

Monitorowanie efektów działania leków przeciwplateletowych – moda czy konieczność?

Monitoring of antiplatelet drug effects – fashion or necessity?

Wiktor Kulickowski, Marian Zembala, Lech Poloński, Jacek Kaczmarski, Mariusz Gąsior

Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Kardiol Pol 2008; 66: 119–124

Wstęp

Leczenie przeciwplatetowe jest niekwestionowanym standardem postępowania u osób z chorobami układu krążenia na podłożu miażdżycy. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) i klopidogrelu uzasadnione jest wynikami dużych badań i metaanaliz dotyczących chorych leczonych za pomocą rewaskularyzacji przezskórnej (PCI) i chirurgicznej (CABG). Leki te, zmniejszając aktywność płytek krwi, wpływają również na zwiększone ryzyko krwawień. Nasuwa się pytanie: czy monitorowanie efektów ich działania i indywidualne dostosowywanie dawki może poprawić rokowanie chorych?

Od dawna dysponujemy metodami laboratoryjnego monitorowania efektów działania leków przeciwkrzepepowych. Ocenę czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) i aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT) wykorzystujemy do dawkowania heparyny, standaryzowany wskaźnik protrombinowy (INR) stosujemy do oceny działania acenokumarolu. Wiadomo również, że u chorych z migotaniem przedsionków optymalny poziom INR wynosi 2,0–3,0, ryzyko poważnych krwawień jest zwiększone przy poziomie przekraczającym 3,5–4,0, a przy wartościach 1,6–2,5 mamy do czynienia z niższą ochroną przed udarem niedokrwiennym [1]. W wypadku przewlekłego stosowania heparyny niefrakcjonowanej za optymalne wydłużenie czasu APTT uważa się wartości 1,5–2,5 razy wyższe od normy, powyżej tego poziomu wzrasta ryzyko poważnych krwawień, a poniżej mamy do czynienia z nieskutecznością terapeutyczną [2]. Monitorowanie leczenia heparyną i acenokumarolem jest więc zasadniczym determinantem ich skuteczność terapeutycznej. Jak jest w wypadku leczenia przeciwplatekowego?

Mimo że na co dzień stosujemy leki przeciwplatetowe u chorych ze schorzeniami układu krążenia, do tej pory nie doczekaliśmy się ani jednej standaryzowanej metody oceny ich działania. Stosowane obecnie dawki leków przeciwplatetowych zostały wypracowane na podstawie dużych metaanaliz – ze wszystkimi ograniczeniami oceny retrospektywnej, jak w wypadku kwasu acetylosalicylowego [3] – niewielkich liczebnie badań oceniających agregację płytek krwi [4] i wyników dużych badań klinicznych [5–7].

Problem z monitorowaniem leczenia przeciwplatekowego ma zapewne wiele przyczyn. Dla osób zajmujących się tym zagadnieniem najpoważniejszą przeszkodą jest sama natura płytek krwi. Są one wysoce pobudliwymi strukturami, które ulegają łatwo aktywacji przez różnych agonistów, z uruchomieniem niezależnych szlaków biochemicznych. Wynik badania zależy od metody pobrania krwi, szybkości dostarczenia do laboratorium, przechowywania próbki, metody badawczej, aparatu, doświadczenia laboratorium, a także od innych leków przyjmowanych przez chorego, od tego, czy pozostaje on na czczo, czy wypił kawę, czy zapalił przed pobraniem krwi papierosa i od innych czynników [8].

W badaniach oceniających działanie acenokumarolu i heparyny dysponujemy ustalonymi zakresami wartości terapeutycznych INR i APTT. W wypadku oceny funkcji płytek jesteśmy dopiero na początku tej drogi. Konkretnie wartości punktu odcięcia dla danej metody badawczej zależą od badanej populacji, przyjętego protokołu badania, a nawet od zastosowanego antykoagulantu w próbce badanej [8]. Poniżej przedstawione zostaną dane dotyczące przydatności monitorowania efektów leczenia przeciwplatekowego u chorych poddawanych procedurom kardiologii inwazyjnej i kardiochirurgii wraz z komenta-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Wiktor Kulickowski, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel.: +48 603 707 093, e-mail: wikt6@wp.pl

rzem autorów. Należy podkreślić, że obecnie nie ma zaleceń co do jego rutynowego wykonywania, dlatego pozostają one na razie jedynie w sferze badań naukowych w ośrodkach klinicznych [9].

Monitorowanie leczenia przeciwplatekowego w kardiologii

Pierwsze prace oceniające wpływ reaktywności płytek krwi na rokowanie u chorych po udarze mózgu [10] i angioplastyce obwodowej [11] pokazały, że mimo stosowania ASA część chorych nie ma dostatecznie zablokowanej funkcji płytek, co z kolei wpływa na rokowanie odległe. Grottemeyer i wsp. [10] udowodnili, że na podstawie podwyższonych wartości indeksu aktywności płytek przy wypisie ze szpitala u chorych po udarze niedokrwinnym mózgu można wyłonić podgrupę osób, u których częściej dojdzie do wystąpienia ponownego incydentu niedokrwinnego w obserwacji odległej. Metodyka oceny funkcji płytek użyta w pracy jest obecnie rzadko stosowana, ale była to jedna z pierwszych publikacji wskazujących na możliwość monitorowania leczenia przeciwplatekowego i jego przydatność przy wyodrębnianiu grupy chorych z podwyższonym ryzykiem nawrotu dolegliwości.

Gum i wsp. [12] monitorowali efekt działania 325 mg ASA u chorych ze stabilną postacią choroby niedokrwiennej serca z zastosowaniem agregacji optycznej. W ciągu średnio 2-letniej obserwacji łączny punkt końcowy (zgon, zawał, incydent sercowo-naczyniowy) częściej osiągnęli chorzy z grupy, w której działanie leku było naj słabsze (agregacja wywołana kwasem arachidonowym co najmniej 20% i ADP co najmniej 70%). Zastosowanie aparatu PFA-100 z kolei pozwoliło Pamukcu i wsp. [13] wyróżnić grupę chorych po ostrym zespole wieńcowym (ACS), którzy częściej mieli ponowny incydent sercowo-naczyniowy w czasie rocznej obserwacji, jeśli wyniki testu CEPI-CT były <186 s.

Ostatnia metaanaliza badań monitorujących efekt działania ASA pokazała, że właściwie każde miarodajne badanie wykonane do tej pory wykorzystywało różne metody laboratoryjne oceny reaktywności płytek krwi, a jeśli zastosowano tę samą metodę, to wybierano różne punkty odcięcia. Tym niemniej z metaanalizy tej wynika, że osoby z istotnym pobudzeniem płytek krwi, pomimo stosowania ASA, mają ok. 3,8 razy wyższe ryzyko łączne wystąpienia niekorzystnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (95% CI 2,3–6,1) [14].

Wraz z rozwojem kardiologii inwazyjnej, wprowadzeniem stentów oraz powszechnością leczenia interwencyjnego ACS pojawiły się prace oceniające związek pomiędzy niepełnym efektem przeciwplatekowym kłopidogrelu i niepożądanymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. „Niepełność” działania kłopidogrelu definiowana była w różny sposób, zależnie od badacza. Ze względu na brak ustalonego punktu odcięcia wyznaczano go retrospektywnie, próbując znaleźć również najdokładniejszą metodę oceny reaktywności płytek u chorych stosujących klo-

pidogrel. Badania nad tym zagadnieniem, tak jak w wypadku ASA, trwają do dnia dzisiejszego.

Matetzky i wsp. [15] pokazali, że monitorowanie efektu działania kłopidogrelu u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową z implantacją stentu pozwala wyodrębnić grupę chorych z naj słabszą odpowiedzią na lek, u których częściej niż u pozostałych dochodziło do ponownych incydentów sercowo-naczyniowych w ciągu późniejszej obserwacji. Zastosowano metodę agregacji optycznej, wykorzystując jako agonistę ADP. Grupę badaną podzielono retrospektywnie na 4 kwartyle w zależności od zmiany w stopniu agregacji w porównaniu z poziomem wyjściowym. Osoby w pierwszym kwartyle miały najgorsze rokowanie w porównaniu z pozostałymi podgrupami.

Gurbel i wsp. [16] wykazali, że monitorowanie działania kłopidogrelu i pobudzenie układu krzepnięcia po zabiegu planowej PCI pozwala wyłonić grupę chorych z podwyższonym ryzykiem incydentów niedokrwinnych w ciągu 6 mies. obserwacji. W badaniu zastosowano agregację optyczną wywołaną ADP i tromboelastografię. Podobnie jak w poprzedniej pracy, chorych dzielono na kwartyle w zależności od poziomu aktywacji płytek.

Cuisset i wsp. [17] oceniali odpowiedź na dawkę 600 mg kłopidogrelu metodą agregacji optycznej z zastosowaniem ADP, przyjmując jako punkt odcięcia słabej odpowiedzi na lek agregację >70% oraz wartości >75. percentyla dla całej grupy badanej. Do badania włączono chorych z ACS bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI ACS). U osób słabo odpowiadających na lek wg przyjętych kryteriów częściej stwierdzano zawał okołozabiegowy. Ci sami badacze wykazali podobną zależność dla agregacji optycznej wywołanej ADP i kwasem arachidonowym przy podziale uzyskanych wyników na kwartyle [18].

Trzy ostatnio opublikowane badania pokazały wyniki monitorowania działania kłopidogrelu u chorych z zakrzepicą w stencie.

Ajzenberg i wsp. [19] wykazali, że u chorych z incydem zakrzepicy w stencie, pomimo stosowania podwójnego leczenia przeciwplatekowego, stwierdza się istotnie wyższą reaktywność płytek wywołaną stresem przepływu. Barragan i wsp. [20] udowodnili w tej grupie chorych słabsze blokowanie receptora P2Y₁₂ przez kłopidogrel w teście oceny fosforylacji białka VASP z wykorzystaniem cytofluorometrii przepływowej. Wreszcie Gurbel i wsp. [21] wykazali, że chorzy z wywiadem zakrzepicy w stencie mają podwyższony wynik agregacji optycznej wywołanej ADP, poziom aktywowanego receptora dla fibrynogenu i słabsze blokowanie receptora P2Y₁₂ w badaniu cytofluorometrycznym. Ograniczeniem cytowanych badań jest to, że funkcja płytek krwi była w nich oceniana retrospektywnie, już po incydencie. Dlatego nie wiadomo, do jakiego stopnia obserwowana reaktywność płytek jest przyczyną, a do jakiego – skutkiem samej zakrzepicy w stencie.

Niedawno opublikowano duże badania prospektywne oceniające przydatność monitorowania działania klo-

pidogrelu w ocenie ryzyka zakrzepicy w stencie powlekanym. Do badania włączono ponad 800 chorych, u których wykonywano agregację metodą optyczną wywołaną ADP, przyjmując za punkt odcięcia wartość agregacji co najmniej 70%. W czasie 6-miesięcznej obserwacji częstość zakrzepicy w stencie wyniosła 8,6% w grupie słabej odpowiedzi na lek i 2,3% w grupie dobrej odpowiedzi. Przyjęty próg agregacji okazał się niezależnym czynnikiem ryzyka incydentu obok frakcji wyrzutowej lewej komory serca, całkowitej długości implantowanych stentów i przebytego STEMI [22].

Najważniejsze do tej pory badanie oceniające perspektywnie przydatność monitorowania efektów leczenia przeciwplatekowego dotyczyło blisko 200 chorych z NSTEMI ACS leczonych inwazyjnie. W badaniu zastosowano agregację optyczną wywołaną ADP i cytofluorymetryczną ocenę fosforylacji białka VASP [23]. Punktem końcowym badania był ponowny incydent niedokrwienny w ciągu 30 dni. Punkt końcowy wystąpił łącznie u 7% chorych. Badacze określili, że punkt odcięcia wartości agregacji optycznej z ADP >70% i indeks aktywacji płytek krwi (PRI-VASP) >53% z czułością odpowiednio 79% i 93% oraz specyficznością 76% i 50% przewidują wystąpienie zdefiniowanego punktu końcowego. Co wydaje się również ważne, pozytywna wartość predykcyjna przyjętych punktów odcięcia wartości agregacji i PRI-VASP wyniosła odpowiednio zaledwie 21% i 19%, podczas gdy negatywna wartość predykcyjna odpowiednio 98% i 99%. W wypadku agregacji optycznej z ADP wykryty punkt odcięcia pokrywa się z przyjmowanym już przez poprzednich badaczy, w wypadku PRI-VASP jest to wartość zupełnie nowa. Badanie to pokazało również, że nie tyle podwyższona aktywność płytek dyskryminuje wystąpienie w przyszłości zdarzeń niedokrwiennych (dość niska pozytywna wartość predykcyjna), co dostatecznie obniżona aktywność płytek wskazuje na grupę chorych, którzy z bardzo wysokim prawdopodobieństwem nie będą mieli w danym czasie nawrotu dolegliwości (bardzo wysoka negatywna wartość predykcyjna). Jest to duży krok do przodu w porównaniu z dotychczasowymi badaniami, wskazujący być może nowy sposób postrzegania wpływu leków przeciwplatekowych i samych płytek na naturalny przebieg choroby niedokrwiennej serca.

W tym „pochodzie” prac udowadniających przydatność monitorowania efektów działania leków przeciwplatekowych w przewidywaniu incydentów niedokrwiennych po zabiegu PCI warto również zwrócić uwagę na nieliczne prace, które nie wykazały takiej korzyści. W jednej z nich Buch i wsp. [24] w grupie 300 chorych poddawanych elektrycznemu zabiegowi PCI z implantacją stentu powlekanego nie wykazali, że oceniana za pomocą aparatu VerifyNow reaktywność płytek po ASA i kłopidogrelu może mieć wpływ zarówno na okołozabiegowy wzrost CK-MB, jak i na incydenty niedokrwienne w czasie 6-miesięcznej obserwacji.

Czy dysponujemy już metodą badania i punktem odcięcia, który pozwalałby na wskazanie osób z istotną klinicznie niepełną odpowiedzią na leczenie przeciwplatekowe?

W chwili obecnej raczej nie. Większość badań pokazuje, że podwyższona reaktywność płytek krwi oznaczana przed lub po zabiegu PCI, przed lub po dawce nasycającej kłopidogrelu, a także u chorych stosujących przewlekle ASA i kłopidogrel ma wpływ na rokowanie w obserwacji krótko- i długoterminowej. Obiecujący wydaje się punkt odcięcia >70% dla agregacji optycznej z zastosowaniem ADP, jednak problem tkwi w szczegółach samej metody agregacji optycznej, która jest słabo powtarzalna i niewystandaryzowana.

W związku z trudnościami natury analitycznej przy klasycznej agregacji wydaje się, że przyszłość należy do prostych w obsłudze aparatów przyłóżkowych wymagających tylko podania kropli krwi do jednorazowej kasetki z fabrycznie przygotowanym zestawem reagentów. Zastosowanie takiego aparatu w warunkach klinicznych jest oceniane w toczącym się właśnie badaniu GRAVITAS (*Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay – Impact on Thrombosis And Safety*), gdzie u 5900 chorych poddawanych angioplastyce z implantacją stentu powlekanego lekiem oznaczana jest reaktywność płytek z zastosowaniem aparatu VerifyNow. Osoby, które nie osiągną zakładanego poziomu inhibicji płytek, są randomizowane do grupy o standardowym leczeniu lub do grupy z podwojoną do 150 mg dawką kłopidogrelu. Czas obserwacji to rok, punktem końcowym jest MI, zakrzepica w stencie i zgon z przyczyn sercowych. Badanie to powinno odpowiedzieć na pytanie, czy monitorowanie leczenia kłopidogrelem w grupie chorych poddawanych angioplastyce wieńcowej z wszczepieniem stentu i modyfikacją leczenia na tej podstawie pozwoli poprawić rokowanie.

Monitorowanie leczenia przeciwplatekowego w kardiologii

Monitorowanie leczenia przeciwplatekowego w kardiologii wiąże się z takimi samymi trudnościami jak w kardiologii, jednak w tym wypadku problemem nie jest zbyt słaba odpowiedź na lek. Główny nacisk kładzie się na ocenę przedoperacyjną układu krzepnięcia, w tym funkcji płytek krwi, w celu przewidzenia i zapobieżenia krwawieniom pooperacyjnym. Dysponujemy tutaj takimi samymi aparatami jak w kardiologii, z szerszym zastosowaniem tromboelastografii, chociaż przydatność jej klasycznej postaci w wybiórczym monitorowaniu funkcji płytek jest dyskusyjna. Ostatnio pojawiła się jednak pewna modyfikacja metody, która może się okazać przydatna w przyszłości [25].

Cannon i wsp. [26] zaproponowali w 2005 r. ocenę przedoperacyjną działania kłopidogrelu za pomocą aparatu VerifyNow. Obecnie zalecenia mówią o 5-dniowym okresie oczekiwania po odstawieniu leku przed kierowaniem na zabieg operacyjny [27]. Autorzy pracy proponują codzienne oznaczanie efektu działania leku po jego odstawieniu i skierowanie chorego na operację w momencie, kiedy jego działanie nie będzie już widoczne w teście (przekroczy ustalony punkt odcięcia). Skutkiem takiego postępowania byłoby skrócenie oczekiwania chorego na zabieg przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia krwawienia

pooperacyjnego. Z naszych wstępnych badań z wykorzystaniem agregometru impedancyjnego Multiplate w Śląskim Centrum Chorób Serca wynika, że odsetek poważnych krwawień pooperacyjnych jest mniejszy u chorych, którzy są kierowani na zabieg po odstawieniu kłopidogrelu, gdy w badaniu laboratoryjnym wartość jednostek agregacji wywołanej ADP wynosi >42 (przy normie dla osób niestosujących leku 53–122). Obserwacje te wydają się potwierdzać również inni badacze [28].

Chen i wsp. [29] wykazali, że chorzy kierowani na operację kardiochirurgiczną po odstawieniu kłopidogrelu mają zdecydowanie większe krwawienia i zaburzenia krzepnięcia, jeśli ich poziom agregacji optycznej wywołanej ADP wynosi $<40\%$.

Inni badacze nie potwierdzili jednoznacznie przydatności monitorowania reaktywności płytek krwi w przewidywaniu ryzyka krwawień pooperacyjnych [30–32]. Należy jednak zaznaczyć, że badania te zostały przeprowadzone u chorych niestosujących w większości leków przeciwplatekowych oraz za pomocą mało specyficznych metod laboratoryjnych.

Z przytoczonych badań wynika, że to właśnie w kardiologii możemy się spodziewać szybszego wprowadzenia pewnych standardów monitorowania efektów działania leków przeciwplatekowych. Zasadniczym pytaniem jest, kiedy chory może być bezpiecznie zoperowany po odstawieniu kłopidogrelu. Szczególnie często dotyczy ono trudnej grupy chorych z ACS, u których w czasie oczekiwania na zabieg po odstawieniu kłopidogrelu może dojść do ponownego incydentu niedokrwiennego, i wtedy ogólna zasada 5 dni oczekiwania jest obciążona ryzykiem takich zdarzeń. Potrzeba jeszcze czasu na zebranie odpowiednio dużej grupy chorych, ale pierwsze prace potwierdzają, że przydatna do monitorowania może być agregacja z wykorzystaniem ADP lub nawet proste metody przyłóżkowe.

U chorych poddanych CABG chodzi jednak nie tylko o bezpieczeństwo samego zabiegu, ale i o jego efekt odległy. Ponad 70% zespoleń wykonywanych w czasie zabiegu CABG to zespolenia żyłne. Po zabiegu zachodzą w nich zmiany degeneracyjne: przerost błony wewnętrznej, wykrzepianie i miażdżycy, co powoduje, że do roku od operacji zamyka się 10–15% zespoleń. Po tym czasie ryzyko to maleje i wynosi 1–2% rocznie, co daje ok. 4% zamykających się pomostów rocznie w kolejnych latach. Po 10 latach od operacji niedrożnych jest 40% zespoleń, a 30% istotnie zwężonych. Za zjawisko to mogą odpowiadać częściowo procesy związane z aktywacją układu krzepnięcia, szczególnie płytek krwi. Zastosowanie ASA, najczęściej w dawce 75–160 mg (maksymalnie 325 mg), do 48 godz. po zabiegu CABG (od 6. godz., jeśli nie obserwuje się dużego drenażu) i następnie jego kontynuowanie zmniejsza śmiertelność, częstość MI, udaru, niewydolności nerek i niedokrwienia jelit. Postępowanie takie wpływa też na zmniejszenie odsetka niedrożnych pomostów żylnych w rok po zabiegu, jakkolwiek zastosowanie ASA przed operacją nie daje dodatkowych korzyści w tym względzie.

Istotny wpływ ASA na drożność pomostów żylnych maleje również wraz ze wzrostem średnicy wszczepianych naczyń [27]. Kluczowy dla wpływu ASA na wczesną drożność pomostów wydaje się okres 7–10 dni po zabiegu [33]. U chorych, którzy mieli drożne pomosty w tym czasie, ich dalsza funkcja w okresie 1–3 lat zależała bardziej od techniki operacji i chorób współistniejących niż od terapii ASA [34].

Czy monitorowanie efektów leczenia przeciwplatekowego po operacji CABG pozwala wyłonić chorych z wyższym ryzykiem szybkiego zamknięcia pomostu żylnego lub incydentu niedokrwiennego?

Poston i wsp. [35] oceniali odpowiedź na leczenie ASA u 225 chorych poddawanych CABG bez użycia krążenia pozaustrojowego i zestawiali ją z wczesną drożnością pomostów żylnych ocenianą za pomocą spiralnej tomografii komputerowej. Funkcję płytek badano za pomocą agregacji metodą impedancyjną, cytofluometrycznie, przez pomiar metabolitów tromboksanu w moczu i zmodyfikowaną metodą tromboelastometryczną. U chorych, u których stwierdzono niepełne blokowanie płytek krwi przez ASA wg przyjętych punktów odcięcia, częściej również stwierdzano wczesną niedrożność pomostów żylnych. Szczególnie silnie zależność ta była widoczna dla oceny funkcji płytek w 3. dniu po operacji. Wydaje się, że jest to wskazówka na przyszłość – jeśli planujemy schemat oceniający odpowiedź na leczenie przeciwplatekowe po zabiegu, należy szczególnie ocenić wczesny okres pooperacyjny.

Golański i wsp. [36] wykazali wspólnie z nami, że u chorych, u których w 9. dniu po zabiegu CABG stwierdza się zwiększoną aktywność płytek krwi (głównie wykazaną w teście generacji tromboksanu), częściej również występują incydenty niedokrwienne w tym okresie.

Yilmaz i wsp. [37] pokazali na małej grupie chorych, że oceniana za pomocą aparatu przyłóżkowego reaktywność płytek krwi jest wyższa u chorych, u których w kontrolnej koronarografii wykazano niedrożność co najmniej jednego pomostu żylnego, w porównaniu z chorymi, którzy mieli drożne wszystkie zespolenia.

Podsumowanie

Choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów we współczesnym świecie. W ich terapii stosujemy między innymi leki przeciwplatekowe. Dostępne badania pokazują, że nadal jednak nie potrafimy jednoznacznie określić ich działania u konkretnego chorego. Monitorowanie laboratoryjne efektu ich działania, jakkolwiek niestandardyzowane i znacznie zróżnicowane, pokazuje, że (w kardiologii) część chorych, którzy nie osiągają pewnego założonego poziomu inhibicji płytek, ma gorsze rokowanie oraz że (w kardiologii) chorzy ze zbyt zablokowanymi płytkami krwi mogą częściej krwawić, jeśli zostaną w tym czasie zoperowani. Swego rodzaju „uporządkowanie” monitorowania leczenia przeciwplatekowego wymaga jeszcze czasu i kolejnych badań, jednak już teraz wyłania się pewna perspektywa na przyszłość. Możliwe, że za jakiś czas, podobnie jak INR czy APTT, będziemy zlecać choremu rutynowo taką czy inną

„agregację” i na podstawie jej wyników dawkować leki przeciwplatekowe. Czas pokaże, czy jest to właściwy kierunek rozwoju. Na razie wiele na to wskazuje.

Piśmiennictwo

- Fuster V, Ryden LE, Cannon DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 651-745.
- Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
- 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.
- David JL, Monfort F, Herion F, et al. Compared effects of three dose-levels of ticlopidine on platelet function in normal subjects. *Thromb Res* 1979; 14: 35-49.
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
- Steinhuyl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
- Harrison P, Frelinger AL 3rd, Furman MI, et al. Measuring antiplatelet drug effects in the laboratory. *Thromb Res* 2007; 120: 323-36.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
- Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. 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.
- Mueller MR, Salat A, Stangl 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: 1003-7.
- 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; 41: 961-5.
- Pamukcu B, Oflaz H, Oncul A, et al. The role of aspirin resistance on outcome in patients with acute coronary syndrome and the effect of clopidogrel therapy in the prevention of major cardiovascular events. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22: 103-10.
- 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; 167: 1593-9.
- 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: 3171-5.
- Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1820-6.
- Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2007; 97: 282-7.
- Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 542-9.
- Ajzenberg N, Aubry P, Huisse MG, et al. Enhanced shear-induced platelet aggregation in patients who experience subacute stent thrombosis: a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1753-6.
- Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 295-302.
- Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1827-32.
- Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2312-7.
- Frere C, Cuisset T, Quilici J, et al. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 2007; 98: 838-43.
- Buch AN, Singh S, Roy P, et al. Measuring aspirin resistance, clopidogrel responsiveness, and postprocedural markers of myonecrosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1518-22.
- Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, et al. Delayed thrombin-induced platelet-fibrin clot generation by clopidogrel: a new dose-related effect demonstrated by thrombelastography in patients undergoing coronary artery stenting. *Thromb Res* 2007; 119: 563-70.
- Cannon CP, Mehta SR, Aranki SF. Balancing the benefit and risk of oral antiplatelet agents in coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 768-79.
- Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110: 1168-76.
- Rahe-Meyer N. Multiple electrode aggregometry is a predictive marker for transfusion requirements during open heart surgery; P352. In: Gilde I, Calatzis A. 50th annual meeting of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research 15.-18. Feb. 2006; Basel. 2006.
- Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, et al. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 425-31.
- Hertfelder HJ, Bos M, Weber D, et al. Perioperative monitoring of primary and secondary hemostasis in coronary artery bypass grafting. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 426-40.

31. Lasne D, Fiemeyer A, Chatellier G, et al. A study of platelet functions with a new analyzer using high shear stress (PFA 100) in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Thromb Haemost* 2000; 84: 794-9.
32. Lennon MJ, Gibbs NM, Weightman WM, et al. A comparison of Plateletworks and platelet aggregometry for the assessment of aspirin-related platelet dysfunction in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 136-40.
33. Goldman S, Zadina K, Krasnicka B, et al. Predictors of graft patency 3 years after coronary artery bypass graft surgery. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group No. 297. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1563-8.
34. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Starting aspirin therapy after operation. Effects on early graft patency. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Circulation* 1991; 84: 520-6.
35. Poston RS, Gu J, Brown JM, et al. Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 122-30.
36. Golański R, Watała C, Iwaszkiewicz-Zastónka A, et al. Związek oporności na aspirynę z występowaniem incydentów niedokrwienych u pacjentów po chirurgicznym leczeniu choroby niedokrwiennej serca. *Kardiochir Torakochir Pol* 2006; 3: 299-303.
37. Yilmaz MB, Balbay Y, Caldir V, et al. Late saphenous vein graft occlusion in patients with coronary bypass: possible role of aspirin resistance. *Thromb Res* 2005; 115: 25-9.