

Oporność na kwas acetylosalicylowy we wtórnej prewencji udaru mózgu

Aspirin resistance in secondary stroke prevention

J. Berrouscho¹, B. Schwetlick², G. von Twickel³, C. Fischer², H. Uhlemann², T. Siegemund⁴, A. Siegemund⁴, A. Roessler³

¹Department of Neurology, Municipal Hospital Altenburg, Altenburg, Germany

²Department of Internal Medicine, Municipal Hospital Altenburg, Altenburg, Germany

³Department of Neurology, University of Leipzig, Leipzig, Germany

⁴Department of Internal Medicine, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Przedrukowano za zgodą z: *Acta Neurologica Scandinavica* 2006; 113: 31–35

STRESZCZENIE

Wstęp. Autorzy zbadali czynność płytek krwi u pacjentów po udarze mózgu leczonych kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*), w celu zapobieżenia kolejnemu udarowi. Okres obserwacji wynosił 1 rok.

Metoda. W badaniu prospektywnym wzięło udział 291 pacjentów, u których po raz pierwszy włączono ASA (300 mg/d.) w celu wtórnej prewencji udaru mózgu. Pomiary agregacji płytek wykonano po 24 godzinach, 3, 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

Wyniki. Dwudziestu jeden pacjentów (7,2%) spośród 291 uznano za pierwotnie nieodpowiadających na ASA (początkowa niewystarczająca inhibicja płytek), a 4,1% jako wtórnie nieodpowiadających (niewystarczająca inhibicja płytek w czasie obserwacji). Nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do wieku, płci, czynników ryzyka i typu udaru między grupami pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie ASA.

Wniosek. Oporność na ASA wśród pacjentów po udarze mózgu nie jest zjawiskiem rzadkim. Kliniczną przydatność rutynowych testów

czynności płytek powinno się ocenić w przyszłych badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe: oporność na ASA, prewencja udaru, ASA, udar niedokrwienny

Wstęp

Kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) jest najczęściej stosowanym lekiem we wtórnej prewencji po niedokrwiennym udarze mózgu [1]. O ile pacjenci po udarze z powodu zatoru pochodzenia sercowego, przyjmujący leki przeciwkrzepliwe, regularnie kontrolują wskaźnik INR (*international normalized ratio*), to regularną ocenę skuteczności działania ASA przeprowadza się rzadko.

Do tej pory opublikowano bardzo mało badań [2–5] dotyczących farmakologicznej oporności na ASA u pacjentów przyjmujących ten lek w prewencji kolejnego udaru. Grottemeyer [2] opisał pacjentów przyjmujących ASA w dawce 500 mg 3 razy na dobę, u których stwierdzono wzmożoną reaktywność płytek 12 godzin po podaniu 500 mg tego leku i określił ich jako „wtórnie nieodpowiadających na ASA”. Podczas 2-letniego okresu obserwacji u 40% tych pacjentów wystąpił ponowny udar [6]. Helgason i wsp. [3] wykryli rozwija-

Adres do korespondencji: Jörg Berrouscho

Department of Neurology
 KKH Altenburg, Am Waldessaum 10
 04600 Altenburg, Niemcy
 tel.: +49 34 47 521 380
 faks: +49 34 47 521 397

e-mail: berrouscho.kkh-altenburg@t-online.de

Copyright © Blackwell Munksgaard 2005

Blackwell Munksgaard nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Polski Przegląd Neurologiczny 2006, tom 2, 2, 109–114

Tłumaczenie: lek. Mariusz Siemiński

Wydanie polskie: Via Medica

jącą się oporność na ASA u 14 ze 171 pacjentów po udarze (8,2%), mimo zwiększania dawki do 1300 mg ASA na dobę.

Autorzy przeprowadzili prospektywne badanie w grupie pacjentów, którzy przeżyli udar niedokrwienności mózgu, w celu określenia ich początkowej odpowiedzi na ASA i skali inhibicji płytek podczas 12 miesięcy obserwacji.

Material i metody

Rekrutacja pacjentów

Do badania włączano kolejno pacjentów z ostrym niedokrwieniem mózgu w wywiadzie, którzy w okresie od marca do października 2000 roku byli hospitalizowani w jednym z dwóch szpitali (Klinika Neurologii Uniwersytetu w Lipsku oraz Klinika Neurologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Miejskiego w Altenburgu). Chorych poddano rocznej obserwacji, trwającej do października 2001 roku. Kryteria włączenia były następujące: ostre niedokrwienie mózgu (przemijający napad niedokrwienności [TIA, *transient ischemic attack*] lub udar niedokrwienności) przebyte w ciągu 4 tygodni przed hospitalizacją, reakcja na leczenie ASA i zgoda pacjenta na udział w badaniu. Do badania włączano chorych przyjmujących leki przeciwplatekcyjne lub przeciwkrzepliwie przed incydem niedokrwienia mózgu, u których istniały wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego, oraz pacjentów z niepomysłnym rokowaniem (ciężki udar mózgu z wynikiem w zmodyfikowanej skali Rankina równym 4 lub 5 oraz ze zredukowanym przewidywanym okresem przeżycia < roku).

Przebieg badania

Przeprowadzono badanie chorych (w tym ocenę stanu klinicznego wg zmodyfikowanej skali Rankina) przed hospitalizacją i przy wypisie ze szpitala. Zebrano wywiad i oceniono czynniki ryzyka (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia, nikotynizm, alkoholizm, choroba wieńcowa, stosowanie środków antykoncepcyjnych). We wszystkich przypadkach przyczynę udaru opisano zgodnie z klasyfikacją TOAST (*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*) [7]. W tym celu wykonano u chorych badanie mózgu metodą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) lub rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), EKG, echokardiografię (przekłatkową lub przezprzełykową), badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych oraz badania laboratoryjne, obejmujące ocenę lipidów i układu krzepnięcia. Pacjenci spełniający kryteria włączenia otrzymywali 300 mg ASA na dobę.

Standardową metodą badania agregacji płytek w trakcie leczenia ASA była agregometria (metodą Borna) [8]. Pierwszy pomiar wykonywano 24 godziny po przyjęciu pierwszej dawki ASA. Jeżeli osiągnięto wystarczającą inhibicję płytek krwi, terapię tym lekiem kontynuowano w dawce poprzednio wymienionej. Gdy efekt przeciwplatekowy był niewystarczający, chory pod kontrolą przyjmował kolejne 300 mg ASA, po czym powtarzano pomiar agregacji płytek. Pacjentów, u których stwierdzono niewystarczający efekt przeciwplatekowy, potwierdzony w badaniu kontrolnym, uznawano za pierwotnie nieodpowiadających na ASA i do leczenia włączano u nich kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę. Po 7 dniach przyjmowania kłopidogrelu inhibicję płytek mierzono z zastosowaniem cytometrii przepływowej. Jeżeli uzyskano wystarczającą inhibicję płytek, kontynuowano leczenie kłopidogrelem. W przypadku niesatysfakcjonującej inhibicji płytek po 7 kolejnych dniach przyjmowania kłopidogrelu wykonywano badanie kontrolne. Choć zaplanowano włączenie leczenia przeciwkrzepliwego w przypadkach nieuzyskania odpowiedniej inhibicji płytek za pomocą kłopidogrelu, to jednak procedury tej nigdy nie wdrożono.

Badania kontrolne

U wszystkich pacjentów zaplanowano powtarzalne pomiary agregacji płytek — 3 miesiące \pm 2 tygodnie, 6 miesięcy \pm 4 tygodnie i 12 miesięcy \pm 4 tygodnie od pierwszego dnia leczenia. Wykonywano ponownie procedurę opisaną wyżej, włączając w to kontrolę przyjmowania leku przez pacjenta. Chorych z nowo wykrytą opornością na ASA uznawano za wtórnie niereagujących na ten lek i otrzymywali oni kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę.

Oprócz badania przedmiotowego i oceny według zmodyfikowanej skali Rankina odnotowywano działania niepożądane leków przeciwplatekowych oraz występowanie kolejnych udarów.

Pomiary agregacji płytek

Pobieranie krwi

Krew pobierano od każdego pacjenta w pozycji siedzącej, bez użycia stazy, zawsze o tej samej porze, między 9.00 a 11.00 rano [9]. Autorzy stosowali plastikowe próbówki o objętości 5 ml, zawierające antykoagulant cytrynianowy (3,8% lub 0,11 M; system *Sarstedt*, Nuembrecht, Niemcy).

Agregometria metodą Borna

W celu oceny skuteczności ASA stosowano standardową metodę turbidymetrycznej agregacji

według Borna [8, 10–12]. Do przeprowadzenia tych pomiarów wykorzystano urządzenie PAP 4C (Mölab, Hilden, Niemcy). Czynnikiem agregującymi był dwufosforan adenozyiny w stężeniu 2×10^{-4} M (ADP, Mölab), a jako kontroli użyto kolagenu w stężeniu 6 i 60 $\mu\text{g/ml}$ (Hormonchemie, Monachium, Niemcy). Każda z próbek osocza zawierającego płytki (PRP, *platelet-rich plasma*), o objętości 225 μl , została zmieszana z 25 μl jednego z czynników agregujących (ADP, kolagen 6 lub kolagen 60). Zmiany gęstości optycznej roztworu monitorowano przez 15 minut i zapisywano w sposób ciągły. Odpowiadało to tak zwanej „pozostającej agregacji”, wynikającej z rozpadu agregatu następującego po początkowej, maksymalnej agregacji. Jako punkt odniesienia wykorzystano osocze niezawierające płytek (PPP, *platelet-pure plasma*). Transmisję światła zdefiniowano jako 0% w przypadku PRP oraz jako 100% dla PPP. Inhibicję płytek w przebiegu leczenia ASA uznawano za wystarczającą po osiągnięciu następujących wartości:

- przy stymulacji ADP — mniejszą lub równą 60%;
- przy stymulacji kolagenem 6 μg — mniejszą lub równą 20%;
- przy stymulacji kolagenem 60 μg — mniejszą lub równą 80% [3, 10–12].

Brak reakcji na ASA zdefiniowano jako niewystarczającą inhibicję płytek ($> 60\%$) po stymulacji ADP. Wyniki pomiarów agregacji przekraczające 20% przy stymulacji kolagenem 6 oraz ponad 80% przy stymulacji kolagenem 60 wykorzystano jako niezależne parametry kontrolne.

Cytometria przepływowa

Skuteczność inhibicji płytek z zastosowaniem klopidogrelu potwierdzano za pomocą cytometrii przepływowej [13]. Wszystkich pomiarów dokonano z użyciem systemu *Coulter EPICS XL/XL-MCL, system II software* (Beckmann-Coulter, Miami, FL, Stany Zjednoczone).

Gęstość ekspresji aktywującego specyficznego α -granularnego białka GMP-140 (P-selektyna, CD 62 P) oceniano po stymulacji adenosynodifosforanem (ADP, *adenosine diphosphate*) (ostateczne stężenie 5 μM) i peptydem aktywującym receptor trombin (TRAP 6, *thrombin-receptor-activating-peptid 6*; ostateczne stężenie 10 μM ; Bachem, Heidelberg, Niemcy). Wykorzystano znakowane fluoresceiną przeciwciała CD 41-PE oraz CD 62 P-FITC (oba odczynniki: *Coulter-Immuntech Diagnostics*, Hamburg, Niemcy). Jako bufony wykorzystano zrównoważony roztwór soli Hanka (HBSS, *Hank's balanced salt solution*)

+ 1 mg/ml BSA (albumina krowia) przy pH równym 7,4 (Sigma, Deisenhofen, Niemcy). Analizę przeprowadzono, wykorzystując średnią intensywność fluorescencji (MFI, *mean fluorescence intensity*) CD 62 P-FITC, która odpowiadała gęstości ekspresji GMP-140, a zatem — aktywności płytek.

Inhibicję płytek uznawano za wystarczającą przy następujących wynikach: bez stymulacji poniżej 1,4 (wartości prawidłowe 1,42–1,62), przy stymulacji ADP poniżej 3,5 (prawidłowe wartości 3,53–6,23), przy stymulacji TRAP 6 w granicach 11,7–21,1 (= wartości prawidłowe) arbitralnych jednostek fluorescencji [13].

Stymulację TRAP 6 wykorzystano jako niezależny parametr wykazujący funkcjonowanie płytek.

Metody statystyczne

Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą programu SPSS dla środowiska *Windows*, wersja 10.

Wyniki podano jako wartości średnie \pm odchylenie standardowe. Zakładając inny niż normalny rozkład zmiennych, zastosowano testy nieparametryczne (test U Manna Whitneya dla zmiennych niezależnych oraz test Wilcozona dla zmiennych zależnych). Test χ^2 zastosowano do oceny różnic między grupami pacjentów pochodzących z obu szpitali oraz między chorymi reagującymi i niereagującymi na ASA, w odniesieniu do zmiennych jakościowych.

Do analizy małych grup zmiennych wykorzystano współczynnik κ Cohena. Za wartość istotną statystycznie przyjęto p mniejsze niż 0,05.

Wyniki

Rekrutacja pacjentów

W obu szpitalach w okresie od marca 1999 do października 2000 roku badaniom przesiewowym poddano 1094 pacjentów (średni wiek $69,9 \pm 13$ lat) z ostrym udarem niedokrwiennym. Spośród nich 291 osób spełniających kryteria włączenia i bez kryteriów wyłączenia uczestniczyło w badaniu. Przyczyny wyłączenia pacjentów były następujące: złe rokowanie (30,5%), wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego (24%), przyjmowanie ASA przed udarem (19,3%), duża odległość między miejscem zamieszkania a szpitalem (17,1%), brak zgody na udział w badaniu (7,5%), przyjmowanie innych leków przeciwplateletowych (1,6%).

Wśród tych 291 pacjentów było 155 mężczyzn i 136 kobiet, a średni wiek wynosił 66 ± 13 lat. Łącznie 136 pacjentów hospitalizowano w szpitalu Uniwersytetu w Lipsku, a 155 w miejskim szpi-

tału w Altenburgu. Przemijające napady niedokrwienne obserwowano u 35% chorych, odwracalne niedokrwienie mózgu — u 16%, a udary mózgu — u 49%. Wśród istotnych czynników ryzyka należy wymienić nadciśnienie dotyczące 73% pacjentów, hiperlipidemię stwierdzoną u 35%, cukrzycę obecną u 32%, nikotynizm występujący u 26%, zaburzenia rytmu serca — u 9%, przebyte zawały serca — u 8%, alkoholizm — u 7% oraz stosowanie doustnej antykoncepcji dotyczące 3%.

Pacjenci pierwotnie niereagujący na ASA

Dwudziestu jeden (7,2%) spośród 291 pacjentów uznano za pierwotnie niereagujących na ASA. Nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic między pacjentami reagującymi i pierwotnie niereagującymi na ten lek w odniesieniu do wieku, płci, czynników ryzyka, rodzaju udaru i stanu czynnościowego przed przyjęciem do szpitala i przy wypisie. Wszyscy pierwotnie niereagujący na ASA otrzymali klopidoogrel, który zapewnił u nich wystarczający efekt przeciwplatekcyjny.

Pacjenci wtórnie niereagujący na ASA

Wśród pozostałych 270 pacjentów u 51 (18,8%) obserwacja nie została ukończona z powodu objawów ubocznych lub działań niepożądanych leku (wrzód żołądka lub dwunastnicy: 10 pacjentów), względnie: zmiany miejsca zamieszkania (10 pacjentów), zmiany leczenia na fenpropakumon (9 pacjentów), zgonu (7 pacjentów), nietolerancji ASA (7 pacjentów), nieregularnego przyjmowania leku (5 pacjentów), choroby nowotworowej (2 pacjentów) oraz zapalenia trzustki (1 pacjent).

U 9 spośród pozostałych 219 chorych (4,1%) rozwinęła się wtórna oporność na ASA (po 3 miesiącach — u 2 [0,9%], po 6 miesiącach — u 4 [1,8%], po 12 miesiącach — u 3 [1,4%]).

Nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic między pacjentami reagującymi i wtórnie niereagującymi na ASA w odniesieniu do wieku, płci, czynników ryzyka, rodzaju udaru i stanu czynnościowego przed przyjęciem do szpitala i przy wypisie. Wszyscy chorzy wtórnie niereagujący na ASA otrzymali klopidoogrel, który zapewnił im wystarczającą inhibicję czynności płytek.

Ponowny udar

Ponowny udar zaobserwowano u jednego spośród 23 pacjentów niereagujących na ASA (4%). U tego chorego udar niedokrwienno mózgu wystąpił po 6 miesiącach po zmianie leczenia z ASA na klopidoogrel. Uznano, że przyczyną była nowo

wykryta niemierność zupełna. W pozostałej grupie spośród 210 pacjentów 8 (4%) reagujących na ASA przeżyło udar niedokrwienno (brak istotności statystycznej).

Działania niepożądane

Działania niepożądane wystąpiły u 39 spośród 210 pacjentów (19%) reagujących na ASA (ból brzucha — u 29 pacjentów, krwawienie z przewodu pokarmowego — u 4 pacjentów, wysypka — u 4 pacjentów, bóle głowy — u 2 pacjentów).

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących klopidoogrel.

Dyskusja

Termin „oporność na ASA” stosuje się w celu opisanego zjawiska. Odpowiada on występowaniu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w trakcie przyjmowania tego leku [14], jak również określa nieskuteczność leczenia ASA w odniesieniu do inhibicji płytek [3–5, 15–17], co było przedmiotem niniejszego badania.

Dotychczas oporność na ASA przebadano głównie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego [10, 16–18]. We wspomnianych badaniach rozpowszechnienie takiej oporności wahało się w granicach 8–29%.

U pacjentów po udarze również przeprowadzono badania dotyczące farmakologicznej oporności na ASA [3–6]. Niemniej, jak dotąd, liczba takich badań jest ograniczona, a porównawczych badań prospektywnych nie przeprowadzono.

Dzięki uzyskanym wynikom autorzy mogą wykaazać istnienie zjawiska pierwotnej oporności na ASA, a także rozwoju oporności. Spośród 291 pacjentów u 21 (7,2%) stwierdzono pierwotną oporność na ASA. Podczas rocznej obserwacji u kolejnych 9 (4,1%) spośród 219 pacjentów, którzy ukończyli badanie, rozwinęła się wtórna oporność na ten lek.

Poza różnicami w farmakokinetyce [19], których nie oceniano w tym badaniu, wykluczono czynnik nieregularnego przyjmowania leku [20], gdyż pacjentów niereagujących na ASA poddawano kolejnemu badaniu po (ponownym) przyjęciu leku pod kontrolą.

Przyczyny farmakologicznej oporności na ASA nie zostały, jak dotąd, wyjaśnione. W niektórych badaniach wykazano wpływ dawki i postaci tego leku na reaktywność płytek [5, 16, 21]. U chorych na cukrzycę opisano wzmożoną reaktywność płytek [22] oraz obniżoną inhibicję płytek wywoły-

waną przez ASA [23]. Niektórzy autorzy zauważyli, że oporność na ten lek jest bardziej prawdopodobna u kobiet niż u mężczyzn [5, 10]. Jednak w innych pracach nie stwierdzono różnic między płciami w tym zakresie [24]. Dane dotyczące wpływu wieku również są sprzeczne [5, 10]. W niniejszym badaniu nie wykazano żadnego wpływu wieku, płci czy czynników ryzyka na reakcję na ASA, lecz ten negatywny wynik może się wiązać z ograniczoną mocą statystyczną badania autorów (błąd typu II).

Obecnie mechanizm wiodący do wtórnej utraty podatności na działanie ASA jest również nieznan. Pod uwagę bierze się wzmożoną wrażliwość płytek na stymulację kolagenem lub obniżoną wrażliwość płytek na ASA [25]. Poza tym zakłada się podwyższoną ekspresję płytkowej cyklooksygenazy 2 (COX-2), prowadzącą do słabszej reakcji na ASA [18]. Natomiast Patrignani i wsp. [26] nie zdołali potwierdzić tego założenia w swoim badaniu, wykazując jedynie ekspresję COX-2 w monocytach, lecz nie w trombocytach.

W poprzednich badaniach zauważono pewne przesłanki, według których farmakologiczny brak reakcji na ASA może się wiązać z nieskutecznością tego leku w prewencji zachorowań o charakterze naczyniowym [6, 17, 21, 27, 28]. Grundmann i wsp. [4] wykryli niewystarczającą inhibicję płytek u 34% pacjentów, którzy przebyli ponowny udar w trakcie leczenia ASA. Na podstawie niniejszego badania nie można wyciągać wniosków dotyczących klinicznych konsekwencji braku reakcji na ASA, ze względu na małą liczbę pacjentów włączonych do programu oraz na natychmiastową zmianę strategii terapeutycznej po rozpoznaniu braku reakcji na ASA. Helgason i wsp. [3] przeprowadzili badanie ze zwiększaniem dawki ASA u pacjentów z niewystarczającą inhibicją płytek. Wydaje się, że nie ma alternatywnej strategii, mimo działań niepożądanych wywołanych przez duże dawki ASA.

Kwas acetylosalicylowy hamuje płytkową cyklooksygenazę i przez to redukuje produkcję tromboksanu A_2 , natomiast klopidoogrel hamuje szlak zależny od ADP i obniża wywołaną stresem aktywację płytek. W tym badaniu u wszystkich pacjentów, którzy byli leczeni klopidoogrelem z powodu braku reakcji na ASA, uzyskano odpowiednią inhibicję płytek. Badania nad przeciwplateletowym działaniem klopidoogrelu wciąż się toczą. Ze względu na zdarzenia kliniczne i działania niepożądane klopidoogrel jest lekiem o korzystniejszym profilu w porównaniu z ASA [29]. Niemniej, nie jest zasadne ogólne zalecenie sto-

sowania klopidoogrelu zamiast ASA. W celu zapobiegania kolejnym udarom leczenie należy dobrać indywidualnie u poszczególnych pacjentów [4].

Podsumowanie

Nie ma metody zapewniającej całkowite zabezpieczenie przed kolejnym udarem. Wydaje się, że nie wystarcza jedynie zalecić pacjentom po udarze przyjmowania ASA, gdyż około 10% z nich albo cechuje się pierwotną opornością na ten lek, albo taka oporność rozwinię się u nich w trakcie terapii. Niemniej, nie można aktualnie sformułować ogólnego zalecenia badania funkcji płytek u każdego chorego przyjmującego ASA. Kliniczną przydatność rutynowego badania funkcji płytek należy ustalić na podstawie obserwacji wykazujących, że wyniki laboratoryjne wiążą się ze zmniejszeniem liczby incydentów udarowych, a skuteczność zmiany leczenia powinna być potwierdzona na podstawie randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych [30].

Podziękowania

Badanie przeprowadzono dzięki grantom firm *Bristol-Myers-Squibb* i *Sanofi-Synthelabo*. Plan badania, jego wykonanie, analiza oraz interpretacja wyników zostały przeprowadzone przez badaczy niezależnie od sponsorów.

PIŚMIENNICTWO

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br. Med. J.* 2002; 524: 71–86.
2. Grottemeyer K.H. Effects of acetylsalicylic acid in stroke patients. Evidence of nonresponders in a subpopulation of treated patients. *Thromb. Res.* 1991; 63: 587–593.
3. Helgason C.M., Bolin K.M., Ho J.A. i wsp. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 2331–2336.
4. Grundmann K., Jaschonek K., Kleine B., Dichgans J., Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J. Neurol.* 2003; 250: 63–66.
5. Alberts M.J., Bergman D.L., Molner E., Jovanovic B.D., Ushiwata I., Teruya J. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35: 175–178.
6. Grottemeyer K.H., Scharafinski H.W., Husstedt I.W. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb. Res.* 1993; 71: 397–403.
7. Adams H.P., Benedixen B.H., Kappelle L.J. i wsp. TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
8. Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962; 194: 927–929.
9. Fujimura A., Chashi K., Ebihara A. Daily variations in platelet aggregation and adhesion in healthy subjects. *Life Sci.* 1992; 50: 1043–1047.
10. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Poggio E.D. i wsp. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 230–235.
11. Schrör K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin. Thromb. Haemost.* 1997; 23: 349–356.

12. Katzer M.A.A., Born G.V.R. Simulation of primary haemostasis in vitro. *Haemostasis* 1985; 15: 357–362.
13. Schwarz U.R., Geiger J., Walter U., Eigenthaler M. Flow cytometry analysis of activating and inhibitory signal transduction pathways in human platelets — definition and detection of ticlopidine/clopidogrel effects. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 1145–1152.
14. Bornschein N.M., Karpov V.G., Aronovich B.D. Failure of aspirin treatment after stroke. *Stroke* 1994; 25: 275.
15. Syrbe G., Redlich H., Weidlich B. i wsp. Individual dosing of ASA prophylaxis by controlling platelet aggregation. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2001; 7: 209–213.
16. Peters A.J., Borries M., Gradaus F., Jax T.W., Schoebel F.C., Strauer B.E. In vitro bleeding test with PFA-100 — aspects of controlling individual acetylsalicylic acid induced platelet inhibition in patients with cardiovascular disease. *J. Thromb. Thrombolysis* 2001; 12: 263–272.
17. Andersen K., Hurlen M., Arnesen H., Seljeflot I. Aspirin nonresponsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb. Res.* 2002; 1, 108: 37–42.
18. Zimmermann N., Kienzle P., Weber A.A. i wsp. Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 121: 982–984.
19. Benedek I.H., Joshi A.S., Pieniaszek H.J., King S.Y., Kornhauser D.M. Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 1995; 35: 1181–1186.
20. Komiya T., Kuda M., Urabe T., Mizuno Y. Compliance with antiplatelet therapy in patients with ischemic cerebrovascular disease. Assessment by platelet aggregation testing. *Stroke* 1994; 25: 2337–2342.
21. Helgason C.M., Tortorice K.L., Winkler S.R. i wsp. Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke* 1993; 24: 345–50.
22. Tschoepe D., Roesen P., Schwippert B., Gries F.A. Platelets in diabetes: the role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 1993; 19: 122–128.
23. De La Cruz J.P., Arrebola M.M., Villalobos M.A. i wsp. Influence of glucose concentration on the effects of aspirin, ticlopidine and clopidogrel on platelet function and platelet-subendothelium interaction. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 484: 19–27.
24. Lee T.K., Chen Y.C., Kuo T.L. Comparison of the effect of acetylsalicylic acid on platelet function in male and female patients with ischemic stroke. *Thromb. Res.* 1987; 47: 295–304.
25. Kawasaki T., Ozeki Y., Igawa T., Kambayashi J. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke* 2000; 31: 591–595.
26. Patrignani P., Scialli M.G., Manarini S., Santini G., Cerletti C., Evangelista V. COX-2 is not involved in thromboxan biosynthesis by activated human platelets. *J. Physiol. Pharmacol.* 1999; 50: 661–667.
27. Gum P., Kottke-Marchant K., Welsh P., White J., Topol E. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 961–965.
28. Buchanan M.R., Schwartz L., Bourass M., Brister S.J., Peniston C.M. BRAT Investigators. Results of the BRAT study — a pilot study investigating the possible significance of ASA nonresponsiveness on the benefits and risks of ASA on thrombosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Can. J. Cardiol.* 2000; 16: 1385–1390.
29. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
30. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance. *Br. Med. J.* 2004; 328: 477–479.