

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



**Aspirin v sekundární prevenci ischemické cévní
mozkové příhody**

MUDr. Tomáš Adámek

2015

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Geriatrie

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.

Školící pracoviště: Interní oddělení Thomayerovy
nemocnice, Vídeňská 800, Praha 4

Školitel: Prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

Abstrakt cz

Abstract en

1. Úvod

2. Cíle a hypotézy práce

3. Metodika a charakteristika souboru

4. Výsledky

5. Diskuze

6. Závěr

7. Použitá literatura

8. Publikace

Abstrakt

Úvod: Rekurence cévní mozkové příhody po prodělané TIA či CMP je 3-4% ročně. Jedním ze způsobů, jak riziko opakování CMP snížit, je užití antiagregační terapie. V naší studii jsme zkoumali účinek aspirinu. Ten má v sekundární prevenci nadále své místo, i když byly vyvinuty novější antiagregancia, ale jejich risk/benefit profil zatím není lepší než u aspirinu. Důvody pro použití aspirinu v sekundární prevenci jsou nejdelší zkušenosti, jednoznačně prokázaný efekt v mnoha studiích a nízká cena. Na druhou stranu aspirin zabrání jen přibližně 25% ischemických příhod, proto je zde velký prostor pro hledání příčin selhání léčby a alternativních terapeutických postupů. Za nejčastější příčinu neefektivní léčby bývá označována noncompliance aspirinu a embolizační příhody. Cílem práce bylo zjistit účinnost antiagregační terapie u pacientů po cévní mozkové příhodě léčených aspirinem v dávce 100mg denně, u kterých jsme zajistili 100% compliance a maximálně minimalizovali možnost embolizačních příčin. Dále jsme se snažili zjistit, zda nedostatečná suprese tvorby 11-dehydrotromboxanu B₂ koreluje s komorbiditami, užívanou medikací a laboratorními parametry a také, zda zvýšením dávky aspirinu docílíme zvýšené účinnosti.

Metodika: Ze souboru 565 pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě jsme na základě anamnézy, klinického a laboratorního vyšetření zařadili celkem 106 pacientů. Vstupní zařazovací a vylučující kritéria měla za cíl vyřadit pacienty, u kterých je ze známých důvodů přechodně hladina tromboxanu zvýšena. U zařazených pacientů byla za 2 hodiny po užití 100mg aspirinu odebrána krev na stanovení sérové koncentrace 11-dehydrotromboxanu B₂, u vybraných pacientů s nedostatečnou supresí tromboxanu při terapii 100mg, byla hodnocena koncentrace po dávce 300mg aspirinu.

Výsledky: Vysoké hodnoty 11-dehydrotromboxanu B₂ v séru, které považujeme za marker neúčinné antiagregační léčby aspirinem, jsme zjistili u 28% vyšetřených. Vyšší výskyt byl u pacientů s obezitou, zvýšenou hodnotou celkového a LDL cholesterolu, dále při zvýšené koncentraci kyseliny močové. Po zvýšení dávky aspirinu na 300mg denně u 9- ti pacientů s nedostatečnou supresí tromboxanu při terapii 100mg, byla adekvátní suprese dosažena u 4 (44%).

Závěr: Práce prokázala vysokou prevalenci neúčinné suprese tvorby 11-dehydrotromboxanu B₂ v selektovaném souboru pacientů po ischemické mozkové příhodě léčených 100mg aspirinu denně. Autoři pojednávají o příčinách i možných řešeních.

Klíčová slova: Aspirin, ischemická cévní mozková příhoda, tromboxan

Abstract

Introduction: The recurrence of the cerebral ischemic stroke after a history of TIA or ischemic stroke is 3-4% per year. One way of reducing the risk of recurrence is using antiplatelet therapy. The aim of our study was to investigate the effect of aspirin. Even though, newer antiplatelet drugs were developed, their risk/benefit profile has not been proved to be better than aspirin. Reasons for using aspirin in secondary prevention are: the longest experience, clearly proven effect in many studies and low price. On the other hand, aspirin prevents only 25% of strokes, thus there is wide space for searching for causes of failed therapy and alternative therapeutic ways. Noncompliance of aspirin use and embolic events are usually indicated as the most common causes of an ineffective therapy. The goal of our study was to find the antiplatelet therapy effectivity in patients with history of stroke treated with aspirin in daily dose of 100mg. We assured 100% compliance among these patients and as much as possible minimalized a likelihood of embolic causes of strokes. What is more, we tried to find out whether an insufficient suppression of 11-dehydrothromboxane B2 correlates with comorbidities, other used medication or laboratory parameters. Furthermore, whether by administrating an increased dose of aspirin, an intensified effect can be reached.

Methodology: From the group of 565 patients after stroke based on medical history, clinical and laboratory examinations, 106 patients were chosen. Preliminary inclusive and exclusive criteria were to eliminate patients with intermittently higher thromboxane level from known reasons. In involved patients their blood for assessing the concentration of 11-dehydroxythromboxane in serum was taken two hours after using 100mg of aspirin, in some patients with insufficient suppression of thromboxane on 100mg the concentration was set on 300mg of aspirin.

Results: High serum level of 11- dehydroxythromboxane, which is considered a marker of an ineffective antiplatelet therapy of aspirin were present in 28% of examined patients. Higher incidence was in obese patients, patients with higher level of total and LDL cholesterol and high uric acid level. After increasing the dosage on 300mg daily in 9 patients with insufficient 11-dehydroxythromboxane suppression on the dose of 100mg, an adequate suppression was acquired in 4 of them (44%).

Conclusion: Our study proved high prevalence of ineffective suppression of 11-dehydroxythromboxane B2 production in patients with history of stroke using 100mg of aspirin daily. Increasing aspirin dosage could be one of the possible solutions for improving the therapy effectivity.

Key words: Aspirin, ischemic cerebral stroke, thromboxane

1. Úvod

Je známo, že cévní mozková příhoda (CMP) v celosvětovém měřítku způsobuje 10% všech úmrtí, přeživší mají často trvalé následky. Předcházení mozkovým iktům je s ohledem na omezenou terapii a těžké následky téma nadále aktuální. Spočívá v korekci rizikových faktorů, v medikamentózní prevenci a v chirurgických a angioplastických intervenčních zákrocích na stenotických tepnách. Není pochyb o účelnosti a efektivitě antiagregační terapie v sekundární prevenci iCMP, která má být nasazena ihned po vyloučení intrakraniální hemoragie, nepanuje ale jednota v jejím výběru. Nadále zde má své místo aspirin. Kombinace aspirinu a dipyridamolu má o něco lepší účinky při důsledném užívání, ale tato kombinace je špatně tolerovaná, což snižuje compliance a tím efektivitu. Lépe tolerovaný je clopidogrel, který je upřednostňován v britských doporučeních a který prakticky nahradil ticlopidin pro jeho hematologické nežádoucí účinky. Prasugrel a ticagrelol prokázaly lepší účinnost ve srovnání s clopidogrelem u infarktu myokardu, ale nebyly lepší v prevenci iCMP. Nadějně se u čínské a japonské populace jeví cilostazol, ale pro ostatní rasy ještě musí být ověřen. Duální antiagregační terapie při dlouhodobém užívání zvyšuje riziko hemoragií bez snížení výskytu ischemických příhod oproti monoterapii, proto není doporučena. Ke zvažení je v prvních 90 -ti dnech po iktu, jak v současnosti zmiňují americká doporučení.(55)

Nejnovější antiagregační léky nevykazují lepší výsledky než aspirin. O co jsou účinnější v redukci ischemických příhod, o to vyšší počet mají hemoragií, což zhoršuje jejich risk/benefit profil a proto v oblasti sekundární prevence iCMP nepřevyšují aspirin. Ten přes prokázaný efekt v mnoha studiích a metaanalýzách ale zabráni jen 25% iCMP. Příčina selhání je multifaktoriální, jednou z nich je nedostatečný účinek aspirinu. Zlatým standardem pro stanovení neúčinnosti aspirinu je stanovení tromboxanu v séru, který jsme v našem souboru při 100% ověřené compliance aspirinu stanovovali. Nedostatečná suprese tvorby tromboxanu je spojena s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod. (93-5)

2. Cíle práce a hypotézy

Cíl práce

Cílem práce bylo zjistit:

1. Jak častá je nedostatečná suprese tvorby tromboxanu B2 (TxB2) u pacientů po iCMP léčených aspirinem v dávce 100mg denně při zajištěné 100% compliance aspirinu
2. Zjistit, zda nedostatečná suprese tvorby tromboxanu je vyšší u vybraných skupin pacientů- kuřáci, diabetici, pacienti s dyslipidemií
3. Zjistit, zda zvýšením dávky aspirinu ze 100mg na 300mg denně, což je stále dávka nízká, dojde u pacientů s nedostatečnou supresí tvorby tromboxanu k supresi účinné
4. Jaký je výskyt ovlivnitelných rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob v našem souboru pacientů.

Hypotézy

1. Aspirin je schopen snížit riziko recidivy CMP přibližně o pětinu, většině příhod tedy nezabrání. Částečně to je způsobeno neaterosklerotickými příčinami CMP nebo příliš rozsáhlých aterosklerotickým postižením, kterému ani účinná terapie nezabrání, část je způsobena nedostatečným efektem aspirinu. Chtěli jsme zjistit, jak častý je výskyt nedostatečné suprese tvorby tromboxanu u pacientů v sekundární prevenci iCMP za předpokladu, že eliminujeme známé faktory způsobující přechodné zvýšení TxB2 a zajistíme 100% compliance aspirinu.
2. Studie s nízkými dávkami aspirinu 75-100mg denně mají pro globální populaci v sekundární prevenci CMP stejné výsledky jako studie s dávkami vyššími. Chtěli jsme zjistit, zda zvýšení dávky v selektované populaci může zlepšit účinnost aspirinu.
3. Pro účinnou prevenci iCMP je vedle účinné farmakoterapie nutné ovlivňovat ostatní ovlivnitelné rizikové faktory kardiovaskulárních chorob. Zajímalo nás, jak vysoká prevalence je některých z nich- neléčená či nedostatečně léčená arteriální hypertenze, výskyt obezity a trvajících kouření v našem souboru. Předpokládali jsme dobrou intervenci ve skupině pacientů po CMP s pravidelnou lékařskou péčí.

3. Metodika a charakteristika souboru

3.1 Schéma studie

U pacientů po iCMP, kteří byli v minulosti hospitalizováni na neurologii či interně naší nemocnice, bylo s odstupem minimálně půl roku od CMP provedeno kontrolní vyšetření. Na základě zařazovacích a vylučovacích kritérií jsme do studie zařadili 106 pacientů.

3.2 Zařazovací kritéria

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody užívali 100mg kyseliny acetylsalicylové denně a prodělali ischemickou cévní mozkovou příhodu minimálně půl roku před zařazením do studie, neboť po akutní příhodě přetrvávají vyšší hodnoty tromboxanů v séru až několik měsíců. Podmínkou byl dále EKG verifikovaný sinusový rytmus.

3.3 Vylučovací kritéria

Do studie nebyli zařazeni pacienti s kardiovaskulární příhodou, k níž došlo před méně než půl rokem, pacienti po aortokoronárním bypassu, s implantovaným kardiostimulátorem a s fibrilací síní, která je nejčastější příčinou embolizačních příhod. Nebyli zařazeni pacienti s jaterní cirhózou, maligním onemocněním, trombembolickou chorobou, chronickým zánětlivým onemocněním a akutní infekcí. Rovněž nebyli zařazeni nemocní s kombinovanou antiagregační nebo antiagregační a antikoagulační terapií, pacienti s patologickými hodnotami leukocytů, trombocytů, erytrocytů a plasmatickým kreatininem mimo referenční rozmezí a s elevací C-reaktivního proteinu (CRP). Dále byli vyřazeni pacienti, kteří užívali v posledních 14 dnech nesteroidní antiflogistika (NSAID) nebo inhibitory protonové pumpy.

3.4 Sledované ukazatele

Klinické parametry: U každého zařazeného pacienta jsme zaznamenali datum a typ prodělané cévní mozkové příhody. Provedli jsme anamnézu, zvláště podrobnou pro přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů a chorob. Zjišťovali jsme chronickou a příležitostnou medikaci se zaměřením na užívání NSAID a inhibitorů protonové pumpy. Dále byly běžných způsobem změřeny základní antropometrické parametry.

Laboratorní parametry: Z laboratorních parametrů jsme stanovovali krevní obraz, dále glykémii, cholesterol celkový, HDL a LDL cholesterol, triglyceridy, ureu, kreatinin, bílkovinu a albumin, CRP, AST, ALT, ALP, GMT, bilirubin, kyselinu močovou, 11-dehydrotromboxan B₂ a kyselinu salicylovou. Vzorky byly odebírány ze žilní krve do doporučených zkumavek podle typu vyšetření po celonočním lačnění.

Wyšetření sérových koncentrací tromboxanu B₂

Vzorky byly odebírány za 2 hodiny po požití 100mg aspirinu do zkumavek (Vacutainer) obsahující inertní gel a aktivátor srážení. Po odběru byl vzorek inkubován při teplotě 37°C po dobu 1 hodiny a následně byl centrifugován. Po odlití séra jsme provedli vyšetření koncentrace 11-dehydrotromboxanu B₂ (11-dTxB₂), které bylo provedeno metodou EIA za použití kitu Cayman Chemicals (Tallin, Estonsko) a Neogen (Lexington, KY, USA). Tento tromboxan má delší poločas a je stabilnější formou než tromboxan B₂. Při měření jsme postupovali podle doporučení uvedených výrobcí kitů.

3.5 Ověření compliance

Pro zajištění účinnosti jakékoliv terapie je nezbytná compliance pacienta. S ohledem na nežádoucí účinky aspirinu, vyšší věk pacientů po cévní mozkové příhodě, ztrátu soběstačnosti, polypragmazii je compliance užívání aspirinu po CMP snížena,

přítom je pro účinnost naprosto zásadní. (106-7) V některých studiích nedosahuje compliance k antitrombotické terapii po 1 roce po CMP ani 70%. (108) V naší studii byli pacienti edukováni o užití aspirinu po příchodu k vyšetření, následně stanovení koncentrace 11-dTxB2 bylo za 2 hodiny po jeho užití. V případě, že pacient již aspirin užil před příchodem k vyšetření, byl proveden odběr za 2 hodiny po jím uváděném čase užití. Compliance byla dále ověřena 2 laboratorními metodami, jednak stupněm suprese tvorby 11-dTxB2, kdy suprese vyšší jak 60% je v současné době považována za potvrzení užívání aspirinu, druhým ověřením bylo stanovení koncentrace kyseliny salicylové v plazmě.

3.6. Charakteristika souboru

Celkem jsme do studie zařadili 106 pacientů. Věkem prezentuje soubor především geriatrické pacienty, kdy průměrný věk byl 66,5 let, obě pohlaví byla podobně zastoupena. V tabulkách jsou uvedeny přítomné rizikové faktory kardiovaskulárních chorob, biometrické ukazatele a laboratorní parametry. Je patrna vysoká prevalence arteriální hypertenze (75,5%) a dyslipidemie (69,8%) ve sledovaném souboru. Zastoupení podtypů CMP odpovídá globální populaci pacientů po iCMP, kdy v našem souboru bylo 29% pacientů po lakunární CMP (populačně je udáváno kolem 25%). (44)

Tab 1 Charakteristika souboru, klinické ukazatele, kardiovaskulární rizikové faktory

Klinické ukazatele	Stanovené hodnoty, SD
Věk / roky	66,5±9,3
Muži n (%)	51 (48,1%)
Ženy n (%)	55 (51,9%)
BMI kg/m ²	27,7±4,9
Srdeční frekvence N/min	72,6±7,9
Systolický krevní tlak mm Hg	137,6±18,1
Diastolický krevní tlak mm Hg	78,6±9,3
Arteriální hypertenze N (%)	80 (75,5)
Diabetes mellitus N (%)	29 (27,4)
Dyslipidemie N (%)	74 (69,8)
Status kuřáctví N (%)	25 (23,6)
Pozitivní rodinná anamnéza kardiovaskulárních chorob N (%)	55 (51,9)
Současný výskyt ICHS N (%)	14 (13,2)
Současný výskyt kardiovaskulárních chorob bez CMP a ICHS N (%)	9 (8,5)

Tab 2 Charakteristika souboru z pohledu sledovaných rutinních laboratorních parametrů, celý soubor N=106

Laboratorní parametry	Hodnota, SD
Leukocyty 109/l	7,5 ±1,8
Erytrocyty 1012/l	4,5 ±0,5
Hemoglobin g/l	141,6 ±17
Trombocyty109/l	228,8 ±61,5
Kreatinin μmol/l	77,9 ±15,6
Urea mmol/l	5,8 ±1,7
Glukóza mmol/l	6,3 ±2,2
Kyselina močová μmol/l	345,6 ±94,3
Cholesterol mmol/l	5,0 ±0,9
LDL cholesterol mmol/l	2,9 ±0,8
HDL cholesterol mmol/l	1,4 ±0,4
Triglyceridy mmol/l	1,6 ±0,7
AST μkat/l	0,5 ±0,2
ALT μkat/l	0,5 ±0,3
GMT μkat/l	0,8 ±1,0
Bilirubin μmol/l	10 ±4,7
CRP mg/l	3,42 ±3,3
Bílkovina g/l	69,8 ±5,7
Albumin g/l	42,5 ±6,3

4. Výsledky

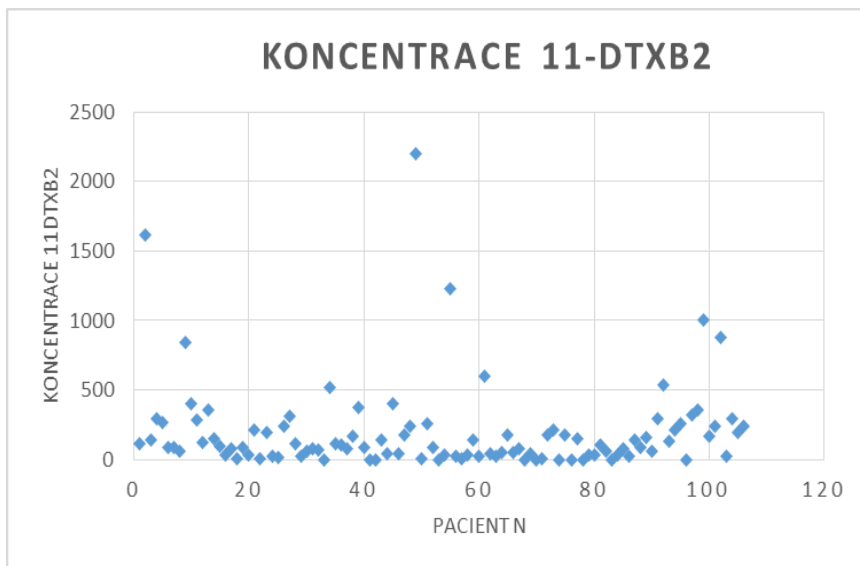
4.1 Výskyt nedostatečné suprese 11-dTxB2 u pacientů po iCMP léčených 100mg aspirinu

Ze 106 vyšetřených pacientů mělo účinnou supresi tvorby tromboxanu 76 (71,7%) nemocných. Průměrná koncentrace 11-dehydrotromboxanu B2 ve skupině nemocných s účinnou supesí byla $69,9 \pm 59,6$ pg/ml. Neúčinnou supresi tvorby 11-dehydrotromboxanu B2 jsme detekovali u 30 (28,3%) nemocných. Tato skupina měla průměrnou koncentraci 11-dehydrotromboxanu B2 508 ± 445 pg/ml (Tab 3).

Tab 3 Průměrná měřená koncentrace sérového 11-dTxB2

pacienti	s dostatečnou supesí tvorby 11-dTxB2		s nedostatečnou supesí tvorby 11-dTxB2	
	Počet N (%)	Koncentrace 11-dTxB2 pg/ml	Počet N (%)	Koncentrace 11-dTxB2 pg/ml
Celkem N=106	N=76	68,9	N=30	508
Muži N=51	37 (72,5)	59,3	14 (27,5)	544
Ženy N=55	39 (70,9)	77,7	16 (29,1)	476

Graf 1 Sérová koncentrace 11- dehydrotromboxanu (pg/ml)



4.2 Porovnání souborů pacientů s účinnou a neúčinnou supresí 11-dTxB2

Při porovnání pacientů byla prokázána statisticky významná asociace mezi vyšší koncentrací 11-dTxB2 a vyšším BMI, zvýšenou koncentrací kyseliny močové, celkového a LDL cholesterolu. Patrný byl vyšší výskyt nedostatečné suprese 11-dTxB2 u diabetiků, i když nebyl statisticky významný.

Tab 4 Srovnání pacientů s účinnou a neúčinnou supresí 11-dTxB2 z pohledu klinických parametrů

Sledovaný parametr	s dostateč. supresí 11-dTxB2, N=76	s nedostat. supresí 11-dTxB2, N=30	Významnost p hodnota
Věk (roky)	66	67,5	0,47
Muži N (%)	37 (72,5%)	14 (27,5%)	Ns
Ženy N (%)	39 (70,9%)	16 (29,1%)	Ns
BMI kg/m ²	27	29,4	0,0198
Systolický TK mmHg	136,3	140,8	0,1830
Diastolický TK mmHg	78,4	79	0,7616
Arteriální hypertenze N (%)	57 (75%)	23 (76,7%)	0,8574
Diabetes mellitus N (%)	21 (27,6%)	11 (36,7%)	0,3614
Dyslipidemie N (%)	52 (68,4%)	22 (73,3%)	0,6187
Status kuřáctví N (%)	17 (22,4%)	8 (26,7%)	0,6387
Status kuřáctví v minulosti N (%)	29 (38,2%)	9 (30%)	0,4301
Pozitivní rodinná anam. kardiovaskulárních chorob N (%)	42 (55,3%)	13 (43,3%)	0,2681
Současný výskyt ICHS N (%)	12 (15,8%)	2 (6,7%)	0,2114
Současný výskyt KV chorob bez CMP a ICHS N (%)	6 (7,9%)	3 (10%)	0,7261

Tab 5 Srovnání laboratorních parametrů u pacientů s účinnou a neúčinnou supresí 11-dTxB2

Laboratorní parametry	s dostatečnou supresí 11-dTxB2	s nedostat. supresí 11-dTxB2	Významnost , p hodnota
Leukocyty 109/l	7,48	7,46	0,9336
Erytrocyty 1012/l	4,5	4,7	0,0783
Hemoglobin g/l	141,2	142,6	0,7110
Trombocyty 109/l	226,5	234,7	0,4789
Kreatinin $\mu\text{mol/l}$	77,8	77,9	0,9781
Urea mmol/l	5,8	5,7	0,7967
Glukóza mmol/l	6,3	6,4	0,6674
Kyselina močová $\mu\text{mol/l}$	335,2	375,2	0,0306
Cholesterol mmol/l	4,9	5,3	0,0312
LDL cholesterol mmol/l	2,8	3,2	0,0324
HDL cholesterol mmol/l	1,4	1,3	0,1392
Triglyceridy mmol/l	1,5	1,7	0,1292
AST $\mu\text{kat/l}$	0,48	0,45	0,4590
ALT $\mu\text{kat/l}$	0,46	0,42	0,3472
GMT $\mu\text{kat/l}$	0,77	0,79	0,2265
Bilirubin $\mu\text{mol/l}$	10,1	9,7	0,5266
CRP mg/l	3,2	3,8	0,3486
Bílkovina g/l	69,3	71	0,1961
Albumin g/l	42,6	42,0	0,6427

4.3 Efekt zvýšené dávky aspirinu ze 100mg na 300mg denně na supresi 11- dTxB2

U části pacientů s nedostatečnou supresí tvorby 11-dTxB2 při terapii 100mg aspirinu jsme zvýšili dávku aspirinu na 300mg denně a následně provedli opětovné stanovení koncentrace 11-dTxB2 v séru. Celkem jsme takto vyšetřili 9 pacientů, kdy u 4 jsme zvýšením dávky dosáhli adekvátní suprese tvorby 11-dTxB2, což odpovídá 44%, u 5-ti z nich (56%) k dostatečné supresi po zvýšení dávky nedošlo.

Tab 6 Koncentrace 11-dTxB2 při terapii 100mg a 300mg aspirinu

Pacient (číslo)	Hodnota 11-dTxB2 při 100mg aspirinu (pg/ml)	Hodnota 11-dTxB2 při 300mg aspirinu (pg/ml)
1	239	139
2	240	621
3	289	229
4	203	23
5	877	209
6	1000	967
7	400	153
8	310	240
9	520	110

4.4 Prevalence dalších ovlivnitelných rizikových faktorů u pacientů po iCMP

K zjištění prevalence obezity jsme použili výpočet BMI (body mass index). V našem souboru pacientů mělo 48% osob nadváhu a téměř 25% pacientů bylo obézních. Status kuřáctví, který byl vyhodnocen na základě anamnestických dat, byl zjištěn u 25 (23,6%) pacientů, prevalence arteriální hypertenze byla 75,5%, současně jsme zjistili, že 29 (27,4%) osob mělo při vyšetření vyšší hodnotu krevního tlaku než 140/90mmHg.

4.5 Compliance užívání aspirinu

Stav, kdy suprese tvorby 11-dTxB2 je vyšší jak 60%, je v současné době rovněž považován za jeden ze způsobů potvrzení užití aspirinu. Hodnota pod 200pg/ml představuje minimálně 95% supresi tvorby tromboxanu, za 60% supresi tedy považujeme koncentraci pod 480pg/ml. Vyšší hodnotu než 480pg/ml mělo v našem souboru 9 pacientů, všichni tito pacienti měli ověřenou compliance změřením koncentrace kyseliny salicylové. Ta se v prvních 4 hodinách po požití pohybuje v hodnotách kolem 2,5mg/l. Kyselina salicylová se vyskytuje v krvi i u lidí, kteří aspirin neužívají, neboť je obsažena v zelenině a kosmetických výrobcích, ale u nich je koncentrace stonásobně nižší, kolem 0,03mg/l. (109) U jednoho pacienta byla zjištěna hodnota 0,44mg/l, i tato hodnota je 10- ti násobně vyšší než u noncompliance. Může se jednat o rychlého metabolizátora, kterých je popisováno v literatuře okolo 1%, maximálně pak 3%.

5. Diskuze

5.1 Výskyt nedostatečné suprese tvorby 11-dTxB2

V našem souboru pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě jsme prokázali, že více jak čtvrtina pacientů léčených 100mg aspirinu má nedostatečnou supresi tvorby tromboxanu navzdory snaze o eliminaci známých faktorů, které účinnost aspirinu dočasně snižují, nebo vedou k přechodnému zvýšení koncentrace tromboxanu. Takto vysoký výskyt neúčinné terapie aspirinem byl přes ověřenou 100% compliance aspirinu, která je hlavním důvodem jeho neúčinnosti.

V našem souboru byli pacienti minimálně půl roku po prodělané CMP, abychom eliminovali vyšší koncentrace tromboxanu, které jsou pozorovány několik měsíců po prodělané CMP. (98,110,111) Ze stejného důvodu jsme vyřadili pacienty po akutní koronární příhodě, s aortokoronárním bypassem a implantovaným kardiostimulátorem. Z laboratorních parametrů jsme jako další vyřazovací kritérium použili zvýšené hodnoty leukocytů a CRP, abychom snížili vliv přechodné zvýšené tvorby tromboxanu alternativními cestami syntézy, především monocyty a makrofágy při zánětlivých onemocněních. Přes tyto vylučující kritéria nelze vyloučit všechny faktory, které přechodně koncentraci tromboxanu ovlivňují. Nelze vyloučit recentní asymptomatickou koronární příhodu, kdy podstatná část pacientů byli diabetici, u kterých je vyšší incidence klinicky němých ischemií. Nelze vyloučit ani recidivu iCMP v posledním půlroce, neboť jen 30- 50% pacientů rozpozná příznaky iktu. (112-3) Část pacientů mohla mít kardioembolizační příčinu CMP, nebylo vyloučené foramen ovale patens, intrakardiální trombus či paroxysmální asymptomatická fibrilace síní, při které může docházet k tvorbě mikrotrombů a zvýšení koncentrace tromboxanu.

Stanovení tromboxanu. Dolní hranice normy pro koncentraci 11-dTxB2 v séru je v naší laboratoři 200pg/ml, nižší koncentrace jsou již suprimované, odpovídají více jak 95% supresi tvorby tromboxanu. Výsledky vyšetření 11-dTxB2 jednotlivých laboratoří se mohou lišit dle použitých modifikací (zahřívání vzorku po odběru, použitých antiagregancií, teplotě zpracování či skladovacích podmínkách). Použití natrium citrátu, inkubace vzorků 1 hodinu při teplotě 37°C a zamražení na -20°C až -80°C dává optimální hranice pro stanovení sérové koncentrace 11-dTxB2. (114) V některých pracích je použita dolní hranice vyšší, nebo jiné metody stanovení. Cattaneo, který v roce 2013 zveřejnil aktuální zhodnocení metod stanovení, jednoznačně preferuje přímé vyšetření koncentrace tromboxanu v séru u pacientů léčených aspirinem. (115)

Za limitaci při stanovení tromboxanů v naší studii považujeme skutečnost, že šlo o jednorázové a neopakované vyšetření, které nemusí dostatečně přesně odrážet inhibici trombocytů v delším časovém úseku. Faktory, které ovlivnily účinnost terapie, mohou být pouze dočasné a stanovení nedostatečného efektu aspirinu by mělo vycházet z více měření, abychom zvýšili specifitu. Dalším limitujícím faktorem je polypragmazie. V našem souboru se jednalo především o starší pacienty s průměrným věkem 66,5 let. Je známo, že ambulantní geriatřičtí pacienti užívají 4-6 léků, u hospitalizovaných je to 5-8 léků. (117) Výjimkou u nás není ani dvojnásobně vyšší počet užívaných léků. Polypragmazií dále potencuje nekontrolovatelný prodej volně dostupných léků, přípravků na bylinné bázi a množství potravinových doplňků stravy. Všechny tyto léky a doplňky mohou interakcemi ovlivnit dosažené výsledky.

V našem souboru z užívaných léků je nutné zmínit statiny a SSRI, které snižují koncentrace tromboxanu (118), rovněž nelze vyloučit užívání NSAID, i když na to byli pacienti cíleně dotazováni. Jejich tvrzení však nebylo nijak laboratorně ověřeno, přitom je známo, že NSAID snižují účinnost ASA a v našem souboru starších pacientů s kloubními a vertebrogeními problémy lze občasné užití volně

prodejných NSAID očekávat. (83-5, 89) Léky ze skupiny SSRI koncentraci tromboxanu dle literárních pramenů snižují. V naší skupině užívalo SSRI (citalopram a seropram) 13 pacientů, kdy 8 (61,5%) z nich mělo účinnou supresi tvorby tromboxanu a 5 (38,5%) pacientů účinnou supresi nemělo. V tomto malém vzorku pacientů jsme tedy efekt SSRI na snížení koncentrace Tx_{B2} nepozorovali. Dalšími léky, které mohly ovlivnit výsledky, jsou sartany a statiny, které užívala podstatná část našich pacientů.

Přes uvedené limitace je výsledek prevalence nedostatečné suprese tvorby tromboxanu v naší skupině v souladu s běžně udávanou hodnotou, která se v různých studiích pohybuje od 5-60% a průměrně je udávána 24%. (53,70-3). Vysoké procento neúčinné léčby je dobře vysvětlitelné vysokým zastoupením kuřáků, pacientů s cukrovkou a dyslipidemií.

5.2 Asociace nedostatečné suprese tvorby 11-dTx_{B2} u diabetiků, pacientů s metabolickým syndromem a s vyšší koncentrací cholesterolu, LDLcholesterolu a kyseliny močové

Statisticky významná asociace vyšší koncentrace 11-dTx_{B2} u metabolického syndromu a vyšší hodnoty cholesterolu je v souladu s jinými studii (74,99,120-121). Podobné výsledky v asociaci s cholesterolem a obezitou jako v naší studii, přináší recentní korejská studie, do které bylo zahrnuto 1.045 diabetiků, kteří užívali 100mg aspirinu. Aspirinová rezistence byla hodnocena pomocí VerifyNow a byla detekována u 102 (9,8%) subjektů. Byla asociována s celkovým cholesterolem ($p=0,013$), LDL-cholesterolem ($p=0,028$) a non-HDL cholesterolem ($p=0,008$). Při použití regresní analýzy byla nalezena asociace non-HDL cholesterolu u obézních diabetiků ($p=0,017$). (122)

Diabetes mellitus: U diabetiků byl v našem souboru patrný vyšší výskyt nedostatečné suprese tvorby Tx_{B2}, kdy u nediabetiků byla nedostatečná suprese v 27,6% případů, zatímco u diabetiků v 36,7% případů. Tento rozdíl ale v našem souboru nebyl statisticky významný, po statistickém zhodnocení by byl

statisticky významný při stejném procentuálním zastoupení, ale až při vyšším počtu vyšetřených (N=837). Vyšší výskyt nedostatečné suprese u diabetiků je v dobré korelaci se známými daty.

Diabetici mají ve srovnání s nediabetickou populací vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod a zároveň horší prognózu. Riziko ischemické CMP je u nich 3krát vyšší a je provázáno vyšší úmrtností a těžším stupněm postižení než u nediabetiků (124). Riziko vzniku CMP se zvyšuje dlouhodobou špatnou kompenzací diabetu, kdy ve studii UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) zvýšení glykovaného hemoglobinu o 1 % korelovalo se zvýšením incidence CMP o 37%. (125) Příčin vyššího výskytu kardiovaskulárních příhod u diabetiků je několik. Zásadní je zmínit zvýšenou trombocytární reaktivitu, prokoagulační a prozánětlivý stav a endoteliální dysfunkci. Zvýšená trombocytární reaktivita je multifaktoriální, způsobená změnou destičkových inzulinových receptorů (126-7), neenzymatickou glykací proteinů, včetně COX1 (128), zvýšenou expresí trombocytárních adhezivních molekul a receptorů, zvýšenou koncentrací intracelulárního kalcia a zvýšeným obratem destiček, kdy trombocyty častěji odpovídají na podprahové stimuly. To vede k jejich vyčerpání a současně rychlejší tvorbě trombocytů, které jsou hyperreaktivní a nebyly vystaveny vlivu aspirinu. (129)

Odhad aspirinové rezistence u diabetiků se popisuje v širokém rozmezí od 18-50%. Vyšší výskyt snížené účinnosti aspirinu u diabetiků je způsoben zvýšenou aktivitou enzymů, které aspirin odbourávají v plazmě, např. butyrylcholinesterázy, čímž je snížena biologická dostupnost.(132) Dalším mechanismem je snížená citlivost COX1 vůči aspirinu daná jeho neenzymatickou glykací(128) a dalším faktorem je akcelerovaná trombocytární obměna. Data ohledně snížení kardiovaskulárních příhod u diabetiků zvýšením dávky aspirinu nebo rozdělením do dvou dávek se literárně liší. Ve velké metaanalýze 21 studií (N=17.522) bylo užití aspirinu u diabetiků spojeno s jasnou redukcí kardiovaskulárních příhod, ale velká rozdílnost studií neumožnila jednoznačný závěr stran nejlepší dávky a dávkování ASA. (133-5)

Kyselina močová: V našem souboru jsme zjistili signifikantně významnou asociaci mezi nedostatečnou supresí 11-dTxB2 a zvýšenou koncentrací kyseliny močové. Literární data nejsou v této problematice jednoznačná.

Kyselina močová není jen konečným odpadním produktem metabolismu purinů, ale má také pozitivní účinky. (136) Hlavním pozitivem je antioxidační účinek. To je podle některých autorů důvod, proč během lidské evoluce byl vytvořen systém močové reabsorbce urátu. Kyselina močová v nižších koncentracích přispívá také k prevenci oxidační inaktivace endoteliálních enzymů a snižuje lipidovou peroxidaci v mozkových buňkách. Při hyperurikemii převažují účinky negativní, kdy klesá produkce oxidu dusnatého, je patrná endoteliální dysfunkce, zvyšuje se produkce prozánětlivých mediátorů. Zvýšená koncentrace kyseliny močové také stimuluje proliferaci buněk hladkého svalu. Ve světle této patofyziologické cesty prozánětlivého stavu se jeví pochopitelnější asociace s chorobami jako je arteriální hypertenze, metabolický syndrom, diabetes mellitus a další kardiovaskulární choroby.

Předmětem diskuzí poslední doby byla otázka, zda kyselina močová hraje samostatnou roli ve vývoji kardiovaskulárních chorob a tím pádem bude samostatným terapeutickým cílem. Ve Framinghamské studii byla hyperurikemie spojena s rizikem kardiovaskulárních chorob, nicméně role kyseliny močové jako nezávislého rizikového faktoru tu vyšla nejistě. V recentnějších pracích je asociace patrnější. V Kleberově analýze, ve které bylo zahrnuto 3.315 pacientů ze dvou studií, byla koncentrace kyseliny močové asociována s koronárními příhodami, úmrtím z kardiovaskulárních příhod a náhlým úmrtím z kardiálních příčin a to i po započítání známých rizikových faktorů. (138) Rovněž z roku 2015 je studie z Číny, která začlenila 786 mladých pacientů s postižením koronárních tepen. Byla zde nalezena asociace mezi hyperurikemií a hypertenzí, dyslipidemií a srdečním selháním a to i po zohlednění ostatních rizikových faktorů. (139) Souhrně lze říci, že nejprve byl dobře demonstrován vztah mezi kyselinou

močovou a hypertenzi, později byla dokumentovaná asociace mezi hyperurikemií a CV chorobami jako CMP, IM, srdeční selhání. Zda hraje nezávislou roli a zda může být prediktorem klinických příhod je stále předmětem debat. Protichůdná data a úzký vztah s ostatními kardiovaskulárními rizikovými faktory zatím nedovolují uvádět kyselinu močovou mezi klasickými rizikovými faktory kardiovaskulárních chorob. K tomu budou ještě potřeba rozsáhlejší studie (148). Předběžná data naznačují, že redukce zvýšené koncentrace kyseliny močové by u subjektů mohla být prevencí postižení alespoň některých orgánů. (148) Metaanalýza 18 studií prokázala, že vzestup koncentrace kyseliny močové o 1mg/dl zvýší riziko hypertenze o 13%, tato vazba je silnější u mladší populace. Současně bylo patrné, že léčba allopurinolem sníží výskyt hypertenze a renálního postižení. (149).

Námi prokázaná statisticky významná asociace mezi koncentrací kyseliny močové a nedostatečnou supresí 11-dTxB2 je dalším pomocným argumentem do diskuze o léčbě asymptomatické hyperurikemie. Na rozdíl od USA a Evropy se v některých státech, např. v Japonsku a Číně, léčí i asymptomatická hyperurikemie, v případě přítomnosti dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů a chorob již od hladiny 476 μ mol/l. (150)

5.3 Řešení snížené účinnosti aspirinu

Otázkou je, jak postupovat při objevení příhody při zavedené terapii aspirinem, nebo při průkazu nedostatečné suprese tvorby tromboxanu. Nejvíce logickou cestou k zvýšení účinnosti je objasnit primární příčinu selhání terapie a tu odstranit- zlepšit compliance, vysadit NSAID, zanechat kouření atd. Další možností je výměna protidestičkového léku, zvýšení či rozdělení dávky ASA do dvou denních dávek, nebo duální antiagregační terapie.

V naší podskupině 9 pacientů s nedostatečnou supresí tromboxanu při dávce 100mg jsme po navýšení dávky na 300mg dosáhli účinné

suprese u 4 (44%) osob. Hlavním omezením je malý soubor, ale výsledek je v shodě s výsledky podobných studií. (151-2)

Překonání laboratorní aspirinové rezistence zvýšením dávky či duální antiagregační léčbou je spojeno se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků, zároveň je nutné vzít v potaz, že laboratorně zjištěná rezistence může být pouze přechodným nálezem. Nesmíme opomenout velké studie a metaanalýzy, kde nízká dávka aspirinu měla stejný efekt na redukcí CV rizika jako dávka vysoká.(7,153-4) Prospěšnost duální antiagregační léčby, především aspirinu s clopidogrelem, byla prokázána pro pacienti s AKS- studie CURE, PCI-CREDO, ale nikoliv pro pacienty po iCMP, studie MATCH, CHARISMA, Zhangova metaanalýza z roku 2015, kdy při duální terapii oproti monoterapii aspirinem nebo clopidogrelem byl pozorován mírný pokles rekurence cévní mozkové příhody a velkých vaskulárních příhod, ale zároveň byl pozorován zvýšený výskyt intrakraniálních hemoragií a významných krvácení. Při analýze dat byla kombinovaná léčba prospěšná v časném období, naopak při terapii trvající déle než rok nepřinesla redukcí opakování ischemické cévní mozkové příhody, ale naopak byla spojena s vyšším výskytem intrakraniální hemoragie a významného krvácení. Podobné výsledky přinášejí i další meta-analýzy (155-7)

5.4. Výskyt ostatních rizikových faktorů

Překvapivě vysoký byl výskyt nedostatečně léčené arteriální hypertenze v našem souboru, kdy téměř čtvrtina pacientů neměla cílovou hodnotu krevního tlaku. Hlavní limitaci zde představuje měření pouze při jedné návštěvě, pro pacienty v novém prostředí- nový lékař v neznámé ambulanci (fenomén bílého pláště). Lze předpokládat, že skutečná hodnota bude nižší. Prevalence kouření byla vyhodnocena pouze na základě anamnestických dat, specifitější měření, např. měření obsahu oxidu uhelnatého ve vydechaném vzduchu Smokelyzerem nebylo použito, a proto lze předpokládat, že prevalence bude vyšší.

6. Závěr

Vyšetřili jsme poměrně velký klinický soubor pacientů (N=106) po ischemické cévní mozkové příhodě, v kterém jsme zajistili 100% compliance aspirinu. Compliance aspirinu, která je nejčastější příčinou jeho neúčinnosti, byla ověřena dvěma laboratorními metodami. Pomocí přísných eliminačních kritérií jsme v podstatné míře eliminovali embolizační příčiny ischemických CMP a zároveň jsme se snažili o maximální redukci faktorů, které účinnost aspirinu dočasně snižují, nebo vedou k přechodnému zvýšení koncentrace tromboxanu. Tím jsme se snažili zvýšit specificitu vyšetření, aby nedostatečná suprese tvorby tromboxanu byla v maximální možné míře obrazem neúčinnosti léčby aspirinem.

I přes takto přísná eliminační kritéria a 100% compliance aspirinu, jsme v našem souboru zjistili vysoké procento neúčinné terapie, kdy u 28,3% pacientů byla zjištěna nedostatečná suprese tvorby 11-dTxB2. Vysoké procento neúčinné terapie je ale dobře zdůvodnitelné vysokým zastoupením kuřáků (23,6%), pacientů s cukrovkou (27%) a dyslipidemií (69,8%).

V našem souboru pacientů byla prokázána statisticky významná asociace mezi nedostatečnou supresí tvorby tromboxanu a obezitou, vyšší koncentrací kyseliny močové, celkového a LDL cholesterolu. Zjištěná statisticky významná asociace hyperurikemie a zvýšených hodnot 11-dTxB2 může být dalším podpurným faktorem v současnosti probíhající diskuzi o léčbě asymptomatické hyperurikemie (v Číně a v Japonsku se na rozdíl od USA a Evropy při přítomnosti dalších CV rizikových faktorů hyperurikemie léčí již od koncentrace 476 μ mol/l). Je potřebné, aby tato diskuse vyústila v provedení prospektivní klinické studie.

Způsobů, jak řešit nedostatečnou účinnost aspirinu je několik:

1. Ověřit compliance.
2. Rozdělit denní dávku na dvě, nebo zvýšit dávku. Dávkováním 2xdenně se sníží vliv jednorázově zapomenuté dávky, rovněž se sníží vliv dočasných faktorů, např. reverzibilní inhibice COX1 NSAID. Po zvýšení dávky aspirinu v naší studii na 300mg denně dosáhlo účinné suprese tvorby tromboxanu 44% původně nedostatečně suprimovaných. Vyšší dávka aspirinu je ale spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků.
3. Pečlivě analyzovat polymedikaci, s cílem eliminace léků, které snižují účinnost aspirinu.
4. Změnit antiagregační lék nebo použít duální terapii. Duální protideštičková léčba ale není vhodná pro neselektovanou skupinu pacientů po iCMP, neboť nepřináší další redukci ischemických příhod oproti monoterapii a naopak zvyšuje výskyt hemoragických komplikací.
5. Ověřit účinnost terapie stanovením koncentrace tromboxanu nebo metodou VerifyNow. Doposud však na monitorování účinnosti protideštičkové terapie není jednotný názor, neboť chybí jasný důkaz o vztahu mezi výsledky laboratorních metod a trombotických komplikací. Jen málo prací popisuje snížení výskytu velkých KV příhod na základě výsledků monitorování destičkových funkcí, dostupné jsou zatím jen menší práce. V současnosti se laboratorní testování uplatňuje v kardiologii po implantaci stentu za použití metody VerifyNow (158)

V našem souboru pacientů bylo vysoké zastoupení známých a dobře léčitelných rizikových faktorů aterosklerózy (arteriální hypertenze, dyslipidemie, diabetes, kuřáctví). Pro skutečně účinnou prevenci recidivy cévní mozkové příhody je vedle účinné farmakoterapie nutné intervenovat všechny známé ovlivnitelné rizikové faktory. V této oblasti jsme našli značné rezervy, neboť v našem souboru bylo nadále 23,6% kuřáků, 27,4% pacientů nemělo krevní tlak v cílovém rozmezí a nadváhu či obezitu mělo 72,6% osob.

Seznam použitých zkratk

11-dTxB2.....	11-dehydrotromboxanB2
ADP.....	adenosindifosfát
AKS.....	akutní koronární syndrom
ASA.....	kyselina acetylsalicylová
BMI.....	body mass index
cAMP.....	cyklický adenosinmonofosfát
CMP.....	cévní mozková příhoda
COX- 1.....	cyklooxygenáza-1
COX- 2.....	cyklooxygenáza-2
CRP.....	C reaktivní protein
CT.....	výpočetní tomografie
CV.....	kardiovaskulární
DM.....	diabetes mellitus
DTK.....	diastolický krevní tlak
HPLC.....	vysoce účinný kapalinový chromatograf
iCMP.....	ischemická cévní mozková příhoda
ICHDK.....	ischemická choroba dolních končetin
ICHS.....	ischemická choroba srdeční
IM.....	infarkt myokardu
NMR.....	magnetická rezonance
NSA.....	nesteroidní antirevmatika
OR.....	odds ratio
PPI.....	inhibitory protonové pumpy
PFA.....	Platelet Function Analyser
SD.....	směrodatná odchylka
SSRI.....	selektivní inh.zpět. vychytávání serotoninu
STK.....	systolický krevní tlak
TIA.....	tranzitorní ischemická ataka
TK.....	krevní tlak
TxA2.....	Tromboxan A2
TxB2.....	Tromboxan B2

7. Použitá literatura

1. Kalvach P et al. Mozkové ischemie a hemoragie: 3. přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada, 2010. ISBN 978-80-247-2765-3
2. Roth G, Stanford N, Majerus P. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. Proc Natl acad Sci USA. 1975; 72:3073-76
3. Roth G, Majerus P. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets, I: acetylation of a particulate fraction protein. J Clin Invest. 1975; 56:624-32
4. Catella F, Healy D, Lawson J, FitzGerald G. 11-Dehydrothromboxane B2: a quantitative index of thromboxane A2 formation in the human circulation. Proc Natl Acad Sci. 1986; 83: 5861-5
5. Tegeder I, Pfeilschifter J, Geisslinger G. Cyclooxygenase – independent actions of cyclooxygenase inhibitors. FASEB J. 2001; 15: 2057-2072
6. Pirker R, Huck C, Bonn G. Simultaneous determination of gentisic, salicylic and salicylic acid in human plasma using solid-phase extraction, liquid chromatography and electrospray ionisation mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2004; 809:257-64
7. SALT, Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. Lancet. 1991; 338:1345-9
8. 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
9. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Lancet 1997; 349:1641-9
10. Halkes P, van Gijn J, Kappelle L, Koudstaal P, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral

- ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367:1665-73.
11. Diener H, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A, European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996; 143:1-13.
 12. Diener H, Sacco R, Yusuf S et al. PreventionRegimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) study group. *Lancet Neurol*. 2008; 7:875-84.
 13. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet* 1996; 348:1329–39
 14. Motovska Z, Widimsky P, Kucera Z. Clopidogrel. *Remedia*. 2006; 3:541–545
 15. Katzan I. Antiplatelet Agents in Secondary Stroke Prevention, Cleveland Clinic, <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/neurology/antiplatelet-agents/#cesec8>
 16. Skvortsova V, Shamalov N. The results of the MATCH study evidence for advantages of Clopidogrel monotherapy as secondary prophylaxis in cerebrovascular pathology, *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2004; 11:7-12.
 17. Hass W, Easton J, Adams H et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1989; 321:501-507
 18. Kohriyama T et al. Safety evaluation of substituting clopidogrel for ticlopidine in Japanese patients with ischemic stroke--Hiroshima ticlopidine, clopidogrel safe exchange trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23:1485-90
 19. Adams H, Effron M, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, OemarB, Padgett L, Barnathan E, Hacke W. Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: Results of an International Phase III, Trial. Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008; 39:87-99

20. Wang Y, Zhao X, Liu L et al. CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013; 369:11–19.
21. Uchiyama S. Results of Cilostazol Stroke Prevention Study II (CSPS II), a randomized controlled trial for the comparison of cilostazol and aspirin in stroke patients, *Rinsho Shinkeigaku*, 2010; 50:832-4
22. Uchiyama S, Shinohara Y, Katayama Y et al. Benefit of cilostazol in patients with high risk of bleeding: subanalysis of cilostazol stroke prevention study 2. *Cerebrovasc Dis.* 2014; 37:296-303
23. Ishiguro M, Hara H. Protective effects of cilostazol against transient focal cerebral ischemia and hemorrhagic transformation. *Yakugaku Zasshi.* 2011; 131:513-21
24. Jeng J, Sun Y, Lee J et al: SPAD Study Investigators. The efficacy and safety of cilostazol in ischemic stroke patients with peripheral arterial disease (SPAD): protocol of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Int J Stroke.* 2015; 10:123-7
25. Uchiyama S, Sakai N, Toi S et al; CATHARSIS Study Group. Final Results of Cilostazol-Aspirin Therapy against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis (CATHARSIS), *Cerebrovasc Dis Extra.* 2015; 5:1-13
26. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Domínguez R, Abiusi G, Famulari A, Rey R, Bauso-Tosselli L, Gori H, Ferrari J, Reich E; TAPIRSS investigators, Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: a randomized stroke study, *Neurology.* 2014; 62:1073-80.
27. Shinohara Y. Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS): A randomized, double-blind, aspirin-controlled trial, *Stroke.* 2008;39:1827-33
28. Bousser M. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377:2013-22

29. Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K. Absorption, distribution, metabolism and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:1514-21
30. Gurbel P, Bliden K, Butler K, Tantry U, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009; 120:2577-85
31. Hochholtzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005; 111:2560-4
32. Zhu B, Effron M, Kulkarni M, Li Y, Jakubowski J, Miller D et al. The onset of inhibition of platelet aggregation with prasugrel compared with clopidogrel loading doses using gatekeeping analysis of integrated clinical pharmacology data. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011; 57:317-24
33. Spinar J, Vítovec J. Ticagrelor a studie Plato. *Kardiol Rev Int Med.* 2011; 13: 254-257
34. James S, Storey R, Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack, *Circulation.* 2012; 125: 2914-21
35. Wallentin L, Becker R, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
36. Marc P. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction, *N Engl J Med* 2015; 372:1791-1800
37. Vrijens B. Projected inhibition of platelet aggregation with ticagrelor twice daily vs. clopidogrel once daily based on patient adherence data (the TWICE project). *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 77:746–755
38. Pieske B, Rationale and design of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heArT failureE Studies (SOCRATES). *Eur J Heart Fail.* 2014; 16:1026-38
39. Montalescot G, Wiviott S, Braunwald E et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous

- coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373: 723–731.
40. Serebruany V, Prasugrel in the poststroke cohort of the TRITON Trial: the clear and present danger. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 26:93-94
41. Indraratna P, Cao C. New antiplatelet drugs for acute coronary syndrome. *Aust Prescr* 2014; 37: 182-6
42. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015
43. Steg P, James S, Harrington R, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010; 122: 2131–41
44. Kwok C, Shoamanesh A, Copley H, Myint P, Loke Y, Benavente O. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials. *Stroke* 2015; 46:1014-23
45. Adams H, Effron M, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan E, Hacke W. Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: Results of an International Phase III, Trial. Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008; 39:87-99
46. Dengler R, Diener H, Schwartz A et al. EARLY Investigators. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010; 9:159-66
47. Kennedy J, Hill M, Ryckborst K, Eliasziw M, Demchuk A, Buchan A; FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007; 6:961-9

48. Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C et al: CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013; 369:11–19.
49. Walter N, Kernan B, Ovbiagele H et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic, *Stroke*, 2014;45:2160-2236
50. Feldmann E, Daneaul N, Kwan K, Pessin M, Langenberg P et al. Chinese-white differences in the distribution of occlusive cerebrovascular disease. *Neurology.* 1990; 40:1541–1545
51. Anand S, Yusuf S, Vuksan V et al; SHARE Investigators. Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic groups (SHARE). *Lancet.* 2000; 356:279-84.
52. Suri M, Hussein H, Abdelmoula M, Divani A, Qureshi A. Safety and tolerability of 600 mg clopidogrel bolus in patients with acute ischemic stroke: preliminary experience. *Med Sci Monit.* 2008; 14:39–44.
53. Meyer D, Albright K, Allison T, Grotta J. LOAD: a pilot study of the safety of loading of aspirin and clopidogrel in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008; 17:26–29.
54. Chairangsarit P, Sithinamsuwan P, Niyasom S et al. Comparison between aspirin combined with dipyridamole versus aspirin alone within 48 hours after ischemic stroke event for prevention of recurrent stroke and improvement of neurological function: a preliminary study. *J Med Assoc Thai.* 2005;88:148–154
55. Jauch E, Saver L, Adams H et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke, *Stroke.* 2013; 44: 870-947
56. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano M, Davi G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev.* 2012; 13:27-42
57. Zhang Q, Wang C, Zheng M, Li Y, Li J, Zhang L, Shang X, Yan C. Aspirin plus Clopidogrel as Secondary Prevention after Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2015; 39:13–22

58. Roth G, Carverley D. Aspirin, platelets and thrombosis : theory and practice. *Blood* 1994; 83:885-98
59. Burch J, Stanforrd N, Majerus P. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest.* 1978; 61:314-19
60. Bhatt D, Topol E. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature Rev* 2003; 2:15-28
61. Schonbeck U, Sukhova G, Graber P, Coulter S, Libby P. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1999; 155:1281-91
62. Karim S, Habib A, Levy-Toledano S, Maclouf J. Cyclooxygenase-1 and -2 of endothelial cells utilize exogenous or endogenous arachidonic acid for transcellular production of thromboxane. *J Biol Chem* 1996; 271:12042-48
63. Rocca B, Secchiero P, Ciabattini G. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelet. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99:7634-39
64. Weber A, Zimmermann K, Meyer-Kirchrath J, Chror K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet.* 1999; 353:900
65. Faraday N, Yanek L, Mathias R, Herrera-Galeano J, Vaidya D, Moy T, Fallin M, Wilson A, Bray P, Becker L, Becker D. Heritability of platelet responsiveness to aspirin in activation pathways directly and indirectly related to cyclooxygenase-1. *Circulation.* 2007; 115:2490-96
66. McNicol A, Israels S. Platelets and anti-platelet therapy. *J Pharmacol Sci* 2003; 93:381-96
67. Malinin A, Atar D, Callahan K, McKenzie M, Serebruany V. Effect of a single dose aspirin on platelets in human with multiple risk factors for coronary artery disease. *Eur J Pharmacol.* 2003; 462:139-43
68. Hankey G, Eikelboom J. Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367 :606-17
69. Buchatan M, Brister S. Individual variation in the effects of ASA on platelet function : implication for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995; 11:221-27

70. Bhatt D. Aspirin resistance : more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1127-29
71. Hankey G, Eikelboom J. Aspirin resistance. *BMJ* 2004; 328:477-79
72. Eikelboom J, Hankey G. Failure of aspirin to prevent atherothrombosis : potential mechanisms and implications for clinical practice. *Am J Cardivasc Drugs* 2004; 4:57-67
73. Campbell C, Steinhubl S. Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? *J Thromb Haemost* 2005; 3:665-9
74. Topcuoglu M, Arsava E, Ay H. Antiplatelet resistance in stroke. *Expert Rev Neurother.* 2011; 11:251-63
75. Carney R, Freedland K, Eisen S, Rich M, Skala J, Jaffe. A Adherence to a prophylactic medication regimen in patients with symptomatic versus asymptomatic ischemic heart disease. *Behav Med* 1998; 24:35-39
76. Schwartz K, Schwartz D, Ghosheh K, Reeves M, Barber K, DeFranco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005; 95:973-75
77. Lago A, Tembl J, Pareja A, Ponz A, Ferrer J, Valles J, Santos M. Adherence to aspirin in secondary prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 21:353-356
78. Needs C, Brooks P. Clinical pharmacokinetics of the salicylates. *Clin Pharmacokinet.* 1985; 10:164-77
79. Williams F. Clinical significance of esterases in man. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10:392-403
80. Anand B, Sanduja S, Lichtenberger L. Effect of omeprazole on the bioavailability of aspirin: a randomized controlled study on healthy volunteers. *Gastroenterology.* 1999; 83:1147–1151
81. Offman E, Schobelock M, Brickl R, VanderMaelen C, Ehrlich J, Eisert W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the antiplatelet combination aspirin (acetylsalicylic acid) plus extended-release dipyridamole are not altered by coadministration with the potent CYP2C19 inhibitor omeprazole. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013; 13:113-20

82. Capella–Lawson F, Reilly M, Kapoor S et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl Med* 2001; 345:1809-17
83. Capone M, Sciulli M, Tacconelli S et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1295-301
84. Mukherjee D, Nissen S, Topol E. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286:954-959
85. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296:1933-44
86. Kearney P, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson J, Patrono C. Do selective cyclooxygenase2 inhibitors and traditional non/steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006; 332:1302-8
87. Bhatt D. NSAID and the risk of myocardial infarction: do they help or harm? *Eur Heart J*. 2006; 27:1635-36
88. MacDonald T, Wei I. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*. 2003; 361:573-74
89. Weber A, Liesener S, Schanz A, Hohlfeld T, Schron K. Habitual smoking causes an abnormality in platelet thromboxane A2 metabolism and results in an altered susceptibility to aspirin effects. *Platelets*. 2000; 11:177-82
90. Smith C, Steichen T, Fischer T. Platelet aggregation in cigarette smokers: a meta-analysis. *Inhal toxicol*. 1998; 10:765-93
91. Jung J, Choi J, Eun M, Seo W, Cho K, Yu S, Oh K, Hong S, Park K. Prestroke antiplatelet agents in first-ever ischemic stroke: clinical effects. *Neurology*. 2015; 84:1080-9.
92. Patrick J, Dillaha L, Armas D, Sessa W. A randomized trial to assess the pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single dose of an extended-release aspirin formulation. *Postgrad Med*. 2015; 22:1-8
93. Grottemeyer K, Scharafinski H, Husstedt J. Two year follow-up of aspirin responders and aspirin non-responders. A

- pilot study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993;71:397-403
94. Gum P, Kottke-Marchant K, Welsh P, White J, Topol E. A prospective, blinded determination of natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Col Cardiol* 2003; 41:961-65
95. Eikelboom J, Hirsh J, White J, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at risk of high for cardiovascular event. *Circulation* 2002; 105:1650-5
96. HeartProtectionStudyCollaborative Group. MRC/BHF HeartProtectionStudy of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22
97. Dawson J, Quinn T, Rafferty M, Higgins P, Ray G, Lees K, Walters M. Aspirin resistance and compliance with therapy. *Cardiovasc Ther.* 2011; 29:301-7
98. Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol* 2003; 250:63–66.
99. Seok J, Joo I, Yoon J, Choi Y, Lee P, Hug K, Bang O. Can aspirin resistance be clinically predicted in stroke patients? *Clin Neurol Neurosurg.* 2008; 110:110-6.
100. Harold P, Adams M, Birgitte H, Bendixen M, Kappelle J, Biller J, Love B, Gordon D, Marsh E, and the TOAST Investigators. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke.* 1993; 24:35-41
101. Putaale J, Metso A, Metso T et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke : the Helsinki young stroke registry. *Stroke.* 2009; 40:1195-203
102. Rajkumar C, Floyd C, Ferro A, Antiplatelet therapy as a modulator of stroke aetiology: a meta-analysis, *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Mar 17. doi: 10.1111/bcp.12630.
103. Lyden P, Lu M, Levine S, Brott T, Broderick J, and the NINDS rtPA Stroke Study Group. A Modified National Institutes

- of Health Stroke Scale for Use in Stroke Clinical Trials. *Stroke* 2001; 32:1310-1317
104. Renna R, Pilato F, Profice P, Della marca G, Broccolini A, Frisullo G, Rossi E, De Stefano V, Di Lazzaro V. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23:221-7
105. Mohr J, Gregory W, Amarenco P et al. Etiology of stroke. *Stroke* 1997; 28: 1501-150
106. Schwartz K, Schwartz D, Ghosheh K, Reeves M, Barber K, DeFranco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005; 95:973-5.
107. De Schryver E, van Gijn J, Kappelle L, Koudstaal P, Algra A; Dutch TIA trial and SPIRIT study groups. Non-adherence to aspirin or oral anticoagulants in secondary prevention after ischaemic stroke. *J Neurol.* 2005; 252:1316-21
108. Wang Y, Wu D, Wang Y, Ma R, Wang C, Zhao W. A survey on adherence to secondary ischemic stroke prevention. *Neurol Res.* 2006; 28:16-20
109. Alusik S, Jedlickova V, Paluch Z, Lejskova M. Stanoveni plazmatickych koncentraci kyseliny salicylove pri overovani spoluprace pacienta v lecbe kyselinou acetylsalicylovou. *Chem. Listy* 2010; 104:803-806
110. Valles J, Lago A, Moscardo A, Tembl J, Parkhutik V, Santos M. TXA2 synthesis and COX1-independent platelet reactivity in aspirin-treated patients soon after acute cerebral stroke or transient ischaemic attack. *Thromb Res* 2013; 132:211-6
111. Kim J, Heo S, Lee J et al. Aspirin resistance in the acute stages of acute ischemic stroke is associated with the development of new ischemic lesions, *PLoS One.* 2015;10:doi: 10.1371/journal.pone.0120743. eCollection 2015
112. Porteous G, Corry M, Smith W. Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care.* 1999; 3:211-6
113. Rosamond W, Evenson K, Schroeder E, Morris D, Johnson A, Brice J. Calling emergency medical services for acute stroke: a study of 9-1-1 tapes. *Prehosp Emerg Care.* 2005; 9:19-23

114. Sadilková L, Paluch Z, Mottlová J, Bednar F, Alusik S. The effect of selected pre-analytical phase variables on plasma thromboxane A₂ measurements in humans. *Int J Lab Hematol*. 2013; 35:92-100.
115. Cattaneo M. High on-treatment platelet reactivity--definition and measurement. *Thromb Haemost* 2013; 109:792-8.
116. Kovacz E, Katona E, Bereczky Z, Homoródi N, Balogh L, Tóth E, Peterfy H, Kiss R, Edes I, Muszek L. Evaluation of laboratory methods routinely used to detect the effect of aspirin against new reference methods. *Thromb Res* 2014; 133:811-816
117. Topinková E. *Geriatric pro praxi*. Praha: Galén, 2005, 270s. ISBN80-72623-65-6
118. Blinden K, Singla A, Gesheff M, Toth P, Tabrizchi A, Ens G, Guyer K, Singh M, Franzese C, Stapleton D, Tantry U, Grubel P. Statin therapy and thromboxane generation in patients with coronary artery disease treated with high-dose aspirin. *Thromb Haemost*. 2014; 112:323-31
119. Newman E, Rahman F, Lees K et al. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22:79-82
120. Gagirci G, Ozdemir O, Geyik B, Cay S, Ozturk S, Aras D, Topaloglu S. The prevalence of aspirin resistance in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2009; 37:461-6
121. Singla M, Lahiri P, Mukhopadhyay P, Pandik K, Chaudhuri U, Chowhury S. A study of aspirin resistance in type 2 diabetes. *J Indian Med Assoc*. 2008; 106:720, 722-3, 740
122. Labuz-Roszak B, Pierzchała K, Tyrpien K. Resistance to acetylsalicylic acid in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with lipid disorders and history of current smoking. *J Endocrinol Invest*. 2014; 37:331-8
123. Haffner S, Lehto S, Ronnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 4:229-236

124. Bartrucci A, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol*. 2006; 98:746–750
125. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837–853
126. Donahoe S, Stewart G, McCabe, C et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007; 298:765-75
127. Westerbacka J, Yki-Jarvinen H, Turpeinen A et al. Inhibition of Platelet-Collagen Interaction, An In Vivo Action of Insulin Abolished by Insulin Resistance in Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 167–172
128. Ajjan R, Storey F, Grant P. Aspirin resistance and diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2008; 51:385–390
129. Watala C, Boncler M, Gresner P. Blood platelet abnormalities and pharmacological modulation of platelet reactivity in patients with diabetes mellitus. *Pharmacol Rep*. 2005; 57:42-58.
130. Seljeflot I, Larseb, Dahl-Jorgensen K et al. Fibrinolytic activity is highly influenced by long-term glycemic control in type 1 diabetic patients. *JTH*. 2006; 4:686–688
131. Moghadam S, Plöckinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, Gawaz M, Dietz R, Bocksch W. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2005; 42:99-103.
132. Gresner P, Dolník M, Waczulíková I, Bryszewska M, Sikurová L, Watala C. Increased blood plasma hydrolysis of acetylsalicylic acid in type 2 diabetic patients: a role of plasma esterases. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1760:207-15
133. Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K et al. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011; 4:180-7
134. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta S, Bassand J, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom J, Fox K, Granger C, Jolly S,

Joyner C, Rupprecht H, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010; 363:930-42

135. Simpson S, Gamble J, Mereu L, Chambers T. Effect of Aspirin Dose on Mortality and Cardiovascular Events in People with Diabetes: A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2011; 26: 1336–1344.

136. Rock K, Kataoka H, Lai J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nature Rev Rheumatol* 2012; 9:13-23

137. Culleton B, Larson M, Kannel W, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999; 131:7-13

138. Kleber M, Delgado G, Grammer T, Silbernagel G, Huang J, Krämer B, Ritz E. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study, *J Am Soc Nephrol*. 2015 Mar 18, Published online before print March 18, 2015, doi: 10.1681/ASN.2014070660

139. Dai X, Wei L, Ma L, Chen H, Zhang Z, Ji Z, Wu W, Ma L, Kong X, Jiang L. Serum uric acid and its relationship with cardiovascular risk profile in Chinese patients with early-onset coronary artery disease. *Clin Rheumatol*, 2015 Jan 29. [Epub ahead of print),

140. Mehta T, Nuccio E, McFann K, Madero M, Sarnak M, Jalal D. Association of Uric Acid With Vascular Stiffness in the Framingham Heart Study. *Am J Hypertens*. 2015; 28:877-83.

141. Jiang L, Cheng L, Wu W, Ma Q, Guan W. Correlation between lacunar cerebral infarction and serum uric acid level in elderly male hypertension patients. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2014; 30:357-9

142. Høiegggen A, Alderman M, Kjeldsen S et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Intern*. 2004; 65:1041-9

143. Noman A, Ang D, Ogston S et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010; 375:2161-7

144. Kim S, Guevara J, Kim K et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2009; 61:885-92
145. Chamorro A, Obach V, Cervera A et al. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33:1048-52
146. Weir C, Muir S, Walters M, Lees K. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke* 2003; 34:1951-6
147. Newman E, Rahman F, Lees K et al. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22:79-82
148. Borghi C, Verardi F, Pareo I, Bentivenga C, Cicero A. Hyperuricemia and cardiovascular disease risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014; 12:1219-25
149. Grayson P, Kim S, LaValley M, Choi H. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2011;63:102-10
150. Guo L. Interpretation of the Chinese expert consensus: Recommendations for diagnosis and treatment of asymptomatic hyperuricemia complicated with cardiovascular diseases. *Transl Intern Med*. 2014, 2:93-6
151. Akkineni R, Tapp S, Tosteson A et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: A decision analytic approach. *J Rheumatol* 2014; 41:739-48
152. Berrouschot J, Schwetlick B, von Twickel G, Fischer C, Uhlemann H, Siegemund T, Siegemund A, Roessler A. Aspirin resistance in secondary stroke prevention. *Acta Neurol Scand*. 2006; 113:31-5
153. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1991; 325:1261-6
154. Tornoij E, Peters R, Langenberg M, Kanhai K, Moll F. The Prevalence of Intolerance for Low-Dose Acetylsalicylic acid in the

Secondary Prevention of Atherothrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009; 37:597-603

155. Yusuf S, Zhao F, Mehta S et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. N Engl J Med 2001; 345:494-502

156. Steinhubl S, Berger P, Mann J et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomised controlled trial. JAMA 2002; 288:2411-20

157. Salih M, Elmasry Y, Spinetto P, Kawsar H, Somberg J. Use of dual antiplatelet versus single antiplatelet therapy for prevention of recurrent ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol. 2015; 65: doi:10.1016/S0735-1097(15)61488-7

158. Gorog D, Fuster V. Platelet function tests in clinical cardiology. J Am Coll Cardiol. 2013; 61:2115-2119

8. Publikační a přednášková činnost

Publikace:

1. publikace se vztahem k disertaci s IF

1. Adámek T, Alušík Š. Controversies in antiplatelet therapy in the secondary prevention of ischemic stroke. Int. Angiol. 2015, v tisku. IF: 0,833
2. Adámek T et al. Aspirin in secondary stroke prevention. V přípravě pro tisk.
3. Alušík Š, Paluch Z, Lejsková M, Adámek T. The inhibitory effect of statins on urinary 11-dehydrothromboxane levels. Int. Angiol. 2010;29:255-9. IF: 0,993
4. Paluch Z, Jedličková V, Skibová J, Adámek T, Alušík Š.: The effectiveness of antiplatelet treatment with aspirin in polymorbid patients. Int. Angiol. 2007;26:206-12. IF: 0,933

2. publikace bez vztahu k disertaci s IF

1. Lejsková M, Piřha J, Adámková S, Auzký O, Adámek T, Babková E, Lánská V, Alušík Š. Bilateral oophorectomy may have an unfavorable effect on glucose metabolism compared with natural menopause. *Physiol Res.* 2014; 63:395-402 IF: 1,487

Abstrakta v časopisech s IF

- 1 Paluch Z, Adámek T, Heřmánková Z, Alušík Š: Efficacy of antiplatelet therapy with aspirin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Basic Clinical Pharmacology Toxicology.* 2011; 109: 90 IF: 2,179
- 2 Paluch Z, Lejsková M, Jedličková V, Adámek T, Heřmánková Z, Alušík Š: Neuropsychiatric manifestations in digoxin intoxication. *Basic Clinical Pharmacology Toxicology.* 2011; 109: 161 IF: 2,179

Ostatní publikační a přednášková činnost

publikace v časopisech bez IF:

1. Adámek T, Paluch Z, Alušík Š. Bílkoviny krevní plazmy ve stáří a volné frakce léčiv, *Čes Ger Rev* 2008; 6: 257-262
2. Paluch Z, Adámek T, Alušík Š. Význam terapeutického monitorování léčiv ve stáří, *Postgraduální medicína* 2008; 10: 737-743
3. Alušík Š, Paluch Z, Lejsková M, Jedličková V, Adámek T. Neuropsychiatrické projevy u intoxikace digoxinem. *Klin Farmakol Farm* 2009;23:162-165

prezentace na kongresech, sympoziích:

Adámek T, Alušík S, Paluch Z, Chrbolka P. The efficacy of antiplatelet therapy with aspirin in patients after ischemic

stroke. 16. Dreilander Tagungen der Gesellschaften fur Angiologie, Štýrský Hradec, Rakousko, 15. - 18. 9. 2013

Chrbolka P, Adámek T, Alušík S, Paluch Z. Tinnitus and hypercoagulable state. 16. Dreilander Tagungen der Gesellschaften fur Angiologie, Štýrský Hradec, Rakousko, 15. - 18. 9. 2013

Paluch Z, Adámek T, Alušík Š. Sekundární prevence po ischemické cévní mozkové příhodě. XIX. kongres České internistické společnosti ČLS J.E. Purkyně, Brno 24-27. 10.2012

Paluch Z, Adámek T, Sadílková L, Mottlová J, Bednář F, Vyhlídalová I, Heřmánková Z, Chrbolka P, Alušík S. The Efficacy of Antiplatelet Therapy with Acetylsalicylic Acid in Stroke Survivors. XXV. World Congress of the International Union of Angiology, Praha, 1-5.7. 2012

Paluch Z, Adámek T, Chrbolka P, Mottlová J, Heřmánková Z, Jedličková V, Vyhlídalová I, Alušík S. The Efficacy of Antiplatelet Therapy with Acetylsalicylic Acid in Patients with Peripheral Arterial Disease. XXV. World Congress of the International Union of Angiology. Praha 1-5.7. 2012

Adámek T, Paluch Z, Sadílková L, Alušík Š. Účinnost antiagregační léčby u nemocných po ischemické cévní mozkové příhodě. 15. Česká konference klinické farmakologie, Štířín 28-30.6. 2012

Paluch Z, Heřmánková Z, Bednář F, Adámek T, Chrbolka P, Sadílková L, Alušík Š. Odlišná reaktivita destiček u různých klinických stavů. 15. Česká konference klinické farmakologie, Štířín 28-30.6. 2012

Paluch Z, Heřmáková Z, Adámek T, Chrbolka P, Sadílková L, Alušík Š. Koenzym Q10 a statinová terapie, 15. Česká konference klinické farmakologie, Štířín 28-30.6. 2012

Paluch Z, Richter T, Heřmáková Z, Adámek T, Sadílková L, Mottlová J, Alušík Š. Vliv antidepresiv na destičkové funkce, 15. Česká konference klinické farmakologie, Štířín 28-30.6. 2012

Lejsková M, Piřha J, Adámková S, Auzký O, Adámek T, Babková E, Alušík Š. Zhoršení funkce beta-buněk podle parametru HOMA-B u žen v perimenopauze a časně postmenopauze, 48. Diabetologické dny, Luhačovice 19-21.2012

Lejsková M, Piřha J, Adámková S, Auzký O, Adámek T, Babková E, Alušík Š. Růst výskytu metabolického syndromu v menopauze je doprovázen stoupajícím hsCRP, XV. kongres o ateroskleróze, Špindlerův Mlýn 1-3.12. 2011

Paluch Z, Adámek T, Jedličková V, Alušík Š. Vliv současně užívaných léčiv na antiagregační účinek aspirinu, XIII. sjezd České internistické společnosti ČLS J.E. Purkyně, Brno 1-4.11. 2006

Paluch Z, Richter T, Jedličková V, Adámek T, Alušík Š. Účinnost antiagregační terapie u nemocných s diabetes mellitus II. typu, XIII. sjezd České internistické společnosti ČLS J.E. Purkyně, Brno 1-4.11. 2006

Alušík Š, Paluch Z, Lejsková M, Adámek T. Antiagregační a protizánětlivý účinek statinů. XVI. kongres České internistické společnosti ČLS J.E. Purkyně, Praha 13-16.9. 2009