



THE ROLE OF RESISTANCE TO ACETYLSALICYLIC ACID IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

ROLA OPORNOŚCI NA KWAS ACETYLOSALICYLOWY U CHORYCH Z UDAREM NIEDOKRWIENNYM MÓZGU

Adam Wiśniewski¹, Karolina Filipińska²

Correspondence to/
Adres do korespondencji:

Adam Wiśniewski
Katedra Neurologii
CM w Bydgoszczy
UMK w Toruniu
ul. Skłodowskiej 9
85-094 Bydgoszcz, Polska
e-mail: adam.lek@wp.pl

Submitted/Otrzymano: 17.01.2019

Accepted/Przyjęto do druku: 31.07.2019

¹Department of Neurology, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Poland

²Department of Neurological and Neurosurgical Nursing, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Poland

¹Katedra Neurologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera, Bydgoszcz, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń, Polska

²Zakład Pielęgniarstwa Neurologicznego i Neurochirurgicznego, Collegium Medicum im. L. Rydygiera, Bydgoszcz, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń, Polska

Abstract

Purpose: The aim of the study was to review the current data from the literature on resistance to acetylsalicylic acid in patients with ischemic stroke, in particular its incidence, etiological mechanisms, diagnostic tests, its impact on the prognosis for patients who have suffered the stroke and the use of alternative antiplatelet therapies.

Views: Acetylsalicylic acid is the most commonly used antiplatelet drug in the treatment and prophylaxis of patients with a diagnosis of ischemic stroke. It inhibits the activation and aggregation of platelets, playing an important role in the etiopathogenesis of ischemic stroke. In many patients, the reduced sensitivity of platelets to acetylsalicylic acid contributes to the ineffectiveness of the treatment. Platelet reactivity tests allow for the estimation of the laboratory resistance to aspirin and determine its impact on the prognosis of patients with ischemic stroke.

Conclusions: The incidence of resistance to acetylsalicylic acid is common (5–65%) and has a complex, multifactorial aetiology, which significantly inhibits its therapeutic effect. Aspirin resistance worsens the ischemic stroke patients' prognosis, both early and long-term, as has a negative impact on their clinical and functional status, mortality, size of ischemic focus and also for the tendency towards the recurrence of cerebrovascular incidents. Alternative therapies are recommended for patients with resistance to acetylsalicylic acid. Further research is required so as to enable aspirin-resistant patients to take advantage of optimized antiplatelet treatment, the effectiveness of which is a priority among this group of patients.

Key words: stroke, aspirin resistance, platelet reactivity.

Streszczenie

Cel: Celem badania był przegląd aktualnych danych z piśmiennictwa dotyczących zjawiska oporności na kwas acetylosalicylowy u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu, a w szczególności jego częstości występowania, mechanizmów etiologicznych, badań diagnostycznych umożliwiających jego wykrycie, wpływu na rokowanie chorych z udarem mózgu oraz możliwości zastosowania alternatywnych terapii przeciwplateletowych.

Poglądy: Kwas acetylosalicylowy jest najczęściej stosowanym lekiem przeciwplateletowym w leczeniu i profilaktyce chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. Hamuje aktywację i agregację płytek krwi, odgrywając istotną rolę w etiopatogenezie udaru niedokrwiennego mózgu. U wielu chorych zmniejszona wrażliwość płytek krwi na kwas acetylosalicylowy przyczynia się do nieskuteczności prowadzonego leczenia. Testy reaktywności płytek krwi pozwalają oszacować aspirynooporność laboratoryjną i określić jej wpływ na rokowanie chorych z udarem niedokrwiennym mózgu.

Wnioski: Oporność na kwas acetylosalicylowy jest powszechnym zjawiskiem (5–65%) o złożonej, wieloczynnikowej etiologii, które w istotny sposób hamuje efekt terapeutyczny kwasu acetylosalicylowego. Aspirynooporność pogarsza rokowanie, zarówno wczesne, jak i odległe, chorych z udarem niedokrwiennym mózgu, gdyż wpływa negatywnie na stan kliniczny i funkcjonalny, śmiertelność, wielkość ogniska niedokrwiennego oraz tendencję do nawrotowości incydentów naczyniowo-mózgowych. U chorych z opornością

na kwas acetylosalicylowy zaleca się różne terapie alternatywne. Konieczne są dalsze badania w tym kierunku, by umożliwić chorym z aspirynoopornością optymalizację leczenia przeciwplateletowego, gdyż ma ono dla tej grupy chorych znaczenie priorytetowe.

Słowa kluczowe: udar mózgu, oporność na aspirynę, reaktywność płytek krwi.

INTRODUCTION

Stroke is one of the central social and medical problems of the 21st century, being one of the main causes of morbidity and long-term disability, and the second most common cause of mortality in the world [1]. Thanks to significant progress in the treatment of acute stroke and the development of neuroimaging, in 2013 the American Heart Association and American Stroke Association (AHA/ASA) proposed a new definition of ischemic stroke as an episode of sudden neurological disorder induced by the focal ischemia of the brain, spinal cord or retina lasting more than 24 hours or corresponding to the morphological features of ischemia of the central nervous system (CNS). Thus, based on the updated definition, ischemic stroke can also be recognized when the clinical symptoms persist for less than 24 hours if the ischemic focus is demonstrated through neuroimaging tests, and also in patients who have undergone thrombolytic therapy whose focal deficit symptoms have rapidly regressed [2]. The specific treatment of the acute phase of ischemic stroke aims at recanalization (reopening of occluded vessels) and reperfusion (restoration of normal blood flow) in the ischemic area. Intravenous thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator (at a dose of 0.9 mg/kg body weight with a maximum dose of 90 mg) is a routine method for the specific treatment of ischemic stroke. Due to the time limit of 4.5 hours from the onset of symptoms and numerous disqualifying criteria, only a minority of stroke patients can take advantage of this method; in Poland the average is 12% [3]. An alternative to intravenous thrombolytic therapy is mechanical thrombectomy (mechanical removal of a thrombus from a blood vessel), which is more effective in the case of the occlusion of large arterial trunks [4]. It is currently used only in specialized centres in max. 5-10% of patients with ischemic stroke. In view of the prospects for using this specific treatment only in minority of patients, antiplatelet drugs are still the most commonly applied method for the treatment and prevention of stroke in everyday clinical practice. In addition to statins, they are recommended for all patients with non-embolic ischemic stroke. Platelet activation plays an important role in the pathomechanism of ischemic stroke, especially in the thrombotic

WPROWADZENIE

Udar mózgu jest kluczowym problemem społecznym i medycznym XXI w., gdyż stanowi jedną z głównych przyczyn chorobowości i długotrwałej niepełnosprawności oraz drugą pod względem częstości przyczynę zgonów na świecie [1]. W związku ze znacznym postępowaniem leczenia ostrej fazy udaru mózgu i rozwojem badań neuroobrazowych Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne i Amerykańskie Towarzystwo Udaru Mózgu (*American Heart Association/American Stroke Association* – AHA/ASA) w 2013 r. zaproponowały nową definicję udaru niedokrwinnego mózgu jako epizodu nagłych zaburzeń neurologicznych wywołanych ogniskowym niedokrwieniem mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki, utrzymujących się powyżej 24 godzin lub korespondujących z morfologicznymi cechami niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Tym samym, dzięki tak uaktualnionej definicji, udar niedokrwienno-mózgowy można również rozpoznać, gdy objawy kliniczne trwają krócej niż 24 godziny, ale za pomocą badań neuroobrazowych wykazane zostało ognisko niedokrwienne, a także u pacjentów po leczeniu trombolitycznym, u których objawy ogniskowego deficytu uległy szybkiej regresji [2]. Leczenie specyficzne ostrej fazy udaru niedokrwinnego mózgu ma na celu rekanalizację zamkniętego naczynia i reperfuzję, czyli przywrócenie prawidłowego przepływu krwi w obszarze niedokrwienia. Metodą stosowaną rutynowo w leczeniu specyficznym udaru niedokrwinnego mózgu pozostaje dożylnie leczenie trombolityczne z zastosowaniem rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (w dawce 0,9 mg/kg m.c. z maksymalną dawką 90 mg). Z uwagi na limit czasowy wynoszący 4,5 godziny od początku trwania objawów oraz liczne kryteria dyskwalifikujące z metody korzysta obecnie tylko mniejszość pacjentów z udarem mózgu – w Polsce obecnie średnio 12% [3]. Alternatywę dla dożylnych terapii trombolitycznych stanowi trombektomia mechaniczna (mechaniczne usunięcie skrzepliny z naczynia). Metoda ta jest bardziej efektywna w przypadku niedrożności dużych pni tętniczych mózgowia [4]. Jest ona obecnie stosowana tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach referencyjnych u maksymalnie 5–10% chorych z udarem niedokrwinnym mózgu. Wobec możliwości zastosowania leczenia specyficznego tylko u mniejszości chorych z udarem niedokrwinnym mózgu, w codziennej praktyce klinicznej najpopularniejszymi lekami stosowanymi w leczeniu i profilaktyce wtórnej udaru

mechanism. Antiplatelet therapy, by inhibiting platelet activation and aggregation, is the standard of pharmacological treatment in the acute phase and also in secondary prophylaxis of ischemic stroke. Both European and American standards recommend several antiplatelet drugs of similar effectiveness; however, acetylsalicylic acid (ASA) remains the most commonly used [5].

Acetylsalicylic acid leads to the selective acetylation of the serine hydroxyl group at position 529 of the platelet cyclooxygenase polypeptide chain (COX-1), resulting in the fact that the enzyme irreversibly loses bisoxxygenase activity, which allows for the conversion of arachidinic acid into prostaglandin (PGG₂), a precursor of the thromboxane (TXA₂). These compounds (thromboxane, prostaglandins) have a prothrombotic and platelet-activating effect.

This process not only inhibits platelet aggregation and activation, but also inhibits TXA₂-dependent vasoconstriction and the secretion of growth factors and cytokines from thrombocyte granules. ASA's anti-aggregation effect is irreversible and is not dose-dependent; the maximum effect on platelets is observed in doses of 75-100 mg/d. The lack of cell nucleus in platelets prevents the formation of new COX, which explains the lasting effect after using ASA (till the end of a platelet's life – 8-10 days), despite the short half-life of ASA (5-20 min) [6]. The drug is as widely available, cheap and has well-proven effectiveness as it is relatively safe and well-tolerated by most patients. It has been proven to reduce mortality by 9 in every 1000 patients during hospitalization and the risk of another stroke by 25 in every 1000 patients [7].

Unfortunately, what limits the effectiveness of ASA is the so-called resistance to acetylsalicylic acid (aspirin resistance), i.e. a reduced sensitivity of platelets to acetylsalicylic acid, which translates into an insufficient therapeutic effect. This effect should be considered primarily in patients with recurrent cerebrovascular incidents, despite the use of a prophylactic dose of acetylsalicylic acid (75-150 mg). Unfortunately, the reports found in the literature on the occurrence and importance of aspirin resistance in patients with stroke are scarce, and those that do exist state ambiguous results. The effect of aspirin resistance and platelet reactivity on the patient's condition has been well analyzed in the case of "cardiological" patients and, in particular, the group of patients with myocardial infarction. Given that in the acute phase of ischemic stroke thrombotic atherosclerosis also dominates, it appears that aspirin resistance may play an important prognostic role in patients with acute cerebral ischemia. In addition, the growing number of the elderly in the population means that by 2020 cerebral circula-

mózgu pozostają leki przeciwplateletowe. Zalecane są one, obok statyn, u wszystkich chorych z niezatorowym udarem niedokrwiennym mózgu. Aktywacja płytek krwi ogrywa istotną rolę w patomechanizmie udaru niedokrwiennego mózgu, szczególnie w mechanizmie zakrzepowym. Terapia przeciwplateletowa, hamując aktywację i agregację płytek krwi, jest obowiązującym standardem leczenia farmakologicznego zarówno w leczeniu ostrej fazy, jak i w profilaktyce wtórnej udaru niedokrwiennego mózgu. Standardy europejskie oraz amerykańskie rekomendują kilka leków przeciwplateletowych o podobnej skuteczności, jednak najczęściej stosowanym pozostaje kwas acetylosalicylowy (ASA) [5].

Kwas acetylosalicylowy prowadzi do selektywnej acetylacji grupy hydroksylowej seryny w pozycji 529 łańcucha polipeptydowego płytkowej cyklooksygenazy (COX-1), co powoduje, że enzym ten nieodwracalnie traci aktywność bisoksygenazy, która umożliwiła przekształcenie kwasu arachidynowego w prostaglandynę (PGG₂), będącą prekursorem tromboksanu (TXA₂). Związki te (tromboksan, prostaglandyny) wykazują działanie prozakrzepowe i aktywujące płytki krwi.

Proces ten nie tylko hamuje agregację i aktywację płytek krwi, lecz również zależy od TXA₂ skurcz naczyń oraz sekrecję czynników wzrostu i cytokin z ziarnistości trombocytów. Działanie antyagregacyjne ASA jest nieodwracalne i nie zależy od przyjętej dawki, a maksymalny wpływ na płytki krwi obserwuje się w dawkach 75–100 mg/dobę. Brak jądra komórkowego w płytkach uniemożliwia tworzenie nowych COX, co wyjaśnia trwały efekt po zastosowaniu ASA (do końca życia płytki – 8–10 dni), mimo krótkiego czasu półtrwania ASA (5–20 minut) [6]. Jest to lek szeroko dostępny, tani, o udowodnionej skuteczności działania, względnie bezpieczny i dobrze tolerowany przez większość chorych. Udowodniono, że zmniejsza śmiertelność o 9 na 1000 leczonych w okresie hospitalizacji i ryzyko wystąpienia kolejnego udaru o 25 na 1000 leczonych [7].

Niestety zjawiskiem, które ogranicza skuteczność działania ASA jest tzw. oporność na ASA (aspirynooporność), czyli zmniejszona wrażliwość płytek krwi na jego działanie, co przekłada się na niedostateczny efekt terapeutyczny leku. Zjawisko to należy brać pod uwagę przede wszystkim u chorych z nawracającymi incydentami naczyniowo-mózgowymi, mimo stosowania profilaktycznej dawki ASA (75–150 mg). Dotychczasowe doniesienia literaturowe na temat występowania i znaczenia aspirynooporności u chorych z udarem mózgu są skąpe i przynoszą niejednoznaczne wyniki. Wpływ aspirynooporności i reaktywności płytek krwi na stan chorych zostały szczegółowo przeanalizowane u pacjentów kardiologicznych, w szczególności w grupie chorych z zawałem mięśnia sercowego. Biorąc pod uwagę, że w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu również dominuje patomechanizm zakrzepowo-miażdżycowy, wydaje się, że zjawisko aspirynooporności może też odgrywać istotną rolę rokowniczą u pacjentów z ostrym niedokrwieniem

tion pathology, along with coronary artery disease, will become the main causes of the loss of health and permanent disability while antiplatelet therapy will still remain the basic form of therapy for cerebrovascular incidents [8].

ACETYLSALICYLIC ACID RESISTANCE MECHANISMS

Clinical aspirin resistance is observed when another vascular incident occurs in a patient receiving ASA regularly, whereas laboratory aspirin resistance is assessed in platelet reactivity tests. Platelet response to ASA is an individual feature, which means that in some patients a dose of the drug has a therapeutic effect while the same dose in other patients fails to produce the desired therapeutic effect. The causes of aspirin resistance have not yet been explained [9-12].

Some of the factors that can determine a reduced effectiveness of aspirin are:

- pharmacodynamic factors (directly affecting platelet reactivity):
 - dyslipidemia, leading to the changed lipid structure of cell membranes, making platelets more sensitive to agonists such as thrombin, adenosine diphosphate and collagen. In addition, hyperlipidemia activates the arachidic acid pathway in platelets, thereby reducing their sensitivity to ASA,
 - oxidative stress,
 - hyperglycemia – leading to the glycation of platelet proteins, which reduces their ability to acetylate by ASA [13],
 - chronic inflammation when hyperproduction of interleukin-6 occurs, causing the overexpression of COX-2, upon which ASA has a very weak impact;
- pharmacokinetic factors:
 - irregular intake,
 - malabsorption,
 - interactions with other drugs, e.g. non-steroidal anti-inflammatory drugs so often abused in Poland, which compete with ASA for the place of attachment to COX-1 in position 120,
 - increased metabolism,
 - taking an insufficient dose.

The variations in ASA effectiveness may be additionally determined by environmental factors such as time of the day, nicotine, physical exertion, the presence of COX-1 in macrophages and endothelial cells, and also genetic factors:

- the polymorphism of the genes encoding COX-1, COX-2 and TXA2 synthase, leading to the formation of an enzyme with a changed configuration of the active centre, which effectively blocks acetylation by ASA;

mózgu. Dodatkowo wzrost liczby osób w wieku podeszłym powoduje, że do 2020 r. patologia krążenia mózgowego, obok choroby wieńcowej, stanie się główną przyczyną utraty zdrowia i trwałej niepełnosprawności, a leczenie przeciwplateletkowe pozostanie nadal podstawową formą terapii incydentów mózgowo-naczyniowych [8].

MECHANIZMY OPORNOŚCI NA KWAS ACETYLOSALICYLOWY

Wyróżnia się aspirynooporność kliniczną, gdy dojdzie do kolejnego incydentu naczyniowego u chorego przyjmującego regularnie ASA, oraz aspirynooporność laboratoryjną, ocenianą w testach reaktywności płytek krwi. Odpowiedź płytek krwi na ASA jest cechą osobniczą. Oznacza to, że taka sama dawka leku u jednych chorych wykazuje działanie terapeutyczne, u innych nie prowadzi do pożądanego efektu leczniczego. Dotychczas nie wyjaśniono przyczyny występowania zjawiska oporności na aspirynę [9-12].

Wśród czynników decydujących o zmniejszonej skuteczności wymienia się:

- czynniki farmakodynamiczne (mające bezpośredni wpływ na reaktywność płytek):
 - dyslipidemie, prowadzące do zmiany struktury lipidowej błon komórkowych, przez co płytki są bardziej wrażliwe na takich agonistów jak trombina, adenozy-nodwufosforan czy kolagen; dodatkowo hiperlipidemia aktywuje szlak kwasu arachidynowego w płytkach krwi, tym samym zmniejsza ich wrażliwość na ASA,
 - stres oksydacyjny,
 - hiperglikemię, prowadzącą do glikacji białek płytkowych, przez co zmniejsza się ich zdolność do acetytacji przez ASA [13],
 - przewlekłe stany zapalne, kiedy dochodzi do hiperprodukcji interleukiny 6, która powoduje nadmierną ekspresję COX-2, na którą ASA działa bardzo słabo;
- czynniki farmakokinetyczne:
 - nieregularne przyjmowanie leku,
 - zaburzenia wchłaniania,
 - interakcje z innymi lekami, np. z nadużywanymi w polskim społeczeństwie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, które konkurują z ASA o miejsce przyłączenia do COX-1 w pozycji 120,
 - wzmożony metabolizm,
 - zażywanie niewystarczającej dawki leku.

Zróźnicowanie skuteczności działania ASA może być dodatkowo uwarunkowane przez czynniki środowiskowe, takie jak: pora dnia, nikotynizm, wysiłek fizyczny, obecność COX-1 w makrofagach i komórkach śródbłonna oraz czynniki genetyczne:

- polimorfizm genów kodujących COX-1, COX-2 i syntazy TXA2 prowadzący do powstania enzymu o zmienionej konfiguracji centrum aktywnego, co skutecznie blokuje acetylację przez ASA;

- expression of the COX-2 isoform, which does not respond to low doses of ASA, resulting in TXA2 synthesis despite COX-1 inhibition;
- polymorphisms of the PIA1/A2 receptors (for collagen), P2Y1/12 (for adenosine diphosphate) [14].

It is currently believed that resistance to ASA is multifactorial, and the complex mechanism behind it significantly contributes to the treatment being ineffective.

PLATELET REACTIVITY TESTS

Various tests assessing platelet function are used to confirm laboratory resistance in patients with stroke. These are designed to assess the ability of platelets to activate and aggregate, which allows for the assessment of the reactivity of platelets in response to an antiplatelet drug. High values of platelet reactivity indicate a poor therapeutic effect of an antiaggregant drug and constitutes the basis for the diagnosis of resistance to a given antiplatelet drug. These tests are increasingly performed on patients who have suffered cerebrovascular accidents [15].

Some of the most common platelet reactivity tests are:

- impedance aggregometry,
- optical aggregometry,
- examination of aggregation and adhesion of platelets in uncoagulated blood under conditions of arterial flow,
- flow cytometry,
- turbidimetric aggregometry,
- flow aggregometry.

Most methods for assessing platelet reactivity, with the exception of optical aggregometry, belong to the so-called POC (point of care) tests, which are easy to use, being automated with results available rapidly; these are whole blood tests that can be performed at the patient's bed [15]. Unfortunately, the commercially available devices for testing platelet aggregation use different mechanisms of platelet activation, hence the results obtained with their use often fail to correlate [16, 17]. An unquestionable disadvantage of these methods is also that they are poorly standardized, which means that various researchers use different limit values and cut-off points to formulate hypotheses [15]. In addition, unfortunately, their main disadvantage is still high cost [18]. The prevalence of aspirin resistance in the group of patients with stroke is estimated at 5-65% [19]. The wide range of data results from a variety of methods used to detect resistance. The results of the incidence of aspirin resistance obtained in POC tests are usually higher than those obtained by optical aggregometry [16].

- ekspresję izoformy COX-2, która nie reaguje na małe dawki ASA, wskutek czego dochodzi do syntezy TXA2 pomimo zahamowania COX-1;
- polimorfizmy receptorów PIA1/A2 (dla kolagenu), P2Y1/12 (dla adenosynodwufosforanu) [14].

Obecnie uważa się, że zjawisko oporności na ASA ma wieloczynnikową naturę, a złożony mechanizm tego zjawiska w istotny sposób przyczynia się do nieskuteczności prowadzonego leczenia.

TESTY REAKTYWNOŚCI PŁYTEK KRWI

W celu potwierdzenia zjawiska oporności laboratoryjnej u chorych z udarem mózgu stosuje się różne testy oceniające funkcje płytek krwi, których celem jest oszacowanie zdolności płytek krwi do aktywacji i agregacji, które pozwalają ocenić reaktywność płytek krwi w odpowiedzi na stosowany lek przeciwplateletowy. Uzyskanie wysokich wartości reaktywności płytek krwi świadczy o słabym efekcie terapeutycznym leku antyagregacyjnego i stanowi podstawę rozpoznania oporności na dany lek przeciwplateletowy. Badania te są coraz częściej wykonywane u chorych z incydentami naczyniowo-mózgowymi [15].

Do najbardziej popularnych testów reaktywności płytek krwi zalicza się:

- agregometrię impedancyjną,
- agregometrię optyczną,
- badanie agregacji i adhezji płytek krwi w nieskoagulowanej krwi w warunkach przepływu tętniczego,
- cytometrię przepływową,
- agregometrię turbidymetryczną,
- agregometrię przepływową.

Większość metod oceny reaktywności płytek krwi, poza agregometrią optyczną, zalicza się do tzw. testów POC (*point of care*), które są proste w użyciu, zautomatyzowane i pozwalające na uzyskanie szybkiego wyniku, wykonywane z pełnej krwi, nawet przy łóżku chorego [15]. Niestety dostępne na rynku aparaty służące do badania agregacji płytek krwi wykorzystują różne mechanizmy aktywacji płytek krwi, dlatego wyniki uzyskane za ich pomocą często nie korelują ze sobą [16, 17]. Niewątpliwą wadą tych metod jest również to, że wszystkie te badania są jednak słabo wystandaryzowane, co powoduje, że autorzy stosują różne wartości graniczne i punkty odcięcia do formułowania hipotez [15]. Ich główną wadą wciąż pozostaje niestety wysoki koszt badań [18]. Rozpowszechnienie aspirynoporności w grupie chorych z udarem mózgu ocenia się na 5-65% [19]. Tak duża rozpiętość danych wynika z różnych metod stosowanych w celu wykrycia oporności. Wyniki częstości występowania aspirynoporności uzyskiwane w testach POC są z reguły wyższe niż te uzyskiwane metodą agregometrii optycznej [16].

THE IMPACT OF ACETYLSALICYLIC ACID RESISTANCE ON PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

The analysis of the data available clearly indicates that resistance to ASA is associated with many different aspects of the condition of patients with ischemic stroke. Many authors have shown that patients resistant to ASA are usually in a more severe clinical condition, as assessed on Day 1 on the NIHSS scale, than those who are sensitive to ASA [20-25]. Cheng *et al.* showed a significant correlation ($R = 0.56$) between platelet reactivity and the severity of neurological deficit on day 1 as assessed on the NIHSS scale [24]. Their results have led to the conclusion that excessive platelet reactivity and ASA resistance negatively affect the clinical condition of patients in the acute phase of stroke.

Aspirin resistance is also associated with a worse long-term prognosis. Yip *et al.* demonstrated that patients resistant to ASA are usually in a worse clinical condition (NIHSS) both on day 30 and 90 than patients sensitive to ASA [26]. Aspirin resistance affects the functional state of patients with stroke, both in the early and late stages of the incident. Englyst *et al.* showed worse functional status of the patients assessed on the Rankin scale on the 3rd day of the stroke in the group of aspirin-resistant patients than in those sensitive to ASA (median mRS 4 vs. 2, respectively, $p = 0.013$) [27]. Similar conclusions were reached by Sobol *et al.* (median mRS 3 vs. 2, $p = 0.02$), who assessed the functional status of patients on the 10th day of stroke [28].

Lai *et al.* demonstrated that on the 90th day of the stroke, ASA-resistant patients were more often found among those with a worse functional status, assessed on the Rankin scale at 3-5 points, than the patients sensitive to ASA ($p = 0.037$) [29]. Many authors have also shown a relationship between aspirin resistance and the area of fresh ischemic focus assessed in brain neuroimaging. Oh *et al.* documented that patients resistant to ASA had a statistically significantly larger size of ischemic focus assessed in the MR-DWI (median 5.4 ml vs. 1.7 ml) than patients sensitive to ASA [20].

Similar results were presented by Cheng *et al.*, who showed even more considerable differences in the size of the ischemic area between the group of ASA-resistant patients and those sensitive to ASA (13.21 ml vs. 4.26 ml) [24]. They also showed a significant correlation between platelet reactivity and the size of ischemic focus ($R = 0.63$). Also, Zheng *et al.*, who assessed the size of the ischemic area with a CT scan of the head, showed the occurrence of more extensive ischemic changes in the population of patients resistant to ASA [23]. Yosria *et al.* demonstrated that patients resistant to ASA significantly more often had ischemic foci larger than 5 cm in diameter than patients sensitive to ASA [25].

WPLYW OPORNOŚCI NA KWAS ACETYLOSALICYLOWY NA CHORYCH Z UDAREM NIEDOKRWIENNYM MÓZGU

Analiza danych z piśmiennictwa jasno wskazuje, że oporność na ASA wiąże się z wieloma różnymi aspektami u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. Liczni autorzy wykazali, że grupa chorych opornych na ASA charakteryzuje się cięższym stanem klinicznym ocenianym w 1. dobie w skali NIHSS niż grupa chorych wrażliwa na ASA [20–25]. Cheng i wsp. wykazali nawet istotną korelację ($R = 0,56$) między reaktywnością płytek krwi a nasileniem deficytu neurologicznego w 1. dobie ocenianym w skali NIHSS [24]. Uzyskane przez nich wyniki skłaniają do wniosku, że nadmierna reaktywność płytek krwi i oporność na ASA pogarszają stan kliniczny chorych w ostrej fazie udaru mózgu.

Aspirynooporność wiąże się również z gorszym rokowaniem odległym. Yip i wsp. wykazali, że chorzy oporni na ASA cechują się gorszym stanem klinicznym (NIHSS) zarówno w 30., jak i 90. dobie niż chorzy wrażliwi na ASA [26]. Aspirynooporność wpływa również na stan funkcjonalny chorych z udarem mózgu zarówno we wczesnej fazie udaru, jak i późnej. Englyst i wsp. wykazali gorszy stan funkcjonalny chorych oceniany w skali Rankina w 3. dobie udaru mózgu w grupie chorych opornych niż w grupie wrażliwych na ASA (mediana mRS odpowiednio 4 vs 2, $p = 0,013$) [27]. Do podobnych wniosków doszli Sobol i wsp. (mediana mRS 3 vs 2, $p = 0,02$), oceniając stan funkcjonalny chorych w 10. dobie udaru mózgu [28].

Lai i wsp. wykazali, że w 90. dobie udaru w grupie chorych opornych na ASA częściej występują chorzy z gorszym stanem funkcjonalnym oceniani w skali Rankina na 3–5 pkt niż grupie wrażliwych na ASA ($p = 0,037$) [29]. Liczni autorzy wykazali związek aspirynooporności z wielkością świeżego ogniska niedokrwiennego ocenianego w badaniach neuroobrazowych głowy. Oh i wsp. udokumentowali, że chorzy oporni na ASA mają istotnie statystycznie większe rozmiary ogniska niedokrwiennego ocenianego w badaniu MR-DWI (mediana 5,4 ml vs 1,7 ml) niż grupa chorych wrażliwa na ASA [20].

Podobne wyniki przedstawili Cheng i wsp., u których różnice w wielkości obszaru niedokrwienia między grupą opornych i wrażliwych na ASA były jeszcze bardziej znaczące (13,21 ml vs 4,26 ml) [24]. Dodatkowo badacze ci wykazali istotną korelację między reaktywnością płytek krwi a wielkością ogniska niedokrwiennego ($R = 0,63$). Do podobnych wniosków doszli także Zheng i wsp., oceniający z kolei obszar niedokrwienia w badaniu tomografii komputerowej głowy, którzy wykazali występowanie rozleglejszych zmian niedokrwiennych w populacji chorych opornych na ASA [23]. Yosria i wsp. wykazali, że chorzy oporni na ASA istotnie częściej mieli ogniska niedokrwiennie o średnicy powyżej 5 cm niż chorzy wrażliwi na ASA [25]. Teoretycznie

Theoretically, greater activation and aggregation of platelets against the weaker platelet inhibitory effect by ASA should, by forming microaggregates from platelets and platelet-thrombin complexes and the release of pro-systolic factors, lead to the formation of a larger vascular plug, the closing of the larger vessel, and ultimately lead to a larger ischemic area [27]. Aspirin resistance is not only associated with a larger ischemic focus but, as other authors have demonstrated, it significantly contributes to the formation of new ischemic changes in the brain (new focuses in DWI sequences) on subsequent days of the patient's hospitalization [30, 31]. Undoubtedly, a larger ischemic area and more ischemic focuses may be associated with a worse clinical and functional condition of patients with stroke. Another aspect influenced by aspirin resistance is the higher mortality rate among stroke patients. Ozben *et al.* showed higher mortality in the acute period of stroke among patients resistant to ASA compared to patients sensitive to ASA (20% vs. 5.6%, $p = 0.038$) [19]. Aspirin resistance is also associated with a higher incidence of recurrent cerebral ischemia. Yosria *et al.* indicated that among ASA resistant patients, those with a history of cerebrovascular accident prevailed, compared to patients sensitive to ASA [25]. Zhang *et al.* estimated that among patients resistant to ASA, the risk of developing another stroke is almost 4 times higher than in patients sensitive to this agent [32]. The above data clearly show that aspirin resistance negatively affects the prognosis for patients with ischemic stroke, and that the effect is multifactorial. Hence, it seems most significant to consider testing for platelet reactivity in order to detect possible aspirin resistance among those patients who suffer from recurrent cerebrovascular incidents.

ALTERNATIVE THERAPIES FOR PATIENTS WITH ASPIRIN RESISTANCE

The literature of the subject hardly yields answers to the question of what alternatives that can be offered to patients with diagnosed aspirin resistance. Some authors suggest trying a larger ASA dosage to produce the effect of "breaking through" aspirin resistance [14]. It is believed that a higher dose of ASA may increase platelet sensitivity, since the degree of inhibition of COX-1 activity primarily depends on the dose of acetylsalicylic acid. For the long-term prophylaxis of cardiovascular events, it is recommended to take lower doses of ASA (75-150 mg/d), which may, however, cause a more frequent occurrence of laboratory aspirin resistance. Some researchers believe that the administration of higher doses of ASA, but only in patients in the acute phase of the stroke, may result in "breaking through" laboratory aspirin resistance, registered during the use of lower

większa aktywacja i agregacja płytek krwi wobec słabszego efektu hamującego płytki przez ASA powinna – poprzez tworzenie mikroagregatów z płytek krwi i kompleksów płytki-trombina oraz uwalnianie czynników proskurczowych – prowadzić do powstania większego czopu naczyniowego, zamknięcia większego naczynia i w efekcie doprowadzić do większego obszaru niedokrwienia mózgu [27]. Aspirynooporność wiąże się nie tylko większym ogniskiem niedokrwinnym, lecz także – jak pokazują inni autorzy – przyczynia się w istotny sposób do powstawania nowych zmian niedokrwiniowych w mózgu (nowe ogniska w sekwencji DWI) w kolejnych dobach pobytu chorego [30, 31]. Niewątpliwie rozleglejszy obszar niedokrwienia i większa liczba ognisk niedokrwiniowych mogą wiązać się z gorszym stanem klinicznym i funkcjonalnym chorych z udarem mózgu. Kolejnym aspektem, na jaki wpływa aspirynooporność, jest wyższa śmiertelność chorych z udarem mózgu. Ozben i wsp. wykazali, że chorzy oporni na ASA cechują się większą śmiertelnością w ostrym okresie udaru mózgu niż chorzy wrażliwi na ASA (20% vs 5,6%, $p = 0,038$) [19]. Aspirynooporność wiąże się również z częstszym występowaniem nawrotowości niedokrwienia mózgu. Yosria i wsp. wykazali, że wśród chorych opornych na ASA przeważali pacjenci z już przeżytym incydentem naczyniowo-mózgowym w stosunku do chorych wrażliwych na ASA [25], a Zhang i wsp. oszacowali, że u chorych opornych na ASA ryzyko wystąpienia kolejnego udaru mózgu jest prawie 4-krotnie większe niż u chorych wrażliwych na ASA [32]. Powyższe dane jasno pokazują, że zjawisko aspirynooporności wpływa po pierwsze negatywnie na rokowanie chorych z udarem niedokrwinnym mózgu, a po drugie wieloczynnikowo. Dlatego niezwykle istotne wydaje się, by u wybranych chorych, zwłaszcza z nawrotowymi incydentami naczyniowo-mózgowymi, rozważyć wykonanie badania reaktywności płytek krwi w celu wykrycia aspirynooporności.

TERAPIE ALTERNATYWNE U CHORYCH Z ASPIRYNOOPORNOŚCIĄ

W piśmiennictwie brakuje również jednoznacznych odpowiedzi, co można zaproponować chorym ze zdiagnozowaną aspirynoopornością. Jedni autorzy sugerują, by spróbować zwiększyć dawkę ASA i doprowadzić do swoistego „przełamania” aspirynooporności [14]. Uważa się, że większa dawka ASA może zwiększyć wrażliwość płytek, gdyż stopień zahamowania aktywności COX-1 zależy przede wszystkim od dawki ASA. W długoterminowej profilaktyce incydentów sercowo-naczyniowych zaleca się przyjmowanie niższych dawek ASA (75–150 mg/dobę), które jednak mogą powodować częstsze występowanie zjawiska aspirynooporności laboratoryjnej. Niektórzy uważają, że przyjmowanie wyższych dawek ASA, ale tylko u pacjentów w ostrej fazie udaru mózgu, może skutkować „przełamaniem” aspirynooporności laboratoryjnej

doses of the drug [33]. On the other hand, it is worth mentioning that the results of the vast majority of studies do not prove any relationship between the ASA dose and laboratory aspirin resistance [34]. In addition, a higher dose of ASA is associated with negative side effects, especially regarding the gastrointestinal tract. Another suggested solution is the use of double antiplatelet therapy, i.e. adding a second antiplatelet drug to the ASA, usually clopidogrel (at a dose of 75 mg). It has been shown, however, that adding clopidogrel to ASA does not reduce the risk of another cerebrovascular incident [35]. The disadvantage of this strategy is also undoubtedly the fact that the use of such therapy, especially for a period longer than 3 months, is associated with a higher risk of bleeding, including life-threatening intracranial bleeding. Therefore, it is currently acknowledged that the best intervention is to replace ASA with another antiplatelet drug, even though the data available suggest that this is not an ideal solution. Guerra *et al.* pointed out that clopidogrel resistance coexists in as many as 50% patients with confirmed aspirin resistance [36], which implies that switching the drugs is linked to a high risk of treatment failure. Recent studies have demonstrated the effectiveness of new P2Y12 receptor inhibitors such as ticagrelor, which are already successfully used in patients with myocardial infarction. The study under the acronym SOKRATES showed that ticagrelor (at a dose of 2 x 90 mg) is more effective than ASA in inhibiting stroke recurrence, while it also reduces the risk of mortality to 3 months after stroke, especially in patients with ipsilateral carotid stenosis [37]. In turn, the PEGASUS-TIMI study revealed that the addition of ticagrelor to ASA significantly reduces the risk of another cerebrovascular incident without increasing the risk of bleeding [38]. Given the above, it may be that ticagrelor will prove to be the best alternative for patients with aspirin resistance.

CONCLUSIONS

1. The resistance to acetylsalicylic acid is a common phenomenon (5-65%) with a complex, multifactorial etiology that significantly inhibits the therapeutic effect of the most commonly used drug in the treatment and prevention of ischemic stroke.
2. Aspirin resistance worsens the prognosis, both early and long-term, of patients with ischemic stroke, because it negatively affects their clinical and functional condition as well as mortality rates, size of the ischemic focus and tendency to recurrent cerebrovascular events.
3. Various alternative therapies are recommended for patients with resistance to acetylsalicylic acid. Further research is needed to enable these patients to

zarejestrowanej w czasie stosowania niższych dawek tego leku [33]. Z drugiej strony warto nadmienić, że wyniki zdecydowanej większości badań nie dowodzą związków na zależność między dawką ASA a aspirynoopornością laboratoryjną [34]. Dodatkowo wyższa dawka ASA wiąże się z negatywnymi działaniami ubocznymi tego leku, zwłaszcza dotyczącymi przewodu pokarmowego. Kolejnym sugerowanym rozwiązaniem jest zastosowanie podwójnej terapii przeciwplateletowej, czyli dołączenie do stosowanej ASA drugiego leku przeciwplateletowego, najczęściej kłopidogrelu (w dawce 75 mg). Wykazano jednak, że dołączenie kłopidogrelu do ASA nie zmniejsza ryzyka wystąpienia kolejnego incydentu naczyniowo-mózgowego [35]. Wadą takiego rozwiązania jest również niewątpliwie to, że taka terapia, zwłaszcza trwająca ponad 3 miesiące, obarczona jest zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawień, w tym zagrażających życiu krwawień wewnątrzczaszkowych. Dlatego aktualnie uważa się, że najlepszym sposobem jest zamiana ASA na inny lek przeciwplateletowy. Dane literaturowe sugerują jednak, że nie jest to rozwiązanie idealne. Guerra i wsp. wykazali, że u chorych z potwierdzoną aspirynoopornością aż w 50% występuje jednocześnie oporność na kłopidogrel [36], co obarcza zamianę jednego leku innym lekiem dużym ryzykiem niepowodzenia. Ostatnie badania wykazały skuteczność nowych inhibitorów receptora P2Y12, takich jak tikagrelor, które z powodzeniem są już stosowane u chorych z zawałem serca. Badanie o akronimie SOKRATES wykazało, że tikagrelor (w dawce 2 x 90 mg) jest skuteczniejszy od ASA w hamowaniu nawrotów udaru i zmniejsza ryzyko zgonów do 3 miesięcy od udaru, zwłaszcza u chorych z ipsilateralnym zwężeniem tętnicy szyjnej [37]. Z kolei badanie PEGASUS-TIMI ujawniło, że dołączenie tikagreloru do ASA redukuje istotnie ryzyko wystąpienia kolejnego incydentu naczyniowo-mózgowego, nie zwiększając jednocześnie ryzyka wystąpienia krwawień [38]. Biorąc pod uwagę powyższe, pozostaje mieć nadzieję, że tikagrelor okaże się najlepszą alternatywą dla chorych z aspirynoopornością.

WNIOSKI

1. Oporność na ASA jest zjawiskiem powszechnym (5-65%) o złożonej, wieloczynnikowej etiologii, które w istotny sposób hamuje efekt terapeutyczny najczęściej stosowanego leku w terapii i profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu.
2. Aspirynooporność pogarsza rokowanie, zarówno wczesne, jak i odległe, chorych z udarem niedokrwinnym mózgu, gdyż wpływa negatywnie na stan kliniczny i funkcjonalny, śmiertelność, wielkość ogniska niedokrwiennego oraz tendencję do nawrotowości incydentów naczyniowo-mózgowych.
3. U chorych z opornością na ASA zaleca się różne terapie alternatywne. Konieczne są dalsze badania w tym kierunku, by umożliwić chorym z aspirynoopornością

take advantage of optimized antiplatelet therapy, the effectiveness of which is a priority in this group of patients.

optymalizację leczenia przeciwplateletowego, którego skuteczność dla tej grupy chorych ma znaczenie priorytetowe.

Conflict of interest/Konflikt interesu

Absent./Nie występuje.

Financial support/Finansowanie

Absent./Nie występuje.

References/Piśmiennictwo

1. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-171.
2. Sacco R, Kasner S, Broderick J, Caplan LR, Conors JJ, Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2064-2089.
3. Kozera G, Sobolewski P, Serafin Z. Doświadczenie dwóch dekad leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu. Gdańsk: Asteria Med; 2017.
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakdis NC, Becker K, et al. American Heart Association Stroke Council: 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46-e110.
5. Wytuczne grupy ekspertów sekcji chorób naczyniowych PTN. *Neurol Neurochir Pol* 2012; 46 (supl. 1): 64.
6. Freson K, Thys C, Wittevrongel C, van Geet C. Mechanisms of action and targets for actual and future antiplatelet drugs. *Mini Rev Med Chem* 2006; 6: 719-726.
7. Thomson RM, Anderson DC. Aspirin and clopidogrel for prevention of ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 32-37.
8. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; e28-e292.
9. Watała C, Golański J. Fizjologiczne i molekularne mechanizmy oporności na kwas acetylosalicylowy. *Kardiol Dypł* 2005; 2: 16-20.
10. Golański J, Chłopicki S, Golański R, Gresner P, Iwaszkiewicz A, Watała C. Resistance to aspirin in patients after coronary artery bypass grafting is transient: impact on the monitoring of aspirin antiplatelet therapy. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 484-490.
11. Altman R, Luciarci HL, Muntaner J, Herrera RN. The antithrombotic profile of aspirin. Aspirin resistance, or simply failure? *Thromb J* 2004; 2: 1.
12. Postuła M, Kapłon A. Oporność na kwas acetylosalicylowy i jego kliniczne znaczenie. *Kardiologia w Praktyce* 2007; 3: 144-152.
13. Watała C, Pluta J, Golanski J, Rozalski M, Czyz M, Trojanowski Z, et al. Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin. *J Mol Med (Berl)* 2005; 83: 148-158.
14. Kour D, Tandon V, Kapoor B, Mahajan A, Parihar A, Somtra S. Aspirin Resistance. *New Hor* 2006; 41: 116-117.
15. Paniccia R, Priora R, Liotta A, Agatina A. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 133-148.
16. Harrison P, Segal H, Blasbery K, Furtado C, Silver L, Rothwell PM. Screening for aspirin responsiveness after transient ischemic attack and stroke: comparison of 2 point-of-care platelet function tests with optical aggregometry. *Stroke* 2005; 36: 1001-1005.
17. Azmin S, Sahathevan R, Rabani R, Nafisah W, Tan HJ, Raymond A, et al. Biochemical aspirin resistance in stroke patients – a cross-sectional single centre study. *Excli J* 2013; 12: 907-915.
18. Michelson AD. Methods for the measurement of platelet function. *Am J Cardiol* 2009; 103: A20-A26.
19. Ozben S, Ozben B, Tanrikulu AM, Ozer F, Ozben T. Aspirin resistance in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol* 2011; 258: 1979-1986.
20. Oh MS, Yu KH, Lee JH, Jung S, Kim C, Jang M, et al. Aspirin resistance is associated with increased stroke severity and infarct volume. *Neurology* 2016; 86: 1808-1817.
21. Agayeva N, Topcuoglu MA, Arsava EM. The Interplay between Stroke Severity, Antiplatelet Use, and Aspirin Resistance in Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 397-403.

22. Schmmenthal Y, Tsabari R, Shenkman B, Schwartz R, Matetzky S, Lubetsky A, et al. Aspirin responsiveness in acute brain ischaemia: Association with stroke severity and clinical outcome. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 355-361.
23. Zheng AS, Churilov L, Colley RE, Goh C, Davis SM, Yan B, et al. Association of aspirin resistance with increased stroke severity and infarct size. *JAMA Neurol* 2013; 70: 208-213.
24. Cheng X, Nan-Chang X, Hong-Liang X, Chen C, Jun L. Biochemical aspirin resistance is associated with increased stroke severity and infarct volumes in ischemic stroke patients. *Oncotarget* 2017; 8: 77086-77095.
25. Yosria AA, Amr EK, Sabah ML, Nancy A. Aspirin resistance in acute ischemic non-cardioembolic stroke: frequency and clinical study. *Int J Clin Exp Neurol* 2017; 5: 33-37.
26. Yip HK, Liou CW, Chang HW, Lan MY, Liu JS, Chen MC. Link between platelet activity and outcomes after an ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 120-128.
27. Englyst NA, Horsfield G, Kwan J, Byrne CD. Aspirin resistance is more common in lacunar strokes than embolic strokes and is related to stroke severity. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28: 1196-1203.
28. Sobol A, Mochecka A, Selmaj K, Loba J. Is there a relationship between aspirin responsiveness and clinical aspects of ischemic stroke? *Adv Clin Exp Med* 2009; 18: 473-479.
29. Lai PT, Chen SY, Lee YS, Ho YP, Chiang YY, Hsu HY. Relationship between acute stroke outcome, aspirin resistance, and humoral factors. *Chin Med Assoc* 2012; 75: 513-518.
30. Jeon SB, Song HS, Kim BJ, Kang DW, Kim JS, Kwon SU. Biochemical aspirin resistance and recurrent lesions in patients with acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2010; 64: 51-57.
31. Kim JT, Heo SH, Lee JS, Choi MJ, Choi KH, Nam TS, 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: e0120743.
32. Zhang N, Wang Z, Zhou L. Aspirin resistance are associated with long-term recurrent stroke events after ischaemic stroke. *Brain Res Bull* 2017; 134: 205-210.
33. Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, Jovanovic BD, Ushiwata I, Teruya J. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35: 175-178.
34. Jastrzębska M, Siennicka A, Chelstowski K, Ciechanowicz A, Nowacki P, Wódecka A. Laboratoryjna ocena odpowiedzi na leczenie kwasem acetylosalicylowym (ASA) u pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu – zastosowanie agregometrii przepływowej (PFA-100) i impedancyjnej (Multiplate). *J Lab Diagn* 2011; 47: 155-163.
35. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Cffey CS, Perace LA, et al. Effects of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke. *N Engl J Med* 2012; 367: 817-825.
36. Guerra LC, Moreno MC, Alcantara MS, Gonzalo FJ. Switching from aspirin to clopidogrel in patients with aspirin resistance after an ischemic stroke. Is it a good solution? *Eur J Int Med* 2014; 25: e40-e41.
37. Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans S, Held P, et al. Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 301-310.
38. Bonaca MP, Goto S, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, et al. Prevention of stroke with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54 (prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin-thrombolysis in myocardial infarction). *Circulation* 2016; 134: 861-871.