

Endoskopické změny sliznice žaludku a dvanáctníku při léčbě minidávkou acetylsalicylové kyseliny a jejich prevence – editorial

J. Ehrmann¹, V. Procházka¹, M. Konečný², M. Špaček², K. Urbánek³

¹ II. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta doc. MUDr. Vlastimil Procházka, Ph.D.

² Interní oddělení nemocnice Prostějov, přednosta prim. MUDr. Bohuslav Černošek

³ Ústav farmakologie Lékařské fakulty UP Olomouc, přednosta prof. MUDr. Pavel Anzenbacher, DrSc.

Novotný I et al. Endoskopické změny sliznice žaludku a dvanáctníku při léčbě minidávkou acetylsalicylové kyseliny a jejich prevence. Vnitř Lék 2007; 53(10): 1053–1056.

Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou látky s účinkem analgetickým, protizánětlivým, antipyretickým a antiagregačním. Jejich prototypem je kyselina salicylová, jejíž acetylovanou formu připravil v roce 1853 Gerhardt a čistou formu Hoffmann, který uvedl látku na trh v roce 1899 jako Aspirin. Ostatní nesteroidní antirevmatika byla vyvíjena a uvedena na trh mnohem později. Byla a jsou vyvíjena zejména pro nepříznivé účinky, vyskytující se již v běžných léčebných dávkách. To platí i o aspirinu, jehož renesance však začala v 2. polovině 20. století (roku 1972) poznáním mechanismu jeho antiagregačního účinku. V České republice bylo v roce 1997 podáváno 30 DDD/1 000/d (definovaných denních dávek na 1 000 obyvatel a den) aspirinu v minidávce, tedy z antiagregační indikace (v případě aspirinu ve vysokých dávkách to bylo 10 DDD/1 000/d a u všech ostatních NSA 42). V roce 2005 to bylo již 56, resp. 2,6, resp. 66,5 DDD/1 000/d. Finanční náklady na léčbu aspirinem (ASA) v antiagregační indikaci v roce 1997 činily 66 378 595 Kč/rok. V roce 2005 již byly 2krát vyšší, tj. 137 075 225 Kč.

Antiagregační účinek ASA spočívá v zablokování cyklooxygenázy-1 (COX-1) ireverzibilní acetylací. Důsledkem je potlačení vzniku cyklických endoperoxidů, především tromboxanu A₂ (TXA₂) a prostacyklinu (PGI₂). Obě látky se podílejí, kromě vlivu na stažlivosť cév, také na agregabilitě krevních destiček. Zatím co TXA₂ má proagregační účinek, prostacyklin působí opačně. To vysvětluje skutečnost, že nižší dávky ASA (menší než 300 mg) snižují agregabilitu destiček, zatímco vyšší dávky ji ovlivňují jen málo nebo vůbec. TXA₂ vzniká v krevních destičkách, které nejsou schopny, aby bezjaderné elementy, resyntetizovat COX-1 po acetylaci, takže zablokování jejich funkce trvá po celou dobu přežívání (7–10 dní). Prostacyklin je naopak produkován v cévních endoteliích a může být resyntetizován. Vtip malých dávek ASA tedy tkví v rozdílu syčení místa vzniku těchto protichůdných působků. Acetylsalicylová kyselina je degradována v játrech, většinou již při prvním průtoku. Přesto však již i její nízká a relativně krátce přetrvávající hladina v krvi je dostačující k nasycení celé populace destiček a ztrátě jejich agre-

gability. Účinek ASA na trombocyty je rychlý, po perorálním podání již do 15 až 30 min. Naopak k adekvátnímu nasycení cévních endotelií při malých dávkách ASA nedojde a produkce prostacyklinu, který má antiagregační účinek, se nemění [1,19,25].

Poznání antiagregačního účinku kyseliny acetylsalicylové způsobilo, že tento lék, původně užívaný pro analgetické, protizánětlivé a antipyretické účinky, se stal jedním ze základních pilířů v léčbě kardiovaskulárních chorob, především ischemické choroby srdeční. V zemích zejména západního světa umírá více než 40 % populace v důsledku kardiovaskulárních onemocnění. Již však studie z konce 80. a začátku 90. let minulého století ukázaly, že antiagregační účinek malých dávek (minidávek) ASA, tj. dávek od 75 do 300 mg, výrazně redukuje incidenci fatálních i nefatálních kardiovaskulárních chorob. Ale i v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění přinášejí minidávky ASA benefit a recentní studie dávají předpoklad příznivého účinku i v primární prevenci jiných než kardiovaskulárních chorob, například karcinomu tlustého střeva.

Zatím ale malou dávkou ASA obecně myslíme její perorální denní podávání v množství 75 až 325 mg (přesněji 81 až 325 mg/d; sympozium Advancing cardiovascular risk reduction with aspirin World Congress of Cardiology, 2006, Barcelona), a sice za účelem akutní léčby a primární a sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění.

V primární prevenci má smysl podání ASA tv těch případech, v nichž převažuje pozitivní účinek před komplikacemi. ASA tedy podáváme nemocným s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění ($\geq 5\%$) v následujících 10 letech. V sekundární prevenci, jak ukazují výsledky studií s jednodenní dávkou ASA, bylo prokázáno jednoznačné snížení mortality v důsledku reinfarktu o 23–26 % a snížení úmrtí na cévní mozkovou příhodu o 16 %.

U akutního koronárního syndromu má být úvodní dávka ASA podána co nejdříve, a to nejlépe intravenózně (Kardegic, Aspegic v dávce 500 mg) nebo rozkousaná tableta Anopyrinu 400 mg.

Optimální dávka ASA v dlouhodobé terapii je stále předmětem diskuse. I když k potlačení tvorby TXA_2 dojde již při 30 mg ASA, v dlouhodobé terapii je za účinnou dávku podle ACCP považováno 75–162,5 mg/den. Nicméně, nejběžněji se používá dávka 100 mg/den [23,24].

Při léčbě ASA vzniká rovněž problém rezistence. Je vrozená a předpokládá se, že může být i získaná. Nutné je na ni myslet při zvýšení výskytu ischemických příhod. Lze ji hodnotit i laboratorně. Některé zdroje uvádějí její výskyt 10 %, jiné dokonce 20 %. K potlačení rezistence někdy stačí zvýšení denní dávky ASA na 150–200 mg nebo nahradit jinými antiagregačními léky [5].

Přes nesporný fakt, že malé dávky ASA představují mimořádně hodnotnou, efektivní a cenově přístupnou prevenci a léčbu kardiovaskulárních onemocnění (např. se odhaduje, že minidávky ASA uchrání ročně 175 000 Ameri-

čanů před náhlým srdečním onemocněním), nelze opomenout jejich nežádoucí účinky, mezi které patří zejména gastropatie případně i kolopatie, krvácení do CNS, alergické reakce případně i jiné.

Již v roce 1875 byla publikována zpráva o „dyspeptic indigestion“ po salicylátu sodném a problém nabyl na významu, když se tato léková forma rozšířila o později vyvinutý aspirin. V současné době užívá na celém světě NSA denně asi 30 milionu osob a gastropatie v důsledku jejich podávání představují závažný zdravotnický problém. Ten je s větším, či menším úspěchem řešen respektováním zásad prevence a léčby GIT (gastrointestinální trakt) komplikací, vzniklých v souvislosti s podáváním NSA. Příslušné doporučující postupy jsou podloženy závěry EBM (Evidence Base Medicine) [17,22]. **Problémem však stále zůstávají komplikace GIT v důsledku léčby minidávkou acetylsalicylové kyseliny, tedy dávkou s účinkem antiagregačním** [6,12,21,26].

Aspirin může indukovat poškození GIT různými mechanismy. Může jít o lokální, topický nepříznivý účinek nebo systémovou inhibici COX-1 v gastroduodenální sliznici nebo krvácení v důsledku ASA navozené snížené agregability destiček. Pro lokální účinek svědčí například poznatek, že endoskopicky prokázané poškození žaludeční sliznice je menší při podávání „enteric-coated“ (enterosolventního) aspirinu ve srovnání s aspirinem klasických, při jinak stejné jejich hladině v séru, stejné intenzitě inhibice syntézy prostaglandinu v žaludeční sliznici a stejné supresi sérového TXA_2 [2].

Rodriguez et al [20] v roce 2001 publikovali analýzu epidemiologických studií vážných komplikací horního GIT (krvácení, perforace) u nemocných, kteří dostávali minidávku ASA z důvodu primární nebo sekundární prevence kardiovaskulárního onemocnění. Z MEDLINu získali z období 1990 až 2001 celkem 2 477 zpráv, když zadali heslo: NSAIDs – nepříznivý účinek –

peptický vřed – krvácení – perforace. Nakonec zůstalo jen 17 studií, které splňovaly přísná vstupní kritéria k zhodnocení asociace mezi aspirinem, podáváním v denní dávce 75 až 300 mg, a vážnými komplikacemi horního GIT. Soubory studií tvořilo 48 až 2 105 probandů, v kontrolních skupinách bylo od 77 do 20 000 osob. Trvání studií se pohybovalo od 1 roku do 7 let (v letech 1982–1998). Probíhaly na území Evropy, USA, Kanady, Austrálie a Nového Zélandu. Z hlavních závěrů této meta-analýzy vyplynulo, že relativní riziko (RR) vážných komplikací horního GIT po minidávce ASA je 2,2 (95%; CI: 2,1–2,4). Ve 3 největších a nejlépe dokumentovaných studiích této meta-analýzy však RR činilo dokonce 3,1 (95%; CI: 2,87–3,3). Zatím co RR vážných komplikací horního GIT při užití normálního aspirinu bylo 2,6 (95%; CI: 2,3–2,9), při pufrované úpravě ASA bylo 5,3 (95%; CI: 3,0–9,2) a při podávání enterosolventní formy ASA bylo 2,4 (95%; CI: 1,9–2,9). Ukázalo se také, že pokud vzniknou vážné komplikace horního GIT, pak obvykle v prvních týdnech užívání minidávky ASA.

Další obdobnou studii publikoval v roce 2006 Laine [10]. Provedl metaanalýzu 14 studií týkajících se komplikací horního GIT po minidávce ASA (75–325 mg/d). Relativní riziko vážných komplikací horního GIT (krvácení s nutností hospitalizace) bylo 2,07 (95%; CI: 1,61–2,66). Dále ze studie vyplynulo, že je třeba ročně podávat 833 (95%; CI: 526–1429) nemocným z kardiovaskulární indikace minidávku ASA, aby oproti podávání placeba vznikla jedna vážná komplikace horního GIT. Pokud byl ale ASA podáván v dávce 50–1 500 mg, tato komplikace byla již u jedné z 247 osob oproti placebu.

Ze studie dále vyplynulo, že není signifikantní rozdíl mezi 12týdenním podáváním placeba (6% výskyt) a enterosolventní formy ASA (7% výskyt) na vznik endoskopicky verifikované vředové léze žaludku nebo duodena.

K rizikovým faktorům krvácení do horního GIT při léčbě minidávkou podle této metaanalýzy patří zejména anamnestický údaj o vředové chorobě případně krvácení, současné podávání kortikoidů, současná antikoagulační léčba, současné podávání jiných NSA preparátů než ASA a věk nemocných.

V roce 2006 publikuje McQuaid et al [16] metaanalýzu 55 studií s hlavním cíli: metaanalýza vedlejších účinků minidávky ASA versus placebo, metaanalýza vedlejších účinků ASA versus klopido-grel a metaanalýza vedlejších účinků ASA současně s klopido-grelem versus ASA a klopido-grel samostatně. Klopido-grel rovněž inhibuje agregabilitu krevních destiček, mechanismus však spočívá v ireverzibilní inhibici P2 receptorů na jejich povrchu. Poněvadž oba mechanismy jsou odlišné, lze oba léky podávat současně. Nicméně i klopido-grel může způsobit vážené poškození sliznice trávicího traktu, včetně krvácení. Stejně jako u ASA však není i u něj znám mechanismus slizničního poškození.

Autoři této metaanalýzy získali data z PubMed registru a registru CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) zadáním hesel „aspirin“, „platelet aggregation inhibitors“, „ticlopidine/analogues and derivatives“. Získali 2 835 referencí. Vstupní kritéria pro metaanalýzu však splnilo jen 55 randomizovaných, kontrolovaných studií. V těchto studiích bylo celkem 75 005 nemocných léčených minidávkou ASA, 13 247 nemocných léčených klopido-grelem, 3 797 dostávalo kombinovanou léčbu ASA a klopido-grel a 30 515 dostávalo placebo. Nemocní dostávající ASA byli ještě rozděleni do dvou skupin. V první dostávali „low low-dose“ ASA, tj. 75–162,5 mg a ve druhé „high low-dose“ ASA, tj. 162,5–325 mg ASA/den.

Z nepříznivých účinků byly mimo ostatní sledovány: nekardiální úmrtí, ukončení léčby ASA či klopido-grelem pro jakékoliv vedlejší účinky, pro vedlejší účinky na GIT (všechny typy krvácení a vážné krvácení), pro vedlejší

účinky mimo GIT, dále přítomnost symptomů jako dyspepsie, průjem, zácpa, kožní změny.

Z tak obrovského množství dat jsou závěry kupodivu skrovné. Aspirin versus placebo zvyšuje riziko velkého krvácení do GIT asi 2krát ($RR = 2,07$; 95% CI: 1,61–2,66). Relativní riziko intrakraniálního krvácení je obdobné ($RR = 1,65$; 95% CI 1,06–5,99). I když riziko krvácení do GIT roste minidávkou ASA o asi 70 %, skutečné absolutní počty postižených nejsou ani zdaleka tak velké. Bylo by třeba podávat ASA 769 nemocným (95%; CI: 500–1 250), aby došlo u jednoho z nich ke vážnému krvácení do GIT ve srovnání s placebem. Nebyl dále shledán rozdíl vedlejších účinků při podávání „low low-dose“ a „high low-dose“ ASA. Klopido-grel sice snižuje riziko krvácení do GIT ve srovnání s ASA, nicméně by bylo třeba léčit 883 nemocných klopido-grelem (95% CI 357 – větší), aby se zabránilo vážnému krvácení do GIT ve srovnání s ASA, což by finančně představovalo asi 1 milion USD.

Výsledky prezentovaných 3 nejvýznamnějších metaanalýz se v podstatě neliší v RR vážných komplikací horního GIT při léčbě minidávkou ASA. Pozoruhodné je však zjištění, že jen málo studií je věnováno výskytu „méně vážných“ komplikací horního GIT. Jedná se zejména o žaludeční eroze případně asymptomatické vředové léze. Takové studie narážejí hlavně na etické problémy, a proto je jich nejen málo, ale i soubory jsou malé, často tvořené dobrovolníky. Příkladem je práce Damanna et al [3], ve které u 18, resp. 41 dobrovolníků byly endoskopicky verifikovány všechny léze na sliznici horního GIT po týdenním, resp. 2týdenním podáváním klasického ASA vs enterosolventní formy. Posledně jmenovaná forma se ukázala signifikantně méně riziková ke vzniku slizničních lézí. Pro účely tohoto editoria je však podstatnější, že výskyt zejména slizničních erozí je mnohem častější než vznik vážných komplikací, které jsou

hlavním zájmem většiny studií. V práci byla užitá Lanzova modifikace skórování slizničních lézí, které byly zjišťovány ve žaludečním fundu, žaludečním těle, antru a bulbu duodena. Medián skóre po týdnu podávání ASA byl 6,53 (0–14).

Skóre slizničních gastroduodenálních lézí podle Lanzovy modifikace [13]:

- 1 bod – erytém
- 2 body – 1–4 petechie
- 3 body – 5–9 petechií
- 4 body – více než 9 petechií
- 5 bodů – 1–2 eroze
- 6 bodů – 3–4 eroze
- 7 bodů – více než 4 eroze
- 8 bodů – 1 vřed
- 9 bodů – více než 1 vřed

Předmětem druhé podobné studie, kterou prováděl Cole et al [2] bylo srovnání krátkodobého vlivu ASA v dávce 75 a 300 mg vs enterosolventní ASA a placebo na vznik slizničních lézí gastroduodena u dobrovolníků. Po 1 týdnu podávání 75 mg ASA byly endoskopicky verifikovány v průměru 2 slizniční eroze (0–7), při dávce 300 mg však jich bylo nalezeno v průměru 18 (2–26). V případě placebo a enterosolventní formy ASA 300 mg byl počet erozí 0–1.

Rovněž studie Laineho et al [11], prováděná u nemocných s osteoartridou, prokazuje signifikantně vyšší výskyt slizničních erozí gastroduodena dokonce i po enterosolventní formě ASA ve srovnání s placebem. Obdobné výsledky publikuje Niv et al [18].

Problematikou krvácení do GIT se na II. interní klinice LF UP a FN v Olomouci systematicky zabýváme již dlouhodobě a můžeme potvrdit nárůst vlivu užívání ASA na krvácení do GIT v posledním desetiletí [7–9]. Nicméně, k napsání tohoto komentáře (editoria) nás vedly dva důvody.

Za prvé vyzvednout přínos práce Novotného et al [27]. I když soubor tvoří „jen“ 64, resp. 58 nemocných (první dostávali minidávku ASA, ve druhé skupině dostávali stejnou dávku ASA v kombinaci s 20 mg omeprazolu)

a v záplavě tisíců referencí na téma poškození sliznice gastroduodena minidávkou ASA se může práce jevit nepodstatně, opak je pravdou. Výpočtová hodnota výsledků studie je sice omezená chyběním kontrolní skupiny, avšak z etických důvodů bylo zřejmě její zařazení do studie obtížně možné. Je jen málo publikovaných prospektivních studií s takovým počtem probandů, vyhodnocujících jakékoliv změny sliznice gastroduodena po minidávce ASA. Hodnocení nezávažných změn sliznice GIT by bylo však vhodné v takových studiích provádět standardizovaným způsobem s využitím např. Lanzova skórovacího systému. K exaktnímu hodnocení slizničních lézí je nezbytné v dalších studiích se držet terminologie a definice takových změn včetně jejich dokumentace histologickým vyšetřením [14,15]. Jestliže relativní riziko vážného poškození sliznice gastroduodena se pohybuje, jak vyplývá z výše popsaných metaanalýz, kolem čísla 2, výskyt erozí na sliznici gastroduodena může být až u 10 až 20 %, ba i více procent osob, které dostávají minidávku ASA. To u nás potvrzují jak recenzovaná práce Novotného, tak práce Dítě et al [4]. Vředové léze již nejsou tak časté, nicméně jsou asymptomatické, a tím relativně nebezpečné.

Za druhé může být otevřena otázka vytvoření případného „guidelines“ pro léčbu minidávkou ASA. Při zhodnocení metaanalýz studií jak vážných tak i méně vážných komplikací GIT v souvislosti s takovou léčbou se ukazuje, že by bylo obtížné doporučený postup vytvořit, při zachování poměru všech rizik a prospěšnosti a se zvážením finanční únosnosti takového doporučení. To se týká současného podávání léků s gastroprotektivním účinkem. Také se ukazuje, že případné další studie na mnohem větších souborech nemocných či dobrovolníků nepřinesou zásadně nové poznatky.

V praxi to znamená, že k indikaci léčby minidávkou ASA je potřeba přistupovat individuálně, zejména

u osob s nízkým rizikem kardiovaskulárních nebo cerebrovaskulárních chorob a u osob starších 60 roků. Metaanalýzy rovněž prokazují, že pokud GIT komplikace vzniknou, pak většinou v prvních týdnech od zahájení léčby. Dalšími rizikovými faktory je vředová choroba gastroduodena v anamnéze nebo krvácení, dále současné podávání jiných NSA nebo antikoagulancií či kortikoidů. Pokud se i v těchto situacích podávání minidávky ASA jeví jako nutné, pak je indikováno současné podávání gastroprotektivních léků. Otázkou pro další výzkum se nám jeví nalezení optimálního režimu podávání gastroprotektivních látek nemocným užívajícím dlouhodobě antiagregační dávky ASA. Jejich denní podávání po celý zbytek života nepovažujeme za vhodný přístup a tento problém by mohl být předmětem dalších studií.

Literatura

1. Bonnet J. Review article: a cardiologist's view of the risks and benefit of cyclo-oxygenase-2 inhibitors, aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther Symp Ser* 2005; 1: 11–15.
2. Cole AT, Hudson N, Liew LCW et al. Protection of human gastric mucosa against aspirin enteric-coating or dose reduction. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 187–193.
3. Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N. Enteric-coating aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1109–1114.
4. Dítě P, Novotný I, Kunovská M et al. Minidávka kyseliny acetylsalicylové (ASA) a endoskopické změny sliznice žaludku a dvanáctníku. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 2006; 60: 213–214.
5. Ens G, Guyer KE. Monitoring aspirin therapy: a question of resistance or treatment failure? *CLI* 2007; 31: 26–27.
6. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–1416.
7. Konečný M, Ehrmann J. Krvácení do trávicího ústrojí. *Postgrad Med* 2004; 6: 610–615.
8. Konečný M, Ehrmann J, Procházka V. Efficiency of endoscopic treatment of acute non-variceal upper GI bleeding with conditions of the centralized integrated care. *BMJ* 2005; 34(Suppl 1): A 269.
9. Konečný M, Procházka V. Advancement in etiology of gastroduodenal peptic ulcer with active bleeding. *Gut* 2006; 55(Suppl 5): A211.
10. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin – what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 897–908.
11. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ et al. Stratifying the risk of NSAIDs-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1006–1012.
12. Laine L, Maller ES, Yu C et al. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 395–402.
13. Lanza FL, Royer GL, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med* 1980; 303: 136–138.
14. Mařatka Z. Endoskopická diagnostika a terminologie erozí a podobných slizničních lézí. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 1995; 49: 96–98.
15. Mařatka Z et al. Terminology, definitions and diagnostic criteria in digestive endoscopy. *Bad Homburg: Normed* 1993.
16. McQuaid KR, Laine L. Systemic review and meta-analysis of adverse event of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119: 624–638.
17. Micklewright R, Lane S, Linley W et al. Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 321–332.
18. Niv Y, Battler A, Abuksis G et al. Endoscopy in asymptomatic minidose aspirin consumers. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 78–80.
19. Penka M. Kyselina acetylsalicylová – je nám vše jasné? Spíše není. *Vnitř Lék* 2002; 48: 698–700.
20. Rodríguez LAG, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: Systemic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 563–571.

21. Serrano P, Lanás A, Arroyo MT et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for prevention of cardiovascular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1945–1963.

22. Silverstein FE, Graha DY, Senior JR. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241–249.

23. Šejfa M et al. *Kardiologie*. 3. ed. Praha: Grada 2007; 314–316.

24. Vítovec J, Špinar J et al. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. 2. ed. Praha: Grada Publishing 2004: 126–129.

25. Weaver AL Review article: aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-1 sparing agents. *Aliment Pharmacol Ther Symp Ser* 2005; 1: 2–5.

26. Weil J, Colin-Lones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 815–816.

27. Novotný I, Dítě P, Kunovská H et al. Endoskopické změny sliznice žaludku a dvanáctníku při léčbě minidávkou acetylsalicylové kyseliny a jejich prevence. *Vnitř Lék* 2007; 53(10): 1053–1056.

prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.

www.fnol.cz

e-mail: ehrmanj@fnol.cz

Doručeno do redakce: 15. 6. 2007

www.kardiologickarevue.cz