

ÇEVİRİ**TRANSLATION****KARDİOEMBOLİ DIŞINDAKİ İSKEMİK İNMELERDE İKİNCİL KORUMADA ANTIPLATELET TEDAVİ****O' Donnell ve ark. (Stroke: 2008; 39:1638-1646)****Kısaltarak Çeviren : Prof Dr. Okay SARIBAŞ****ÖZET**

Tromboembolizme bağlı iskemik inme veya geçici iskemik nöbet (GİN) geçiren hastalarda, hemen veya uzun süreli aspirin tedavisi kullanmak, tekrarlayacak olan vasküler olayları; örneğin inme, MI ve ölümleri önlemektedir. Oral antikoagülasyon, aspirinden daha etkili değildir. Uzun süreli clopidogrel tedavisinin, aspirinle karşılaştırıldığında; inme, MI ve vasküler ölümleri relatif olarak %9 oranında azalttığı görülmektedir (% 0.3 - % 16.5). Uzun süreli clopidogrelin aspirinle kombine edildiği durumlarda, yalnız başına aspirin veya clopidogrel kullanımına göre kanama riskinin artması söz konusu değildir. Aspirin ile, uzun etkili dipyridamol kombinasyonu, relatif olarak, inme, MI ve vasküler nedenlerden ölümü, yalnız aspirin tedavisine göre, %18 oranında (eşitsizlik oranı 0.82,0.74-0.91), kanama riskini artırmaksızın önler. Cilastazol; inme, MI ve vasküler nedenlerle ölümlerin riskini, plasebo ile karşılaştırılmalarda % 39 oranında azaltır.

20000'den fazla hasta için aspirin, clopidogrel, dipyridamol karşılaştırılmasının (120 günden önce oluşan) atherothrombotik iskemik inmelerde koruma sağladığının 2008 yılında rapor edilmesini beklemekteyiz. (Dikkat, 2008 geçm

İnme, dünyada yaygın olarak ölüme ve sakatlıklara yol açmaktadır¹. İskemik inmelerde ve geçici iskemik nöbetlerde (GİN) hastaları ele alma yöntemi², erken tekrarılama riski yüksek olan veya ölümcül olan-olmayan uzun erimli vasküler olayları önlemektir³.

İkincil inme korumasında antiplatelet ilaçların köşe taşı olduğunu randomize çalışmalar kanıtlamıştır⁴. Antiplatelet ve Antitrombotik araştırmacılar ortak çalışmalarında⁴, kontrol grubu (plasebo veya antiplatelet tedavisiz) ile herhangi bir antiplatelet ajan rastgele karşılaştırıldığında, 23020 hastada önceden iskemik inme veya geçici inme geçirmiş uzun erimli ikincil korumada %22 ve akut iskemik nöbet geçiren 40821 hastada miyokard infarktüsü ve vasküler nedenlerden ölüm oranında %11 azalma olduğunu saptamışlardır⁴.

Aspirin, ikincil korumada kullanılan ve çok reçete edilen ilk antiplatelet ilaçtır. Son 20 yıldır aspirinin birçok başka antiplatelet ajanlarla kombine edilmiş etkisi ve güvenilirliği giderek daha çok kanıtlanmıştır⁵. Bu makalede, iskemik inme ve geçici iskemik nöbet geçiren hastalarda ciddi vasküler olayların ikincil korumasında kullanılan antiplatelet ajanların, randomize çalışmalarda, etkileri ve güvenilirlikleri gözden geçirilecektir.

Akut İskemik İnme

Antiplatelet tedavisini kontrol grubu ile karşılaştıran ve akut iskemik inme geçirmiş 42648 hastayı kapsayan 11 çalışma vardır. Bu çalışmalardan 4'ü aspirinle kontrol grubu arasındadır⁷⁻¹⁰, 1'i dipyridamol - aspirin kombinasyonu ile kontrol grubu arasında¹¹, 3'ü ticlopidinle kontrol grubu arasındadır¹²⁻¹⁴. 1 çalışma tromboxan sentetaz inhibitörleriyle kontrol grubu arasında¹⁵ ve 2 çalışma abciximab ile kontrol grubu arasındadır¹⁶⁻¹⁷. 2 çalışma (International Stroke Trial and Chinese Acute Stroke Trial), hastalık başlangıcından sonraki 48 saat içinde başlanan günde bir kez 160 - 300 mg aspirini değerlendirmiştir. Maksimum takip süreleri 6 aydır.

Aspirin ile Plasebo ve Tedavi Görmemiş Kontrol Grubu Karşılaştırması**Çalışmalar**

Aspirin ile kontrol grubunu karşılaştıran, akut iskemik inme geçirmiş 41291 hasta üzerinde yapılmış 4 çalışma vardır⁷⁻¹⁰. Verilerin %98' i, 1 ila 6 ay arasında takip edilmiş hastalarla yapılan 2 çalışmadan (IST ve CAST) sağlanmıştır⁷⁻⁸.

Etkisi

3 çalışmadan alınmış⁷⁻⁸⁻¹⁰ verilerin meta-analizinde, rastgele seçilmiş, iskemik inme semptomlarının başlangıcını izleyen ilk 48 saat içinde başlanmış 160-300 mg aspirini 2-4 hafta boyunca alan hastalar kontrol grubuyla karşılaştırılmış, iskemik inmenin tekrarlama olasılığına bakılmış ve %23 oranında aspirin lehine risk azalması (% 3.1 kontrole karşı % 2.4 aspirin; OR 0.77, % 95 CI:0.69-0.87); herhangi bir tip tekrarlayan inmede %12 azalma (% 3.9 kontrole karşı % 3.4 aspirin ; OR 0.88 , % 95 CI. : 0.79-0.97); pulmoner embolizmde % 29 azalma (% 0.48 kontrole karşı % 0.34 aspirin, OR 0.71 % 95 CI: 0.53-0.97); ölüm oranlarında % 8 risk azalması (%12.9 kontrole karşı % 12.1 aspirin; OR 0.92, % 95 CI: 0.87-0.98), hasta takiplerinin sonunda ölüm ve bağımlılıkta % 5 azalma (% 46.4 kontrol , % 45.3 aspirin grubu OR 0.95, %95 CI 0.91-0.99) saptanmıştır¹⁸. Subgruplara spesifik analizlerde, 28 subgrup incelendiğinde, 2-4 hafta arasında aspirine erken başlama-başlamamanın yararı arasında belirgin bir farklılık (heterojenlik); yaş, cins ve iskemik inme tipleri dahil olmak üzere, görülmemiştir.

Güvenilirlik

Aspirinin bu faydalarına karşılık, semptomatik intrakranial kanama riski, aspirin grubunda % 22' dir (% 0.8 kontrol % 1 OR 1.22 % 95CI: 1.00-1.50) ve tedavi periyodunda aspirin grubunda majör ekstrakranial kanama riski %69 artmaktadır (% 0.6 kontrole karşı % 0.1 aspirin OR 1.69; %95 CI 1.35-2.11)¹⁸.

Abciximab'a Karşı Aspirin

Çalışmalar

İki çalışmada, inme geçirmiş aspirin kullanan kontrol grubuna karşı intravenöz abciximab (uzun etkili glikoprotein IIb-IIIa antagonisti) ile plasebo karşılaştırılmıştır¹⁶⁻¹⁷.

Etkisi

Faz IIb çalışmasında (AbESTT), 400 hastaya iskemik inme başlangıcından 5 saat içinde, abciximab 0.25 mg /kg intravenöz olarak ve takiben 12 saat içinde gidecek şekilde 0.125 mikro g / kg /dakika olmak üzere infüzyon olarak verilmiş, diğer gruba da plasebo uygulanmıştır.Üç ay takip sonunda ölüm ve bağımlılık açısından gruplar arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Modifiye Rankin skalasında 2-6 arasında bulunmuştur

(%60 plaseboya karşı %52 abciximab , OR: 0.71, % 95 CI:0.48- 1.05). AbESTT –II çalışmasında, iskemik inme geçiren, aspirin alan 1800 hastaya abciximab ve plasebo uygulanmış, 808 hasta fazla kanama nedeniyle çalışmadan çıkartılmıştır.

Güvenilirlik

AbESTT çalışmasında, belirgin bir semptomatik intrakranial kanama tesbit edilmemiştir (% 1.0 plaseboda, % 3.5 abciximab grubunda, OR: 3.11, CI % 95: 0.8-11.6)¹⁶. Daha geniş bir çalışma olan AbESTT –II'de , (%0.5 plaseboya karşı % 5.5 abciximab grubunda) 5 günde, semptomatik ve fatal intrakranial kanama meydana gelmiştir (P=0.002).

Aspirin ve Clopidogrel ile Aspirin Karşılaştırması

FASTER çalışmasında, 24 saat içinde minör inme ve geçici iskemik nöbet geçiren hastalarda, aspirin ve clopidogrel (75 mg/g ile başlanıp 300 mg yükleme) kombinasyonu ile tek başına aspirin alanlar karşılaştırılmış (ilave 40 mg simvastatinle beraber)²⁰, 392 hasta, 90 gün gibi bir süre sonundaki randomize takipte kombine tedavi lehine belirgin bir fayda görülmediğinden, çalışma sonlandırılmıştır (ARR %3.8; P=0.19)²⁰.

Antiplatelet Tedavi Antikoagülan Tedaviye Karşı

Çalışmalar

Aspirinle parenteral antikoagülanları karşılaştırmada 5 adet çalışma vardır^{7,21-23}. Dört RCT'nin meta-analiz yapılmış havuzunda, 16558 hasta üzerinde etkisi ve güvenilirliği belirlenmiş antikoagülanlar (unfractionated heparin olan UFH veya düşük molekül ağırlıklı heparin) aspirinle karşılaştırılmıştır^{7,11,21,22}. 48 saat içinde inme geçiren hastalar toplanmış ve 12-14 gün tedavi görmüşlerdir. Klinik takipleri de 10 gün ile 6 ay arasında değişmektedir.

Bu meta - analizden sonra²⁴, büyük arterde tıkanma gösteren, akut iskemik inme geçirmiş 603 Asyalı hastada, erken kabulün (iskemik inme başlangıcını takip eden ilk 48 saat) ve subkutan nadroparin kalsiyum 3800 antifaktör XaIU/0.4 mL günde iki defa, günde 160 mg aspirinle beraber, 10 gün; takiben 6 ay süreyle günde bir kez 80-300 mg aspirinin kullanımının etki ve güvenilirliğini karşılaştıran diğer bir klinik çalışma yayınlanmıştır²³.

Etkisi

Dört RCT'lerden önceki çalışmaların

meta-analizinde 7.11.21.22, rastgele seçimle yapılan oral antikoagülanla aspirin karşılaştırılması çalışmasında, iskemik inmenin tekrarlaması riskinin azalması yönünde belirgin bir fark gözlenmemiş (OR 1.09, CI %95: 0.89-1.33), her tipten inme tekrarı (OR 1.20, CI %95 :0.99-1.46). pulmoner embolizm (OR 0.85 ; CI 95: 0.55-1.32) ölüm ve bağımlı yaşama (% 62.0 aspirine karşı % 63.4 heparin), OR 1.07, CI %95: 0.99-1.15) olarak saptanmış, fakat takipler sonunda ölüm oranında % 10 artma görülmüştür (OR 1.10, ; CI %95 1.01-1.21)²⁴. Son Asyalı hastaların meta-analizinde ise, sonuçların iyileşme yönünde olduğu görülmektedir (Barthel index >_ 85). LMWH alan 180 hastanın %73'ünde ve aspirin alan 173 hastada ise, %69 oranında iyileşme tespit edilmiştir (OR 1.21, CI %95 0.74-1.99 absolu risk fayda % 4, CI % 95 : - 5 %- %13).

Güvenilirlik

Antikoagülan hastaların toplanıp yapılan meta-analizinde ²⁴, intrakranial semptomatik kanamaların arttığı belirlenmiştir (%0.06 aspirine karşı %1.2 heparin, OR 2.27, CI %95, 1.49-3.46). Ayrıca, aspirine göre karşılaştırmada, 14 günlük tedavi süresinde (%0.4 aspirine karşı %0.9 heparin, OR 1.94, CI % 95 1.20- 3.12) majör ekstrakranial kanamalarda artış saptanmıştır.

Uzun Süreli İkincil Korumada Antiplatelet Tedavi

Aspirin, Kontrol Grubuna Karşı

Çalışmalar

Bir meta-analiz 25, önceden iskemik inme ve GİN geçirmiş 9469 hastada uzun süreli aspirine karşı kontrolün kullanıldığı 11 RCT'nin 26-36 verilerini toplamıştır.

Etkisi

Rastgele seçilmiş hastalarda uzun süreli aspirin kullanımının, ağır vasküler olayların riskini %13 oranında azalttığı rapor edilmiştir (inme, miyokardial infarkt, vasküler ölüm; %87,%95 CI:0.81-0.94)²⁵. Aspirin dozu 50 mg/g'den 1500 mg/g'e kadar değişken olarak verildiği halde, tedavi etkisi yönünden hiçbir farklılık gözlenmemiştir.

Güvenilirlik

22 kontrollü çalışmanın meta-analizinde, vasküler olayları önlemek için verilen düşük doz aspirinin (75-325 mg/g) 30496 hastada major kanama riskini % 71 oranında arttırdığı gözlenmiştir (RR:1.71, %95 CI:1.41-2.08); fakat absolu kanama riskinin yıllık

olarak kanama artımı orta derecededir (ARI ; % 0.13,%95 CI: 0.08-0.20)³⁷. Kanama riski deyince akla genelde gastrointestinal (Gİ) kanama (RR: 2.07,%95 CI:1.61-2.66) veya intrakranial kanama(RR:1.65: %95 CI: 1.06-5.9) gelmektedir. Bu derlemede, orta derecedeki dozda verilen aspirinle (>162.5-325 mg/g) ile düşük dozda (75-162.5 mg/g) aspirin alan grup arasında kanama bakımından bir fark saptanamamıştır. Son zamanlarda yapılan sistematik gözden geçirmede³⁸, aspirin dozu 75 - 81 mg/g'den büyük olduğunda, kanama riski bakımından bir artmanın söz konusu olduğu ileri sürülmüştür.

Dipyridamol Kontrol Grubuna Karşı

Çalışmalar

Bir büyük çalışmada³², hiçbir antiplatelet tedavi almayan grupla dipyridamol karşılaştırılmıştır.

Etkisi

ESPS-2 çalışmasına göre, uzun salınımlı dipyridamol günde iki defa 200 mg olmak üzere verildiğinde, yıllık inme ve ölüm riskinde, plaseboyla karşılaştırıldığında %15 gibi bir azalma tespit edilmiştir (%22.9 plaseboya karşı %19.4 dipyridamol grubu; RR %3.5 24 aydan sonra, P=0.02;NNT 29, 24 ay sonra).

Güvenilirlik

Dipyridamol plaseboyla karşılaştırıldığında, hiçbir kanama riski taşımadığı saptanmıştır. Buna karşı dipyridamol grubunda başağrısı, kontrol grubuna göre daha sıkça görülmektedir (basağrısı dipyridamol kullanan hastada %37.1 oranında görülmesine karşı, kontrol grubunda bu oran %32.3'dür). Yine ESPS-2 çalışmasına göre, başağrısının şiddetinden dipyridamol grubunda %8 oranında ilacı kesme zorunluluğuna karşı, plasebo grubunda bu oran %2.4'dür (RR:3.20; %95 CI:2.25-4.54)⁸. Dipyridamolün oluşturduğu gastrointestinal problemler nedeniyle ilacı kesme de (RR:1.65 %95 CI:1.21-2.26) görülebilmektedir.

Thienopyridine (Ticlopidin) Kontrol Grubuna Karşı

Çalışmalar

İskemik inme olayını takiben 4 ay, ticlopidin (günde iki defa 250 mg) almış olan 1072 hasta kontrol plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır³⁹.

Etkisi

Ortalama 24 aylık bir takipten sonra, ticlopidin uygulamasının, inme oluşumunda, miyokardial

infarktüste ve vasküler ölüm riskinde, plaseboya göre relatif olarak %23 azalma sağladığı gözlenmiştir (%14.8 plaseboya karşı %11.3 ticlopidin; RR:0.77, 0.60-0.99).

Güvenilirliği

Günde iki defa 250 mg ticlopidin, plasebo grubuna göre, major kanama riskini iki kat arttırmaktadır (%0.2'ye karşı % 0.4). Minör kanama riski de artmaktadır (% 6.5' a karşı % 3.0). Ticlopidin ayrıca, ağır nötropeni riskini de arttırmaktadır (<450 nötrofi her mm³ için); bu oran, ticlopidin grubunda %0.8' e karşı plasebo grubunda %0.2'dir.

Ticlopidinin ayrıca, tedavinin başlangıcında ilk üç ay içinde, 5000'de 1 oranında trombotik trombositopenik purpuraya (TTP) neden olduğu saptanmıştır.

Cilostazol Kontrol Grubuna Karşı

Çalışmalar

Bir RCT çalışmasında, cilostazol (cAMP fosfodiesteraz inhibitörü) iskemik inme geçirmiş (1-6 ay önce) 1095 hastada plaseboyla karşılaştırılmıştır.

Etkisi

100 mg cilostazolun, günde iki defa verilmesi halinde, kontrol grubuna göre, ağır vasküler olayların riskini %39 oranında azalttığı gözlenmiştir (kontrol grubunda % 6.8' e karşı %4.2 cilostazol, RR 0.61, % 95 CI: 0.41 - 0.91).

Güvenilirlik

Cilostazolun vasodilatasyon etkisi nedeniyle, palpasyon, başağrısı, taşikardi yan etkisi söz konusudur.

Thienopyridine (Ticlopidine) Aspirine Karşı:

Çalışmalar

İki klinik çalışmada ticlopidin ile aspirin karşılaştırılmıştır.

Etkisi

Üç ay içinde iskemik inme geçirmiş 3069 beyaz ırktan hastaya, rastgele günde iki defa 250 mg ticlopidin ile günde iki defa 650 mg aspirin verildiğinde, ağır vasküler olayları önlemede, 3 yıl takip sonunda, arada fark bulunmamıştır (%25.6 aspirine karşı, ticlopidin kullanımının vasküler olayların riskini önlemede %24.2 oranında etkisi bulunmuştur, OR 0.93, %95 CI: 0.79 -1.09). Aynı

şekilde siyah ırkta da 1809 iskemik inme vakası üzerinde inceleme yapılmış, aspirin ile ticlopidin arasında riskleri önleme bakımından bir fark gözlenmemiştir(% 12.3 aspirine karşı ticlopidinin riskleri %14.7 oranında önlediği saptanmıştır, HR 1.22, %95 CI:0.94-1.57).

Güvenilirlik

Aspirinle ticlopidin yan etki olarak karşılaştırıldığında , ticlopidinin nötropeniye neden olma etkisi 3 kat daha fazladır (<1.2x10⁹/)(%2.3 ticlopidine karşı, aspirin %0.8 oranındadır;OR:2.7 %95 CI:1.5-4.8) iki kat fazla olarak da deri rash (%11 ticlopidine karşı % 5.5 aspirin grubunda) görülmüştür (OR 2.2; %95 CI: 1.7-2.9) ve diyare yan etkisi ticlopidin kullananlarda % 20.4 oranında görüldüğü halde, aspirin kullananlarda diyare görülmesi oranı % 9.9'dur; OR 2.3; % 95 CI: 1.9-2.8).

Clopidogrel Karşı Aspirin

Çalışmalar

Üç ay içinde iskemik inme, miyokardial infarktüs, periferik arter hastalığı geçirmiş 19195 hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada, clopidogrel'e (75 mg) karşı aspirin (325 mg/g) karşılaştırması yapılmıştır.

Etkisi

Ortalama 2.1 yıl takip edildiğinde, clopidogrel'in ağır vasküler olayların relatif riskini %9 (%10.7 aspirin ve %9.8 clopidogrel, %95 CI: 0.84-0.997) azalttığı tesbit edilmiştir. Önceden iskemik inme geçiren hastaların subgruplarına bakıldığında, bu oranın aspirinde %14 olduğu ve buna karşı clopidogrel'in (RR0.93, %95: CI 0.8 - 1.06) tekrarlama riskini %13.4 oranında azalttığı gösterilmiştir.

Güvenilirlik

Aspirin clopidogrel ile karşılaştırıldığında, gastrointestinal sistemde kanama riskini arttırmasına karşın (RR:1.45;%95 CI,1-2); başka türden bir kanama riskini arttırmaz. Clopidogrel aspirine göre, deri kanamalarının ve diyarenin 1/3 oranında artmasına neden olabilir (OR: 1.32;%95 1.2-1.6) Semptomatik intrakranial kanama ise, her iki ilaca da bağlı olarak aspirinde yılda % 0.49, clopidogrelde % 0.35 oranında görülmektedir.

Triflusala Karşı Aspirin

Çalışmalar

Dört randomize çalışmada, triflusal (selektif siklooksijenaz-2, yapı olarak aspirine benzer) ile

aspirin karşılaştırılması yapılmıştır. İskemik inme ve GİN geçirmiş 2944 hasta araştırılmış, 6 ile 47 ay arasında bir süre takip edilmiştir.

Etkisi

Bu çalışmanın meta-analizinde, ciddi vasküler yan etkiler riski bakımından, aspirinle triflusal arasında belirgin bir fark olmadığı saptanmıştır (OR 1.02, %95 CI 0.83-1.26).

Güvenilirlik

Özellikle aspirine karşı rastgele seçimle kanama riskine bakıldığında; minor kanama (OR 1.62, %95 CI,1.31-2.01) ve major kanama riski yüksek (OR 2.42 %95 CI 1.56-3.77); gastrointestinal sistemde non hemorajik yan etki daha düşük olarak saptanmıştır (OR 0.76 %95 CI,0.65-0.89) ⁵⁰.

Oral Glikoprotein (GP) IIb/IIIa İnhibitörlerine Karşı Aspirin

Çalışmalar

BRAVO çalışmasında (hasta sayısı 9190), aspirinle tedavi edilen serebrovasküler veya kardiovasküler olay geçirmiş hastalarda (% 41' i önceden iskemik inme geçirmiş) bir oral GPIIa/IIa inhibitörü olan lotrafibranla plasebo karşılaştırılmış, majör vasküler olayların ikincil koruma etkinliğine bakılmıştır.

Güvenilirlik

Lotrafibran grubunda kanamalı ölümler olduğundan çalışma erken sonlandırılmıştır.

Clopidogrel+Aspirin Yalnız Aspirine Karşı

Çalışmalar

Bir çalışmada, 75 mg clopidogrel ile düşük dozda aspirin 75-162 mg/g kombinasyonuna karşı, yalnız 75mg-162 mg/g aspirin, kardiovasküler yüksek risk taşıyan 15603 hastaya uygulanmıştır (Bu hastaların 4320' si son 5 yıl içinde, iskemik inme veya GİN geçirmişlerdi).

Etkisi

Hastalar ortalama 28 ay takip edilmiştir. Yalnız aspirin alan grupta ciddi vasküler olay geçirme %7.3 oranındadır. Clopidogrel +aspirin alan grupta bu risk % 6.8 oranında olup, istatistiksel olarak belirgin bir fark görülmemiştir (RR :0.93 ; %95 CI 0.83-1.05). Önceden iskemik inme geçirmiş 3245 hasta subgrup analize sokulmuş, clopidogrel+ aspirin grubunda

% 22 oranında vasküler risk azalması saptanmıştır (%10.7 aspirine karşı %8.4 clopidogrel + aspirin, RR :0.78; % 0.95 CI . 0.62- 0.98)⁵³.

Güvenilirlik

Clopidogrel + aspirin kullanımının primer olarak ağır kanamalarla sonlanması istatistiksel olarak belirgin değildir. (Risk %1.3 aspirine karşı, %1.7 aspirin + clopidogrel , RR: 1.25; %95 CI; 0.97 – 1.61) Fakat orta derecede kanamada artma, ikincil güvenilirlikte, belirgin olarak gözlenmiştir (%1.2 yalnız aspirin alanlarda ,% 2.1 clopidogrel + aspirin alanlarda, RR: 1.62, %95 CI: 1.27-2.08) ⁵².

Dipyridamol + Aspirin Yalnız Aspirine Karşı

Çalışmalar

Dipyridamol + aspirin, yalnız aspirine karşı olan 6 çalışma vardır. Bunlar 7795 hastayı kapsamaktadır. Bunlardan 2 en yeni ve geniş çalışma da salınımı uzatılmış dipyridamolü içermektedir; bu, erken salımlı 4 küçük çalışmaya karşı yapılmıştır (%85 ESPRİT çalışmasında salınımı uzatılmış dipyridamol kullanılmıştır).

Etkisi

Bu 6 çalışmanın meta-analizinde, dipyridamol + aspirin kombinasyonunun yalnız aspirin kullananlara göre ağır vasküler olayların gelişme riskini %18 oranında azalttığı saptanmıştır (RR%0.82 %95CI.0.74-0.91).

Güvenilirlik

ESPRİT çalışması dışındaki 5 çalışmanın meta-analizinde, dipyridamol + aspirin kombinasyonu kullanımıyla yalnız aspirin kullanımı arasında kanama bakımından bir fark saptanmamıştır. ESPRİT çalışmasının raporuna göre, kanama oranında beklenmeyen bir etki olarak, dipyridamol + aspirin kullanan grupta, yalnız aspirin kullanan gruba göre majör kanamalarda %42 oranında bir azalma gösterilmiştir (HR 0.58;%95 CI, 0.35-0.97) ⁵⁷.

Clopidogrel+aspirin Yalnız Clopidogrelle Karşı

Çalışmalar

MATCH çalışması, 7599 hastada, GİN veya minör iskemik inme sonrasındaki 3 ay içinde, yüksek vasküler risk açısından, 75 mg/g clopidogrel ve 75-162 mg/g aspirin kombinasyonu ile 75 mg/g yalnız clopidogrel kullanımını karşılaştırmıştır.⁵⁸

Etkisi

18 ay takipten sonra, clopidogrel + aspirin alan grupla yalnız clopidogrel alan grup arasında major inme geçirme riski yönünden, aralarında belirgin bir fark saptanmamış; yalnız clopidogrel alanlarda %16.7, clopidogrel + aspirin alan grupta %15.7 risk azalması gösterilmiştir (RR 0.94 ;CI %95: 0.84-1.05).

Güvenilirlik

Clopidogrelle aspirin eklenmesi hayatı tehdit eden intrakranial kanamayı belirgin olarak arttırmıştır (yalnız clopidogrel alanlarda kanama oranı %1.3, clopidogrel + aspirin alanlarda ise bu oran % 2.6'dır). Hayatı tehdit eden intrakranial kanama yalnız clopidogrel alanlarda % 0.07, aspirin + clopidogrel alanlarda %1.1 ve gastrointestinal kanama oranı clopidogrel alanlarda % 0.6, aspirin + clopidogrel alanlarda ise %1.4'dür 58.

Kaplan-Meier'in sağkalım eğrisi incelendiğinde, tedavi grupları arasında, randomizasyondan 3-4 ay sonraya kadar primer intraserebral kanama olmaksızın sağkalım yönünden bir fark gözlenmemiştir.

Antiplatelet Tedaviye Karşı Warfarin Tedavisi

Çalışmalar

Nonkardioembolik inmelerde geçici iskemik nöbetler (GİN) ve minör inmelerden sonra görülen, tekrarlayan büyük damar olaylarını önlemek üzere antikoagülan tedaviyle, antiplatelet tedavi karşılaştırılması hakkında 7 kontrollü randomize çalışma vardır 59-65.

Etkisi

Bu çalışmanın 5'inde (4076 hastada) meta-analiz 66 yapılmış ve warfarinin, antiplatelet tedaviye karşı bir üstünlüğü gösterilememiştir. Bu çalışmada, hastalar orta derecede INR düzeyinde antikoagülasyonda tutulmuşlardır (INR 2.1-3.6). Warfarin major vasküler olaylara karşı, antiplatelet tedaviye göre bir risk azalması göstermemiştir (RR 0.96; %95 CI, 0.38- 2.42).

ESPRİT çalışmasının ikinci kolu olan bu meta-analize göre, arteriel orijinli olduğu farz edilen minör inme veya GİN geçiren hastalarda orta yoğunlukta oral antikoagülan (INR 2.0-3.0) yeni vasküler olayları engellemede aspirinden (30 ila 325 mg/g) daha etkilidir 61.Yeni geçirilmiş arteriel orijinli GİN ve minör inmeli toplam 1068 hastaya, olay sonrası 6 ay içinde rastgele olarak warfarin (536 hasta) veya aspirin (532 hasta) tedavisi verilmiştir.

Ortalama 4,6 yıllık takip sonunda, antikoagülan alan hastaların %19'unda, aspirin alanların %18'inde vasküler ölüm, nonfatal inme, nonfatal miyokardiyak infarktüs veya majör kanama komplikasyonu oluşmuştur.

Olayın Yorumlanması

Akut İskemik İnme

Akut iskemik inme düşünülen hastada mümkün olduğu kadar çabuk olarak aspirine (160-300 mg) başlanmalı ve günde bir kez sürdürülmeli, 10-14 gün sonra daha düşük dozlarda (50-150 mg) devam edilmelidir. Hasta eğer aspirini güvenli olarak yutamıyorsa, rektumdan suppozituar olarak veya nazogastrik tüple verilmelidir. Akut iskemik inmede, antikoagülan tedavinin antiplatelet tedaviye karşı net bir üstünlüğü yoktur. Genelde trombolitik tedavi düşünülen hastalarda, antiplatelet tedaviye 24-48 saatten önce başlamak öğütlenmemektedir. Nonrandomize mukayeseli çalışmalarda, trombolitik tedaviyle beraber verilen antitrombotik tedaviler kanamayı arttırmakta ve ölüm riskinin artmasına neden olmaktadır. Akut iskemik inme geçiren ve tromboliz uygulanan hastalarda, kontrol grubuna göre kanama riski saptanmıştır. Bazı doktorlar, akut inmelerde özellikle yaşlı ve önceleri aspirin kullanan hastalarda, clopidogrel veya clopidogrel / dipyridamol kombinasyonu uygulamaktadırlar. Bu uygulamanın etkisini ve güvenilirliğini test eden bir çalışma henüz yapılmamıştır.

Uzun Süreli İkincil Koruma

Aspirin (50-150 mg), antitrombotik tedavi için halen bir köşe taşıdır. Ağır vasküler olaylarda %13 oranında relatif risk azalması sağlamaktadır. Buna uzun salınımlı 400 mg dipyridamol ilave edildiğinde, bu oran %18'e kadar çıkmakta, %9-26 risk azalması sağlanmaktadır.

CAPRI çalışmasına göre, clopidogrelin aspirine göre daha efektif olduğu ileri sürülmüştür. Aspirin / clopidogrel kombinasyonu ise, aspirinin tek başına kullanımından daha efektif risk azalması sağlamaktadır. CHARİSMA çalışmasının posthoc subgrup analizine göre; iskemik inme veya GİN geçiren hastalarda ikincil korumada, uzun süreli kullanımı gerektiren hallerde kullanımı önerilmemekte, yalnız beraberinde akut koroner arter hastalığı veya koroner sten uygulaması geçirenlerde kullanımı öğütlenmektedir.

İndirekt karşılaştırmalarda, clopidogrel mi

yoksa aspirin /dipyridamol (DPD) kombinasyonu mu kullanılmalı sorusunun yanıtına gelince; ikincil korumada aspirin /DPD kullanımı daha avantajlı görülmektedir. PROFEES çalışması bu karşılaştırmanın direkt sonuçlarını 2008'de verecektir. 70

Gelecek Yöntemler

Bugünün Antiplatelet İlaçları

İskemik inme veya GİN sonrası akut evrede, yüksek erken tekrarlayan iskemik inme riski taşıyan (semptomatik büyük arter tromboembolisi geçiren) hastalarda aspirine, 300-600 mg'lık yükleme dozu şeklinde clopidogrel eklenmesi ve 3 ay gibi kısa bir süre (kümülatif etkisinin en yüksek, kanama riskinin en az olduğu süre) için verilmeye devam edilmesinin güvenilirlik ve etkinliğini araştıran uygun kuvvetli çalışmalar yapılmalıdır. Devam eden çalışmalar da, antiplatelet tedavi kombinasyonu ile ilişkili bağımsız risk faktörlerini ve optimal antiplatelet yönetimlerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Yeni Antiplatelet İlaçlar

En az iki yeni antiplatelet ilaç, yeni inme ve GİN geçiren hastalarda uzun süreli tedavi için değerlendirilmektedir.

Terrutroban adı verilen ilaçla, iskemik inme veya GİN geçiren hastalarda (PERFORM çalışması) tekrar serebrovasküler olay ve kardiovasküler olay geçirme olasılığını önleme bakımından 18000 hasta üzerinde yapılan randomize çalışmada, uzun süreli aspirin ve terrutroban (S18886, tromboksan reseptör antagonist) çalışması devam etmektedir.

“ Trombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events” (TR2P-TIMI 50) çalışması, 81-162 mg/g aspirin veya 2.5 mg/g SCH 530348 ile 2 hafta ila 12 ay tedavi edilen süre içinde, eski iskemik inme, MI veya eski ravaskülerizasyon veya amputasyon geçiren yüksek vasküler riskli 19500 hastayı randomize etmeyi amaçlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hankey GJ. Preventable stroke prevention. J Thromb Haemost. 2005;3:1638-1645.
2. Johnston SC, Gres DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. JAMA. 2000;284:2901-2906.
3. van WI, Kappelle LJ, van GJ, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, Gorter JW, Algra A. Long-term survival and vascular event risk after transient ischemic attack or minor ischemic stroke: a cohort study. Lancet. 2005;365:2098-2104.

4. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324:71-86.
5. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Chest. 2001;119:3005-3205.
6. Deleted in prof.
7. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet. 1997;349:1569-1581.
8. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. Lancet. 1997;349:1641-1649.
9. Roden -Julling A, Britton M, Malmkvist K, Leijd B. Aspirin in the prevention of progressing stroke: a randomized controlled study. J Intern Med. 2003;254:584-590.
10. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. Lancet. 1995;346:1509-1514.
11. Pince J. Thromboses veineuses des membres inferieurs et embolies pulmonaires au cours des accidents cerebraux. A propos d'un essai comparatif de traitement preventif (These pour le doctorat d'etat en medicine). Toulouse : Universite Paul Sabatier, 1981.
12. Ciuffetti G, Aisa G, Mercuri M, Lombardini R, Paltriccia R, Neri C, Senin U. Effects of ticlopidine on the neurologic outcome and the hemorheologic pattern in the postacute phase of ischemic stroke: a pilot study. Angiology. 1990;41:505-511.
13. Utsumi H. Evaluation of utility of ticlopidine, an antiplatelet agent, for acute cerebral infarction. Guildford: sanofi Winthrop (Sanofi internal report.001.6.128) 1984.2007.
14. Turpie AGG, Dobkin B, McKenna R. A trial of ticlopidine, an antiplatelet agent, for acute cerebral infarction. Guildford: Sanofi Winthrop (Sanofi internal report.1983.001.6.188) 1983.2007.
15. Ohtomo E, Kutsuzawa T, Kogure K, Hirai S, Goto F, Terashi Am, Tazaki Y, Araki G, Ito E, Fujishima M, Nakashima M. Clinical usefulness of OKY-046 on the acute stage of cerebral thrombosis-double blind trial in comparison with placebo. Rinsho Iyaku. (Journal of Clinical Therapeutics and Medicine) 1991;2007:7:353-388.
16. The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. Abciximab in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. Stroke. 2000;31:601-609.
17. Adams HP Jr, Effron MB, Torner J, Davalos A, Frayne J, teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W; AbESTT-II investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). Stroke 2008;39:87-99.
18. Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2003;CD000029.
19. Deleted in prof.
20. Kennedy J, Hill MD, Ryckborts KJ, Eliasziw M, Denchuk AM, Buchan AM, FASTER Investigators. Fast assesment of stroke and transient ischemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. Lancet Neurol. 2007;6:961-969.
21. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischemic stroke and a trial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. Lancet. 2000;355:1205-1210.
22. Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De DP, Friis P, Leys D, marttila R, Olsson J, O'Neill D, Orgogozo J, Ringelstein B, van

- der SJ, Turpie AG. Tinzaparin in acute ischemic stroke (TAIST): a randomised aspirin controlled trial. *Lancet*. 2001;358:702-710.
23. Wong KS, Chen C, Ng PW, Tsoi TH, Li HL, Fong WC, Yeung J, Wong CK, Yip KK, Gao H, Wong HB. Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study. *Lancet Neurol*. 2007;6:407-413.
24. Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD003242.
25. Algra A, van GJ. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1999;66:255.
26. Sorensen PS, Pedersen H, Marquardsen J, Petersson H, Heltberg A, Simonsen N, Munck O, Andersen LA. Acetylsalicylic acid in the prevention of stroke in patients with reversible cerebral ischemic attacks. A Danish cooperative study. *Stroke*. 1983;14:15-22.
27. The Canadian trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med*. 1978;299:953-955.
28. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischemic events. The SALT Collaborative Group. *Lancet*. 1991;338:1345-1349.
29. United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. UK-TIA Study Group. *BMJ (Clin Res Ed)* 1988;296:316-320.
30. Bousser MG, Eschwege E, Haguenau M, Lefaucconnier JM, Thibault N, Touboul D, Touboul PJ. "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke*. 1983;14:5-14.
31. Fields WS, Lemak NA, Frankowski RF, Hardy RJ, Bigelow RH. Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia. *Circulation*. 1980;62(6 Pt 2):V90-V96.
32. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1-13.
33. Reuther RDW. Aspirin in patients with cerebral ischemia and normal angiograms or non-surgical lesions: the results of a double-blind trial. In Breddin K, Dorndorf W, Loew D, Marx R, eds. *Acetylsalicylic Acid in Cerebral Ischemia and Coronary Heart Disease*. Stuttgart. Schattauer Verlag, 1978:97-106.
34. Guiraud-Chaumeil B, Rascol A, David J, Boneu B, Clanet M, Bierme B. Prevention des récurrences des accidents vasculaires cérébraux ischémiques par les anti-agrégants plaquettaires: résultats d'un essai thérapeutique contrôlé de 3 ans. *Rev Neurol (Paris)* 1982;138:367-385.
35. Hing -dose acetylsalicylic acid after cerebral infarction. A Swedish Cooperative Study. *Stroke*. 1987;18:325-334.
36. Boysen G, Sorensen PS, Juhler M, Andersen AR, Boas J, Olsen JS, Johansen P. Danish very-low-dose aspirin after carotid endarterectomy trial. *Stroke*. 1988;19:1211-1215.
37. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*. 2006;119:624-638.
38. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA*. 2007;297:2018-2024.
39. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AG. The Canadian American Ticlopidine Study (CAST) in thromboembolic stroke. *Lancet*. 1989;1:1215-1220.
40. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA*. 1999;281:806-810.
41. Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, Shinohara Y, Itoh E, Matsuda T, Sawada T, Yamaguchi T, Nishimaru K, Ohashi Y. Cilostazol Stroke Prevention Study: a placebo controlled double blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2000;9:147-157.
42. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Philips W, Molony BA, Anderson S, Kamm BA. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1989;321:501-507.
43. Gorelick PB, Richardson D, Kelly M, Ruland S, Hung E, Harris Y, Kittner S, Leurgans S. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:2947-2957.
44. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke*. 2000;31:1779-1784.
45. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329-1339.
46. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Dominguez R, ağabeyusi G, Famulari A, Rey R, Bauso-Tosselli L, Gori H, Ferrari J, Reich E. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: a randomized stroke study. *Neurology*. 2004;62:1073-1080.
47. Matias-Guiu J, Ferro JM, varez-Sabin J, Torres F, Jimenez MD, Lago A, Melo T. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: the TACIP Study: a randomized, double-blind, multicentre trial. *Stroke*. 2003;34:840-848.
48. Matias-Guiu J, varez-Sabin J, Codina A. [Comparative study of the effect of low-dosage acetylsalicylic acid and triflusal in the prevention of cardiovascular events among young adults with ischemic cerebrovascular disease]. *Rev Neurol*. 1997;25:1669-1672.
49. Smirne S. Triflusal in the prevention of cerebrovascular attacks [II triflusal nella prevenzione degli accidenti cerebrovascolari]. *Giornale di Gerontologia*. 1995;43:563-569.
50. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, varez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD004296.
51. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, Amarenco P, Califf RM, Goffman C, Davis S, Diener HC, Ferguson J, Fitzgerald D, Granett J, Shuaib A, Koudstaal PJ, Theroux P, Van de WF, Sigmon K, Pieper K, Vallee M, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation*. 2003;108:399-406.
52. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-1717.
53. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Fabry-ribaudo L, Hu T, Topol EJ, Fox KA. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1982-1988.

54. Persantine Aspirin Trial in cerebral ischemia. Part II. Endpoint results. The Am-Canadian Co-Operative Study group. *Stroke*. 1985;16:406-415.
55. Halkes PH, van GJ, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673.
56. Kaye JA. A trial to evaluate the relative roles of dipyridamole and aspirin in the prevention of deep vein thrombosis in stroke patients. Bracknell. Boehringer Ingelheim (internal report): 1990.
57. De Schryver EL, Algra A, van GJ. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001820.
58. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-337.
59. Gadre A, Samuelsson K, Fahlgren H, Hjerne LG, Ostman J. Treatment after transient ischemic attacks: a comparison between anticoagulant drug and inhibition of platelet aggregation. *Stroke*. 1983;14:677-681.
60. Olsson JE, Brechter C, Backlund H, Krook H, Müller R, Nitelius E, Olsson O, Tornberg A. Anticoagulant vs. anti-platelet therapy as prophylactic against cerebral infarction in transient ischemic attacks. *Stroke*. 1980;11:4-9.
61. Algra A. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6:115-124.
62. The Stroke prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol*. 1997;42:857-865.
63. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444-1451.
64. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kansler SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1305-1316.
65. Stewart B, Shuaib A, eloso F. Stroke Prevention with Warfarin or Aspirin Trial (SWAT). *Stroke*. 1998;29:304 (Abst.P9).
66. Algra A, De Schryver EL, van GJ, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD001342.
67. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD000213.
68. mielke O, Wardlaw J, Liu M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD000514.
69. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, Budaj A, Wittlinger T, Fox KA. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107:966-972.
70. Diener HC, Sacco R, Yusuf S. Rationale , design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes : the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:368-380.