

İSKEMİK STROKLARIN ÖNLENMESİNDE ASİRİN TEDAVİSİ İLE BAŞARILI OLUNMAYAN VEYA ASİRİN KULLANAMAYAN HASTALARDA TIKLOPİDİN'İN ETKİSİ.

Sevin BALKAN, Hülya AYDIN, Z. ÖNAL, B. AKTEKİN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya.

ÖZET

Gelişmiş ülkelerde myokard infarktüsü ve kanserden sonra üçüncü sıklıkta ölüme neden olan bir hastalık olması nedeniyle strok önlenmesi bir sağlık sorunudur. Strok profilaksisinde kullanılan çeşitli ilaçlar arasında aspirin en sık kullanılan ajandır ve strok rölatif riskini % 30 civarında azaltır. Yeni bir antiplatelet ilaç olan tiklopidinin T1A ve stroklu hastalarda strok ve ölümleri önlemede aspirinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile iskemik serebrovasküler hastalığı olan ve aspirin ile başarılı tedavi edilemeyen ya da aspirini tolere edemeyen bir grup hastada tiklopidinin etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır. 26 T1A veya iskemik strok (R1ND, minor veya majör strok) lu hasta total 6.9 aylık (4-11 ay) takip süresince 500 mg/gün tiklopidin ile tedavi edildi. Çalışma sonucunda 24 hastada cinsiyet ayrımı olmaksızın ilacın kesin etkili olduğu (etkinlik % 92.4) gösterildi. Hastalar arasında 2 hastada (% 7.6) deri döküntüsü şeklinde yan etki görüldü. Sonuç olarak; T1A ve iskemik strokların önlenmesinde tiklopidinin aspirinden daha etkili olduğu ve aspirini tolere edemeyen hastalara verilebileceği saptandı.

Anahtar Kelimeler: Tiklopidin iskemik strok.

THE EFFECT OF TICLOPIDINE PREVENTING IN ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WHO CANNOT TOLERATE ASPIRIN OR WHO HAVE NOT HAD SUCCESS WITH ASPIRIN THERAPY.

Prevention of stroke is a health care problem as stroke is the third cause of death after myocardial infarct and cancer, in developed countries. Among various drugs for the prophylaxis of stroke aspirin is the most widely used agent with its relative risk reduction for stroke of about 30 %. Ticlopidine a new antiplatelet agent, has been shown to be more effective than aspirin in preventing stroke and death in patients with T1A and stroke. The purpose of this study was to determine the efficacy of ticlopidine in a group of patient with ischemic cerebrovascular disease who had not success with aspirin therapy or who could not tolerate aspirin. During the total follow-up period of mean 6,9 months (4-11 months), 26 patients with T1A or stroke (R1ND, Minor or major stroke) were treated with ticlopidine 500mg/day. Prophylactic efficacy of the drug has been definitely shown at the end of the trial in 24 patients (efficacy of 92,4 %) without any sex differences. Among these patients percentage of adverse effects seen as skin rash was 7,6 %. In conclusion ticlopidine in preventing T1A and stroke is more effective than aspirin and can be prescribed in patients who are unable to tolerate aspirin.

Key Words: Ticlopidine, ischemic stroke,

GİRİŞ

Strok günümüzde gelişmiş ülkelerde iskemik kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada gelen bir ölüm nedeni olup, ileri yaşlarda da sakatlığa neden olan hastalıkların başında gelmektedir (1,2,3). Son yıllarda dünyada 65 yaş üzeri nüfusun hızla artması ile birlikte 1945-1975 yılları arasındaki strok insidansında görülen % 50' lik azalma durmuş ve hatta giderek artmaya başlamıştır (1,2). Bu duruma paralel olarak da strok profilaksisi ve tedavisi için yapılan çalışmalar da yoğunluk kazanmıştır. Strokların ortalama yüzde sekseni iskemik, yüzde yirmisi ise hemorajiktir ve strok geçiren kişilerde rekürrens riski strok atağını takip eden üç yıl için % 40' dır (1,2,4). İskemik strokda antiagregan ve antikoagulan ilaçlar ve karotis endarterektomi temel profilaksi yöntemlerinin başında gelmekte olup bunlardan

tüm dünyada en yoğun antiagreganlar kullanılmaktadır (1,2,3).

Serebral iskemide antitrombotik ajanların seçimi patogeneze bağlıdır. Antiplatelet ajanlar trombotik strokda en etkili iken, antikoagulanlar ise kardiyembolik strok profilaksisinde yararlıdır. Antiplateletler içinde aspirin değişen dozlarda en yaygın kullanılan ve yararı bir çok çalışmada gösterilmiş bir ilaçtır (5,6,7,8). Ancak aspirin özellikle gastrointestinal yan etkileri nedeniyle bazı hastalarda kullanılamamakta veya bazı hastalarda da aspirin kullanımına rağmen iskemik strok atakları görülebilmektedir. İşte son yıllarda klinik kullanıma giren tiklopidin, aspirinden daha etkili bir antiplatelet ajan olarak özellikle bu tip hastalarda önerilmektedir. Ayrıca aspirinin kadınlardaki profilaktik etkisinin tartışmalı olmasına rağmen

tiklopidinin profilaktik etkisinde cinsler arası fark bulunamamıştır (8,9). Tiklopidin, aspirinden farklı olarak aktive trombositlerdeki reseptörlere fibrinojenin yapışmasını engeller (1-4,9). Bu prospektif çalışmada da kliniğimize iskemik strok atağı ile başvuran ve aspirin kullanamayan veya aspirin kullanımına rağmen TIA ve/veya strok geçiren bir grup hastada Tiklopidin kullanılarak ilacın profilaktik etkinliği, yan etkileri ile birlikte değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne iskemik serebrovasküler hastalık nedeniyle başvuran hastalar arasında aşağıdaki kriterlere uyanlar alınarak, günde iki kez 250 mg dozunda tiklopidin başlandı. Çalışmaya kabul kriterleri; 1-Daha önce antiagregan tedavi (300mg/g aspirin, 300mg/g aspirin ve coumadin) almasına rağmen iskemik strok atakları tekrarlayan hastalar. 2- Gastrik yakınmaları nedeniyle aspirin başlanamayan ya da aspirin kullanımını sırasında yan etkileri nedeniyle aspirinin kesilmiş olduğu hastalar. Bu koşullara uyan serebrovasküler hastalık geçiren 32 hasta çalışmaya alındı, ancak 6 hasta çeşitli nedenlerle (bir hasta nedeni belli olmayan eksitus, diğerleri düzenli kontrollere gelmeme) çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan 10' u kadın 16' sı erkek, yaşları 32-75 arasında (ortalama 57,7) olan 26 hastanın klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri yapıldı.

Tüm hastalara BT, EEG, tam kan sayımı, sedimentasyon, biyokimyasal çalışmalar, PA akciğer grafisi, EKG, Ekokardiyografi, kardiyolojik değerlendirme, Karotis doppler ultrasonografi yapıldı ve BT' de hemoraji olmadığı gösterilen hastalar çalışmaya alındı. Klinik değerlendirmeye göre 11 hasta TIA (24 saat içinde tamamen düzelen fokal iskemik serebrovasküler olay), 5 hasta minör strok (kalıcı minimal nörolojik defisit bırakan ve üç hafta içerisinde en az %80 iyileşen, fokal iskemik serebrovasküler olay), 7 hasta majör strok (kalıcı nörolojik defisit bırakan ve üç hafta içerisinde %80' den daha az iyileşen, fokal iskemik serebrovasküler olay), ve üç hastada RİND (24 saatten daha uzun, üç haftadan daha kısa süre devam eden ve daha sonra hastanın tam olarak iyileştiği, fokal iskemik serebrovasküler olay) olarak kabul edildi. Hastalarda tiklopidin tedavisine başlama nedenleri; 16 hastada aspirin kullanımına rağmen iskemik strok atağı geçirilmesi, 1 hastada aspirin ve coumadine rağmen strok atağı geçirilmesi, 5 hastada aspirin kullanımına bağlı gastrik yan etkilerin çıkması ve 4 hastada da var olan gastrik yakınmalar nedeniyle tedavide aspirinin başlanamaması idi. Tüm hastalar 4-11 ay (ortalama 6.9 ay) süre ile klinik ve laboratuvar olarak izlendi. Tiklopidinin sabit plazma düzeyine ulaşabildiği birinci haftanın sonuna kadar hastaların tedavisine 100mg/gün aspirin eklendi ve birinci hafta sonunda kesildi. Tiklopidinin nötropeni ve trombositopeni gibi yan etkileri olması nedeniyle; ilaç öncesi, ilaca başlandıktan sonra ilk hafta gün aşırı daha sonra üçüncü ayın sonuna kadar onbeş günde bir tam kan

Tablo-1: Hastaların klinik özellikleri ve risk faktörleri

Yaş	(yıl)	ortalama	57,7	(75-32)
Cins	kadın	10		
	erkek	16		
İskemik strok tipi			(%)	
	TIA	11	(42,3)	
	strok	15	(57,7)	
	(RİND,minor,majör)			
Risk faktörleri				
	TIA	15	(57,7)	
	Hipertansiyon	18	(69,2)	
	Diabet	4	(15,4)	
	Hiperlipidemi	7	(26,9)	
	Kalp hastalığı			
	(MI, ritm bozukluğu, kapak hastalığı)	4	(15,4)	
	Periferik arter hastalığı	1	(3,5)	
	Sigara	10	(38,5)	
	Vaskülit	1	(3,5)	

Tablo-2: TIA geçiren hastaların Özellikleri

Hasta no/yaş/cins	Emboli kaynağı	Önceki tedavi ve süresi	Önceki atak sıklığı	Ticlopidin sonrası atak sıklığı	Ticlopidin sonrası takip süresi
1/ E/ 42	-	aspirin, 4 yıl	ayda 3 kez	-	7ay
2/ K/ 60	-	cumadin ve aspirin, 2 yıl	ayda 5 atak	8 ay içinde iki atak	8 ay
3/ K/ 62	-	aspirin, 1 yıl	ayda 4 atak	-	4,5 ay
4/ E/ 70	-	1	10 yıl içinde 3 atak	-	7 ay
5/ E/ 73	Karotiste aterom plağı	aspirin,1,5 yıl	ayda 4 atak	ayda 2 atak	8ay
6/ K/ 66	-	1	yılda 5 atak	-	5 ay
7/ K/ 57	Karotiste aterom plağı	aspirin, 1 yıl	yılda 3 atak	-	4 ay
8/ E/ 75	-	aspirin, 1 yıl	yılda 3 atak	-	11 ay
9/ E/ 32	-	aspirin, 1 ay	ayda 2 atak	-	4,5 ay
10/ K/ 63	-	aspirin, 3 ay	ayda 4 atak	-	4,5 ay
11/ K/ 40	-	aspirin;3 yıl	yılda 2 atak	-	10 ay

1: Gastrik yakınmaları nedeniyle aspirin verilemeyen hastalar.

sayımları yapıldı. Üç ayını tamamlayan hastalara ayrıca aylık kontrollerle nörolojik muayene ve laboratuvar analizleri yapıldı, nörolojik defisitleri değerlendirildi ve yeni atak geçirip geçirmedikleri kaydedildi.

SONUÇLAR

Toplam 26 hastada tiklopidinin profilaktik etkisi ortalama 6,9 aylık takip süresi sonunda değerlendirildi. Bu hastaların klinik özellikleri, risk faktörleri ile birlikte Tablo1' de gösterilmiştir.

Hastalarda saptanabilen risk faktörleri içinde hipertansiyon (%69,2), TIA (%57,7) ve sigara kullanımı (%38,5) önde gelmektedir. Tablo-2' de sadece TIA atakları geçiren 11 hastanın özellikleri ve tiklopidin tedavisi sonrası takip süreleri ile klinik sonuçlar gösterilmiştir. 5' i kadın, 6' sı erkek ve ortalama yaşları 58,1 (32-75) olan 11 hastanın 2' sinde karotis doppler ultrasonografide karotis

arterde aterom plağı saptandı ancak bu iki hastanın biri malign hipertansiyon diğeri de ileri yaş nedeni ile antikoagüle edilemedi. 11 hastanın 8' inde önceden ortalama 18,4 aylık süre ile aspirin kullanım anamnezi ve bir hastada iki yıldır coumadin ve aspirin kullanım anamnezi vardı. 2 hastada eroziv gastrit nedeni ile aspirin kullanamıyordu.

Bu grubun tiklopidin sonrası ortalama 6,9 aylık takip süresi sonucu 9 hastada TIA ataklarının hiç görülmediği, bir kadın hastada atak sıklığının sekiz aylık takipte ayda 4-5 iken tiklopidini takiben 5 ay atağın hiç olmadığı, sonra da atakların ayda 2' ye indiği, ve bir erkek hastada da atak sıklığının ayda dört kezden 2' ye düştüğü saptandı. Tablo-3' de tiklopidin başlanan strok geçirmiş hastaların özellikleri gösterilmiştir. 4' ü kadın, 11' i erkek ve ortalama yaşları 57,3 (41-72) olan bu hastaların strok tipleri bir hastada RIND, bir hastada TIA+ minor strok, bir hastada TIA+ majör strok, bir

Tablo-3: Tiklopidin Başalanan Strok Geçirmiş Hastaların Özellikleri.

Hasta no/ yaş/cins	Strok atağı sayısı	Geçirdiği strok tipleri	Önceki tedavi ve süresi	Tiklopidin sonrası takip süresi	Tiklopidin sonrası T1A veya strok atağı sayısı
1/ K/ 60	ilk atak	majör strok	1	9 ay	-
2/ E/ 72	2'nci atak	T1A+majör strok	aspirin,5yıl	8,5 ay	-
3/ E/ 49	ilk atak	majör strok	aspirin,2ay	8,5 ay	-
4/ K/ 56	3'ncü atak	T1A+ R1ND	aspirin,2yıl	8 ay	-
5/ K/ 61	2'nci atak	majör strok	aspirin,2yılı 1	8 ay	-
6/ E/ 60	ilk atak	minor strok	1	8 ay	-
7/ E/ 65	2'nci atak	majör strok	aspirin,5ay	7 ay	-
8/ K/ 41	ilk atak	minor strok	11	7 ay	-
9/ E/ 58	4'ncü atak	R1ND+mino r strok	aspirin,5yıl	7 ay	-
10/ E/ 60	2'nci atak	T1A+minor strok	aspirin,2yıl	6,5 ay	-
11/E/ 53	ilk atak	minor strok	aspirin,4yıl	6 ay	-
12/ E/ 53	ilk atak	majör strok	aspirin,5yıl	6 ay	-
13/ E/ 44	ilk atak	majör strok	1	5,5 ay	-
14/ E/ 62	ilk atak	minor strok	1	5 ay	-
15/ E/ 69	4'ncü atak	T1A+R1ND	aspirin,4ay	5 ay	-

Gastrik yakınmalar nedeniyle aspirin verilemeyen hastalar.
11: Aspirin yan etkisi nedeniyle tiklopidin'e geçilen hastalar.

hastada RIND+ minor strok, 4 hastada minor strok ve beş hastada da majör strok idi. 8 hasta tek atak, 7 hasta multipl atak geçirmişti. 11 hastada öncesinde aspirin kullanım hikayesi vardı, 4 hastaya ilk kez tiklopidin başlandı. Bu grubun tiklopidin sonrası ortalama takip süresi 7 ay (5-9 ay) olup, bu süre içinde hastaların hiçbirinde T1A veya strok atağı olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak tiklopidin kullanımının tüm hasta grubundaki etkinliği, cins ayrımı olmaksızın % 92,4' dür.

26 hastanın 2' sinde (%7,6) yan etki olarak ürtiker ve kaşıntı gibi cilt reaksiyonları saptandı ancak bunlar da üç gün içerisinde spontan olarak düzeldi.

TARTIŞMA

Serebrovasküler hastalıklar içinde en sık aterotromboz veya kardiyak emboliye sekonder, iskemik veya infarkt görülür. Bunlarda antiplatelet ajanlar veya antikoagülanlarla antitrombotik tedavi yapılmaktadır (10). Özellikle son iki dekad içinde yapılan eksperimental araştırmalar ve klinik çalışmalar strok riskinin platelet agregasyonunu inhibe eden ilaçlarla %23 azaltılabileceğini göstermiştir (4).

Ateroskleroza bağlı iskemik strok tromboz, fibrin veya ateromatöz plak materyalinin embolisi (tromboembolik) ve damar içinde trombus oluşumuyla gelişir (1-5). Strok profilaksisinde risk

faktörlerinin belirlenip kontrolünün yanı sıra profilaktik tedavide antiagregan ve antikoagulan ilaçlar kullanılmaktadır. Antiagregan ilaçlar içinde aspirin tüm dünyada en yoğun kullanılan ilaçtır. Aspirinin strok rölatif riskini % 30, strok ve ölüm riskini % 20 ve vasküler mortaliteyi % 15 azalttığı gösterilmiştir (11).

Yapılan araştırmalarda düşük ve yüksek doz aspirinin etkisi arasında profilaktik etkinlikte belirgin bir fark bulunamamış, ancak yüksek dozlarda yan etki ve komplikasyonların daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (11). Aspirin siklooksijenaz enzimini irreversibl olarak asetilleyerek tromboksan A₂'nin oluşumunu engelleyip antiagregan etki yapmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda aspirinin majör strok profilaksisinde etkinliğinin plaseboda farklı olmaması, kadın hastalarda erkek hastalardan daha az etkin olması ve gastrointestinal yan etkilerinin olması gibi nedenlerle bu gruplardaki vasküler olayların önlenmesini sağlayacak yeni tedavi arayışlarını da gündeme getirmiştir (12). Bu amaçla yeni bir antiagregan ilaç olan tiklopidin geliştirilmiştir. Trombosit agregasyonunda fibrinojen reseptörlerinden glikoprotein b/ a önemli rol oynar. Trombositler ADP, kollajen, trombin ve platelet aktive eden faktör (PAF) gibi çeşitli maddelerin trombosit membranındaki reseptörlerle etkileşimi sonucu aktive olur. ADP kendi reseptörüne bağlandığında trombosit yüzeyinde yer alan fibrinojen reseptörleri aktive olarak fibrinojeni bağlar, sonuçta trombosit agregasyonu oluşur. Trombosit aktivasyonu ayrıca trombosit granüllerinde bulunan çeşitli maddelerin ve bu arada ADP'nin salınımına neden olup yeni bir agregasyon oluşmasına yol açar (13). İşte tiklopidin ADP'nin indüklediği agregasyonu inhibe eder, fibrinojenin trombosit üzerinde bulunan aktif duruma geçmiş, fibrinojen reseptörlerine bağlanmasını önleyerek trombosit agregasyonunu engeller (3,6,2,14,15). Bu nedenle tek yoldan etkili inhibitörlerin aksine bütün uyaranlara bağlı olarak gelişen trombosit agregasyonunu bloke eder. Tiklopidin ayrıca araşidonik asit, kollajen, PAF, adrenalin, trombin ve serotonin cevap olarak gelişen trombosit agregasyonunu da inhibe eder bu nedenle aspirinden farklı olarak bilinen trombosit agregasyon agonistlerinin global bir inhibitörüdür (2,3,6,7,13,16,17). Tiklopidin trombosit agregasyonunu dozla bağlantılı olarak irreversibl şekilde inhibe eder. Önerilen klinik kullanım dozu 500 mg/gündür (18).

Tiklopidinin trombosit agregasyonundaki üstünlüğünü gösteren çok merkezli klinik araştırmaların başında TASS ve CATS gelmektedir. TASS' da son üç ayda TıA veya minor strok geçiren

3069 hastada randomize çift kör olarak tiklopidin 500 mg/ gün, aspirin 1300 mg/ gün ile karşılaştırılmış ve 2-6 yıllık takip sonucunda tiklopidinin 3 yıllık fatal veya nonfatal strok rölatif riskini aspirine göre % 21 azalttığı gösterilmiştir (8). CATS' de ise yine randomize çift kör olarak 500 mg/ gün tiklopidinin profilaktik etkisi 1072 hastada plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu araştırmadaki hastalar strok sonrası 1 hafta ile 4 ay arası zamanda tedaviye alınmış ve tiklopidin alanlarda strok, myokard infarktüsü (MI) veya vasküler ölüm rölatif riskinin % 30,2 azaldığı saptanmıştır (12). Diğer çok merkezli bir çalışma olan STIMS' de de intermitan kladikasyonu olan 266 hastada MI, strok ve TıA insidansına tiklopidinin etkisi plasebo ile karşılaştırılarak ortalama 5,6 yıl takip ile yapılmış ve tiklopidin alan grupta kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ve mortalitenin azaldığı saptanmıştır (19).

Tiklopidinin, aspirin ve plaseboya göre yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda bu olumlu profilaktik etkisine rağmen yüksek maliyeti ve yan etkileri nedeniyle antiagregan tedavide bugün için ilk planda tercih edilecek ilaç olarak önerilmemektedir. İlacın endikasyonu; aspirin kullanımına rağmen iskemik strok atağı geçirenler veya aspirini gastrik nedenlerle kullanamayanlardır (20,21). Bizim çalışmamızda da endikasyon böyle konmuş ve TıA ve strok atakları olan hastalarda (tablo 2, 3) tiklopidin ile ortalama 6,9 aylık takip sonucunda olumlu sonuçlar alınmıştır. Tiklopidini aspirine göre olumsuz gösteren özelliklerinin başında yan etkileri gösterilmektedir. Yapılan çok merkezli çalışmalarda yan etkiler tiklopidin alanlarda % 60, aspirin alanlarda % 53, plasebo alanlarda ise % 34,3 olarak bildirilmiştir (22). Tiklopidin kullananlarda en sık görülen yan etki diare (% 20,7) olup bunu deri döküntüsü (%11,6) ve bulantı (% 11,4) takip eder. Biz de 26 hastanın 2' sinde (% 7,6) yan etki olarak ürtiker ve kaşıntı gibi cilt reaksiyonlarına rastladık. Tiklopidinin aspirine olan bir diğer üstünlüğü etkinliğinde cinsiyet farkının olmamasıdır. Aspirinle yapılan bazı çalışmalarda kadınlarda profilaktik etkinin yeterli olmadığı gösterilmiş ve bu da kadınlardaki testosteron yetersizliğine bağlanmıştır (9). Bizim hasta grubumuzda da tiklopidine yeterli cevabın alınmadığı 2 olgunun biri kadın biri erkekti. Sonuç olarak, çalışmamızda gösterilen tiklopidinin olumlu % 92,4' lük profilaktik etkisi ve bugüne değin yapılan çok merkezli çalışmaların sonuçlarına göre tiklopidin, TıA, RIND, minor ve majör strokların profilaksisinde cins ayırımı olmaksızın etkin bir antiagregan ilaç olduğu söylenebilir. Çalışmamız 17 hasta ile aspirine dirençli vakalardaki tiklopidin

etkisinin araştırılması ile yayınlanmış diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir.

Literatürde aspirine dirençli olup tiklopidine yanıt veren tek hastanın olgu sunumuna rastlanmış, daha fazla sayıdaki hasta grubunda ilacın etkinliği araştırılmamıştır (23). Bu çalışmanın hasta sayısı artırılarak daha uzun süreli takibi planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Easton J.D. Update on antiplatelet therapy for stroke prevention. *Cerebrovascular Diseases*, 1993; 3 (suppl 1): 15-23.
2. Barnett HJM, Eliasziw M, Meldrum HE. Drugs and surgery in the prevention of ischemic stroke. *N Engl J. Medicine*. 1995; 332:4; 238-248.
3. Harker LA. Stroke prevention: The pharmacologic basis of platelet antiaggregant therapy. in: *Stroke; epidemiologic and therapeutic update*. Ed. Mohr J.P. Phase Five Communications, inc, NY, August 1992; 15-20.
4. Albers GW. Antithrombotic agents in cerebral ischemia. *Am. J. Cardiology*. 1995 Feb 23; 75(6): 34B-38B.
5. Adams RD, Victor M. in: *Principles of Neurology*, V. Edition, 1993, Mc GrawHill, New York. Chap 34:617-692.
6. Ordinas A, Escolar G, Bastida E. Mechanism of action of ticlopidine mediating its antithrombotic efficacy. Ticlopidine in the prevention of major ischemic vascular events. 11th international congress on thrombosis. Jurbana; Yugoslavia, on 27 June 1990.
7. Mc Tavis D, Faulds D, Goa KL. Ticlopidine on updated Review of its pharmacology and therapeutic use in platelet dependent disorders. *Drugs; Focus on Ticlopidine*: 40(2); 238-259, 1990.
8. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B, for the Ticlopidine Aspirin Stroke Study group. A randomised trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N Engl J Med*; 321: 501-507, 1989.
9. Hershey LA. Stroke prevention in women: role of aspirin versus ticlopidine. *Am J Med*. 1991 Sep; 91 (3): 288-292.
10. Oczkowski WJ, Turpie AG. Antithrombotic treatment of cerebrovascular disease. *Baillieres. Clin. Haematol*. 1990; Jul. 3 (3); 781-813.
11. Easton JD. Antiplatelet therapy in the prevention of stroke. *Drugs*, 1991; 42, Suppl 5: 39-50.
12. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al and the CATS group. The Canadian- American Ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*. 1989; 1: 1215-1220.
13. Maffrand J-P, Defreyn G, Bernat A et al. Reviewed pharmacology of ticlopidine. *Act Med Int-Angiologie* 5 (suppl 77): 1988: 6-13.
14. Thebault JJ, Blatrix CE, Blanchard JF, Panak EA. Effects of ticlopidine, a new platelet aggregation inhibitor in man. *Clin Pharm Ther*, 18: 485-490: 1975.
15. Iovine C, d' Avenia V, Turco S et al. Ex vivo effects of ticlopidine on human platelets: inhibition of fibrinogen binding by a mechanism independent of thromboxane formation. *Agents Actions* 15 (suppl): 105-107; 1984.
16. Saltiel E, Ward A. Ticlopidine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in platelet-dependent disease states. *Drugs* 34: 222-262, 1987.
17. Chignard M, Lafau Keraly C, Delautier D et al. Reduced sensitivity of human platelets to PAF-acether following ticlopidine intake. *Haemostasis* 19: 213-218, 1989.
18. Ito MK, Smith AR, Lee ML. Ticlopidine: a new platelet aggregation inhibitor. *Clin Pharm*; Jul, 11 (7): 603-617; 1992.
19. Janson L, Bergqvist D, Bober J et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, The Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *Journal of internal medicine*. 1990; 227; 301-308.
20. Unwin- DH, Greenlee- RC JR. Prophylactic drug therapy in cerebrovascular disease. *Am- Fam-Physician*. 1993 Jul; 48 (1): 85-90.
21. Haynes RB, Sandler RS, Larson EB, Pater JL, Yatsu FM. A critical appraisal of ticlopidine, a new antiplatelet agent. Effectiveness and clinical indications for prophylaxis of atherosclerotic events. *Arch- Intern- Med*. 1992 Jul; 152 (7): 1376-1380.
22. Molony B. A risk-benefit analysis of ticlopidine in stroke prophylaxis. *Stroke. Epidemiologic and therapeutic update*. 1992; august, 27-31.
23. Himmelreich G, Riess H. Recurrent thromboembolism due to increased acetylsalicylic acid resistant platelet aggregation. *Dtsch Med Wochenschn*. 1991 Sep 6. 116 (36). P 1353-6.