

Vyšetření aktivity destičkových funkcí se vztahem k rezistenci na kyselinu acetylsalicylovou – editorial

Editorial: Stejskal D et al. Vnitř Lék 2004; 50(8): 591–599 a dvěma „Dopisům redakci“, uveřejněným v tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství.

J. Malý

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Byl jsem požádán, abych se vyjádřil k polemice mezi doc. MUDr. M. Pekou, CSc. a prim. MUDr. D. Stejskalem, která probíhá na stránkách časopisu Vnitřní lékařství a týká se článku Stejskal D et al. Využití stanovení agregability trombocytů po indukci kationickým propylgalátem v odhadu recidiv kardiovaskulárních komplikací [15].

Nebudu se zabývat tím, zda se mají používat SI jednotky v rukopise – jde o samozřejmou náležitost, ani tím, zda se má použít standardní průměr odběrové jehly. Laboratorním pracovníkům je jasné, že vzhledem k nestabilitě destiček má být odběr ke stanovení funkcí destiček proveden za standardních a neměnných kautel a za přítomnosti laborantky.

Polemika i článek jsou však zajímavé ze dvou pohledů a těm bych se chtěl věnovat:

- a) hledisko metodiky vyšetřování destičkových funkcí a významu pro klinické závěry;
- b) hledisko laboratorního průkazu a klinického významu aspirinové rezistence.

K metodické části bych chtěl ukázat na nutnost enormní opatrnosti s odběry materiálu na vyšetření funkcí krevních destiček a na opatrnost při zacházení se vzorky. Krevní destičky se snadno aktivují a udržet je v neaktivním stavu až do okamžiku vyšetření žádá značnou zkušenost a obratnost. Aktivity destiček v primární hemostáze jsou vzájemně provázány a agregace je pouze jednou nedílnou součástí primární hemostázy.

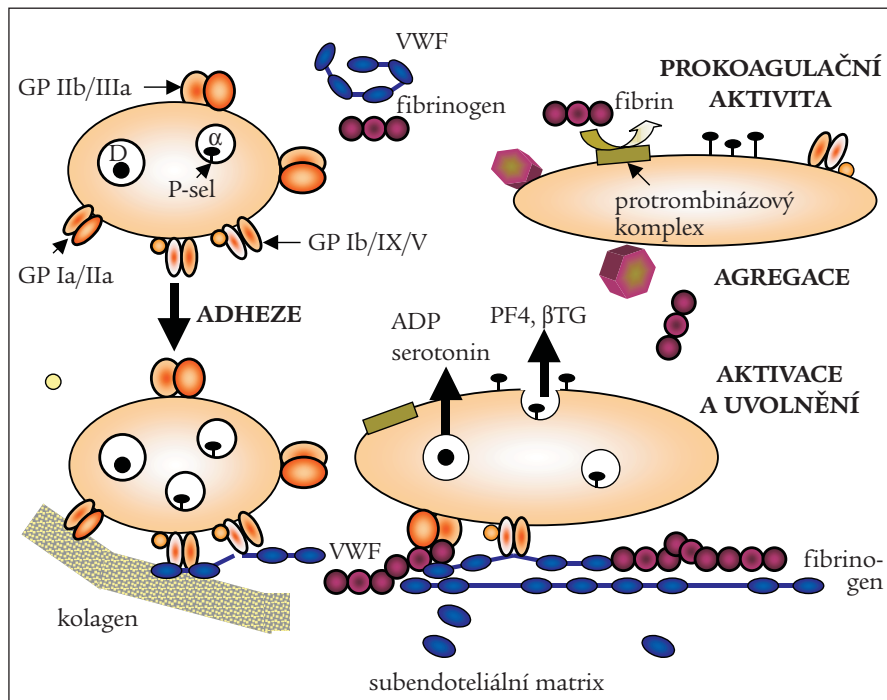
Krevní destičky v primární hemostáze se aktivují ve čtyřech krocích. Změny jsou schematicky ukázány na obr. 1:

- a) adherují na poškozený endotel a umělé povrchy;
- b) uvolňují ze zásobních granulí aktivační působky, především ADP;
- c) agregují spolu a vytvářejí hemostatickou zátku;
- d) vytvářejí prokoagulační povrch pro aktivní koagulační proteiny.

Destičky jsou stimulovány poraněním endotelu a adherují k subendoteliální matrix a absorbují plazmatické proteiny včetně von Willebrandova faktoru a fibrinogenu. Destičky

adherují na von Willebrandův faktor pomocí receptoru destičkových glykoproteinů (GP) Ib/IX/V a prostřednictvím fibrinogenu pomocí glykoproteinu (GP) IIb/IIIa. Adherující destičky mění po kontaktu s kolagenem svůj tvar. Vytvářejí pseudopodie a rozprostírají se po exponovaném povrchu. Současně s tím dochází ke změnám povrchových vlastností membrány destiček a k uvolňovací reakci. Destičková adheze stimuluje intracelulární signál, který vede k uvolnění destičkového faktoru 4 (PF4) a β tromboglobulinu (β TG) růstového destičkového faktoru, faktoru V a dále trombospondinu z α granulí, zároveň se uvolňují fosfolipidy, které dovolují zahájení koagulační reakce na povrchu destiček a vedou k tvorbě fibrinu. Adenozindifosfát (ADP) se uvolňuje z denzních granulí a aktivuje GP IIb/IIIa receptor a podmiňuje agregaci krevních destiček. Spolu s ním se uvolňuje z denzních granulí ATP, serotonin a Ca^{2+} ionty.

Hlavními fyziologickými induktoři agregace je ADP a tromboxan A_2 (TXA_2), který vzniká metabolickým pochodem zahájeným aktivací destičkové fosfolipázy. Na agregaci se též



Obr. 1. Aktivace krevních destiček v hemostáze.

Legenda: vWF – von Willebrandův faktor, GP IIb/IIa – glykoprotein IIb/IIIa, GP Ia/IIa – glykoprotein Ia/IIa, GP Ib/IX/V – glykoprotein Ib/IX/V, PF4 – destičkový faktor 4, β TG – β tromboglobulin, ADP – adenosindifosfát

Tab. 1. Základní vyšetřovací metody při zjišťování poruch destičkových funkcí.

- počet destiček a krevní nátěr (vyloučení pseudotrombocytopenie)
- střední objem destiček – MPV (mean platelet volume)
- vyšetření kapilární krvácivosti (Duke, Ratnoff, simplate)
- vyšetření buněčnosti kostní dřeně při trombocytopenie a trombocytóze (nedostatek železa, infiltrace dřeně, přítomnost megakaryocytů)
- agregace destiček v plné krvi nebo v plazmě bohaté destičkami (PRP) (pozor na antiagregační účinky medikace) (ADP, kolagen, kyselina arachidonová, adrenalin, trombin, ristocetin, propylgalát), spontánní agregace destiček
- von Willebrandův faktor (snížení vW-antigenu, snížená aktivita ristocetin kofaktoru)
- elektronmikroskopické vyšetření trombocytů
- vyšetření adhezivní destiček
- nové metody (PFA 100, flow cytometrie – stanovení povrchových glykoproteinů, P-selektin, trombospodin, Ultegra rapid platelet function assay)

podílí trombin vzniklý v malém množství na povrchu destiček. Agregace trombocytů je závislá na přítomnosti dvou dalších glykoproteinů (GP IIb a Gp IIIa) v membráně destiček, fibrinogenu a Ca^{2+} . Fibrinogen spojuje destičky a podmiňuje tím tvorbu agregátů. Zatímco TXA_2 podporuje uvolňování ADP, druhý prostaglandin – prostacyklin PGI_2 , který

vzniká v cévních endoteliích uvolňováním ADP, brzdí, inhibuje agregaci destiček a zabraňuje tvorbě destičkových trombů mimo místo poranění. Vede navíc k lokální vazodilataci.

Při vyšetřování destičkových funkcí je vždy ošidné se soustředit na vyšetření jedné z destičkových aktivit, zejména proto, že reakce v primární hemostáze jsou provázané a krevní

destička je schopna vyvolat například agregační odpověď nejméně 5 nezávislými podněty.

Vyšetřovací metody destiček se v minulých desetiletích soustředily především na zjišťování krvácivých stavů destičkového původu. Metod, jak prokázat destičkovou hyperaktivitu a z ní usuzovat na větší schopnost trombogeneze, je poměrně málo a jejich interpretace je pro komplexnost změn a interakce s endotelem a krevními elementy stále problematická. Vyšetření destičkových funkcí se často omezuje pouze na vyšetření agregace krevních destiček a z tohoto vyšetření se dělají zásadní klinické závěry. Vyšetření agregace destiček je jedna laboratorní metoda se svými metodickými zásadami a specifickou interpretací. Při pátrání po chorobách destiček zůstává základním přístupem k vyšetření destičkových funkcí vyšetření anamnézy a fyzikální vyšetření. Další vyšetřovací metody jsou uvedeny v tab. 1.

Nejužívanější laboratorní metodou k vyšetření funkce destiček je vyšetření agregace destiček. Vyšetření destičkové agregace se provádí jednak z plné krve pomocí imedanční techniky nebo v destičkami bohaté plazmě (PRP) turbidimetrickou technikou. Agregace destiček z plné krve se vyšetřuje často v souvislosti s uvolňováním ADP z denzních granulí na lumiagregometru. Turbidimetrické měření agregace destiček vyžaduje přípravu PRP z plné krve. Na kvalitu vyšetření destičkové agregace mají vliv četné faktory, především počet destiček, teplota, stupeň a rychlost míchání a čas provedení výkonu. Jestliže není stanovení aktivity destiček provedeno do 3 hodin od odběru krve ze žíly, není výsledek možno považovat za validní. S výsledky testu často interferuje léčba, protože destičkové funkce ovlivňuje přímo řada léků a i složení potravy. Turbidimetrické stanovení agregace krevních destiček využívá spektrofotometrie, kdy dochází ke změnám prů-

chodu světla suspenzí destiček po přidání agonistů. K vyvolání agregace se běžně užívá ADP a adrenalin, po kterých dochází k dvouvlňové agregací křivce, přičemž první vlna je odpovědí na aktivaci membránového glykoproteinu IIb/IIIa a druhá vlna vychází z vyprázdnění zásobních granulí. Ostatní agonisté – kyselina arachidonová, trombin a kolagen – vyvolávají pouze jednovlnovou agregací křivku. Další reagenty, která se používá při vyvolání agregací odpovědi v PRP, je ristocetin, který zvyšuje vazbu von Willebrandova faktoru na komplex glykoproteinu Ib/X/V, a pomocí této agregací odpovědi lze usuzovat na destičkové dysfunkce nebo von Willebrandovu chorobu [2].

Hyperaktivita destiček je jistě jednou z příčin aterosklerózy a na její stanovení se pohlíží z mnoha vyšetření. Možná vyšetření hyperaktivity destiček jsou uvedena v tab. 2.

Při interpretaci vyšetření destičkových funkcí je třeba si uvědomit, že řada léků má jako hlavní či vedlejší efekt změnu některé z destičkových funkcí. V tab. 3 jsou uvedeny některé léky a situace, které jistě mají na interpretaci vyšetření destičkových funkcí vliv.

V tab. 4 jsou uvedeny léky užívané v léčbě a prevenci arteriálních tromboembolizmů, při které hlavní farmakologické působení spočívá v ovlivnění destičkových funkcí [3].

Druhým problémem, který je předmětem polemiky, je jev nazývaný rezistence na kyselinu acetylsalicylovou (ASA). V současné literatuře se diskutuje řada otázek, na které se hledá odpověď:

- Jsou všichni nemocní citliví k ASA?
- Existuje rezistence na ASA nebo jde jen o důsledek podávání ASA lékařem či nonkomplianci nemocného, který lék neužívá dostatečně?
- Jakými metodami se dá rezistence zjišťovat? Jsme schopni označit nemocného s ASA rezistencí?

Tab. 2. Destičkové parametry, které mají vztah k hyperaktivitě destiček.

- střední objem trombocytů – MPV
- cirkulující destičkové agregáty – CDA (metoda dle Wu a Hoaka)
- průtoková cytometrie – exprese významných povrchových molekul trombocytů
 - konstitutivní molekuly CD41 (GPIIb), aktivních molekul CD 62P (P-selectin, PADGEM), CD63 (LIMP, LAMP-3) a molekuly CD40L (CD154)
- trombocytární prokoagulační mikročástice, míra tvorby heteroagregátů trombocytů s leukocyty (PLAs) a trombocytárních homoagregátů
- syndrom lepivých destiček (SPS) pomocí agregace 3 rozdílných koncentrací ADP a adrenalinu na turbidimetrickém principu
- cytosolický vápník v trombocytech, změny destičkové membrány, asymetrie membránových fosfolipidů pomocí fluorescenční metody s merocyaninem MC 540

Tab. 3. Léky, které působí změnu destičkových funkcí.

– nesteroidní antiflogistika (NSAID)	acetylsalicylová kyselina (ASA), ibustrin, indometacin, COX-2 inhibitory
– antimikrobní léky	peniciliny, cefalosporiny, nitrofurantoin, amfotericin
– kardiovaskulární léky	beta-blokátory, vazodilatancia (nitroglycetin), furosemid, Ca-blokátory
– antikoagulační	heparin, kumarin, lepirudin, argatroban, bivalirudin
– trombolitika	streptokináza, urokináza, tkáňový aktivátor plazminogenu (tPa)
– anestetika a psychotropní látky	tricyklická antidepresiva, fenotiaziny, chlorpromazin, místní i celková anestetika
– chemoterapeutika	daunorubicin, karmustin, mitramycin
– různé	alkohol, kontrastní látky, chinidin, dextrany
– potrava	česnek, káva, kmín, mořské i sladkovodní ryby

Tab. 4. Léky s protideštičkovým účinkem využívané léčebně.

– inhibitory cyklooxygenázy	kyselina acetylsalicylová (ASA)
– inhibitory fosfodiesterázy	dipyridamol
– antagonisté ADP receptorů	tiklopidin, klopidoogrel
– inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa	abciximab, eptifibatid, tirofiban

- Jaká je prevalence rezistence na ASA?
- Má rezistence na ASA klinický význam nebo jde o laboratorní jev?
- Je to rezistence trvalá, přechodná, či závislá na dávce ASA?

Kyselina acetylsalicylová je bezpochyby nejstarším a nejužívanějším lékem, který má nepochybný protideštičkový efekt. V roce 1838 Raffaele Piria objevil salicylovou kyselinu

a v roce 1859 ji Herman Kolb syntetizoval. V roce 1899 pak Felix Hofmann syntetizoval acetylsalicylovou kyselinu. Teprve v roce 1950 bylo prokázáno prodloužení krvácivosti po podání ASA a v roce 1970 byl prokázán její antitrombotický efekt.

Snahou objektivizovat vliv protideštičkové léčby u nemocných s vysokým rizikem arteriálních uzávěrů se zabývá řada prací. Výsledky prací na toto téma jsou shrnuty v analýze

Tab. 5. Faktory ovlivňující aspirinovou rezistenci [4,10,11].

Klinické faktory	Buněčné faktory	Genetické polymorfizmy
– nízké dávkování, nebo nepravidelné dávkování ASA	regenerovaná, neinhibovaná cyklooxygenáza-1 v jaderných buňkách	polymorfismus COX-1 (alteruje aktivní místo a brání acetylaci aspirinem), COX-2, tromboxan A ₂ syntetázy
– nonkompliance nemocného	zvýšená exprese COX-2 mRNA	polymorfismus GPIa/IIa, Ib/V/IX a IIb/IIIa receptoru
– poruchy vstřebávání ASA	zvýšení noradrenalinu	polymorfismus kolagenového receptoru
– interakce s ibuprofenem (interakce s acetylací ASA)	tvorba 8-izo-PGF _{2α}	polymorfismus receptoru pro von Willebrandův faktor
– akcentace shlukování destiček zevními faktory (kouření, stres)	zvýšený obrat destiček v kostní dřeni jako odpověď na stres (například po aortokoronárním bypassu)	polymorfismus faktoru XIII Val34Leu, který vede k inhibici aktivace faktoru XIII při léčbě ASA
– cévní uzávěry, které nevznikají na podkladě aterotrombózy (embolizace, vegetace, nádorové hmoty, umělé látky)	zvýšená senzitivita destiček na kolagen a ADP	
– arteriitidy	aktivace destiček například aktivitou červených krvinek	

287 studií, které referovaly o výsledcích 135 000 pacientů s protideštičkovou léčbou proti kontrolám. Bylo porovnáno 77 000 pacientů v různých režimech protideštičkové léčby. Hlavním sledovaným výsledkem byly: výskyt závažných cévních uzávěrů, dále nefatální srdeční infarkty, nefatální ikty nebo úmrtí na cévní onemocnění. Výsledky jsou shrnuty v publikaci Antithrombotic Trialist's Collaboration (BMJ 2002; 324: 71–86).

Výsledky svědčí pro tyto závěry:

- Protideštičková léčba je vhodná u všech rizikových nemocných.
- Protideštičková léčba snižuje závažné cévní příhody u rizikových nemocných, srdeční infarkt, nefatální ikty, tranzientní ischemické ataky, nestabilní anginu pectoris, obliterující aterosklerózu tepen dolních končetin. Dále snižují rizika embolie při fibrilaci síní a rizika cévních uzávěrů u jiných nemocných s vysokým rizikem.
- Protideštičková léčba se má podávat dlouhodobě.
- Nízkodávkovaná kyselina acetylsalicylová (ASA) (75–150 mg/den) je stejně účinná jako vysoké dávky ASA.

- Antagonisté ADP-receptorů jsou jedině, které se ukazují jako efektivnější než ASA (% odds reduction).
- Kombinace ASA s jiným protideštičkovým lékem (klopidogrel, antagonisté GPIIb/IIIa) je pro nemocné výhodná [6].

Inhibice funkce krevních destiček působením acetylsalicylové kyseliny (ASA) je zprostředkována cestou nevratné inhibice cyklooxygenázy. Tato inhibice je účinná již při nízkých dávkách ASA v denní dávce 80 až 160 mg. Monitorování antiagregační léčby pomocí acetylsalicylové kyseliny nebylo do současné doby dobře proveditelné. Sledování léčby pomocí kolagenové křivky, případně křivky získané za použití adenosindifosfátu (ADP) neposkytuje srovnatelné a interpretovatelné výsledky. Navíc zjištěné hodnoty mohou být ovlivněny přítomností heparinu. V průběhu let se ukázalo, že někteří nemocní neprofitují z podání ASA a byl diskutován pojem ASA rezistence. Jde dosud o nepřesně definovaný stav, kdy je nutno minimálně hovořit o tzv. klinicky vyjádřené rezistenci a rezistenci laboratorní.

Jako *klinická rezistence* se označují situace, kdy prevence acetylsalicylovou kyselinou nezabránila další trombotické příhodě. Výhodnější by bylo nazvat tento jev „selháním léčby acetylsalicylovou kyselinou“. Je třeba se uvědomit, že však nemusí jít vždy o „nedostatečnou odpověď“, protože inhibice agregace vyvolaná například trombinem není ovlivnitelná kyselinou acetylsalicylovou, a tedy k trombotické příhodě může dojít při rozsáhlém aterosklerotickém poškození i při adekvátní inhibici destičkové funkce. Jde tedy o komplexní problém, kde není „viníkem“ acetylsalicylová kyselina, ale jde o důsledek progresivního průběhu nemoci či jiným způsobem vyvolanou aktivací krevní destičky.

Acetylsalicylová kyselina ireverzibilně inhibuje acetylaci cyklooxygenázy-1 (COX-1). Ireverzibilní blokáda syntézy vyplývá z toho, že krevní destička, jako bezjaderná částice, nemá genetickou výbavu k novotvorbě enzymů potřebných k syntéze prostanooidů. Cyklooxygenáza katalyzuje transformaci kyseliny arachidonové uvolněné z fosfolipidové vrstvy buněčné membrány v endoteliích cévní

Tab. 6. Vybrané studie a laboratorní testy sledující zjišťující rezistenci na ASA [8,12].

Studie	Dávka ASA v mg	Metoda stanovení ASA rezistence	Kritéria ASA rezistence	Prevalence ASA rezistence
– nemocní po aortokoronárním bypassu (Buchanan et al)	325	krvácivost	neproloužení krvácivosti	43 %
– nemocní se stabilní ischemickou chorobou srdeční (Gumm et al)	325	PFA 100 + ADP a kolagenová agregace	normální čas po kolagenu a adrenalinu	9,5 %
– nemocní po náhlé cévní příhodě mozkové (Helgason et al)	325	agregometrie, ADP, EPI, Col, ARA		25 %
– nemocní se stabilní anginou pectoris (Macchi et al)	160	PFA 100	closure time < 185 sec.	29,2 %
– nemocní se stabilní anginou pectoris (Andersen et al)	ASA 160 ASA 75 + coumadin	PFA 100	closure time < 196 sec	1,36 % 2,4 %
– nemocní se stabilní anginou pectoris (Wang et al)	325	Ultegra-RPFA	ARU > 550	23,0 %
– nemocní po elektivní PCI (Chen et al)	80–325	Ultegra-RPFA	ARU > 550	19,2 %
– nemocní po náhlé cévní příhodě mozkové (Eikelboom et al)	325	močová koncentrace 11-dehydrothromboxanu B ₂	zvýšení oproti kontrolní skupině	prevalence nestanovená

PFA 100 – platelet function analyser, RPFA – rapid platelet function analyser

stěny na intermediární produkt – prostaglandin H₂. Tento meziprodukt se přetváří působením tromboxasyntázy na tromboxan A₂ (TXA₂), který je hlavním induktorem shlukování trombocytů a současně významným vazokonstriktorem. Inhibicí cyklooxygenázy-1 je potlačena tvorba prostaglandinů a zejména tromboxanu A₂. K zastavení aktivity COX-1 stačí dávka kyseliny acetylsalicylové nižší než 100 mg. Nová tvorba COX-1 restituuje až s novotvorbou trombocytů. Doba života trombocytu je přitom asi 7–14 dní. Běžně užívané chronicky podávané dávky ASA účinné k potlačení tvorby TXA₂ se pohybují mezi 75 a 325 mg, přičemž je prokázáno, že nízké i vysoké dávky při chronické medikaci potlačují téměř stoprocentně tvorbu TXA₂. Podávání nízkých i vysokých dávek ASA inhibuje též tvorbu prostacyklinu, důležitého vazodilatačního a antitrombotického působku, nicméně endotelie jsou schopny rychlé syntézy COX-1 de novo a obnoví tím tvorbu prostanoidů. Aspirin ve vysokých dávkách působí protizánětlivě

díky inhibici další izoformy cyklooxygenázy, a sice typu 2 (COX-2). Tento izoenzym se stává aktivním zejména po zánětlivé aktivaci endotelu, za fyziologické situace je přítomen pouze v malé frakci destiček. Expres tohoto izoenzymu narůstá také ve chvíli nutné rychlé trombocytární regenerace. V inhibici COX-2 je ASA až 170krát méně účinná než v inhibici COX-1. Nutno také zdůraznit, že vysoké dávky ASA mohou mít antitrombotický účinek nezávisle na inhibici COX-1 posílením fibrinolytické aktivity, potlačením tvorby protrombinu, zlepšením endoteliální funkce a obecně protizánětlivým působením. ASA kromě **přímého protideštičkového působení působí na LDL a ovlivňuje endoteliální dysfunkci u aterosklerotických nemocných a oslabuje zánětlivou odpověď jako antioxidant**. Působí tedy i nezávisle na prostaglandinech.

Nová metoda ke sledování antiagregační léčby pomocí ASA využívá k vyvolání agregační odpovědi kationtové substance propylgalátu (Cationic Propyl Gallate – CPG). Stanovení

probíhá v optickém agregometru za použití destičkami bohaté (PRP) a chudé (PPP) plazmy. Měří se výška maximální amplitudy (Ma), rychlost náběhu agregační křivky (Ms – slope) a doba potřebná k dosažení 50 % ma (T50). Je-li to možné, změří se agregační odpověď před podáním protideštičkové terapie (ASA), a pak se provádějí pravidelná měření v průběhu terapie, dokud se nedosáhne optimálního snížení hodnoty slope. Kontroly po dosažení této hodnoty je potom možné provádět v delších časových intervalech. Heparin do hodnoty 4,0 IU/ml nemá vliv na výsledek vyšetření. Počty destiček pod 100 × 10⁹/l mohou významně ovlivnit výsledek testu. Nelze stanovit vzorky s chylózní, ikterickou a hemolytickou plazmou [1,14]. Příčiny aspirinové rezistence nejsou zcela jasné a její stanovení je diskutabilní. Tab. 5 ukazuje možné příčiny aspirinové rezistence.

Tak jako se obtížně definuje aspirinová rezistence, je obtížné její laboratorní stanovení. Podle použitých metodik ve studiích se liší i její prevalence (tab. 6).

Tab. 7. Laboratorní testy používané k měření protideštičkového působení ASA [12].

Test	Metoda	Výhody	Nevýhody
- agregace destiček	optické metody	dobrá korelace s klinikou	nespecifické, nejasná senzitivita, laboratorně obtížné, závislé na interpretaci
- agregace destiček	poloautomatické měření aktivity destiček (PFA 100, Ultegra RPFA)	jednoduché, rychlé	nespecifické, nejasné senzitivity, nejasné korelace s klinikou
- krvácivost	vyšetření kapilární krvácivosti z řezu	jednoduché, použitelné snadno	nespecifické, nesenzitivní, závislé na provedení, omezená reprodukovatelnost, nejasné korelace s klinikou
- tvorba tromboxanu	vyšetření metabolitů tromboxanu v moči	korelace s klinikou	nejasná specifická, nejasná senzitivita, nejasná reprodukovatelnost

Na více souborech bylo prokázáno, že nemocní s rezistencí na ASA mají větší četnost fatálních i nefatálních koronárních příhod než respondenti. Rezistence na ASA je považována za nový rizikový faktor arteriální trombózy [5,7,8]. Jednou z možností, jak obejít ASA rezistenci, by mohlo být použití protideštičkových léků, které neblokuji syntézu prostaglandinů. Thienopyridiny blokuji ADP a inhibují vazbu na fibrinogen pomocí receptoru GPIIb/IIIa, ale na GPIIb/IIIa přímo nepůsobí. Inhibice ADP indukované agregace je 50–60% po 4–6 dnech. Dochází i k blokádě uvolňování ADP z denzních granulí, a tím se blokuje sekundární agregace vyvolanou Ca^{2+} a serotoninem a release z velmi denzních granulí (α) (trombospodin a fibrinogen).

Na našem pracovišti jsme se také zabývali ASA rezistencí. Vyšetřili jsme 342 nemocných s ischemickou chorobou srdeční, kteří brali 100 mg ASA denně pomocí agregace po kationickém propylgallátu (CPG) a pomocí vyšetření primární hemostázy na přístroji PFA 100. Při dávce 100 mg ASA byla prevalence rezistence po CPG u nemocných s ICHS 12,1 % a prevalence pomocí PFA 100 15,3 %. Při titraci dávky u nonrespondentů (zvýšení na 200 mg) vede ke snížení počtu rezistentních nemocných na 7,6 %. Naopak, 20 % nemocných citlivě reaguje na nižší dávky než 100 mg

ASA. Domníváme se, že vyšetření ASA rezistence zřejmě odhaluje destičkovou hyperaktivitu [13,14].

Literatura

1. Schwartz KA, Schwartz DE, Davis JA. Detection and monitoring of aspirin inhibition of platelet function using the cationic propyl gallate platelet aggregation assay. In: Abstract Book American Society of Hematology Meeting, 1998: 17–19.
2. Kottke-Marchant K, Corcoran G. The Laboratory Diagnosis of Platelet Disorders. An Algorithmic Approach. Arch Pathol Labor Med 2001; 126: 133–146.
3. Maree AO, Fitzgerald DJ. Aspirin and coronary artery disease. Thromb Haemost 2004; 92: 1175–1181.
4. Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. JACC 2004; 43: 1127–1129.
5. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh 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; 19: 961–965.
6. Antithrombotics Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. BMJ 1999; 318: 759–764.
7. Chen WH, Lee PY, Ng W et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1122–1126.
8. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI et al. Aspirin resistant thromboxane biosyn-

- thesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002; 105: 1650–1655.
9. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. BMJ 2004; 328: 477–479.
 10. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. Circulation 2003; 108: 1191–1195.
 11. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. Lancet 2003; 361: 572–574.
 12. Mason PJ, Freedman JE, Jacobs AK. Aspirin resistance: current concepts. Rev Cardiovasc Med 2004; 53: 156–163.
 13. Malý J, Pecka M, Dulíček P et al. Vyšetření aktivity destiček se vztahem k rezistenci na kyselinu acetylsalicylovou. Sborník XI. Slovensko-České konference o hemostáze a trombóze. Bratislava: Univerzita Komenského 2004: 26–29.
 14. Pecka M, Gregor J, Urbánková J et al. Use of propyl gallate in monitoring of antiaggregation therapy with ASA in patients with cardiovascular syndrome. In: Cocheri S, Gensini G, Palareti G, Prisce D, Monduzzi D (eds). Reports from the 17th International Congress on Thrombosis 2002: 15–18.
 15. Stejskal D et al. Vyšetření aktivity (viz titul). Vnitř Lék 2004; 50 (8): 591–599.

prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.
www.fnbk.cz
e-mail: maly@fnbk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 1. 1. 2005