

Thrombocytáaggregáció-gátlók és antikoagulánsok akut stroke-ban

Bereczki Dániel¹, Szatmári Szabolcs²

¹Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika, Budapest, ²Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, II. sz. Neurológiai Klinika

Tratamentul antiagregant plachetar și anticoagulant în atacul ischemic cerebral

Antiagregantele plachetare și anticoagulantele au un rol bine definit în prevenția primară și secundară a bolilor cerebrovasculare (BCV). Nu există un consens în utilizarea acestor medicamente în faza acută a BCV. Recenziile sistematice, ca Biblioteca Cochrane și ghidurile bazate pe evidențe, ne ajută în luarea unor decizii în practica de zi de zi. Aspirina poate fi folosită în siguranță în atacul ischemic cerebral. După tromboliză antiagregantele sau anticoagulantele nu se administrează timp de 24 ore. Anticoagulantele date în doze mari intravenos sau subcutan nu aduc beneficii evidente în faza acută a BCV, complicațiile hemoragice fiind relativ frecvente. Doze mici de heparinoide cu molecule mici pot fi recomandate la pacienții cu risc mare de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară. Sunt necesare studii noi, pentru a formula eventuale indicații de tratament combinat cu un antiagregant plachetar și un anticoagulant în anumite subtipuri de atac ischemic cerebral.

Cuvinte cheie: atac ischemic cerebral, antiagregant plachetar, anticoagulant, ghiduri.

Antiplatelet and anticoagulant treatment in acute stroke

Antiplatelets and anticoagulants have well defined role in the primary and secondary prevention of stroke. There is considerable variation in practice regarding the use of these agents independently or in combination in the acute phase of stroke. Systematic reviews like those in the Cochrane Library and evidence based guidelines help us in everyday decision making. Aspirin can be safely administered in acute ischemic stroke. If thrombolysis is performed, antiplatelets or anticoagulants should not be given in the next 24 hours. High dose intravenous or subcutaneous treatment with anticoagulants did not result in net benefit in acute stroke: the decrease in recurrent strokes was offset by hemorrhagic complications. Low dose anticoagulants – preferably low-molecular-weight heparins – may be recommended for those with high risk of deep vein thrombosis and consequent pulmonary embolism. Future trials will decide if there is any role for combined antiplatelet and/or anticoagulant treatment in any subtypes of acute ischemic stroke.

Key words: stroke, antiplatelets, anticoagulants, systematic reviews, guidelines

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (1): 6-9

www.orvudert.ro

A cardiovascularis betegségek legfontosabb klinikai jelentkezési módjai a stroke és a tranzienis ischaemiás attack (TIA), a myocardium infarctus és az angina pectoris, valamint az alsó végtagi gangraena ill. dysbasiás panaszok. Mivel ezen betegségek háttérében rendszerint atherosclerosis áll, megelőzésükre hasonló gyógyszercsoportok alkalmasak. A cerebrovascularis betegségek közül az akut stroke esetek kb. 85%-a ischaemiás, kb. 15%-a vérzéses stroke. Az akut ischaemiás stroke egyetlen bizonyítottan hatásos oki kezelése a szöveti plazminogén aktivátorral történő thrombolysis. Az alkalmazás feltételei – elsősorban a szűk időkorlátok – miatt azonban a stroke betegek kevesebb mint 5%-a részesülhet ebben a kezelésben [1]. Éppen ezért érdemes áttekinteni akut stroke-ban a vérlemezke-gátló (thrombocytáaggregáció-gátló) és a véralvadásgátló (antikoaguláns) kezelés helyét. A thrombocyták aggregációját gátolhatjuk aspirinnel, ticlopidinnel, clopidogrellel, dipiridammal, triflusallal, cilostazollal, abciximabbal, tirofibannal illetve kombinált készítményekkel (pl. az elnyújtott felszívódású dipiridamol és a kis dózisú aspirin kombinációja). A véralvadás gátlására heparin vagy heparin származékok (pl. alacsony molekulasúlyú heparinoidok) illetve per os K-vitamin antagonisták (dicumarol, warfarin) illetve egyéb, a klinikai gyógyszerfejlesztés különböző stádiumában jelenleg kipróbálás alatt álló készítmények alkalmasak.

Thrombocytáaggregáció-gátlók

A thrombocytáaggregáció-gátlók több ponton hatnak, pl. az aspirin a ciklooxygenáz irreverzibilis gátlása révén a thromboxan-A₂ szintézist gátolja; a tiénpiridinek (clopidogrel, ticlopidin) irreverzibilisen blokkolják a thrombocytá felszínén az ADP receptort; a glikoprotein IIb/IIIa inhibitorok (abciximab, tirofiban) a thrombocytá aktiváció utolsó közös útját gátolva a fibrinogen kereszt-kötést akadályozzák meg a thrombocyták között. A foszfo-diészteráz-gátlók (mint pl. a dipiridamol és a cilostazol) az intracellularis ciklikus AMP szintet emelik, meg és így gátolják a thrombocyták funkcióját [12].

Tudjuk azt, hogy mind a thrombocytáaggregáció-gátló, mind az antikoaguláns kezelésnek jól meghatározott helye van a stroke elsődleges és másodlagos prevenciójában [9]. A lezárult nagy klinikai vizsgálatok alapján kijelenthető, hogy a kombinált aggregációgátlás stroke után rutinszerűen nem ajánlott; akut stroke-ban az aspirin biztonságos; akut stroke-ban a terápiás dózisú véralvadásgátlás nem ajánlott; viszont akut stroke után fokozott mélyvénatrombózis kockázat esetén preventív dózisú antikoagulálás javasolható a mélyvénatrombózis és a következményes tüdőembólia megelőzésére.

A thrombocytáaggregáció-gátlókkal kapcsolatosan érdekes néhány új megfigyelésre felhívni a figyelmet. Zheng és munkatársai [19] Wistar patkányokon végzett állatkísérletekben azt találták, hogy a nagy dózisban (40 mg/kg) alkalmazott aspirin kezelés szignifikánsan csökkentette az arteria cerebri media occlusio utáni agyi infarctus méretét egészen 6 órával az érelzárást követően adva. Egy nagy klinikai vizsgálatban [5] 20.000 kínai betegen történt megfigyelés alapján állítható, hogy az aspirin több mint 30%-kal

Dr. Bereczki Dániel
Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika
1083. Budapest, Balassa u. 6.

csökkentette a visszatérő stroke és a halálozás arányát, ha a stroke után 3 órán belül kezdték az alkalmazását.

Ischaemiás szívbetegségekben két nagy klinikai vizsgálatban [8, 18] azt tapasztalták, hogy 1 éves követés során az aspirin clopidogrellel kiegészítve kb. 20, illetve 27%-os kockázatsökkenést okozott a kombinált vizsgálati végpontokon az önmagában adott aspirinhez képest. A kardiológiai vizsgálatok eredménye alapján ischaemiás stroke után is elemezték a kombinált aspirin-clopidogrel kezelés hatékonyságát és biztonságosságát. Mindkét vizsgálat (a MATCH és a CHARISMA) arra a következtetésre jutott, hogy a kardiológiai vizsgálatokkal szemben a kombinált kezelés nem csökkenti a kumulatív végpontok számát, viszont fokozza a vérzések kockázatát [3,7]. A MATCH vizsgálat alcsoport elemzése azonban ismét figyelemre méltó: ha a stroke és TIA után a kombinációs kezelést 7 napon belül kezdik, akkor 3,1%-os, a 7-31. napok között kezdve 1,4%-os abszolút kockázatsökkenés tapasztalható. Ha viszont 31 napon túl kezdik a kombinációs kezelést, akkor a kockázat már nem csökkent, hanem kb. 0,6 %-kal növekedett. A MATCH vizsgálat elemzése során azt is megfigyelték, hogy az intracranialis vérzés fokozott veszélye csak 3 hónap után jelentkezett.

Felvetődött tehát, hogy akut ischaemiás stroke illetve TIA után az aspirin-clopidogrel kombinációs kezelés rövid távon előnyös, viszont hosszú távon káros lehet. Több jelenleg futó, tervezett, illetve nemrégiben lezárult vizsgálatban (pl. az SPS3, az ATARI és a FASTER) TIA illetve enyhe stroke után 12 órán belül vizsgálják a kombinált aspirin-clopidogrel kombinált kezelés hatékonyságát az önmagában adott aspirinhez képest [11]. A FASTER vizsgálatot [13] a tervezettnél hamarabb lezárták, és bár az eredmények statisztikailag nem voltak szignifikánsak, TIA vagy enyhe stroke-ot követő 24 órán belül elkezdve a clopidogrel plusz aspirin kombináció az önmagában adott aspirinhez képest 3,8%-os abszolút kockázatsökkenést eredményezett, ami azt jelenti, hogy az önmagában adott aspirinhez képest 26 beteg kombinált kezelésével lehetett 3 hónapos követés során 1 ismétlődő stroke-ot kivédeni. Végül a LOAD vizsgálatban [14] stroke és TIA után 36 órán belül a 375 mg-os clopidogrel töltődózis és 325 mg aspirin együttes adása mellett azt tapasztalták, hogy az ilyen kezelés biztonságos, és csökkentheti a neurológiai rosszabbodás veszélyét.

Összefoglalva tehát a thrombocytaaggregáció-gátlás akut stroke-ban történő alkalmazásával kapcsolatban az előző vizsgálatok a következőket vetették föl: patkány arteria cerebri media occlusio modellben az aspirin (6 óra időablakkal) csökkentette az infarctus méretét. A CAST vizsgálat adatai szerint az aspirin a stroke után 3 órán belül adva a leghatékonyabb. A CURE és a CREDO vizsgálatok akut coronaria szindrómában az aspirin és clopidogrel kombinációját az aspirin monoterápiánál jelentősen hatékonyabbnak találták. A MATCH vizsgálat adatai alapján az aspirin-clopidogrel kombináció röviddel a stroke után adva hatékonyabb lehet, mint a clopidogrel önmagában. A FASTER vizsgálat felveti, hogy az aspirin-clopidogrel kombináció hatékonyabb, mint az aspirin önmagában, ha

az ischaemiás stroke-ot követő 24 órán belül adják, végül a LOAD vizsgálat szerint a clopidogrel-aspirin feltöltő dózis 36 órán belül adva hatékony lehet.

Tudjuk tehát, hogy a thrombocytaaggregáció-gátlóknak van a legfontosabb szerepe az atherothrombotikus betegségek prevenciójában. Nem lehetünk azonban biztosak abban, hogy

- van-e szerepük a thrombocytaaggregáció-gátlóknak a stroke akut fázisában?
- ha igen, melyik készítményt alkalmazzuk?
- van-e értelme a stroke akut szakában az eltérő hatásmechanizmusú thrombocytaaggregáció-gátlók kombinációjának?
- illetve érdemes-e esetleg valamelyik thrombocytaaggregáció-gátlót antikoaguláns kezeléssel kombinálni a stroke akut szakaszában?

Antikoaguláns kezelés

Az elmúlt években jelentősen változott az antikoaguláns (heparin) kezelés gyakorlata akut ischaemiás stroke-ban. Még néhány évvel ezelőtt is általános gyakorlat volt ischaemiás stroke-ban, pl. az Egyesült Államokban terápiás dózisu heparin kezelés alkalmazása. Az elmúlt évek vizsgálata alapján a következő kérdések vethetők tehát föl:

- érdemes-e antikoaguláns kezelést alkalmazni mindenféle akut ischaemiás stroke kezelésére;
- érdemes-e a kardioembóliás eredetű stroke-ok akut fázisában antikoaguláns kezelést alkalmazni;
- indítsunk-e antikoaguláns kezelést ismétlődő, illetve crescendo TIA-k esetén;
- érdemes-e véralvadásgátló kezelést adni progresszív stroke-ban; vagy pedig
- a véralvadásgátló kezelés egyetlen indikációja a mélyvénatrombózis és a következményes tüdőembólia megelőzése?

Szisztematikus összefoglalók és klinikai irányelvek

Az akut stroke kezelésével kapcsolatosan felvetődő kérdések tehát:

- akut stroke-ban adjunk-e thrombocytaaggregáció-gátló kezelést?
 - ha adunk, akkor melyiket és mikor?
 - alkalmazhatunk-e antikoaguláns kezelést?
 - alkalmazzuk-e kombináltan mindkettőt?
 - ne alkalmazzuk egyiket sem?
 - mi a teendő speciális helyzetekben, például ismétlődő vagy sűrűsödő TIA-k esetén, progresszív stroke-ban, kardioembóliás stroke-ban, illetve
 - mit tegyünk antikoaguláns kezelés mellett kialakuló agyvérzés után (pl. pitvarfibrilláló vagy műbillentyűvel rendelkező betegekben kialakult agyvérzés során)?
- Az előző kérdések megválaszolására érdemes áttekinteni

a Cochrane könyvtárban megtalálható szisztematikus összefoglalókat, valamint a jelenleg érvényes amerikai és európai klinikai irányelveket. A Cochrane Könyvtárban 5 összefoglaló foglalkozik ezzel a témával: „A thrombocytáaggregáció-gátló kezelés akut ischaemiás stroke-ban” [16], „A glikoprotein IIb/IIIa gátlók akut ischaemiás stroke-ban” [6], „Antikoagulánsok akut ischaemiás stroke-ban” [10], „Alacsony molekulásúlyú heparinok vagy heparinoidok szemben a standard nem frakcionált heparinnal akut ischaemiás stroke-ban” [17], illetve „Antikoagulánsok vagy thrombocytáaggregáció-gátlók akut ischaemiás stroke-ban” [2].

Akut ischaemiás stroke-ban az aspirinnel történő thrombocytáaggregáció-gátló kezelés döntően két nagy klinikai vizsgálata – több mint 40.000 beteg – azt találta, hogy 1000 beteg kezelésével 6 hónappal később 13-mal több önellátásra képes túlélő található a kezelt csoportban a kontrollhoz képest. A glikoprotein IIb/IIIa gátlókról nincs elég evidencia randomizált kontrollált vizsgálatokból a kezelés hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatosan. Az antikoaguláns kezelés akut stroke-ban szignifikánsan csökkenti a mélyvénatrombózisok arányát, szignifikánsan növeli a tünetekkel járó intracranialis vérzések arányát, de nincs szignifikáns különbség a kontrollokhoz képest a stroke utáni halálozásban illetve kiszolgáltatottságban. Összességében az antikoaguláns kezelésekkal kapcsolatosan 22 klinikai vizsgálat több mint 23.000 betege alapján az állítható, hogy akut ischaemiás stroke-ban az azonnali antikoaguláns kezelés nem jár nettó rövid vagy hosszú távú előnnyel. Az alacsony molekulásúlyú heparinokkal kapcsolatosan 6 klinikai vizsgálat 740 betege alapján az állapítható meg, hogy a kezelés csökkenti a mélyvénatrombózisok arányát a standard nem frakcionált heparinhoz képest, de nincs elég adat arra, hogy megbízható információt nyerhessünk egyéb fontos kimenetellel kapcsolatosan, ide értve a halálozást, illetve az intracranialis vérzéseket is. Az antikoaguláns és thrombocytáaggregáció-gátló akut stroke-ban történő összehasonlítására több mint 16.000 beteg, illetve 4 klinikai vizsgálat alapján volt mód, a következtetése az, hogy az antikoaguláns kezelés nem jár nettó előnnyel akut ischaemiás stroke-ban a thrombocytáaggregáció-gátló kezeléshez képest. Alcsoport elemzésben úgy tűnik, hogy az alacsony dóziszú frakcionálatlan heparin és az aspirin kombinációja talán jótékony hatású lehet, de ez a kérdés további vizsgálatot igényelne. A mélyvénatrombózis prevencióval kapcsolatosan igazolt az antikoaguláns kezelés hatásossága, viszont nem tudjuk biztosan azt, hogy a stroke-ot követően mi az ideális időpontja a kezelés elkezdésének.

Másodlagos prevencióra kardioembóliás stroke után véralvadásgátló kezelés javasolt. A kardioembóliás stroke akut fázisában 7 klinikai vizsgálat több mint 4.600 beteg adatainak elemzésével vizsgálták az antikoaguláns kezelés hatékonyságát és biztonságosságát [15]. Az elemzés szerint akut kardioembóliás stroke-ban a korai antikoagulálás a visszatérő ischaemiás stroke-kok nem szignifikáns csökkenésével, a halál és a kiszolgáltatott állapot nem lényeges csökkenésével, viszont az intracranialis vérzés szignifikáns kockázatnövekedésével jár.

Mindezek alapján úgy tűnik, hogy az azonnali antikoagulálás akut ischaemiás stroke-ban nem társul rövid vagy hosszú távú kedvező hatással. Antikoaguláns kezelés mellett csökkent a mélyvénatrombózis és a tüdőembólia gyakorisága stroke után, de nőtt a vérzéses szövődmények kockázata. További vizsgálatok szükségesek olyan betegcsoportok azonosítására, ahol a véralvadásgátló kezelés hatásos lehet. Egyelőre nincs olyan adat, amely alátámasztaná, hogy a jelenleg hozzáférhető antikoagulánsok bármelyike javasolható lenne az akut ischaemiás stroke bármelyik formájában.

A nagy klinikai vizsgálatok alapján a korai antikoagulációval kapcsolatosan elmondható, hogy nem mutatható ki nettó nyereség, bár 1000 beteg kezelésével megelőzünk 9 visszatérő ischaemiás stroke-ot, ugyanennyi beteg kezelésével 9 tünetrosszabbodással járó agyvérzést okozunk. Néhány vizsgálat nagyon korai adatait tekintve, felvetődik, hogy a stroke kialakulását követő 3 órán belül a nem frakcionált heparin esetleg hatásos lehet. A kutatás jelenlegi állása szerint tehát terápiás dóziszú heparinizálás a stroke kezelésére nem javasolható, preventív dóziszú heparin kezelés mélyvénatrombózis prevencióra viszont igen, és a lehetőségek közül a kis molekulásúlyú heparinok alkalmazása javasolható a frakcionált heparinnal szemben.

Az Európai Stroke Szervezet ajánlása alapján az ischaemiás stroke-ot követő 48 órán belül aspirin adható. Thrombolyticus kezelés tervezése, végzése esetén a kezelést követő 24 órán belül aspirin vagy más antithromboticus terápia vagy véralvadásgátló kezelés nem ajánlott. Akut ischaemiás stroke esetében az aspirinen kívül nem ajánlható más thrombocytáaggregáció-gátló szer adása sem önmagában, sem kombinációban. A glycoprotein IIb/IIIa inhibitorok adása nem ajánlott. Nem frakcionált heparin, alacsony molekulásúlyú heparin vagy heparinoidok korai alkalmazása nem ajánlott akut ischaemiás stroke-ban [9].

Az antikoaguláns kezelés visszaállítása a kezelés mellékhatásaként jelentkező agyvérzés után

Probléma lehet a véralvadásgátló kezelés visszaállításának kérdése olyan betegeknél, akik véralvadásgátló kezelés mellett szenvedtek el agyi állományvérzést. Ha antikoaguláns kezelés mellett alakul ki agyvérzés, akkor protamin szulfát adandó a heparin adással kapcsolatos intracranialis vérzés kezelésére, a dózis a heparin kezelés abbahagyásától eltelt időtől függ. Ha a betegnek K-vitamin antagonistá kezeléssel társuló intracranialis vérzése van, intravénás K-vitamin adása javasolt a gyógyszer hatásának megfordítására, emellett pótolni kell az alvadási faktorokat. Kérdés, hogy mikor kezdjük el újra a véralvadásgátló kezelést az ilyen kezelés mellett kialakuló agyi állományvérzés után. A válasz függ egyrészt az artériás vagy vénás thromboembolia következményes kockázatától, a visszatérő agyvérzés kockázatától, valamint a beteg általános állapotától. Azon betegek számára, akiknek viszonylag alacsony kockázata van agyi

infarctus kialakulására (pl. korábbi ischaemiás stroke nélküli pitvarfibrilláló betegek), akiknek nagy kockázata van amyloid angiopathiára (pl. idős betegek lebenyvérzéssel), vagy akik nagyon súlyos neurológiai állapotban vannak, a thrombocytáaggregáció-gátló kezelés összességében jobb választás lehet, mint a per os K-vitamin antagonistá visz-szaállítás. Az olyan betegek esetében, akiknek nagyon nagy a thromboemboliás kockázata, a per os K-vitamin antagonistá újratekzdése az agyvérzést követő 7-10. napon lehet indokolt [4].

Megválaszolatlan kérdések – elvégzendő vizsgálatok

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok áttekintése után továbbra is maradtak megválaszolandó kérdések illetve elvégzendő vizsgálatok. Ide tartoznak a következők:

- nagyon korai (3 órán belüli) antikoaguláns kezelés ischaemiás stroke-ban;
- korai heparin-aspirin kombináció;
- clopidogrel akut stroke-ban;
- a stroke után mikor kezdjük az alacsony molekulásúlyú heparint a mélyvénatrombózis prevenciójára a fokozott kockázatú betegeknél;
- hatásos-e a kombinált thrombocytáaggregáció-gátló kezelés korán kezdve TIA vagy ischaemiás stroke után; illetve
- van-e helye antikoaguláns kezelésnek speciális stroke alcsoportokban (pl. ismétlődő, vagy crescendo TIA-k, progresszív stroke)?

A fenti kérdésekkel is kapcsolatos jövőbeni klinikai vizsgálatok eredménye alapján hozhatunk majd megfelelő döntéseket az olyan helyzetekben, ahol bizonyítékok hiányában jelenleg csak tapasztalatainkra és szubjektív véleményeinkre támaszkodhatunk.

Köszönetnyilvánítás: ez a dolgozat az ETT 178/2006 valamint a Ro 30/2007 és ANCS 13/03.06.2008 kétoldali Hu-Ro TÉT pályázatok támogatásával készült.

Irodalom

1. Bereczki D., Csiba L., Ajtay A. – *A stroke ellátás hazai helyzete.* Metabolizmus 2009; 7:93-97.
2. Berge E, Sandercock P. – *Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke.* Cochrane Database Syst Rev. 2002; 4:CD003242.
3. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al CHARISMA Investigators. – *Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events.* N Engl J Med. 2006, 354:1706-1717.
4. Broderick J., Connolly S., Feldmann E. – *Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group.* Stroke. 2007, 38:2001-2023.
5. CAST: *randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke.* CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Lancet. 1997, 349:1641-1649.
6. Ciccone A., Abrahá I., Santilli I. – *Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke.* Cochrane Database Syst Rev. 2006, 4:CD005208.
7. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. 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, 364:331-337.
8. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. – *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators.-Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation.* N Engl J Med 2001, 345: 494-502.
9. ESO. European Stroke Organisation Executive Committee; ESO Writing Committee. – *Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008.* Cerebrovasc Dis 2008, 25:457-507.
10. Gubitz G., Sandercock P., Counsell C. – *Anticoagulants for acute ischaemic stroke.* Cochrane Database Syst Rev. 2004, 3: CD000024. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2008, 4: CD000024.
11. Hankey G. – *Ongoing and Planned Trials of Antiplatelet Therapy in the Acute and Long-Term Management of Patients with Ischaemic Brain Syndromes: Setting a New Standard of Care.* Cerebrovasc Dis 2004, 17(suppl 3):11-16.
12. Hankey G.J., Eikelboom J.W. – *Antiplatelet drugs.* Med J Aust. 2003, 178:568-574.
13. Kennedy J., Hill M.D., Ryckborst K.J. et al FASTER Investigators – *Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial.* Lancet Neurol. 2007, 6:961-969.
14. Meyer D.M., Albright K.C., Allison T.A. et al. – *LOAD: a pilot study of the safety of loading of aspirin and clopidogrel in acute ischemic stroke and transient ischemic attack.* J Stroke Cerebrovasc Dis. 2008, 17:26-29.
15. Paciaroni M., Agnelli G., Micheli S. et al. – *Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Stroke. 2007, 38:423-430.
16. Sandercock P.A., Counsell C., Gubitz G.J. et al. – *Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke.* Cochrane Database Syst Rev. 2008, 3:CD000029.
17. Sandercock P.A., Counsell C., Tseng M.C. – *Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke.* Cochrane Database Syst Rev. 2008, 3:CD000119.
18. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd et al CREDO Investigators. – *Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial.* JAMA. 2002, 288:2411-2420.
19. Zheng Z., Schwab S., Grau A. et al. – *Neuroprotection by early and delayed treatment of acute stroke with high dose aspirin.* Brain Res. 2007, 1186:275-280.