

- Spontánní agregace je velmi hrubý parametr, zejména ve velmi nízkých hodnotách maximální amplitudy (3–7 %). To potvrdí každý zkušený pracovník, který se problematikou agregace destiček zabývá delší dobu. Dnes, pokud se tento parametr vůbec používá, se za významné berou hodnoty nad 10 %. Na to, že se jedná o hrubý parametr, ukazují i hodnoty naměřené autory u 103 probandů během dvouročního sledování za stejných podmínek (5,7 – 7,5 – 4,2 – 6,3). Vzhledem k tomu, že hodnota tohoto parametru je používána jako jeden z prognostických ukazatelů v rozhodování o tom, zda se jedná či nejedná o nonrespondující ASA, považují za nutné na tuto okolnost upozornit.
- Zůstává otázkou, k čemu vlastně slouží kontrolní soubor, který se od souboru 103 sledovaných nemocných osob liší jak rozdílnou dobou terapie, tak i zřejmě rozdílnými intervaly odběrů.
- O úrovni práce svědčí i ta skutečnost, že přestože v přehledu použité literatury na konci publikace autor uvádí celkem 31 citací, ve vlastní práci nejsou z tohoto přehledu citovány práce 7, 12, 13, 15, 26, 27, 28, 30 a 31. Celkově působí práce velmi nesourodě, v některých místech až zmatečně.

doc. RNDr. Miroslav Pecka, CSc.
předseda laboratorní sekce České hematologické společnosti
II. interní klinika – oddělení klinické hematologie FN a LF UK Hradec Králové
e-mail: pecka@fnhk.cz
www.fnhk.cz

Doručeno do redakce: 24. 11. 2004

Vážená redakce,

dovolte nám, abychom za všechny autory článku reagovali na komentář doc. RNDr. M. Pecky, CSc.

Nejprve bychom chtěli za připomínky pana docenta poděkovat. Domníváme se, že každá diskuse o uvedené problematice může být pro věc pouze přínosem a žádáme, aby byla naše odpověď i s komentářem otištěna jako reakce na dopis doc. RNDr. Pecky, CSc.

A nyní k jednotlivým připomínkám:

– *Počet trombocytů*: Počet trombocytů v PRP a PPP je samozřejmě udáván v mikrolitrech. Autoři souhlasí s tím, že použití SI-jednotek je nutností. Na druhou stranu tato podmínka není standardně v ČR ani ve většině dalších zemí včetně USA, Velké Británie, Německa či Japonska dodržována. Při psaní publikace autoři vycházeli z knihy *The Platelet* z roku 1999 [2]. Autoři připomínají, že SI-jednotky standardně nepoužívá ani řada významných českých autorit. SI-jednotky nebyly použity ani v rámci některých publikací, které byly v minulých letech ve Vnitřním lékařství prezentovány, a dokonce nejsou použity ve všech publikacích autorů Laboratorní hematologie, kterou doc. Pecka editoval v listopadu 2004 (uvedenou literaturu mají autoři pro případ nejasností k dispozici a zaslali ji i redakční radě časopisu Vnitřní lékařství, neuvádějí ji však doslovně v přehledu). Autorům nejde o to dokazovat, že se standardně SI-jednotky v ČR nepoužívají, protože vědí, že je to nezbytné. Na druhé straně tím pouze chtějí upozornit, že řada světových kapacit, ale i řada našich autorů (i našich hematologů z nejrenomovanějších pracovišť) SI-jednotky ve všech případech nepoužívá. Je to možná proto, že v mnohých citovaných knihách a publikacích se SI-jednotky nevyužívají a čtenáři těchto prací vyžadují stejné jednotky jako citování autoři.

– *Výraz „agregační odpověď“*: Autoři nepovažují za významný rozdíl v použití termínu „analýza agregační odpovědi“ od výrazu, který doporučuje doc. Pecka („zjištění agregační odpovědi“). Ani ve slovníku autoři nenalezli žádné údaje, které by upřednostňovaly stanovisko doc. Pecky.

– *Termín „silná transfuzní jehla“ nebo „silná jehla“*: Tento termín je běžně používán. Autoři se domnívají, že nejde o nesprávný termín, protože nevidí zásadní rozdíl mezi světlostí G20–G21. Použití uvedených světlostí odběrové jehly (G20–G21) neovlivní agregabilitu destiček (neexistuje žádný seriózní důkaz). V literatuře se tyto termíny také obvykle neuvádějí; autoři navíc kontaktovali zástupce národních odborných společností, zabývajících se laboratorní medicínou.

nou, kteří potvrdili, že neexistuje žádné doporučení o nutnosti uvádět v publikacích světlost jehly. Naopak se autoři domnívají, že mnohem víc než o světlost jehly jde o standardní postup při náběru vzorku. Např. postup prováděný na některých našich pracovištích včetně pracoviště doc. Pecky, kde se využívá při hodnocení agregační odpovědi odběr uzavřeným systémem a kde není část krve před získáním PRP a PPP odlita mimo zkumavku, není zcela správný, resp. jde o postup v zásadě nesprávný. Za důležitý fakt pro standardizaci výsledků lze považovat i způsob a rychlost dopravy vzorků do laboratoří. Při interpretaci výsledků může dojít díky této preanalytické chybě k řadě nepřesností. Tvzení autorů se opírá o vlastní zkušenosti, zkušenosti jiných pracovišť v ČR prezentované v rámci odborných akcí i o bohaté literární zdroje [1,2].

– *Údaj uvedený v metodice „66 ± 11,7 roků“* se neliší od údaje uvedeného ve výsledcích (66 + 12 let), ale při korekturách na základě recenzí byl kladen důraz na podstatné zkrácení práce. V rámci tohoto zkrácení se autoři dopustili toho, že výsledek zaokrouhlili. Vzhledem k tomu, že údaj nesouvisí v žádném případě se smyslem publikace, nepovažují autoři tuto věc za zásadní, i když není zcela jistě správná.

– *U kontrolního souboru* je uveden v závorce odkaz na práci, která popisuje podrobně metodiku stanovení agregability po indukci CPG a srovnává různé induktory mezi sebou. V této práci jsou samozřejmě uvedeny jak intervaly odběru, tak i dávky ASA. Vzhledem k rozsahu stávající publikace autoři upřednostnili pouze odkaz na uvedenou práci (která byla prezentována ve Vnitřním lékařství v roce 2001) [3].

– *Míra agregability*: Autoři uvádějí, že jako „míru agregability destiček“ použili hodnoty *slope*. Opět ve své práci odkazují na publikace, které tento termín vysvětlují. Hodnocení maximální amplitudy (jak uvádí doc. Pecka) bylo autory testováno již dříve a prezentováno ve Vnitřním lékařství (Petrželová, 2001) [3], přičemž bylo zjištěno, že parametr s nejvyšší diagnostickou efektivitou pro odhad responderů/nonresponderů byla hodnota *slope*. Téměř identické (co se číselných hodnot týče) zjištění bylo prezentováno např. Schwartzem [4]. Vzhledem k tomu, že se autorům podařilo pouze pro hodnoty *slope* určit tzv. mezní hodnoty (cut-off) pro odhad tzv. responderů/nonresponderů ASA, lze tvrdit, že hodnota *slope* byla v této práci považována za míru agregability (jinými slovy, pacienta, který nereagoval adekvátně na podávání ASA, bylo možno odlišit od pacienta, který reagoval adekvátně na terapii ASA pouze pomocí hodnoty *slope*). Autoři se domnívají, že jejich tvrzení je správné, a nikterak nepopírá ani správnost tvrzení doc. Pecky. Navíc i doc. Pecka ve své poslední knize z roku 2004 „Laboratorní hematologie v přehledu“ doporučuje v hodnocení agregační odpovědi interpretovat hodnotu *slope* („...a pak se provádí pravidelná měření v průběhu terapie, pokud se nedosáhne optimálního snížení hodnoty *slope*“; doslovná citace str. 231) [14].

– *Spontánní agregace*: Autoři jsou si vědomi toho, že spontánní agregace je málo robustní, hrubý a orientační parametr. Sami na vysoké hodnoty spontánní agregability upozorňovali při svém sdělení před několika lety v Martině. Na druhé straně je však nutno připomenout, že pro hodnocení diagnostické efektivity tohoto stanovení byla použita ROC analýza, která potvrdila, že kombinace spontánní agregability a *slope* po indukci CPG je dostatečně diagnosticky efektivní. Pomocí statistického testu nebyl ani prokázán významný rozdíl mezi hodnotami agregability během sledování, a dokonce se významně během sledované periody ani neměnil počet responderů/nonresponderů ASA-terapie. Jako poslední argument pro použití spontánní agregability autoři uvádějí knihu doc. M. Pecky, CSc. z roku 2000 [7], ve které se uvádí jako horní mez pro vyšetření spontánní agregability hodnota 0,05 (tedy 5 %); doc. Pecka tedy sám zpochybňuje údaje z knihy, jejímž je jediným autorem? Autoři se domnívají, že právě interpretace výsledků bývá často nemožná v případě použití uzavřeného odběrového systému bez odlévání části vzorku mimo zkumavku. Vzniká vysoké riziko nadměrné agregace trombocytů, která vede často ke spontánní hyperagregabilitě. Autoři striktně dodržují postup, který uvedli v metodice a je doporučován v odborné literatuře [1,2].

– *Kontrolní soubor*: Jeho definice je přesně popsána v odkazu na literaturu (viz výše). Protože cílem naší práce nebylo srovnávat kontrolní soubor s pacienty s akutním koronárním syndromem (AKS), ale pacienty s recidivou a bez recidivy AKS mezi sebou, je kontrolní soubor připojen pouze jako ilustrativní doplněk. Proto také nebyly u kontrolního souboru provedeny opakované náběry (nedávalo by to absolutně žádný smysl).

– *Citace prací*: Publikace byly v původní práci citovány všechny. Poté došlo na základě požadavků opakovaně k významnému zkrácení a modifikaci práce; proto nebyly v práci uvedeny. Autoři přiznávají, že jde o jejich pochybení.

Závěrem si autoři dovolují přiložit několik poznámek.

Z prezentované práce vyplývá, že odhad pacientů, kteří nedostatečně reagují na podávání kyseliny acetylsalicylové, poskytuje zásadní informaci pro další prognózu pacienta z hlediska kardiovaskulárních komplikací. Totéž potvrdily i re-

centní práce publikované v průběhu přípravy studie nebo po odeslání článku k recenzi [17,18,21,22,24,25]. Zvýšené riziko u pacientů s AKS se odráží i v TIMI Risk Score, podle kterého má léčba kyselinou acetylsalicylovou (ASA) v předchorobí stejný význam jako zvýšení srdečních troponinů či změny ST-segmentů na EKG [26]. Z tohoto pohledu se autorům nejeví, že by jejich práce byla zmatečná, spíš jako jedna z prvních (v době odevzdání k recenzi) potvrdila skutečnost (nyní opakovaně v literatuře prezentovanou), že určení nedostatečného efektu ASA je závažným rizikovým faktorem pro recidivy kardiovaskulárních komplikací.

Zdá se, že agregabilita trombocytů po indukci kationickým propylgalátem je vyšetření s vysokou efektivitou pro nedostatečný účinek ASA, a je na rozdíl od řady jiných induktorů i dostatečně robustní (to ostatně ilustruje i fakt, že přístroj pro měření agregability z plné krve po indukci CPG – Ultegra, výrobce Accumetrics – byl uznán FDA pro měření ASA resistance) [15,16]. Na to, zda je příčinou atypické reakce na podání kyseliny acetylsalicylové opravdová rezistence na ASA nebo jde interindividuální rozdíly v absorpci, farmakokinetice či jiné faktory, nelze jednoznačně usuzovat a nebylo to ani cílem předložené práce. Je možné, že jde o epifenomén funkce destiček, která se projevuje nedostatečnou odpovědí na terapii ASA a která pravděpodobně determinuje prognózu pacientů.

V poslední době existuje řada hypotéz i první důkazy o tom, že pacienti, kteří mají ASA rezistenci (jejich odpověď na podání ASA není dostatečná), by měli být převedeni na alternativní nebo kombinovanou terapii, ze které by měli také více profitovat [13,19,23,27,28,29]. Podle názoru autorů právě tyto závěry částečně potvrzují jimi zjištěné výsledky; tedy skutečnost, že mezi pacienty s AKS existuje skupina osob se signifikantně vyšším rizikem recidivy AKS, které by bylo možno zabránit alternativní nebo kombinovanou antiagregační léčbou.

Literatura

1. Rodak BF. Diagnostic Hematology. Philadelphia: WB Saunders 1995.
2. Reuter HD. The Platelet. Ahresburg: Labor Fibrintimer 1999.
3. Petrželová A, Stejskal D, Prošková J et al. Initial experience with use of cationic propyl gallate as an inducer of thrombocyte aggregation in evaluation of anti-aggregation therapy. *Vnitř Lék* 2001; 47: 747–752.
4. 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.
5. Malý M, Vojacek J, Hadacova I et al. Assessment of speed of an anti-platelet effect after two different doses of acetylsalicylic acid by flocculation. *Vnitř Lék* 2004; 50: 428–433.
6. Kvasnička J. Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi. Praha: Grada 2003.
7. Pecka M. Přehled laboratorní hematologie IV. Praha: Galén 2000.
8. Alexander JH, Harrington RA, Title RH et al. Prior aspirin use predict worse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1147–1151.
9. Pecka M, Malý J. Laboratorní hematologie. Hradec Králové: Credit 2004.
10. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia: WB Saunders 1999.
11. SI-jednotky: <http://www.prevod.cz>
12. Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Corral J et al. Biological Assessment of Aspirin Efficacy on Healthy Individuals. Heterogeneous Response or Aspirin Failure? *Stroke* 2004; (v tisku).
13. Maree AO, Fitzgerald DJ. Aspirin and coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2004; 92: 1175–1181.
14. Pecka M, Malý J. Laboratorní hematologie v přehledu. Hradec Králové: Credit 2004: 230–231.
15. www.accumetrics.com
16. Aspirin-resistance, determined by Accumetrics Aspirin Test, linked to increased risk for adverse outcomes in routine stenting procedure. www.accumetrics.com
17. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI et al. Aspirin Resistant Thromboxane Biosynthesis and the Risk of Myocardial Infarction, Stroke, or Cardiovascular Death in Patients at High Risk for Cardiovascular Events. *Circulation* 2002; 105: 1650–1655.
18. Gum PA, Mottle-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; 41: 961–965.
19. Peters RJG, Shamir MR, Fox KAA et al. Effects of Aspirin Dose When Used Alone or in Combination With Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1682–1687.
20. Poulsen T, Mickley H, Licht P et al. Aspirin resistance and acute myocardial infarction. In: Abstracts book of XIX Nordic Congress of Cardiology.
21. Grottemeyer KH. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993; 71: 397–403.
22. Mueller MR, Salat A, Stanul P et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1003–1007.
23. 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.

24. Chen WH, Lee PY, Ng W 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.
25. Frossard M, Fuchs I, Leitner JM et al Platelet Function Predicts Myocardial damage in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2004; 110: 1392–1397.
26. Altman E, Cohen M, Bernink P et al. The TIMI Risk Score for unstable angina/non-ST elevation MI: a Method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835–842.
27. Koh TW. Long-term clopidogrel therapy in the drug-eluting stent era: beyond CREDO and PCI-CURE. *Eur Heart J* 2004; 25: 1364–1365.
28. Eriksson P. Long-term clopidogrel therapy after percutaneous coronary intervention in PCI-CURE and CREDO: the „Emperor’s New Clothes“ revisited. *Eur Heart J* 2004; 25: 720–722.
29. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2106–2110.

Za autorský kolektiv

MUDr. B. Lačnák
interní oddělení Nemocnice Šternberk
e-mail: lacnakb@seznam.cz

MUDr. David Stejskal
oddělení laboratorní medicíny Nemocnice Šternberk
e-mail: david.stejskal@nemstbk.cz
www.nemstbk.cz

Doručeno do redakce: 20. 12. 2004