

## 2. Η Επίπτωση της Αντίστασης στην Ασπιρίνη στην Μακροχρόνια Καρδιαγγειακή Θνητότητα στους Ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο χωρίς Ανάσπαση του τμήματος ST.

Νικόλαος Πατσουράκος, Ευαγγελία Στρομπούλη, Αναστάσιος Θεοδόσης Γεωργιάς, Σταμάτης Μακρυγιάννης, Κοσμάς Χριστοδουλόπουλος, Βασίλειος Τσουκανάς, Άννα Περγίου, Βασίλης Τσιριμπής, Σπύρος Αργυράκης, Μιχαήλ Ζαΐρης, Στέφανος Φούσας  
Καρδιολογικό Τμήμα, Αιματολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η αντίσταση στην ασπιρίνη έχει συσχετιστεί με τη δυσμενή μακροχρόνια πρόγνωση των ασθενών με αθηρωματική στεφανιαία νόσο. Ωστόσο απαιτούνται επιπλέον μελέτες για την επιβεβαίωση αυτής της σχέσης.

**Σκοπός της μελέτης:** Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης της αντίστασης στην ασπιρίνη, στην μακροχρόνια πρόγνωση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST. Η μέθοδος ανάλυσης των δειγμάτων που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο αναλυτής αιμοπεταλιακής αντιδραστικότητας PFA – 100.

**Μέθοδος:** Συνολικά μελετήθηκαν 496 διαδοχικοί ασθενείς. Ως καταληκτικό σημείο ορίστηκε ο καρδιαγγειακός θάνατος εντός ενός έτους. Οι ασθενείς χωρίστηκαν, ανάλογα με τις τιμές εισόδου του PFA-100 ( collagen epinephrine closure time CEPI-CT), σε δύο ομάδες, σε αυτούς με ευαισθησία ( τιμές PFA-100 CEPI-CT > 193) και σε αυτούς με αντίσταση ( τιμές PFA-100 CEPI-CT ≤ 193 ) στη χορήγηση ασπιρίνης.

**Αποτελέσματα:** Οι ασθενείς με αντίσταση στην ασπιρίνη ήταν νεότεροι ( $p=0.04$ ) και σπανιότερα υπέρτασικοί ( $p=0.05$ ) ή διαβητικοί ( $p=0.04$ ), από ότι οι ευαίσθητοι στην ασπιρίνη. Στο 1 έτος, η συχνότητα του καρδιαγγειακού θανάτου, στο σύνολο των ασθενών, ήταν 12.9% (64/496), με τους ασθενείς με αντίσταση στην ασπιρίνη να βρίσκονται σε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο (23.1% έναντι 9.6%, hazard ratio [HR]=2.6, confidence interval [CI]=1.6-4.3,  $p<0.001$  ), από ότι οι αντίστοιχοι με ευαισθησία στην ασπιρίνη. Κατά την πολυπαραγοντική κατά Cox ανάλυση φάνηκε ότι, η αντίσταση στην ασπιρίνη ( PFA-100 CEPI-CT ≤ 193sec ), ήταν μεταξύ των πιο ισχυρών προγνωστικών δεικτών για την εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου εντός 1 έτους (HR=2.8, 95% CI=1.7-4.6,  $p<0.001$ ).

**Συμπέρασμα:** Σύμφωνα με τις παρούσες παρατηρήσεις, η αντίσταση στην ασπιρίνη, εκτιμώμενη με τον PFA-100, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη, στην μακροχρόνια καρδιαγγειακή θνητότητα των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST.

**Λέξεις- κλειδιά:** αντίσταση στην ασπιρίνη, οξεία στεφανιαία σύνδρομα, πρόγνωση, αναλυτής αιμοπεταλιακής αντιδραστικότητας PF-100..

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δραστηριότητα των αιμοπεταλίων κατέχει κεντρικό ρόλο στην πρόκληση και στην εξέλιξη των θανατηφόρων και μη, θρομβωτικών επιπλοκών, στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST (NSTEMI-ACS). Η θεραπεία με ασπιρίνη μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο αυτών των επιπλοκών, αποτελώντας την θεμελιώδη γραμμή αντιμετώπισης αυτών των ασθενών. Ωστόσο, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με σταθερή ή ασταθή στεφανιαία νόσο, που κυμαίνεται από 5

έως 45%, εκδηλώνουν μια ελλιπή ανταπόκριση στη θεραπεία με ασπιρίνη. Αυτό το φαινόμενο δείχνει να συνδέεται με τη δυσμενή πρόγνωση αυτών των ασθενών, ωστόσο απαιτούνται επιπλέον μελέτες.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η προοπτική μελέτη της επίδρασης της αντίστασης στην ασπιρίνη, στην εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου εντός ενός έτους, στους ασθενείς με NSTEMI-ACS.

**Ασθενείς και Μέθοδοι:**

Μελετήθηκαν οι ασθενείς που εισήχθησαν στην

κλινική μας διαδοχικά, από τον Απρίλιο του 2003 έως τον Αύγουστο του 2004.

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στο δείγμα της μελέτης έπρεπε να έχουν στηθάγχη, όπως άλγος ηρεμίας το τελευταίο 24ώρο, διάρκειας >5 λεπτών, με κατάσπαση του τμήματος ST στο καρδιογράφημα εισαγωγής  $\geq 0.1$  mm σε τουλάχιστον δύο συνεχόμενες προκάρδιες απαγωγές, ή αυξημένα επίπεδα καρδιακής τροπονίνης I κατά την εισαγωγή.

Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν η 1)στηθάγχη δευτερογενούς αιτιολογίας 2) θεραπεία τον τελευταίο 1 μήνα με αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa 3) θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή αντιπηκτικά, τις τελευταίες 2 εβδομάδες 4) αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος των 100.000/ml ή αιματοκρίτη μικρότερο του 30% 5) η ενεργός λοίμωξη, η χρόνια φλεγμονώδης νόσος και η ύπαρξη κακοήθειας, καθώς και 6) η σημαντική ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν κατά την εισαγωγή τους ασπιρίνη σε δόση 325mg, η οποία συνεχίστηκε σε καθημερινή βάση. Παράλληλα σε όλους τους ασθενείς, κατά την είσοδο τους, χορηγήθηκαν 5000 μονάδες ηπαρίνης bolus, και κατόπιν ηπαρίνη σε ενδοφλέβια έγχυση ανάλογα με τα επίπεδα του APTT. Η θεραπεία με ηπαρίνη συνεχίστηκε στις μη επιπλεγμένες περιπτώσεις, για 24 ώρες, ακολουθούμενη από υποδόρια χορήγηση ενοξαπαρίνης, ενώ ταυτόχρονα όλοι οι ασθενείς, μετά την ανάλυση αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων platelet function analysis, έλαβαν και κλοπιδογρέλη. Η περαιτέρω φαρμακευτική αντιμετώπιση, η οποία περιελάμβανε β-αναστολείς, νιτρώδη, ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa και στατίνες, αφέθηκε στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος.

Η παρούσα μελέτη συμμορφώνεται με την διακήρυξη του Ελσίνκι, έχει εγκριθεί από την επιτροπή ηθικής (δεοντολογίας) του νοσοκομείου, ενώ έχει ληφθεί γραπτή συναίνεση από το σύνολο των συμμετεχόντων ασθενών.

#### **Αιμοπεταλιακή δραστικότητα και βιοχημικές δοκιμασίες**

Για τον προσδιορισμό της μεταβλητότητας της αιμοπεταλιακής δραστικότητας, ελήφθησαν δείγματα αίματος είτε κατά την είσοδο των ασθενών, πριν την έναρξη της φαρμακευτικής

θεραπείας, σε αυτούς που ήδη ελάμβαναν ασπιρίνη τις τελευταίες 7 ημέρες, είτε μετά από 6 ώρες από την χορήγηση ασπιρίνης, σε αυτούς που δεν ελάμβαναν πρότερη αγωγή με ασπιρίνη. Η μέθοδος ανάλυσης των δειγμάτων που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο αναλυτής PFA-100. Μετά την απόρριψη των πρώτων ml, τα δείγματα αναλύθηκαν μέσα σε χρονικό διάστημα όχι μεγαλύτερο της μιας ώρας από τη συλλογή.

Όταν το αίμα έρθει σε επαφή με τη μεμβράνη του αναλυτή, τα αιμοπετάλια συγκολλούνται και δημιουργούν μια πλάκα η οποία αποφράσσει την οπή του συστήματος ελέγχου, οδηγώντας σε συνεχή επιβράδυνση της αιματικής ροής. Ο χρόνος που απαιτείται για την απόφραξη του ανοίγματος καταγράφεται αυτόματα ως χρόνος ολοκλήρωσης απόφραξης (CT). Οι μετρήσεις σταματούν μετά την πάροδο 300 δευτερολέπτων. Η ασπιρίνη παρατείνει τον CEPI-CT χωρίς να επηρεάζει τον CAPD-CT, οπότε στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τα φυσίγγια του CEPI. Όλα τα δείγματα αναλύθηκαν εις διπλούν και για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή. Οι τιμές του CEPI-CT δεν αποκωδικοποιήθηκαν πριν το τέλος της μελέτης.

Σε όλους τους ασθενείς κατά την είσοδο τους ελήφθησαν δείγματα για τροπονίνη I (cTNI) και για υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP). Τα επίπεδα της cTNI στο πλάσμα μετρήθηκαν με τον αναλυτή AxSYM cTnI, Abbot Diagnostics ενώ τα επίπεδα της hs-CRP μετρήθηκαν με υψηλής ευαισθησίας νεφελομετρική μέθοδο με κατώτατο όριο ανίχνευσης τα 0.1mg/l.

#### **Κλινική παρακολούθηση και καταληκτικά σημεία της μελέτης**

Τα στοιχεία από την νοσηλεία όσο και μετά την έξοδο των ασθενών, καταγράφηκαν σε προτυπωμένες φόρμες (έγγραφο CRF). Όλοι οι ασθενείς κατά την έξοδο τους έλαβαν οδηγίες για περιορισμό του καπνίσματος, μείωση του σωματικού τους βάρους, τακτική άσκηση, έλεγχο των λιπιδίων τους καθώς και συμμόρφωσης με την συνταγογραφούμενη αγωγή. Η παρακολούθηση των ασθενών προγραμματίστηκε σε προκαθορισμένα διαστήματα και συγκεκριμένα στον ένα μήνα, στο τρίμηνο, το εξάμηνο και στους δώδεκα μήνες, είτε στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου είτε με τηλεφωνική επικοινωνία. Ως καταληκτικό σημείο ορίστηκε ο καρδιαγγειακός θάνατος εντός του πρώτου έτους. Ως καρδιαγγειακός θάνατος ορίστηκε ο αιφνίδιος ανεξήγητος θάνατος, το

θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο θάνατος κατά τη διάρκεια επανεισαγωγής λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή μυοκαρδιακής ισχαιμίας, και θάνατος που σχετιζόταν με εγκεφαλικό επεισόδιο ή θανατηφόρα επιπλοκή (πχ γάγγραινα) περιφερικής αρτηριοπάθειας. Η διάγνωση του καρδιαγγειακού θανάτου επιβεβαιώθηκε είτε από τα πιστοποιητικά θανάτου είτε από τα αρχεία του νοσοκομείου ή τους θεράποντες των ασθενών.

#### **Αποτελέσματα και βασικά χαρακτηριστικά**

Κατά την διάρκεια της μελέτης συμπεριλήφθηκαν 496 ασθενείς. Σύμφωνα με τις τιμές του PF-100 CEPI-CT, οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε ευαίσθητους στην ασπιρίνη (375/496 ; 75,6%) και σε ασθενείς με αντίσταση στην ασπιρίνη (121/496; 24,4%). Αυτοί που ήταν ευαίσθητοι στην ασπιρίνη είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές PF-100 CEPI-CT από αυτούς που δεν ήταν (μέση τιμή 298 για τους πρώτους και 142 για του δεύτερους). Οι ασθενείς με αντίσταση στην ασπιρίνη ήταν νεώτεροι ( $p=0,04$ ) και σπανιότερα υπερτασικοί ( $p=0,05$ ) ή διαβητικοί ( $p=0,04$ ). Τα άλλα βασικά χαρακτηριστικά μεταξύ των οποίων το φύλο, προηγούμενη στεφανιαία νόσος, προηγούμενη χρήση ασπιρίνης, κατάσπαση του τμήματος ST στο ΗΚΓ εισόδου και επίπεδα CRP ισομοιράστηκαν μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης.

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις τιμές του PF-100 CEPI-CT μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς προηγούμενη χρήση ασπιρίνης (μέση τιμή 285 για τους πρώτους έναντι 275 για τους δεύτερους  $p=0,51$ ). Επιπρόσθετα δεν υπήρξε διαφορά στις τιμές του PF-100 CEPI-CT μεταξύ των ασθενών που έλαβαν 100mg, 160mg και 325mg ασπιρίνης αντίστοιχα ( $p=0,47$ ).

#### **Καταληκτικό σημείο της μελέτης**

Κανείς ασθενής δεν χάθηκε κατά την διάρκεια της μελέτης ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ως αναφορά στις μεθόδους επαναιμάτωσης και φαρμακευτικής αντιμετώπισης μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Κατά την διάρκεια του πρώτου έτους 64 ασθενείς (64/496, 12,9% ) απεβίωσαν εξαιτίας καρδιαγγειακών αιτίων. Συγκεκριμένα 19 ασθενείς απεβίωσαν κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους (19/496, 3,8%), 38 ασθενείς απεβίωσαν ξαφνικά η μετά από επανεισαγωγή λόγω νέου οξέως στεφανιαίου συμβάματος (38/496 7,7%). Πέντε θάνατοι (5/496, 1%) αποδόθηκαν σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, 2 θάνατοι (2/496, 0,4%) σε αγγειακό εγκεφαλικό

επεισόδιο ενώ κανείς σε θανατηφόρο επιπλοκή περιφερικής αγγειακής νόσου. Οι ασθενείς με αντίσταση στην ασπιρίνη είχαν σημαντικό υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου ( $p<0,001$ ) από τους ασθενείς με ευαισθησία στην ασπιρίνη. Η αντίσταση στην ασπιρίνη ήταν μεταξύ των πιο σοβαρών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο εντός του πρώτου έτους, όπως αποδείχτηκε τόσο από την πολυπαραγοντική όσο και από την μονοπαραγοντική κατά Cox ανάλυση.

#### **ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Η παρούσα μελέτη, σε ένα σχετικά μεγάλο αριθμό ασθενών με NSTEMI-ACS, έδειξε ότι η αντίσταση στην ασπιρίνη παρουσιάζει ένα αυξημένο κίνδυνο επίπτωσης καρδιαγγειακού θανάτου, κάτι το οποίο επιβεβαιώνεται τόσο από την πολυπαραγοντική όσο και από την μονοπαραγοντική κατά Cox ανάλυση.

Ο όρος αντίσταση στην ασπιρίνη, περιγράφει την ανικανότητα του φαρμάκου να επιτύχει μία προκαθορισμένη επίδραση στις *in vivo* και *in vitro* μετρήσεις της αιμοπεταλιακής αντιδραστικότητας ή να προστατέψει τους ασθενείς από θρομβωτικές επιπλοκές[10]. Προηγούμενες μελέτες, χρησιμοποιώντας διάφορους τρόπους για την εκτίμηση της αντίστασης στην ασπιρίνη, εκτίμησαν την πιθανή σχέση του φαινομένου αυτού σε ασθενείς με αθηρωθρομβωτικές επιπλοκές.1-9 Grottemeyer και συν απέδειξε, σε 180 ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πως τα μακροχρόνια θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια ήταν σημαντικά συχνότερα στους ασθενείς που παρουσίαζαν αντίσταση στην ασπιρίνη [1]. Ο Eikelboom και οι συνεργάτες σε μια υπομελέτη της μελέτης HOPE ανέφεραν πως η αντίσταση στην ασπιρίνη υπολογιζόμενη από τα επίπεδα της 11-διυδρο θρομβοξάνη B2 ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας ενός μελλοντικού καρδιαγγειακού συμβάματος [2]. Ο Gum και οι συνεργάτες σε μια μελέτη με 326 ασυμπτωματικούς καρδιαγγειακούς ασθενείς ανέδειξε επίσης ότι η αντίσταση στην ασπιρίνη είχε μία σημαντική όσο και ανεξάρτητη σχέση με τα μείζονα αθηρωθρομβωτικά επεισόδια[3]. Επιπλέον ο Gianetti πρόσφατα απέδειξε, σε 175 ασθενείς με σταθερή και ασταθή στηθάγχη που υπεβλήθησαν σε επιτυχή αγγειοπλαστική, την ανεξάρτητη θετική σχέση της αντίστασης στην ασπιρίνη, υπολογιζόμενη από το PFA-100 στην υποτροπή των συμπτωμάτων εντός 6 μηνών [6]. Μια άλλη

πρόσφατη μελέτη από τον Fuchs σε 208 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, επίσης ανέδειξε την θετική σχέση της αντίστασης στην ασπιρίνη, εκτιμώμενη με τον αναλυτή PFA-100, με τα μείζονα μακροχρόνια αθηρω- θρομβωτικά συμβάματα. Παρόλο που όλες οι προαναφερόμενες αναφορές συμβαδίζουν με την παρούσα μελέτη, μόνο περιορισμένα στοιχεία υπάρχουν όσον αφορά στην σχέση της αντίστασης στην ασπιρίνη και της μακροχρόνιας καρδιαγγειακής θνητότητας στους ασθενείς με NSTEMI-ACS. Ειδικότερα η παρούσα μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη, έδειξε ότι στον εξεταζόμενο πληθυσμό με NSTEMI-ACS, η αντίσταση στην ασπιρίνη, υπολογιζόμενη με το PFA-100, έχει δυσμενή επίδραση επί του καρδιαγγειακού θανάτου εντός ενός έτους.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, η αντίσταση στην ασπιρίνη, υπολογιζόμενη με το PFA-100, αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη της μακροχρόνιας καρδιαγγειακής θνητότητας των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάρση του τμήματος ST. Ωστόσο, για την επιβεβαίωση των παρόντων συμπερασμάτων απαιτούνται επιπλέον μελέτες και έρευνες για πιο αποτελεσματικές αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες στους ασθενείς με αντίσταση στην ασπιρίνη.

## SUMMARY

**BACKGROUND:** Aspirin resistance has been associated with an adverse long-term outcome in patients with atherosclerotic coronary artery disease, but more studies are needed. **HYPOTHESIS:** The aim of this study was to investigate the impact of aspirin resistance, assessed by the Platelet Function Analyzer-100 (PFA-100) (Dade Behring Inc., Deerfield, Ill., USA) on the long-term prognosis in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS). **METHODS:** A total of 496 consecutive patients were studied. The 1-y incidence of cardiovascular death was the prespecified study endpoint. The patients were divided, according to the values of PFA-100 collagen epinephrine closure time (CEPI-CT) upon presentation, into aspirin sensitives (those with a PFA-100 CEPI-CT>193 sec) and aspirin resistants (those with a PFA-100 CEPI-CT<or=193 sec). **RESULTS:** Aspirin resistants were younger (p-value = 0.04), and less frequently hypertensives (p-value=0.05) or diabetics (p-value=0.04) than aspirin sensitives. By 1 y, the incidence of cardiovascular deaths in the entire cohort was 12.9% (64/496), and aspirin resistants were at significantly higher risk of cardiovascular death (23.1% versus 9.6%; hazard ratio [HR]=2.6; 95% confidence interval [CI]=1.6-4.3; p-value<0.001), than aspirin sensitives. By multivariate Cox regression analysis, aspirin resistance (a PFA-100 CEPI-CT<or=193 sec) was among the most potent predictors of the 1-y incidence of cardiovascular death (HR=2.8; 95% CI=1.7-4.6; p-value<0.001). **CONCLUSION:** According to the present data, aspirin resistance, assessed by the PFA-100, is an independent predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with NSTEMI-ACS. Copyright (c) 2009 Wiley Periodicals, Inc.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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.
2. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650-1655.
3. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961-965.
4. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:27-33.
5. Chen WH, Lee PY, Ng W, et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1122-1126.
6. Gianetti J, Parri MS, Sbrana S, et al. Platelet activation predicts recurrent ischemic events after percutaneous coronary angioplasty: a 6 months prospective study. *Thromb Res* 2006;118:487-493.
7. Fuchs I, Frossard M, Spiel A, et al. Platelet function in patients with acute coronary syndrome (ACS) predicts recurrent ACS. *J Thromb Haemost* 2006 Sep 26;
8. Borna C, Lazarowski E, van Heusden C, et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Thromb J* 2005;3:10.
9. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230-235.
10. Haubelt H, Anders C, Vogt A, et al. Variables influencing Platelet Function Analyzer-100 closure times in healthy individuals. *Br J Haematol* 2005;130:759-767.