

## Związek oporności na aspirynę z występowaniem incydentów niedokrwiennych u pacjentów po chirurgicznym leczeniu choroby niedokrwiennej serca



The relationship between "aspirin resistance" and post-operative cardiac ischaemic events in coronary artery bypass grafting patients

Ryszard Golański<sup>1</sup>, Cezary Watała<sup>2</sup>, Alicja Iwaszkiewicz-Zastónka<sup>1</sup>, Wiktor Kuliczkowski<sup>3</sup>,  
Ryszard Jaszewski<sup>1</sup>, Janusz Zastónka<sup>1</sup>, Jacek Golański<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii, UM, Łódź

<sup>2</sup> Zakład Zaburzeń Krzepnięcia Krwi Katedry Diagnostyki Laboratoryjnej, UM, Łódź

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Kardiologii, AM, Wrocław

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2006; 3 (3): 299–303

### Streszczenie

**Wstęp:** Brak skutecznego przeciwplateletowego działania kwasu acetylosalicylowego (ASA) u chorych po wykonaniu pomostów aortalno-wieńcowych (CABG) w krążeniu pozaustrojowym może być jedną z przyczyn występowania pooperacyjnego niedokrwienia mięśnia sercowego (PNMS) jako konsekwencji wczesnej niedrożności zespołów.

**Cel:** Analiza częstości występowania PNMS u pacjentów z laboratoryjną opornością na przeciwplatetowe działanie ASA (LAR).

**Materiał i metodyka:** 46 pacjentów, w wieku 59,6±7,8 lat, leczonych operacyjnie z powodu choroby wieńcowej, otrzymywało 325 mg ASA od 1. doby po operacji. Reaktywność płytek była badana 10 dni po operacji. LAR wykrywano, stosując metodę impedancyjną agregacji we krwi pełnej (WBEA), pomiar czasu okluzji (CT) przy użyciu PFA-100™ oraz oznaczenia stężenia tromboksanu B<sub>2</sub> w osoczu. Wydzielono 5 kategorii: A – płytki odporne (4 cechy LAR), B – słabo zahamowane (3 z czterech cech oporności), C – umiarkowanie zahamowane (2 cechy), D – zahamowane (1 cecha), E – całkowicie zahamowane (brak cech LAR). PNMS oceniano na podstawie analizy EKG oraz badań enzymatycznych.

**Wyniki:** U 12 pacjentów rozpoznano PNMS, w tym u 3 zawał mięśnia sercowego. W kategorii A LAR znalazło się 5 pacjentów, z czego 3 miało PNMS (60%), w kategorii B – 5 pacjentów, w tym 2 z PNMS (40%), C – 15/2 (13%), D – 17/5 (29%), E – 4/0.

**Wnioski:** 1. PNMS częściej występuje u pacjentów, których płytki wykazywały LAR. Na obecnym etapie badań można jedynie stwierdzić jednoczesne występowanie obu zjawisk u pacjentów po CABG. 2. Największą różnicę między

### Abstract

**Background:** The lack of adequate platelet activation blocking by acetylsalicylic acid (ASA) in patients after coronary artery bypass grafting (CABG) in extracorporeal circulation may be one explanation of post-operative cardiac ischaemic events (PCIE) due to early vascular graft closure.

**Aim:** The aim of the study was to assess the frequency of post-operative cardiac ischaemic events (PCIE) in patients with the laboratory aspirin resistance (LAR) phenomenon present.

**Materials and methods:** The study included 46 patients (all men, age 59.6±7.8 years) operated on with the CABG procedure. Patients received 325 mg of ASA starting on the first day after the operation. Platelet reactivity was assessed on the 10th day after the operation using whole blood aggregation, PFA-100™ closure time and thromboxane B<sub>2</sub> plasma concentration. The results obtained allowed patients to be classified into 5 categories: A – resistance (4 criteria present), B – weak blockade (3 criteria present), C – medium blockade (2 criteria present), D – blockade (1 criterion present), E – complete blockade (no criteria present). PCIE were diagnosed on the basis of ECG analysis and enzymatic results.

**Results:** There were 12 patients with PCIE, in 3 of whom myocardial infarction was diagnosed. According to LAR criteria there were 5 patients included in group A (3 of them (60%) had PCIE), 5 in group B (2 of them (40%) had PCIE), 15 in group C (2 of them (13%) had PCIE), 17 in group D (5 of them (29%) had PCIE) and 4 in group E (no patient with PCIE). The most significant difference between patients with and without PCIE was observed for dTxB<sub>2</sub> concentrations.

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Ryszard Golański, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Kardiologicznej, I Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego, ul. Sterlinga 1/3, 91-425 Łódź, tel. 42 632 48 12, faks 42 633 15 58, e-mail: rgolanski@kardio-sterling.lodz.pl

pacjentami z PNMS i bez tego powikłania zaobserwowano w teście dynamicznej generacji tromboksanu B<sub>2</sub>.

**Słowa kluczowe:** choroba wieńcowa, pomosty aortalno-wieńcowe, leczenie przeciwplatekowe, oporność na ASA.

## Wstęp

Kliniczny efekt działania ASA jest stale analizowany i przedstawiany w licznych publikacjach [1, 2]. W większości przypadków zalecane są niższe dawki (75–100 mg/dobę) [2], (75–150/160 mg/dobę) [3], wyższe dawki sugerowane są w przypadku świeżego zawału czy interwencji wieńcowych, w tym u pacjentów poddawanych wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych (75–325 mg/dobę) [4].

Na początku lat 90. w piśmiennictwie pojawił się termin *oporność na aspirynę* [5, 6]. W dostępnym piśmiennictwie nie można znaleźć jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy laboratoryjna oporność na ASA ma znaczenie kliniczne. Z jednej strony odnotowujemy uzasadnioną powściągliwość wielu autorów do uznania LAR za zjawisko mające istotne znaczenie kliniczne [7, 8], z drugiej, w licznych pracach opisany jest związek występowania laboratoryjnej oporności na ASA ze zwiększonym ryzykiem występowania incydentów niedokrwiennych (neurologicznych i kardiologicznych) [9–11].

Ze względu na częste występowanie LAR u pacjentów po zabiegach CABG z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego [12–15], szczególnie interesujący jest związek LAR z wczesną niedrożnością pomostów aortalno-wieńcowych i/lub niedokrwieniem mięśnia sercowego [16, 17].

Wyjaśnienie wpływu laboratoryjnej oporności na ASA na występowanie incydentów naczyniowo-sercowych pozwoli w niedalekiej przyszłości na opracowanie bardziej skutecznych standardów leczenia przeciwplatekowego po zabiegach CABG.

**Tab. I.** Podstawowe parametry demograficzne i kliniczne w grupie pacjentów po zabiegu chirurgicznego leczenia choroby niedokrwiennej serca z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (CABG). Dane przedstawiono jako średnią  $\pm$ SD lub jako częstość występowania badanej cechy (zjawiska). Liczebność grup podano w nawiasach

Pacjenci po zabiegu CABG	
płeć: M/K	46/0
wiek [lata]	59,6 $\pm$ 7,8
aprotynina (tak/nie)	31/15
PNMS (tak/nie)	12/34
cukrzyca (tak/nie)	15/31

PNMS – pooperacyjne niedokrwienie mięśnia sercowego

**Conclusions:** 1. Post-operative cardiac ischaemic events are more frequent in patients with the laboratory aspirin resistance phenomenon. 2. The most distinctive laboratory measure of this phenomenon and ischaemic events is the dynamic generation of TxB<sub>2</sub>.

**Key words:** coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, antiplatelet therapy, aspirin resistance.

## Cel pracy

Celem pracy była analiza częstości występowania PNMS u pacjentów, u których stwierdzono LAR.

## Materiał i metody

Przebadano 46 pacjentów w wieku 59,6 $\pm$ 7,8 lat, leczonych operacyjnie z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego z powodu choroby wieńcowej w Klinice Kardiologii i Katedry Kardiologii i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (tab. I).

Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej (Uchwała RNN/22/04KE z 13 stycznia 2004 r.).

U wszystkich pacjentów używano oksygenatorów Jostra Quadrox VKMO 2000 (*Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany*), wszyscy otrzymywali śródoperacyjnie niefrakcjonowaną heparynę w dawce 3 mg/kg masy ciała (*Heparinum natricum, Polfa, Warszawa*). Aktywowany czas krzepnięcia (ACT) był utrzymywany powyżej 480 s. W celu zneutralizowania działania heparyny podawano siarczan protaminy w dawce 2,4 mg/kg masy ciała (*Protaminum sulfuricum, Biomed, Warszawa*). 31 chorych otrzymało 1 500 000 jednostek aprotyniny (Trascolan, Jelfa, Jelenia Góra), 15 chorych nie otrzymywało aprotyniny. Ciśnienie tętnicze, ośrodkowe ciśnienie żyłne, częstość akcji serca i zapis EKG były monitorowane w sposób ciągły podczas operacji. Pacjentów operowano w normotermii 35–36°C, średni czas perfuzji wyniósł 67,8 $\pm$ 31,6 min, a średni czas zakleszczenia aorty 34,9 $\pm$ 15,5 min. Wszyscy chorzy mieli wykonywane zespolenie lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej i tętnicy międzykomorowej przedniej oraz średnio 2 żyłne zespolenia aortalno-wieńcowe.

Pooperacyjna utrata krwi (drenaż) w całej grupie wyniosła 941,9 $\pm$ 437,1 ml, w grupie pacjentów, którzy otrzymali aprotyninę średni drenaż wyniósł 783,44 $\pm$ 287,06 ml, w grupie bez aprotyniny 1140 $\pm$ 363,57 ml.

Wszyscy pacjenci otrzymywali 325 mg ASA (Bestpirin, Polfa, Kutno), począwszy od 1. doby po operacji. Wcześniej stosowaną dawkę ASA pacjent otrzymywał po raz ostatni 2 dni przed operacją.

Pooperacyjne niedokrwienie mięśnia sercowego rozpoznawane było wg następujących kryteriów: zmiany w zapisie EKG, podwyższona aktywność CK-MB (>50 IU) w 1. dobie po operacji i wzrost aktywności do 2. doby po operacji, podwyższone stężenie troponiny T (>0,1  $\mu$ g/l) w 9.–10. dobie po operacji.

Spełnienie dwóch z trzech powyższych warunków powodowało zakwalifikowanie pacjenta do grupy PNMS.

Przedstawiona klasyfikacja jest modyfikacją wcześniej opisywanych kryteriów [18, 19].

### **Pobieranie krwi i przygotowanie materiału do dalszych badań**

Krew pobierano do probówek zawierających jako antykoagulant 0,105 mol/l buforowany cytrynian sodu (*Vacutainer*<sup>®</sup>, *Becton Dickinson, Plymouth, UK*) w stosunku objętościowym 1:9 (antykoagulant:krew). Krew pobierano na czczo w 12 godz. po przyjęciu dawki ASA.

### **Badanie czasu okluzji za pomocą analizatora PFA-100™**

Reaktywność płytek (wyrażana jako czas okluzji) badana była za pomocą analizatora funkcji płytek krwi PFA-100™ (*Dade Behring*) z wykorzystaniem kaset: kolagen/ADP (CADP) oraz kolagen/epinefryna (CEPI). Analizator przepływowy PFA-100™ pozwala na badanie reaktywności płytek krwi w warunkach symulujących przepływ krwi w naczyniach tętniczych. Czas okluzji, wyrażany w sekundach, opisuje *globalną reaktywność* płytek krwi, oceniając zarówno ich zdolność do agregacji, jak i adhezji [20].

### **Badanie agregacji we krwi pełnej metodą impedancyjną**

Oznaczenia zostały wykonane z zastosowaniem agregometru do krwi pełnej i odczynników firmy Chrono-Log 592 (Chrono-Log, Havertown, Stany Zjednoczone). Krew przed wykonaniem agregacji rozcieńczana była solą fizjologiczną w stosunku 1:1 i inkubowana przez 10 min w temperaturze 37°C. Zastosowano następujące stężenia agonistów: kolagen – 1 µg/ml, kwas arachidonowy – 0,5 milimol/l. Pomiar wykonano zgodnie z protokołem firmy Chrono-Log, z wykorzystaniem wartości impedancji (po 6 min prowadzenia pomiaru), która odzwierciedlała wielkość agregacji [21].

### **Oznaczanie stężenia tromboksanu B<sub>2</sub> w osoczu**

W pracy wykorzystano test immunoenzymatyczny Thromboxane B<sub>2</sub> EIA Kit firmy Cayman Chemical Company (*Ann Arbor, Stany Zjednoczone*). Zastosowany w pracy protokół oznaczania TXB<sub>2</sub> jest modyfikacją wykonanego przez Catella i wsp. [22].

Oznaczenia TXB<sub>2</sub> wykonywane były w 3 układach: TXB20 – natychmiast po odwirowaniu krwi, sTXB2 (statyczna generacja) – inkubacja pełnej krwi na 1 godz. w temperaturze pokojowej, dTXB<sub>2</sub> (dynamiczna generacja TXB<sub>2</sub>) – probówki z krwią przez 1 godz. były mieszane na mieszadle kołowym F200 firmy Falc (*Falc Instruments, Treviglio (BG), Włochy*).

Krew wirowano, a osocze zamrażano i przechowywano w temperaturze –70°C do czasu wykonania oznaczeń.

Oznaczenia czynności płytek krwi oraz stężenia TXB<sub>2</sub> w osoczu wykonywane były podwójnie, a w razie znacznej rozbieżności pomiędzy pomiarami (CV >20%) wykonywano

kolejne oznaczenie i odrzucano wynik, którego wartość znacząco różniła się od pozostałych.

U wszystkich badanych pacjentów i dawców wykonano podstawowe badania morfologiczne i biochemiczne krwi.

### **Kryteria klasyfikacji LAR**

Za próg detekcji LAR przyjęto: czas okluzji (PFA-100™) CTCEPI <160 s, wartość impedancji w pomiarze agregacji indukowanej 1 µg/ml WBEA<sub>kol</sub> >11 Ω, brak całkowitego (>0 Ω) zahamowania agregacji impedancyjnej z 0,5 milimol/l kwasem arachidonowym (WBEA<sub>AA</sub>), stężenie TXB<sub>2</sub> w układzie dynamicznej generacji (dTXB<sub>2</sub>) >22 pg/ml.

Zależnie od spełnienia 4 kryteriów LAR, płytki krwi pacjentów zaszeregowano do pięciu grup: odporne (A) – 4 cechy LAR, B – słabo zahamowane (3 z czterech cech oporności), C – umiarkowanie zahamowane (2 cechy), D – silnie zahamowane (1 cecha), E – całkowicie zahamowane (brak cech LAR).

Do oceny częstości występowania LAR zastosowano 3 zestawy badań:

- wieloparametrową procedurę – wszystkie z opisanych wyżej metod wykrywania LAR,
- uproszczoną, wieloparametrową procedurę – tylko metoda agregacji z AA jako agonistą oraz metoda dTXB<sub>2</sub>,
- tylko metodę dTXB<sub>2</sub>.

### **Metody statystyczne**

Dane przedstawiono jako średnie ±SD lub jako mediany i zakresy kwantylowe (Me, IQR). Porównując dane charakteryzujące się rozkładem nieodbiegającym od rozkładu normalnego (weryfikacja rozkładu za pomocą testu Shapiro-Wilka), zastosowano test t-Studenta (dla danych sparowanych oraz niesparowanych). Dane charakteryzujące się rozkładem odbiegającym od normalnego analizowano przy użyciu testu U Manna-Whitneya.

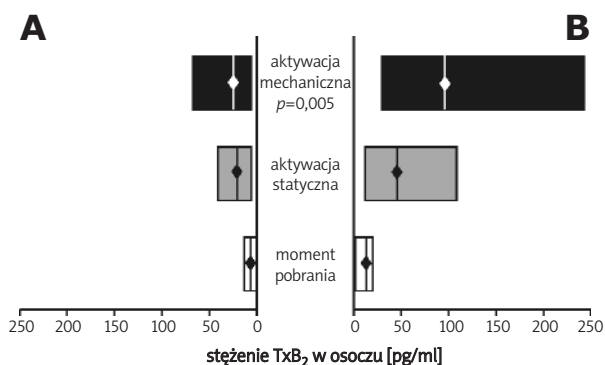
Do analizy danych nieparametrycznych, w tym do obliczania wartości ilorazu szans (OR), współczynnika ryzyka względnego (RR), zastosowano (zależnie od liczebności i zależności danych) metody oparte na statystyce χ<sup>2</sup> test proporcji, test dokładny Fischera oraz dla danych zależnych test McNemary.

### **Wyniki**

W pracy badano związek występowania LAR z częstością występowania PNMS. U pacjentów, u których w 10. dniu po zabiegu CABG stwierdzono cechy braku zahamowania czynności płytek krwi mimo stałego przyjmowania ASA, stwierdzono częstsze występowanie niedokrwienia mięśnia sercowego.

U 12 pacjentów rozpoznano PNMS, w tym u 3 zawał mięśnia sercowego.

W kategorii A LAR znalazło się 5 pacjentów, z czego 3 miało PNMS (60%), w kategorii B – 5 pacjentów, w tym 2 z PNMS (40%), C – 15/2 (13%), D – 17/5 (29%), E – 4/0. Chorzy, u których rozpoznano pooperacyjny zawał mięśnia sercowego, byli sklasyfikowani w grupach A, B i C – po jednym chorym.



**Ryc. 1.** Porównanie stężeń TXB<sub>2</sub> w grupie pacjentów bez powikłań niedokrwiennych – A, z wynikami uzyskanymi w grupie pacjentów, u których stwierdzono PNMS – B. Do porównania wykorzystano 3 wersje oznaczania stężeń TXB<sub>2</sub> w osoczu (OTXB<sub>2</sub>, sTXB<sub>2</sub> i dTXB<sub>2</sub>). Dane przedstawiono jako mediany (—•—) i zakresy kwartylowe (prostokąty) (dolny kwartył i górny kwartył). Istotność różnic została oceniona testem U Manna-Whitneya

Po analizie zahamowania reaktywności z zastosowaniem wszystkich wykorzystanych metod wykrywania LAR w grupie pacjentów z PNMS i bez powikłań wykazano, że jedynie oznaczenie tromboksanu istotnie różnicuje porównywane grupy.

Na ryc. 1. uwidoczniono, że dla wszystkich wersji oznaczania tromboksanu B<sub>2</sub> wyższe stężenia rejestrujemy w grupie pacjentów, u których w ciągu 10 dni od zabiegu wystąpiło pooperacyjne niedokrwienie mięśnia sercowego.

Mimo małej liczebności grupy (46 pacjentów) i jedynie 12 przypadków PNMS, wykonano retrospektywną analizę ryzyka wystąpienia incydentów niedokrwiennych u pacjentów z LAR klasyfikowanych na 3 sposoby stosowane w prezentowanej pracy. Zestawienie to miało ostatecznie rozstrzygnąć o zasadności stosowania wieloparametrowej procedury wykrywania LAR w kontekście zagrożenia wystąpieniem pooperacyjnego niedokrwienia mięśnia sercowego (tab. II).

Z prezentowanego zestawienia wynika, że z najwyższym prawdopodobieństwem, wystąpienie PNMS można oszacować dzięki zastosowaniu metody dynamicznej generacji TXB<sub>2</sub> w osoczu. Na granicy istotności statystycznej pozostaje zastosowanie do tego celu skróconej wersji procedury wykrywania LAR.

**Tab. II.** Wartość ilorazu szans, wskazująca, ile razy prawdopodobieństwo wystąpienia PNMS jest większe w grupie pacjentów, których płytki charakteryzują się laboratoryjną opornością na przeciwpłytkowe działanie ASA (LAR)

Procedura wykrywania LAR	Iloraz szans (OR)	Przedział ufności (CI 95%)	Istotność statystyczna
PFA/WBEA/dTXB <sub>2</sub>	2,0	0,56–7,16	ns
WBEA/dTXB <sub>2</sub>	3,86	0,96–15,5	ns
dTXB <sub>2</sub>	12,4	2,06–74,5	0,018

PFA/WBEA/dTXB<sub>2</sub> – wieloparametrowa procedura wykrywania LAR, WBEA/dTXB<sub>2</sub> – skrócona wersja procedury (bez PFA-100™), dTXB<sub>2</sub> – dynamiczna generacja (na mieszkadle kotowym) TXB<sub>2</sub>, ns – brak istotności statystycznej. Wyniki prezentowane są jako iloraz szans OR oraz przedziały ufności (CI 95%). Istotność statystyczną ilorazu szans obliczono testem  $\chi^2$

## Dyskusja

W pracy stwierdzono jednoczesne występowanie u pacjentów po operacji CABG podwyższonego stężenia TXB<sub>2</sub> (w teście dynamicznej generacji) i PNMS. Badanie jednoczesnego występowania obu zjawisk ma w światowym piśmiennictwie szerszy wymiar. W prezentowanej pracy incydenty naczyniowe zostały ograniczone jedynie do niedokrwienia mięśnia sercowego, podczas gdy większość publikacji wiąże LAR z MACE (*Major Adverse Cardiac Events*).

W jednej z pierwszych prac opisujących związek LAR z występowaniem incydentów naczyniowych ryzyko względne wystąpienia powikłań naczyniowych grupie z LAR oszacowano na 9,1 [23]. W następnych badaniach iloraz szans wystąpienia incydentów niedokrwiennych u pacjentów z opornością na ASA, ocenianą za pomocą badań agregometrycznych, oszacowano na 4,1 [24]. Wykazano również, że u osób z podwyższonym stężeniem metabolitów kwasu arachidonowego w moczu iloraz szans wystąpienia zawału serca wyniósł 2,0, a ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego wyniosło 3,5 w porównaniu z osobami, u których to stężenie metabolitów było mniejsze [9].

Wyniki prezentowanej pracy sugerują istnienie związku LAR określanej testem dTXB<sub>2</sub> z występowaniem PNMS. Wartość ilorazu szans, wskazująca, ile razy prawdopodobieństwo wystąpienia PNMS jest większe w grupie pacjentów, których płytki charakteryzują się LAR, wyniosła w badanej grupie aż 12,4. Biorąc pod uwagę bardzo szeroki zakres ufności, wiarygodność tego wyniku jest, niestety, ograniczona.

Zastosowanie różnych wersji wieloparametrowej procedury wykrywania LAR nie pozwoliło na wykrycie istotnej zgodności z PNMS. Podział na kategorie oporności umożliwił zobrazowanie jednoczesnego występowania LAR i incydentów PNMS, lecz ze względu na małą liczebność grupy nie uzyskaliśmy statystycznego potwierdzenia zaobserwowanych różnic między poszczególnymi kategoriami. To, że w kategorii opornych płytek znalazło się aż 60% przypadków PNMS, pozwala jednakże domniemywać, że istotna zgodność między występowaniem powikłań niedokrwiennych a stężeniem TXB<sub>2</sub> nie jest dziełem przypadku.

Na obecnym etapie badań nie możemy odpowiedzieć na pytanie, jaka jest natura tego związku, co jest przyczyną, a co skutkiem. Jedynie badania wielośrodkowe mogą odpowiedzieć na pytanie czy zmiany arteriotrombotyczne



wywołują LAR, czy to oporność na ASA jest czynnikiem ryzyka, np. choroby niedokrwiennej serca.

Jak do tej pory, jedynie pojedyncze prace wskazują na możliwy związek LAR z występowaniem późnej [16] lub wczesnej [17] niedrożności wszczepianych pomostów wieńcowych. Wyniki naszej pracy potwierdzają wpływ LAR na występowanie incydentów wieńcowych. Istotne będzie zbadanie stanu klinicznego tej grupy pacjentów kilka miesięcy po operacji.

Informacje dostępne w piśmiennictwie oraz wyniki prezentowanej pracy potwierdzają konieczność uwzględnienia LAR jako potencjalnego czynnika ryzyka wystąpienia powikłań naczyniowo-sercowych.

## Wnioski

1. Pooperacyjne niedokrwienie mięśnia sercowego częściowo występuje u pacjentów, których płytki wykazywały LAR. Na obecnym etapie badań można jedynie stwierdzić jednoczesne występowanie obu zjawisk u pacjentów po chirurgicznym leczeniu choroby niedokrwiennej serca.
2. Największą różnicę między pacjentami z PNMS i bez tego powikłania zaobserwowano w teście dTxB<sub>2</sub>.

*Praca finansowana z tematów: KBN 2 P05C 036 27, UM Łódź pr. wt. 502-16-240.*

*Praca wyróżniona przez Komitet Naukowy III Kongresu Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów, Wrocław, 18–20.05.2006.*

## Piśmiennictwo

1. Schror K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 349-356.
2. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D, Hirsh J, Husted S, Kvasnicka J, Montalescot G, Garcia Rodriguez LA, Verheugt F, Vermeylen J, Wallentin L, Priori SG, Alonso Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernandez BE, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Morais J, Deckers J, Ferreira R, Mazzotta G, Steg PG, Teixeira F, Wilcox R. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166-181.
3. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, Guyatt GH. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 513S-548S.
4. Stein PD, Schunemann HJ, Dalen JE, Gutterman D. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 600S-608S.
5. Grottemeyer KH. Effects of acetylsalicylic acid in stroke patients. Evidence of non-responders in a subpopulation of treated patients. *Thromb Res* 1991; 63: 587-593.
6. Helgason CM, Tortorice KL, Winkler SR, Penney DW, Schuler JJ, McClelland TJ, Bracey LD. Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke* 1993; 24: 345-350.
7. Martin CP, Talbert RL. Aspirin resistance: an evaluation of current evidence and measurement methods. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 942-953.
8. Steinhubl SR, Charnigo R, Moliterno DJ. Resistance to antiplatelet resistance is it justified? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1757-1758.
9. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-1655.
10. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-235.
11. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1122-1126.
12. Buchanan MR, Schwartz L, Bourassa M, Brister SJ, Peniston CM. Results of the BRAT study-a pilot study investigating the possible significance of ASA nonresponsiveness on the benefits and risks of ASA on thrombosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Can J Cardiol* 2000; 16: 1385-1390.
13. Zimmermann N, Kienzle P, Weber AA, Winter J, Gams E, Schror K, Hohlfeld T. Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 982-984.
14. Zimmermann N, Kurt M, Wenk A, Winter J, Gams E, Hohlfeld T. Is cardiopulmonary bypass a reason for aspirin resistance after coronary artery bypass grafting? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 606-610.
15. Golanski J, Golanski R, Iwaszkiewicz A, Chlopicki S, Gresner P, Watala C. Resistance to aspirin in patients after coronary artery bypass grafting is transient. Impact on the monitoring of aspirin antiplatelet therapy. *Therap Drug Monit* 2005; 27: 484-490.
16. Yilmaz MB, Balbay Y, Caldir V, Ayaz S, Guray Y, Guray U, Korkmaz S. Late saphenous vein graft occlusion in patients with coronary bypass: possible role of aspirin resistance. *Thromb Res* 2005; 115: 25-29.
17. Poston RS, Gu J, Brown JM, Gammie JS, White C, Nie L, Pierson RN, III, Griffith BP. 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: 122-130.
18. Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Solymoss BC, Pelletier LC. Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 435-440.
19. Wnuk-Wojnar AM, Bartnik M. Opieka kardiologiczna nad chorymi po pomostowaniu naczyń wieńcowych. W: Zembala M, red. *Chirurgia naczyń wieńcowych*. PZWL, Warszawa 2002: 372-373.
20. Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, Garcia C, Davidson RM, Ostgaard RA. Description of an in vitro platelet function analyzer-PFA-100. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21 (Suppl 2): 106-112.
21. Cardinal DC, Flower RJ. The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. *J Pharmacol Methods* 1980; 3: 135-158.
22. Catella F, Healy D, Lawson JA, FitzGerald GA. 11-Dehydrothromboxane B2: a quantitative index of thromboxane A2 formation in the human circulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5861-5865.
23. Grottemeyer 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.
24. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961-965.