemocných s lékovými stenty, kde je vyšší riziko pozdních restenóz (8). Zatím nejsou jasná doporučení, jak u rizikových nemocných postupovat a nemocné se závažným postižením koronárního řečiště a trombogenní nestabilitou ochránit. Je nutno antiagregační efekt aspirinu nahradit působením látky s možností rychlého ukončení léčby před chirurgickým zákrokem. Některá doporučení navrhuji léčbu krátce působícími nesteroidními antirevmatiky, např. podávání indobufenu, jehož antiagregační účinnost je ovšem velmi slabá. Na rozdíl od ASA je antiagregační účinek reverzibilní, a tak po 24 hodinách od posledního podání lze operovat. Jako alternativa tohoto postupu se však častěji doporučuje vzhledem k větší účinnosti a bezpečnosti u rizikových nemocných před operací léčba nízkomolekulárními hepariny (LMWH).

### Vedlejší účinky antiagregační léčby

Hlavní vedlejší účinky antiagregační léčby jsou krvácivé komplikace, hlavně krvácení do zažívacího systému a mozkové krvácení. Hlavní faktory, které zvyšují výskyt krvácení, jsou věk, dávka léku, délka léčby a komorbidita – artrózy a bolestivé muskuloskeletální syndromy vedoucí k nekontrolovanému používání nesteroidních antirevmatik, výskyt vředové choroby gastroduodena v anamnéze, onemocnění ledvin s renální insuficiencí, kouření a nedostatečné zajištění stravy. U thienopyridinů je třeba ze závažných nežádoucích účinků pamatovat na trombocytopenie a neutropenie, nauzeu, zvracení, bolesti v břiše a průjem s vyšším výskytem u ticlidu.

## Závěr

Závěrem je možno říci, že aspirin zůstává základním protidestičkovým lékem, je schopen snížit o čtvrtinu výskyt vážných cévních příhod ve skupině nemocných se symptomatickou aterosklerózou, nejlepší z hlediska účinnosti a vedlejších účinků se zdá dávka 100–160 mg denně (7). Antagonisté receptorů pro ADP – clopidogrel a ticlopidin – jsou účinnější ve srovnání s ASA, neboť snižují riziko vaskulárních příhod o dalších 10%. Limitem jejich většího rozšíření

je vysoká ekonomická náročnost léčby. Kombinace ASA s ticlopidinem a clopidogrelem je významně účinnější v prevenci trombotických komplikací než jednotlivé protidestičkové léky samotné, nepostradatelná je tato léčba u intervenčních zákroků a po akutních koronárních syndromech. Nyní jsou očekávány výsledky probíhajících studií kombinační protidestičkové léčby v sekundární prevenci aterosklerózy a intenzivně probíhá výzkum nových látek spojujících vlastnosti protidestičkové a antikoagulační.

Práce podpořena výzkumným záměrem  
MSM0021622402 „Časná diagnostika a léčba  
kardiovaskulárních chorob“

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc.

2. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny  
Pekařská 53, 656 91 Brno  
e-mail: jiri.spac@fnusa.cz

## Literatura

1. 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; 324: 71–86.
2. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.
3. Bulpiat Ch. J. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly. *Heart* 2005; 91: 396–400.
4. CAPRI steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRI). CAPRI Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
5. Clappers N, Brouwer MA, Verheugt FWA. Antiplatelet treatment for coronary heart disease. *Heart* 2007; 93: 258–265.
6. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361–2367.
7. Dalen JE. Aspirin to prevent heart attack and stroke: What's the right dose? *The American Journal of Medicine* 2006; 119: 198–202.
8. Ferreri E, Benhamou M, Cerboni P, Baudouy M. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.*, 2005; 45 (3): 456–459.
9. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 161–172.
10. Joner M, Finn A, Farb A, Erik K, Mont, Frank D. Kolodgie, Ladich, E. Kutys, R. Skorija, K., Herman K. Gold, and Renu Virmani: Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193–202.
11. Lim MJ, Spencer FA, Gore JM, Dabbous OH, Agnelli G, Kline-Rogers EM, DiBenedetto D, Eagle KA, Mehta RH. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry. *European Heart Journal*, 2005; 26 (11): 1063–1069.
12. Lutsep HL. MATCH Results: Implications for the internist. *The American Journal of Medicine*, 2006; 119: 526.
13. Malý J, Pecka M, Dulíček P, Blažek M, Smolej L. Protidestičková léčba. *Vnitř Lék* 2005; 51 (7&8): 826–832.
14. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171–3175.
15. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D, Hirsch J, Husted S, Kvasnicka J, Montalescot G, García Rodríguez LA, Verheugt F, Vermylen J, Walentin L. Antiplatelet agents (Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelets Agent. *European Heart Journal*, 2004; 25 (2): 166–181.
16. Penka M, Gumulec J. Principy anti trombotické léčby. *Kardiologická revue*, 2004; 4: 142–150.
17. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association council on stroke: cosponsored by the council on cardiovascular radiology and intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006; 37: 577–617.
18. Souček M, Vítovec J. Studie EVA (EVALUATION of Atherothrombosis). *Farmakoterapie*, 2005; 4: 394.
19. Špác J, Hlinomaz O. Možnosti dlouhodobé antiagregační léčby na počátku 21. století. *Kardiologické fórum*, 2006; 4 (1): 1–9.
20. Špinar J, Hradec J, Meluzín J, Špác J, Špinarová L, Vítovec J, Lupínek P, Málek I. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhávání ČKS 2006. *Cor Vasa*, 2007; 49 (1): Kardio K5–K34.

## Vnitřní lékařství / Petr Dítě et al.

## Druhé, doplněné a přepracované vydání

Druhé, doplněné a přepracované vydání úspěšné učebnice vnitřního lékařství, jehož autory jsou zkušení pedagogičtí pracovníci Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně, prezentuje v 17 kapitolách obvyklé spektrum interních specializací. Vlastní odborný text je doplněn řadou tabulek pomáhajících porozumět složitějším souvislostem. Učebnice je psána pěknou češtinou, text se velmi dobře čte a bude se jistě i dobře pamatovat. Jeho informační hodnota je vysoká, odráží moderní poznatky „state of the art“. Terapie (jíž je věnována velká pozornost) vychází z posledních doporučení odborných společností. Kniha je sice určena především pro studenty lékařských fakult, poučení v ní však naleznou i praktičtí lékaři a internisté.

Praha: Galén, 2007, 586 s. – Druhé, doplněné a přepracované vydání, 195 × 280 mm, vázané, černobílé, 1 200 Kč  
KONTAKT: Galén, spol. s r. o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, fax 257 326 170,  
e-mail: objednavky@galen.cz, www.galen.cz

