

Leki przeciwplatetkowe w leczeniu i profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu

Antiplatelet agents in acute phase and prophylaxis of ischemic stroke

Adam Wiśniewski,
Grzegorz Kozera

Klinika Neurologii, Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

STRESZCZENIE

Patologia funkcji płytek krwi odgrywa istotną rolę w patogenezie udaru niedokrwiennego mózgu. Bezdyskusyjny jest związek między ich nadmierną aktywacją i agregacją a procesem powstawania blaszki miażdżycowej i w efekcie zwiększonym ryzykiem udaru mózgu na tle niezatorowym. Terapia przeciwplatetkowa stanowi standard postępowania i ma ugruntowaną pozycję zarówno w leczeniu ostrej fazy, jak i w profilaktyce wtórnej udaru niedokrwiennego mózgu. Najczęściej stosuje się w tym celu kwas acetylosalicylowy, w niniejszej publikacji omówiono jednak także możliwości zastosowania innych leków przeciwplatetkowych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 3, 159–169

Słowa kluczowe: leki przeciwplatetkowe, udar niedokrwienny mózgu, leczenie ostrej fazy, profilaktyka wtórna

ABSTRACT

The pathology of blood platelet function plays an important role in the pathogenesis of ischemic stroke. The link between their overactivation and aggregation as well as the process of atherosclerotic plaque formation and, as a result, the increased risk of non-embolic stroke is indisputable. Antiplatelet therapy is the standard treatment and has become a well-established position in both, the treatment of acute phase, as well as a secondary prophylaxis of ischemic stroke. Acetylsalicylic acid is most commonly used for this purpose, however the use of other antiplatelet agents is discussed in the paper.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 3, 159–169

Key words: antiplatelet agents, ischemic stroke, acute phase therapy, secondary prevention

Adres do korespondencji:

dr n. med. Adam Wiśniewski
Klinika Neurologii
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy
ul. Skłodowskiej 9, 85–094 Bydgoszcz
e-mail: adam.lek@wp.pl
tel.: 52 585 40 32

WSTĘP

Udar mózgu jest kluczowym problemem społecznym i medycznym XXI wieku, gdyż stanowi jedną z głównych przyczyn chorobowości i długotrwałej niepełnosprawności oraz drugą pod względem częstości przyczynę zgonów na świecie [1]. Ocenia się, że jeden na sześciu mieszkańców Ziemi dozna w ciągu swojego życia udaru mózgu, oraz że do śmierci z powodu udaru dochodzi co około 6 sekund [2]. W Polsce obserwuje się stały i dynamiczny wzrost liczby zachorowań na udar mózgu: w latach 90. ubiegłego wieku roczna zapadalność wynosiła około 60–70 000, natomiast obecnie jest to prawie 90 000. Ponad 1/3 pacjentów z udarem mózgu umiera w ciągu 6 miesięcy od zachorowania, a 2/3 chorych, którzy przeżyli, pozostaje trwale niepełnosprawnymi psychofizycznie [3]. „Złotym standardem” leczenia udaru mózgu pozostają: dożylne leczenie trombolityczne i terapia endowaskularna, ale nawet w najlepszych, wyspecjalizowanych w prowadzeniu takich form terapii ośrodkach, odsetek chorych z udarem niedokrwiennym leczonych trombolitycznie sięga maksymalnie 30–40%, przy czym w Polsce średnio wynosi on średnio około 12% [4]. Dlatego w praktyce klinicznej u większości chorych nadal podstawową formą terapii udaru mózgu pozostają: intensywny nadzór na oddziale udarowym oraz leki przeciwplatekcyjne hamujące aktywację i agregację płytek krwi, podawane w ciągu pierwszych 24 godzin od zachorowania. Ponieważ patologia funkcji płytek krwi odgrywa istotną rolę w etiopatogenezie udaru niedokrwiennego, szczególnie w mechanizmie zakrzepowym, leki hamujące czynność płytek krwi, obok statyn są także podstawową metodą profilaktyki wtórnej udaru niedokrwiennego mózgu, w szczególności w podgrupach pacjentów, u których niedokrwienie struktur mózgowia spowodowane zostało patologią dużych naczyń zewnątrzczaszkowych lub wewnątrzczaszkowych (20–30% przypadków) lub uszkodzeniem małych naczyń mózgowia (20–25% przypadków) [5].

**ROLA PŁYTEK KRWI W ROZWOJU BLASZKI
MIAŻDŻYCOWEJ I PATOGENEZIE UDARU MÓZGU**

Płytki krwi odgrywają kluczową rolę w patomechanizmie rozwoju udaru niedokrwiennego mózgu. Biorą udział w procesie hemostazy i w patologicznych reakcjach zapalnych oraz w reakcjach immunologicznych. Płytkowe receptory GPIIb/IX/V, P-selektyna, ligand glikoproteinowy P-selektyny, alfa I b beta 3 integryna oraz CD 40, niezbędne w procesie hemostazy, mają również bezpośredni udział w powstawaniu blaszek miażdżycowych. Receptory uczestniczące w wewnątrzkomórkowej komunikacji między płytkami krwi a komórkami śródbłonna odgrywają ważną rolę w inicjowaniu procesu zapalnego w ścianie naczynia. Na początkowym etapie powstawania zmian miażdżycowych upośledzenie funkcji śródbłonna wiąże się z niewielkiego stopnia procesem zapalnym w ścianie naczynia. Skutkiem tego jest mniejsza biodostępność tlenu azotu. Uszkodzone komórki śródbłonna wydzielają czynniki prozapalne, które zwrótnie aktywują płytki krwi i nasilają ich adhezję do ściany uszkodzonego naczynia. W reakcji na uwalnianie z płytek krwi substancje prozapalne i czynniki wzrostu, jak również dzięki bezpośrednim interakcjom międzyplatekowym, płytki krwi biorą istotny udział we wczesnych stadiach rozwoju blaszki miażdżycowej [6, 7]. Zapoczątkowuje to migrację leukocytów w miejsce uszkodzenia ściany naczynia, formowanie komórek piankowatych i proliferację komórek mięśni gładkich. U chorych z miażdżycą stwierdzono skrócenie czasu przeżycia trombocytów oraz zwiększoną skłonność do agregacji i nasilenia ich aktywacji. Oprócz udziału płytek krwi w powstawaniu zakrzepu naczyniowego w naczyniach mózgowych, krążące w mikrokrańniu agregaty platekowe stanowią jeden z czynników, które prowadzą do zaburzeń przepływu krwi w naczyniach włosowatych nasilających niedokrwienie [8, 9]. W obrębie ogniska niedokrwiennego w mózgu obserwuje się nadmierną agregację płytek

krwi, co może skutkować zaburzoną przepływnością przez krążenie oboczne i w efekcie nasileniem zmian niedokrwiniowych. Warto nadmienić, że patomechanizmy aktywacji płytek krwi w udarze mózgu różnią się od innych postaci incydentów sercowo-naczyniowych zarówno na poziomie molekularnym, jak i histologicznym, co może mieć istotne implikacje terapeutyczne uwzględniające także istnienie plejotropowego efektu działania terapii przeciwplatekowej [10–12]. Aktywacja płytek poprzedzona stymulacją zapalną skutkuje także ekspresją powierzchniowych receptorów płytkowych (GPIIb/IX/V, P-selektyna, CD40) i doprowadza do dalszej produkcji cząsteczek o działaniu prozapalnym. Należą do nich interleukina 1 beta, która jest głównym mediatorem pobudzającym płytki krwi do aktywacji komórek śródbłonna, oraz cytokina RANTES, białko aktywujące neutrocyty, makrofagowe białko zapalne 1-alfa, które silnie aktywują limfocyty i monocyty. P-selektyna, obecna na powierzchni aktywowanych płytek krwi reaguje z obecnymi na powierzchni leukocytów cząsteczkami PSGL-1, powodując ich przyleganie i migrację na powierzchni śródbłonna naczyniowego. W ten sposób płytki krwi odgrywają kluczową rolę w zapoczątkowaniu procesu miażdżycowego poprzez nasilenie migracji i przylegania leukocytów do ściany naczynia. Płytki krwi są również źródłem sCDL40, które, reagując z obecnymi ligandami CD40 na powierzchni komórek śródbłonna, przyczyniają się do syntezy chemokin zapalnych, aktywacji metaloproteaz czy produkcji czynników tkanowych [13].

LEKI PRZECIWPŁYTKOWE RUTYNOWO STOSOWANE W PROFILAKTYCE I LECZENIU UDARU MÓZGU

■ Kwas acetylosalicylowy

Kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) powoduje selektywną acetylację grupy hydroksylowej seryny w pozycji 529 łańcucha polipeptydowego płytkowej cyklooksygenazy (COX-1), co powoduje, że enzym ten nieodwracalnie traci aktywność bisoksygenazy

powodującej przekształcenie kwasu arachidynowego w PGG₂, która jest prekursorem TXA₂. Związki te (tromboksan, prostaglandyny) wykazują działanie prozakrzepowe i aktywujące płytki krwi. Działanie to prowadzi nie tylko do hamowania agregacji i aktywacji płytek krwi, ale także do ograniczenia zależnego od TXA₂ skurczu naczyń oraz uwalniania czynników wzrostu i cytokin z ziarnistości trombocytów. Kwas acetylosalicylowy nie ogranicza natomiast agregacji płytek indukowanej przez inne niż tromboksan A₂ czynniki aktywujące receptory GP IIb/IIIa (np. trombina). Ma też podobne działanie w stosunku do COX-2, ale jest prawie 200 razy bardziej skuteczny w hamowaniu aktywności metabolicznej izoformy COX-1, obecnej w płytkach krwi niż aktywności COX-2. Działanie antyagregacyjne ASA jest nieodwracalne i niezależne od dawki, a maksymalny wpływ na płytki krwi lek osiąga w dawkach 75–100 mg/24 h. Brak jądra komórkowego w płytkach uniemożliwia tworzenie nowych COX, co wyjaśnia trwały efekt po zastosowaniu ASA (do końca życia płytki — 8–10 dni), mimo jej krótkiego czasu półtrwania (5–20 min) [14].

■ Pochodne tienopirydyny

Klopidogrel to pochodna tienopirydyny będąca inhibitorem agregacji płytek krwi indukowanej przez adenosynodwufosforan (ADP). W nieodwracalny sposób modyfikuje strukturę płytkowego receptora ADP (prawdopodobnie poprzez wytworzenie mostka disiarczkowego między reaktywną grupą tiolową czynnego metabolitu klopidogrelu a resztą cysteinową receptora dla ADP), bezpośrednio i wybiórczo hamując wiązanie się ADP z receptorem i hamując w ten sposób wywołaną przez ADP aktywację kompleksu glikoprotein GP IIb/IIIa. Dodatkowo hamuje on również agregację płytek indukowaną przez innych agonistów, blokując tym samym nadmierną aktywację płytek przez uwolniony ADP [15]. Inną pochodną tienopirydyny jest tiklopidyna, której mechanizm działania



**Działanie
antyagregacyjne ASA
jest nieodwracalne
i niezależne od dawki,
a maksymalny wpływ
na płytki krwi lek osiąga
w dawkach
75–100 mg/24 h**

polega na nieodwracalnym hamowaniu jednego typu receptorów purynergicznych (P2Y₁₂), znajdujących się na powierzchni płytek krwi. Lek ten hamuje działanie ADP aktywujące receptory IIb/IIIa, uniemożliwiając wiązanie się fibrynogenu z tymi receptorami, tym samym hamując agregację płytek. Tiklopidyna wykazuje również inne korzystne działania, m.in. zmniejsza stężenie fibrynogenu i lepkość krwi i zmniejsza przyleganie płytek do powierzchni śródbłonka naczyń. Nie wpływa natomiast na cyklooksigenazy ani syntezę prostaglandyn czy tromboksanu [16]. Niekorzystnym efektem działania tiklopidyny jest neutropenia, dlatego leczenie wymaga monitorowania morfologii krwi. Tiklopidyna jest więc lekiem wymagającym ścisłego nadzoru terapii ze względu na ryzyko potencjalnego uszkodzenia szpiku.

■ **Dipirydamol**

Dipirydamol to lek, którego molekularny wpływ na płytki krwi nie jest do końca określony. Pod uwagę bierze się hamowanie aktywności fosfodiesterazy cyklicznych nukleotydów, hamowanie wychwytu adenyzy, która przez wpływ na receptory A₂ powoduje aktywację cyklazy adenylowej oraz zwiększenie syntezy i zmniejszenie degradacji PGI₂ [17]. Preparaty dipirydamolu stosowane są w części państw Europy zachodniej (m.in. w Niemczech), nie są one jednak zarejestrowane do obrotu w naszym kraju.

■ **INNE LEKI PRZECIWPŁYTKOWE**

Wśród leków antyagregacyjnych, które nie są uwzględniane w aktualnych wytycznych leczenia i profilaktyki udaru niedokrwinnego mózgu, znajdują się:

- inhibitory syntezy TxA₂: primagrel, dazoksyben, dazmegrel, ozagrel, kamonagrel;
- antagoniści receptorów TxA₂/PGH₂: solutroban, ridogrel;
- prostacyklina (PGI₂) i jej stabilne analogi: iloprost, cikaprost, taprosten;
- leki uwalniające endogenną PGI₂: pochodne kwasu nikotynowego, polideoksyrybonukleotyd (Procyclide);

- inhibitory fosfodiesterazy: pentoksyfilina, cilostazol;
- prostaglandyna E₁ (PGE₁) i jej analog mizoprostol;
- kwas eikozapentaenowy (EPA, *eicosapentaenoic acid*), Maxepa;
- inhibitory trombiny: heparyna, hirudyna, hirugen, argatroban;
- inhibitory ekspresji glikoproteinowych receptorów IIb/IIIa: lamifiban, tirofiban, fradofiban;
- monoklonalne przeciwciała skierowane przeciw receptorom IIb/IIIa: abciximab [14].

Wybrane szlaki aktywacji płytek oraz punkty uchwytu działania wymienionych leków przeciwplatekowych przedstawiono na rycinie 1 [18].

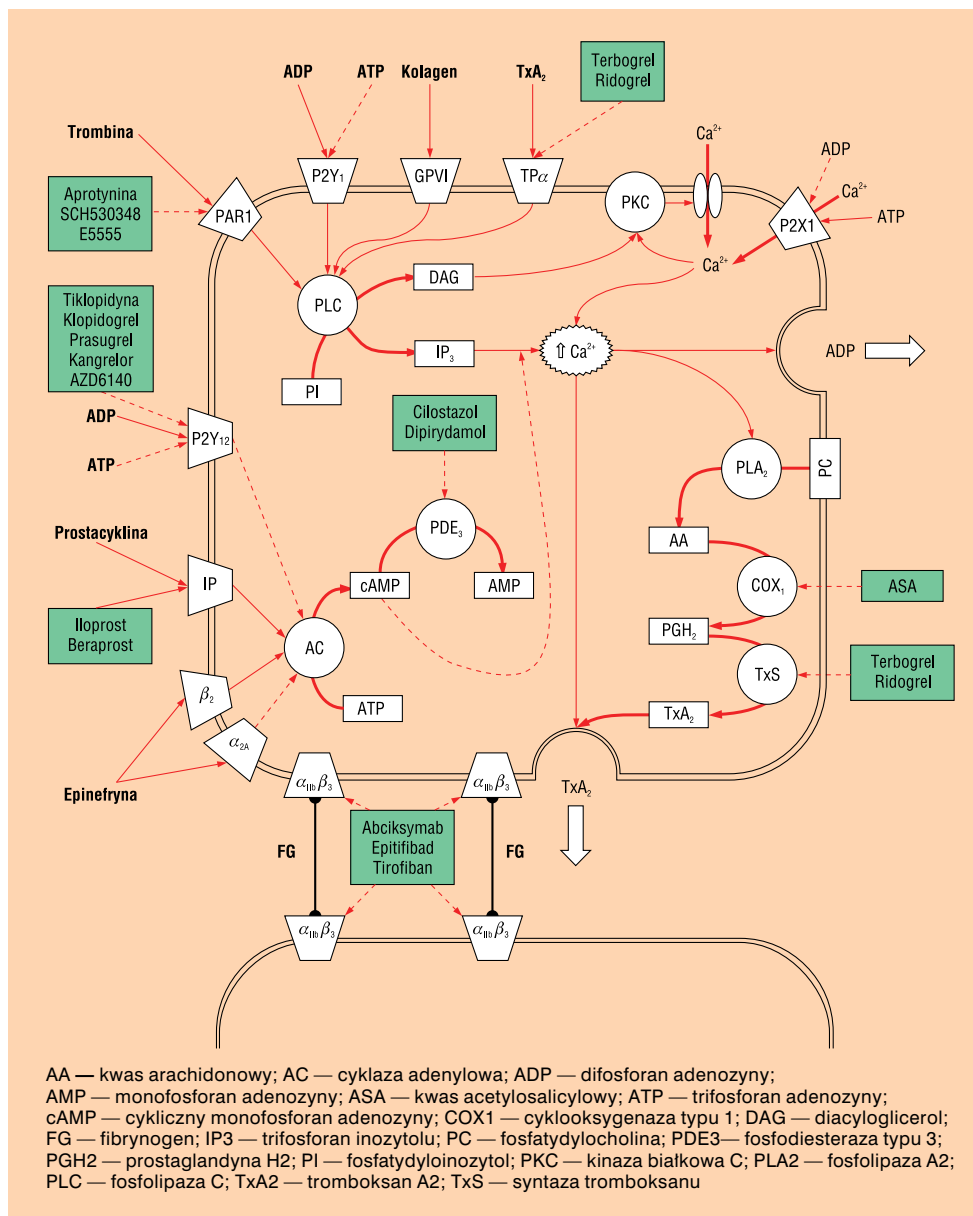
■ **LECZENIE PRZECIWPŁYTKOWE W OSTREJ FAZIE UDARU NIEDOKRWIENNEGO MÓZGU**

Wyniki badań klinicznych prowadzonych z udziałem ponad 40 000 pacjentów (*International Stroke Trial* [IST], *Chinese Acute Stroke Trial* [CAST]) wykazały, że zastosowanie ASA w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów w dawce doustnej 160–300 mg redukuje ryzyko zgonu i powtórnego udaru w istotnym stopniu [19, 20]. Wyniki badań nie są spektakularne, ale dzięki leczeniu ASA na 1000 leczonych można uniknąć 13 przypadków zgonu lub niesprawności w okresie 6 miesięcy, głównie w mechanizmie zmniejszenia ryzyka wczesnego nawrotu udaru.

Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz standardy postępowania w udarze mózgu opracowane przez *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) są zgodne, że jedynym lekiem przeciwplatekowym zalecanym w leczeniu w ostrej fazie udaru niedokrwinnego mózgu jest kwas acetylosalicylowy. Wytyczne AHA/ASA rekomendują (klasa rekomendacji I A) podanie ASA w dawce 325 mg doustnie w ciągu 24–48 godzin od początku objawów udaru mózgu [21, 22]. W przypadku zastosowania leczenia trombolitycznego zarówno wytyczne amerykańskie, jak i polskie zalecają



Jedynym lekiem przeciwplatekowym zalecanym w leczeniu w ostrej fazie udaru niedokrwinnego mózgu jest ASA



Rycina 1. Wybrane mechanizmy aktywacji i agregacji płytek krwi oraz punkty uchwytu leków przeciwplatekcyjnych. Linia ciągła — działanie pobudzające, linia przerywana — działanie hamujące (na podstawie [18], za zgodą)

wdrażania ASA najwcześniej po 24 godzinach od jego zakończenia, po uprzednim wykluczeniu powikłań krwotocznych.

Pozostałe leki przeciwplatekcyjne nie są aktualnie standardowo zalecane w leczeniu ostrej fazy udaru niedokrwiennej mózgu. Wytyczne AHA/ASA w klasie IIB, poziom C informują o możliwości zastosowania kłopidogrelu w ostrej fazy udaru mózgu, sugerując jednak, że jego rutynowe stosowanie wymaga dalszych badań. Wytyczne AHA/ASA w klasie

IIB, poziom C informują o próbach stosowania dożylnych dawek tirofibanu oraz eptifibatidu w leczeniu ostrej fazy udaru mózgu, co powinno być jednak na razie ograniczone do badań naukowych. Wytyczne AHA/ASA w klasie III, poziom B nie zalecają dożylnego stosowania inhibitorów glikoproteiny IIB/IIIa w leczeniu ostrej fazy udaru mózgu [23]. Poza obowiązującymi wytycznymi warto zwrócić uwagę na interesujące wyniki badań niezależnych autorów, którzy wykazali, że cilostazol

”
Wszyscy chorzy po udarze niedokrwiennym mózgu, którzy nie otrzymują doustnych antykoagulantów po okresie ostrym, powinni być poddani leczeniu przeciwplatekowemu

Tabela 1.

Leki przeciwplatekowe stosowane w profilaktyce wtórnej udaru mózgu

Leki stosowane według wytycznych Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego		Leki stosowane według wytycznych American Heart Association/American Stroke Association	
Lek	Dawka	Lek	Dawka
ASA	50–300 mg	ASA	50–325 mg
Klopidogrel	75 mg	Klopidogrel	75 mg
Tiklopidyna	250 mg	ASA+ dipirydamol	25 mg + 200 mg
ASA+ dipirydamol	25 mg + 200 mg	ASA+ klopidogrel	75 mg + 75 mg

ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

podawany we wczesnym okresie udaru mózgu jest nie mniej skuteczny niż ASA, jeśli chodzi o uzyskanie korzystnego rokowania (ocena w zmodyfikowanej skali Rankina 0–2) [24].

PROFILAKTYKA WTÓRNA UDARU NIEDOKRWIENNEGO MÓZGU

Obecnie zgodnie ze standardami Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego wszyscy chorzy po udarze niedokrwiennym mózgu, którzy nie otrzymują doustnych antykoagulantów po okresie ostrym, powinni być poddani leczeniu przeciwplatekowemu. Do wyboru w monoterapii pozostają: ASA w dawce 50–300 mg na dobę, klopidogrel w dawce 75 mg na dobę lub tiklopidyna w dawce 2 razy 250 mg na dobę oraz, ewentualnie, leczenie łączone: dipirydamol w połączeniu z ASA w dawce 2 razy na dobę po 200 mg dipirydamolu i 25 mg ASA [21].

Wyniki badań wykazały, że skuteczność stosowania powyższych leków w profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu jest zbliżona. W polskich warunkach zdecydowanie najczęściej stosuje się ASA, ale wybór powinien być dostosowany indywidualnie do potrzeb każdego pacjenta, biorąc pod uwagę na przykład koszty, dostępność, tolerancję, współistniejące choroby kardiologiczne. Zgodnie z wytycznymi AHA/ASA w klasie I, poziom A u każdego pacjenta po udarze mózgu lub TIA w patomechanizmie niezatorowym, zaleca się leczenie przeciwplatekowe [23].

Zgodnie z wytycznymi AHA/ASA w klasie I, poziom A lekiem z wyboru jest ASA

w dawce 50–325 mg w monoterapii lub w klasie I, poziom B — połączenie ASA w dawce 25 mg i Dipirydamol w dawce 200 mg podawane 2 × dziennie. Stosowanie klopidogrelu w monoterapii jest opcjonalną możliwością, zwłaszcza u chorych z nadwrażliwością na ASA (klasa IIa, poziom B). Wytyczne AHA/ASA wydały nowe zalecenie w klasie II b, poziom B, mówiące o możliwości łącznego zastosowania u chorych z „małym” udarem lub TIA (*transient ischemic attack*) w ciągu 24 godzin od początku objawów ASA w dawce 75 mg i klopidogrelu w dawce 75 mg stosowanych przez okres 21 dni [25]. Porównanie dawek i leków stosowanych w polskich i amerykańskich wytycznych przedstawiono w tabeli 1.

W przypadku wyboru ASA istotne jest, że działanie antyagregacyjne osiąga się przy małych dawkach leku, natomiast w miarę zwiększania dawki zwiększa się ryzyko działań niepożądanych, głównie powikłań krwotocznych ze strony układu pokarmowego. U chorych, którzy przyjmowali w profilaktyce ASA, a doznali kolejnego udaru mózgu, należy rozważyć zastosowanie innego z powyżej wymienionych leków przeciwplatekowych, gdyż przyczyną nieskuteczności ASA może być w tym przypadku oporność. Nieuzasadnione jest zwiększanie dawki leku ASA w takich przypadkach.

Poza obowiązującymi wytycznymi dostępne są liczne doniesienia na temat innych leków stosowanych w profilaktyce wtórnej udaru mózgu, opisujące wiele badań oceniających

ich zastosowanie w profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu. W przypadku monoterapii największe z nich to badania: *Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events* (PERFORM) oceniające skuteczność terutrobanu w stosunku do ASA oraz *Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction* (S-ACCESS) oceniające skuteczność sarpogrelatu w stosunku do ASA. Wyniki obu badań nie wykazały jednoznacznie znaczącej przewagi powyższych leków nad kwasem acetylosalicylowym i ich stosowanie nie jest rutynowo zalecane w profilaktyce udaru mózgu [26, 27]. Wiele badań poświęcono także łączeniu leków przeciwplatekcyjnych, zwłaszcza stosowaniu podwójnej terapii, tak zwanej DAPT (*dual antiplatelet therapy*) [28, 29]. Wynik tylko jednego badania — ESPS-2 wykazał wyższą skuteczność leczenia jednocześnie dwoma lekami (dipirydamolem i ASA) w porównaniu z monoterapią ASA i ten schemat leczenia może być zalecany w profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu. Spośród innych badań na uwagę zasługują między innymi MATCH (ASA/klopidogrel v. klopidogrel) i SPS3 (ASA/klopidogrel v. ASA) oceniające skuteczność DAPT w stosunku do monoterapii. Po 1,3–3,5 roku w grupie chorych leczonych podwójną terapią przeciwplatekową, w porównaniu z grupą otrzymującą sam ASA, stwierdzono podobne ryzyko: powtórnego niedokrwiennego udaru mózgu, krwawienia wewnątrzczaszkowego i zawału serca oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i poważnego krwawienia oraz mniejsze ryzyko poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego, a także większe ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. W porównaniu z grupą otrzymującą sam klopidogrel stwierdzono porównywalne ryzyka: powtórnego udaru mózgu, poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego, udaru niedokrwiennego, zawału serca, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i poważnego krwawienia oraz większe ryzyko krwawienia

wewnątrzczaszkowego i krwawienia z przewodu pokarmowego [30, 31].

Powyższe wyniki jednoznacznie wskazują, że łączona terapia przeciwplatekowa w różnych kombinacjach, w porównaniu z monoterapią, nie okazała się bardziej skuteczna, a wiąże się z większym ryzykiem krwawień (w tym krwotoków domózgowych). Ryzyko powikłań krwotocznych wzrasta wraz z długością leczenia. Tym samym stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej nie znalazło w neurologii ugruntowanej pozycji i zgodnie z aktualnymi wytycznymi polskimi DAPT nie powinno być zasadniczo stosowane w profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu. Wyjątkiem są wybrane sytuacje kliniczne, kiedy stosowanie DAPT może być uzasadnione, a wyniki badań pokazują, że takie leczenie ma wyższą skuteczność w porównaniu z monoterapią. Pierwszym przypadkiem są nawracające ostre incydenty wieńcowe szczególnie wymagające implantacji stentów, kiedy podwójna terapia ASA (w dawce 75 mg) i klopidogrelem okazała się bardziej skuteczna niż monoterapia. Drugim przypadkiem jest stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej u chorych ze zwężeniami tętnic szyjnych przed zabiegiem ich udrożnienia. Wyniki badań pokazują, że DAPT u tych chorych pozwala zmniejszyć ryzyko kolejnych incydentów mózgowych nawet o 40%, nie powodując przy tym istotnie zwiększonego ryzyka powikłań pooperacyjnych [32–35].

Warto wspomnieć o istotnej roli statyn w profilaktyce wtórnej udaru mózgu. Oprócz działania obniżającego stężenie cholesterolu i działania stabilizującego blaszki miażdżycowe wykazują również działanie przeciwzakrzepowe poprzez hamowanie aktywacji i agregacji płytek krwi, normalizację funkcji śródbłonna, zmniejszenie produkcji trombin oraz aktywację fibrynolizy. Stosowanie statyny wspólnie z lekami przeciwplatekowymi potęguje działanie antyagregacyjne, zwiększając skuteczność terapii przeciwplatekowej.



**Warto wspomnieć
o istotnej roli statyn
w profilaktyce wtórnej
udaru mózgu**



**Dotychczas nie
wyjaśniono przyczyny
występowania zjawiska
oporności na ASA**

Statyny zgodnie z nowymi wytycznymi *Euro-pean Stroke Organisation* (ESO) są zalecane aktualnie u wszystkich chorych po przebyciu udaru niedokrwiennym mózgu lub TIA [36].

CZYNNIKI OGRANICZAJĄCE DZIAŁANIE PRZECIWPŁYTKOWE

■ Oporność na kwas acetylosalicylowy

W praktyce klinicznej u części (nawet 45%) pacjentów nie obserwuje się ochronnego działania ASA, pomimo jego regularnego przyjmowania. Takie zjawisko określa się mianem oporności na kwas acetylosalicylowy (aspirynooporności). Jak dotąd, nie powstała powszechnie akceptowana definicja aspirynooporności [37–41]. 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 na leczenie ASA jest cechą osobniczą. Oznacza to, że taka sama dawka leku u jednych pacjentów wykazuje działanie terapeutyczne, u innych chorych może nie wywołać pożądanego efektu leczniczego. Dotychczas nie wyjaśniono przyczyny występowania zjawiska oporności na ASA. Wśród czynników decydujących o zmniejszonej skuteczności wymienia się czynniki [42]:

- farmakodynamiczne (mające bezpośredni wpływ na reaktywność płytek), np.: dyslipidemie, stres oksydacyjny, hiperglikemię, pozapłytkową syntezę tromboksanu i przewlekłe stany zapalne;
- farmakokinetyczne: nieregularne przyjmowanie leku, zaburzenia wchłaniania, interakcje z innymi lekami, wzmożony metabolizm oraz zażywanie niewystarczającej dawki leku.

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

- polimorfizm genów kodujących COX-1, COX-2 i syntazy tromboksanu, prowadzący do powstania enzymu o zmiennej strukturze centrum aktywnego, co uniemożliwia acetylację przez ASA;
- ekspresję izoformy COX-2, która nie jest hamowana małymi dawkami ASA, skutkiem czego dochodzi do syntezy TXA₂ pomimo zahamowania COX-1;
- polimorfizmy receptorów PIA₁/A₂ (dla kolagenu), P₂Y₁/12 (dla ADP).

Stopień hamowania aktywności COX-1 w dużej mierze zależy od dawki ASA. W długoterminowej prewencji epizodów sercowo-naczyniowych zaleca się stosowanie mniejszych dawek ASA (75–150 mg/d.), które mogą jednak powodować częstsze występowanie zjawiska aspirynooporności laboratoryjnej. Niektórzy uważają, że stosowanie większych dawek ASA, na przykład u chorych w ostrej fazie udaru mózgu, może prowadzić do niejako „przełamania” aspirynooporności laboratoryjnej, stwierdzanej podczas przyjmowania mniejszych dawek tego leku [43]. Warto jednak nadmienić, że wyniki zdecydowanej większości badań nie dowodzą powiązania pomiędzy dawką ASA a aspirynoopornością laboratoryjną [44].

Wpływ aspirynooporności i reaktywności płytek krwi na stan chorych zostały szczegółowo przeanalizowane u pacjentów „kardiologicznych”, w szczególności w grupie chorych po zawale serca. Biorąc pod uwagę, że w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu dominuje również patomechanizm zakrzepowo-miażdżycowy, wydaje się, że zjawisko aspirynooporności może odgrywać także istotną rolę rokowniczą u pacjentów z ostrym niedokrwieniem mózgu. Dodatkowo, wzrost liczby osób w wieku podeszłym powoduje, że do 2020 roku patologia krążenia mózgowego, obok choroby wieńcowej, stanie się główną przyczyną utraty zdrowia i trwałej niepełnosprawności, a leczenie przeciwplatek pozostanie nadal podstawową formą terapii incydentów mózgowo-naczyniowych

[3]. Niestety, dotychczasowe doniesienia literaturowe na temat występowania i znaczenia aspirynooporności u chorych z udarem mózgu są skąpe i przynoszą niejednoznaczne wyniki.

NOWE PERSPEKTYWY TERAPII PRZECIWPŁYTKOWEJ

Obecnie trwa kilka interesujących badań dotyczących terapii przeciwplatełkowej u chorych z udarem niedokrwinnym mózgu. Rozpoczęte badanie *Triple Antiplatelets for Reducing Dependency After Ischaemic Stroke* (TARDIS) ocenia skuteczność i bezpieczeństwo stosowania przez pierwszy miesiąc tak zwanej intensywnej terapii przeciwplatełkowej z zastosowaniem 3 leków przeciwplatełkowych (ASA, klopidogrel i dipirydamol) u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nawrotu udaru mózgu [45]. Wang i wsp. [46] opublikowali wyniki dużego badania *The Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events* (CHANCE), w którym 5170 pacjentom podawano w ostrej fazie udaru (rozpoczynano w ciągu 24 godzin od pierwszych objawów) klopidogrel z ASA albo sam ASA. Podwójną terapię stosowano tylko przez trzy tygodnie, następnie chorzy w obu grupach otrzymywali tylko ASA. W trwającej 90 dni obserwacji stwierdzono zmniejszenie ryzyka nawrotu udaru o 30%, bez wzrostu ryzyka krwawień. Godne uwagi wyniki opublikowali Liu i wsp. [47], którzy dokonali metaanalizy wielu badań, porównując skuteczność podwójnej terapii przeciwplatełkowej z monoterapią. Autorzy brali jednak pod uwagę tylko tak zwane krótkoterminowe stosowanie DAPT trwające poniżej 12 miesięcy. Wyniki badania dowodzą, że DAPT trwająca krócej niż 12 miesięcy przewyższa skuteczność monoterapii, nie powodując przy tym zwiększonego ryzyka działań niepożądanych [47]. Wyniki ostatnich badań wykazały skuteczność nowych inhibitorów receptora P2Y₁₂, takich jak tikagrelor, które z powodzeniem są stosowane już u chorych po zawale serca. W badaniu *Ticagrelor versus*

Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack (SOKRATES) wykazano, że tikagrelor jest skuteczniejszy niż ASA w hamowaniu nawrotów udaru i zmniejsza ryzyko zgonów do 3 miesięcy od udaru zwłaszcza u chorych z ipsilateralnym zwężeniem tętnicy szyjnej. Z kolei w badaniu *Prevention of Stroke with Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction* (PEGASUS-TIMI) ujawniono, że dołączenie tikagreloru do ASA redukuje istotnie ryzyko wystąpienia kolejnego incydentu naczyniowo-mózgowego, nie zwiększając jednocześnie ryzyka krwawień [48, 49].

PODSUMOWANIE

Terapia przeciwplatełkowa ma ugruntowaną pozycję zarówno w leczeniu ostrej fazy niedokrwinnego udaru mózgu, jak i w profilaktyce wtórnej. Najczęściej stosowany jest w tym celu kwas acetylosalicylowy, chociaż pochodne tienopirydyny (klopidogrel, tiklopidyna) i dipirydamol również uważa się za leki skuteczne w profilaktyce wtórnej. Mimo to część chorych nie odnosi oczekiwanej korzyści ze stosowanego leczenia, czego powodem może być częste występowanie zjawiska aspirynooporności. Ponieważ najczęściej podawane leki wykazują różny mechanizm działania, ich łączenie może skutkować w wybranych przypadkach wzrostem skuteczności leczenia i profilaktyki u chorych z udarem niedokrwinnym mózgu. Być może w niedalekiej przyszłości zbiorcza analiza nowych doniesień przyczyni się do aktualizacji obowiązujących standardów i praktyki stosowania terapii przeciwplatełkowej u chorych z udarem niedokrwinnym mózgu.

PIŚMIENNICTWO

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. 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(9963): 117-171, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2), indexed in Pubmed: [25530442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25530442/).
2. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham

- Study. *Stroke*. 2006; 37(2): 345–350, doi: [10.1161/01.STR.0000199613.38911.b2](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000199613.38911.b2), indexed in Pubmed: [16397184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16397184/).
3. Ryglewicz D, Milewska D. Epidemiologia udaru mózgu. In: Mazur R, Książkiewicz B, Nyka WM. ed. *Udar mózgu w praktyce lekarskiej*. Via Medica, Gdańsk 2010: 5–14.
 4. Kobayashi A, Członkowska A, Ahmed N, et al. SITS Poland Collaborative Group. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke in Poland: an analysis based on the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS) Registry. *Acta Neurol Scand*. 2010; 122: 229–236.
 5. Dziedzic T. Etiologia udaru mózgu. In: Szczudlik A, Członkowska A, Kwieciński H. ed. *Udar mózgu*. Uniwersytet Jagielloński, Kraków 2007: 97.
 6. Antoniadou C, Bakogiannis C, Tousoulis D, et al. Platelet activation in atherogenesis associated with low-grade inflammation. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2010; 9(5): 334–345, indexed in Pubmed: [20632958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20632958/).
 7. Jurk K, Kehrel BE. Pathophysiology and biochemistry of platelets. *Internist (Berl)*. 2010; 51(9): 1088–1094.
 8. Massberg S, Schulz C, Gawaz M. Role of platelets in the pathophysiology of acute coronary syndrome. *Semin Vasc Med*. 2003; 3(2): 147–162, doi: [10.1055/s-2003-40673](https://doi.org/10.1055/s-2003-40673), indexed in Pubmed: [15199478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15199478/).
 9. Linden MD, Jackson DE. Platelets: pleiotropic roles in atherogenesis and atherothrombosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010; 42(11): 1762–1766, doi: [10.1016/j.biocel.2010.07.012](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.07.012), indexed in Pubmed: [20673808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20673808/).
 10. Thomson RM, Anderson DC. Aspirin and clopidogrel for prevention of ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013; 13(2): 327, doi: [10.1007/s11910-012-0327-y](https://doi.org/10.1007/s11910-012-0327-y), indexed in Pubmed: [23299823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23299823/).
 11. Cevik O, Adiguzel Z, Baykal AT, et al. The apoptotic actions of platelets in acute ischemic stroke. *Mol Biol Rep*. 2013; 40(12): 6721–6727, doi: [10.1007/s11033-013-2787-9](https://doi.org/10.1007/s11033-013-2787-9), indexed in Pubmed: [24057255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24057255/).
 12. Lavallée PC, Labreuche J, Faille D, et al. Lacunar-B.I.C.H.A.T. Investigators. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 36(2): 131–138, doi: [10.1159/000353671](https://doi.org/10.1159/000353671), indexed in Pubmed: [24029712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24029712/).
 13. Hopkins PN. Molecular biology of atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2013; 93(3): 1317–1542, doi: [10.1152/physrev.00004.2012](https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2012), indexed in Pubmed: [23899566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23899566/).
 14. Freson K, Thys C, Wittevrongel C, et al. Mechanisms of action and targets for actual and future antiplatelet drugs. *Mini Rev Med Chem*. 2006; 6(6): 719–726, indexed in Pubmed: [16787383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16787383/).
 15. Dudek D, Filipiak KJ, Stępińska J. *Ostry zespół wieńcowy. Jak leczyć skuteczniej i szybciej. Doustne leki przeciwplatetkowe*. Termedia, Poznań 2006.
 16. McTavish D, Faulds D, Goa KL. Ticlopidine. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs*. 1990; 40(2): 238–259, doi: [10.2165/00003495-199040020-00006](https://doi.org/10.2165/00003495-199040020-00006), indexed in Pubmed: [2226215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2226215/).
 17. Tirschwell D. Aspirin plus dipyridamole was more effective than aspirin alone for preventing vascular events after minor cerebral ischemia. *ACP J Club*. 2006; 145(3): 57, indexed in Pubmed: [17080969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17080969/).
 18. Kubica J, Kozłowski M, Grześ G. Mechanizmy działania leków przeciwplatetkowych. *Folia Cardiologica Experta*. 2009; 4(12).
 19. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial. *Lancet*. (349): 1569–1581.
 20. Chinese Acute Stroke Trial (CAST). *Lancet*. 1999; 349: 1641–1649.
 21. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology. 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*. 2013; 44(3): 870–947, doi: [10.1161/STR.0b013e318284056a](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a), indexed in Pubmed: [23370205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370205/).
 22. Wytuczne grupy ekspertów sekcji chorób naczyniowych PTN. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2012; 46(supl.1): 63–64.
 23. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(7): 2160–2236, doi: [10.1161/STR.0000000000000024](https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024), indexed in Pubmed: [24788967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24788967/).
 24. Lee YS, Bae HJ, Kang DW, et al. Cilostazol in Acute Ischemic Stroke Treatment (CAIST Trial): A Randomized Double-Blind Non-Inferiority Trial. *Cerebrovascular Diseases*. 2011; 32(1): 65–71, doi: [10.1159/000327036](https://doi.org/10.1159/000327036).
 25. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, 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(3): e46–e4e110, doi: [10.1161/STR.0000000000000158](https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158), indexed in Pubmed: [29367334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29367334/).
 26. Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, et al. S-ACCESS Study Group. Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS): A randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. *Stroke*. 2008; 39(6): 1827–1833, doi: [10.1161/STROKEAHA.107.505131](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.505131), indexed in Pubmed: [18388340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18388340/).
 27. Boussier MG, Amarenco P, Chamorro A, et al. PERFORM Study Investigators. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2011; 377(9782): 2013–2022, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60600-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60600-4), indexed in Pubmed: [21616527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21616527/).
 28. Kwok CS, Shoamanesh A, Copley HC, et al. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials. *Stroke*. 2015; 46(4): 1014–1023, doi: [10.1161/STROKEAHA.114.008422](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008422), indexed in Pubmed: [25721018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25721018/).

29. Asdaghi N, Romano JG. Dual antiplatelet therapy in acute ischemic stroke. *Journal of Neurology*. 2016; 263(11): 2247–2259.
30. Benavente OR, Hart RG, McClure LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012; 366: 817–825.
31. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9431): 331–337, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)16721-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16721-4), indexed in Pubmed: [15276392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15276392/).
32. Winningham M, Kasshout T, Bamford L. The optimal duration of dual antiplatelet therapy after PCI. *Stroke*. 2015; 46(Suppl 1).
33. Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005; 111(17): 2233–2240, doi: [10.1161/01.CIR.0000163561.90680.1C](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000163561.90680.1C), indexed in Pubmed: [15851601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15851601/).
34. Jones DW, Goodney PP, Conrad MF, et al. Dual antiplatelet therapy reduces stroke but increases bleeding at the time of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2016; 63(5): 1262–1270.e3, doi: [10.1016/j.jvs.2015.12.020](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.12.020), indexed in Pubmed: [26947237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26947237/).
35. Batchelder A, Hunter J, Cairns V, et al. Dual Antiplatelet Therapy Prior to Expedited Carotid Surgery Reduces Recurrent Events Prior to Surgery without Significantly Increasing Peri-operative Bleeding Complications. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015; 50(4): 412–419, doi: [10.1016/j.ejvs.2015.07.019](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.07.019), indexed in Pubmed: [26283034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26283034/).
36. Niaz A, Steiner T, Caso V. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016. *European Stroke Journal*. 2017; 1–8.
37. Watała C, Golański J. Fizjologiczne i molekularne mechanizmy oporności na kwas acetylosalicylowy. *Kardiol Dypł*. 2005; 2: 16–20.
38. Golański J, Chłopicki S, Golański R, et al. 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(4): 484–490, indexed in Pubmed: [16044106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16044106/).
39. Altman R, Luciani HL, Muntaner J, et al. The antithrombotic profile of aspirin. Aspirin resistance, or simply failure? *Thromb J*. 2004; 2(1): 1, doi: [10.1186/1477-9560-2-1](https://doi.org/10.1186/1477-9560-2-1), indexed in Pubmed: [14723795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14723795/).
40. Postuła M, Kaplon A. Oporność na kwas acetylosalicylowy i jego kliniczne znaczenie. *Kardiologia w praktyce*. 2007; 3(3): 144–152.
41. Kamińska M, Musiał WJ, Osada J, et al. Problem „oporności” na leki przeciwplatetowe. *Terapia Kardiometabologia*. 2009; 4: 28–33.
42. Kour D, Tandon V, Kapoor B, et al. Aspirin Resistance. *New Hor*. 2006; 41: 116–117.
43. Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, et al. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004; 35(1): 175–178, doi: [10.1161/01.STR.0000106763.46123.F6](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000106763.46123.F6), indexed in Pubmed: [14671242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14671242/).
44. Jastrzębska M, Siennicka A, Chelstowski K, et al. Laboratoryjna ocena odpowiedzi na leczenie kwasem acetylosalicylowym (ASA) u pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwinnego mózgu – zastosowanie agregometrii przepływowej (PFA-100) i impedancyjnej (Multiplate). *J of Lab Diagn*. 2011; 47(2): 155–163.
45. Krishnan K, Beridze M, Christensen H, et al. TARDIS Trial Investigators. Safety and efficacy of intensive vs. guideline antiplatelet therapy in high-risk patients with recent ischemic stroke or transient ischemic attack: rationale and design of the Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischaemic Stroke (TARDIS) trial (ISRCTN47823388). *Int J Stroke*. 2015; 10(7): 1159–1165, doi: [10.1111/ijvs.12538](https://doi.org/10.1111/ijvs.12538), indexed in Pubmed: [26079743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26079743/).
46. Wang Y, Wang Y, Zhao X. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013; 369(11): 19.
47. Liu Y, Fei Z, Wang W, et al. Efficacy and safety of short-term dual- versus mono-antiplatelet therapy in patients with ischemic stroke or TIA: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *J Neurol*. 2016; 263(11): 2247–2259, doi: [10.1007/s00415-016-8260-7](https://doi.org/10.1007/s00415-016-8260-7), indexed in Pubmed: [27541045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27541045/).
48. Amarenco P, Albers GW, Denison H. 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.
49. Bonaca MP, Goto S, Bhatt DL, 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 54). *Circulation*. 2016; 134(12): 861–871, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024637](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024637), indexed in Pubmed: [27576775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27576775/).