

Leki przeciwplatetkowe we wtórnej profilaktyce udaru mózgowego

Antiplatelet medication in secondary prevention of brain stroke

ANNA CZŁONKOWSKA

Z Kliniki Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE: *Po przebytych niedokrwiennym udarze mózgu lub przemijającym niedokrwieniu mózgu (TIA) ryzyko wystąpienia ponownego udaru wynosi 20-25% w ciągu 3 lat. Na podstawie metaanalizy wielu badań uważa się, że stosowanie leków zmniejszających aktywność płytek krwi we wtórnej profilaktyce obniża ryzyko incydentów naczyniowych o 25-30%. Skuteczność terapeutyczną we wtórnej profilaktyce udaru potwierdzono tylko dla aspiryny i tiklopidyny. Aspiryna jest najczęściej stosowanym lekiem, jednakże w przypadku nietolerancji aspiryny czy wystąpienia ponownych incydentów naczyniowych w przebiegu leczenia aspiryną, lekiem z wyboru jest tiklopidyna.*

SUMMARY: *After an ischaemic brain stroke or transient ischaemic attack (TIA) of the brain the risk of another stroke within the following 3 years ranges from 20 to 25%. Meta-analysis of data from many studies indicates that the risk of vascular incidents may be reduced in secondary prevention by 25 to 30 % with medication decreasing blood platelets activity. Therapeutic efficacy in the secondary prevention of stroke is confirmed only for Aspirin and Ticlopidine. Aspirin is the most popular drug, but in the case of intolerance to Aspirin or recurrence of vascular incidents in the course of Aspirin treatment, the drug of choice is Ticlopidine.*

Słowa kluczowe: udary mózgu / profilaktyka / aspiryna / tiklopidyna

Key words: brain strokes / prevention / Aspirin / Ticlopidine

Obserwowany w ciągu ostatnich 40 lat w wielu krajach uprzemysłowionych spadek współczynników zapadalności na udar mózgowy wyraźnie wskazuje, że chorobie tej można zapobiegać (5, 6). Tradycyjnie, prewencja udaru opiera się na znajomości czynników ryzyka i stanów predysponujących do wystąpienia udaru oraz na próbie ich eliminacji poprzez systematyczne leczenie osób zagrożonych (np. z migotaniem przedsionków, hipercholesterolemią, cukrzycą). Istnieje też inne podejście do profilaktyki chorób naczyniowych - populacyjne. Polega ono na zapobieganiu szerzeniu się czynników ryzyka w społeczeństwie, a nie leczeniu tylko pojedynczych chorych (5). Np. najpoważniejszym czynnikiem ryzyka udaru jest nadciśnienie tętnicze. Ryzyko udaru

zwiększa się wraz ze wzrostem wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Obniżenie ciśnienia krwi w całej populacji poprzez ograniczenie spożycia soli, walkę z otyłością, upowszechnienie ćwiczeń fizycznych obniża liczbę nowych udarów (21). Podobnie polityka zdrowotna polegająca na propagowaniu zaprzestania palenia tytoniu, walce z otyłością, przyczynia się do spadku zapadalności na choroby naczyniowe, a w tym i na udar mózgowy (5).

Wtórna profilaktyka udaru polega na zapobieganiu wystąpieniu ponownych incydentów naczyniowych u osób, które przebyły niedawno TIA (przemijające niedokrwienie mózgu) lub udar mózgowy. Po przebytych TIA największe ryzyko udaru występuje w pierwszych 6

miesiącach i wynosi 20% (w tym aż 10-15% w ciągu pierwszych dwóch miesięcy), potem ryzyko zmniejsza się do 7% rocznie. U chorych z udarem dokonanym ryzyko ponownego udaru wynosi 10% w ciągu pierwszego roku, a w ciągu 3 lat 20% (18).

Wtórna profilaktyka udaru zależy od jego przyczyny. U około 20-30% chorych przyczyną udaru jest zator pochodzący z serca. W pozostałych przypadkach udar spowodowany jest najczęściej obecnością zmian miażdżycowych i zakrzepowych w dużych tętnicach domózgowych lub mózgowych oraz stwardnieniem małych tętniczek wewnątrzmożgowych (udary zatokowate). W 30% przypadków nie udaje się ustalić przyczyny udaru (18). W niemal wszystkich przypadkach udarów niedokrwiennych, poza udarami na tle zatoru pochodzenia sercowego, powszechnie stosuje się leki hamujące aktywność płytek krwi (obok eliminacji czynników ryzyka). W zatorach mózgowych pochodzenia sercowego, o ile nie ma przeciwwskazań, stosuje się antykoagulację, a jeżeli leczenia tego nie można wprowadzić, podaje się również leki antyagregacyjne (11, 20).

Metaanaliza (analiza zbiorcza) ponad 200 różnych prób klinicznych wykazała, że leki antyagregacyjne stosowane u osób, które przebyły udar, zmniejszają ryzyko wystąpienia powtórnego udaru mózgowego oraz innych chorób naczyniowych. Spośród preparatów, które hamują aktywność płytek tylko aspiryna i tiklopidyna mają udowodnioną skuteczność we wtórnej profilaktyce udaru mózgowego. Działanie dwupirydamolu i sulfinpirazonu oraz innych leków nie zostało potwierdzone badaniami klinicznymi (1, 2, 11, 26).

Płytki krwi odgrywają ważną rolę w rozwoju miażdżycy i narastaniu zmian zakrzepowych w naczyniach. Procesem zapoczątkowującym aktywację płytek jest uszkodzenie śródbłonna naczyń i odsłonięcie włókien kolagenowych. Płytki krwi, dzięki receptorom kolagenowym, przylegają do ściany naczynia. Dochodzi wówczas do pobudzenia aktywności płytek i przechodzenia jonów wapnia do wnętrza

trza płytki. Powoduje to skurcz płytki i wydzielanie przez nią takich substancji, jak: serotonina, adenozynodwufosforan (ADP), czynnik proliferacji mięśni gładkich błony wewnętrznej tętnicy. ADP zapoczątkowuje etap tworzenia zakrzepu - agregację płytek, czyli przyleganie płytek do płytek. Agregacja płytek powoduje dalsze przechodzenie jonów wapnia do cytoplazmy, następny wyrzut ADP, uczynienie fosfolipazy A2 i syntezę tromboksanu (TXA2) oraz wydzielanie czynników zwiększających krzepliwość. Do agregacji płytek krwi potrzebna jest ekspresja na błonie komórkowej glikoproteidów - receptorów dla fibrynogenu (GP IIb/IIIa), które zlepiają sąsiadujące płytki. Ekspresja GP IIb/IIIa jest uzależniona m. in. od aktywacji płytkowych receptorów dla ADP oraz od biosyntezy TXA2. Agregacja wzmacniana przez TXA2 jest hamowana przez aspirynę (blokowanie cyklooksygenazy - enzymu kaskady kwasu arachidonowego. Tiklopidyna natomiast hamuje aktywację płytek aktywowaną przez ADP. Tiklopidyna hamuje również przyleganie płytek do ściany naczynia (14).

ASPIRYNA

Aspiryna jest najpopularniejszym lekiem przeciwplatecznym. Skuteczność terapeutyczna tego leku w profilaktyce wtórnej udaru mózgowego została potwierdzona w 10 prawidłowo przeprowadzonych, randomizowanych, próbach klinicznych z zastosowaniem placebo. Metaanaliza wykazała, że lek ten powoduje zmniejszenie o 22% ryzyka wystąpienia ponownego udaru nie kończącego się śmiercią i o 25% łączne zmniejszenie ryzyka udaru, zawału serca i zgonu z przyczyn naczyniowych. Zebrane wyniki badań wykazują, że zmniejszenie ryzyka udaru występuje we wszystkich typach udarów niedokrwiennych, niezależnie od płci, wieku i chorób towarzyszących (2).

Powtarzana jeszcze ciągle opinia, że aspiryna jest nieskuteczna u kobiet, wynikała z nierozważnej interpretacji badań prowadzonych

w Kanadzie. W grupie chorych znajdowało się mało kobiet, tak, że uzyskano tylko różnice statystyczne dla mężczyzn (8). Następne badania potwierdziły skuteczność leku w profilaktyce udaru zarówno wśród kobiet, jak i wśród mężczyzn (25).

Ważnym było wykazanie, że aspiryna jest skuteczna również w zapobieganiu udarom zatokowatym, które stanowią aż 25% wszystkich udarów. W większości badań klinicznych nie prowadzono dokładnych obserwacji uwzględniających podtypy udaru niedokrwiennego. Jednakże wyniki trzech badań wskazują na *szczególnie korzystny wpływ aspiryny w profilaktyce udarów zatokowatych*. Np. w badaniu AICLA (*Accidents Ischemiques Cerebraux Lies a l'Atherosclerose*) po przeprowadzeniu analizy w podgrupach stwierdzono, że wśród leczonych aspiryną było tylko 10% udarów zatokowatych, podczas gdy w grupie leczonej placebo 26% (zmniejszenie ryzyka o 62%) (7). Podobne wyniki uzyskano w dwóch innych badaniach (9, 15). Aspiryna wykazuje większy efekt w profilaktyce udarów, które nie są spowodowane zatorami pochodzącymi z serca (najczęściej u osób z migotaniem przedsionków). Wydaje się więc prawdopodobnym, że skuteczność aspiryny różni się w zależności od etiologii udaru (26).

Duże kontrowersje budzi problem, *jaka dawka leku jest najbardziej skuteczna w profilaktyce udaru*. Nadal w różnych krajach polecane są bardzo odmienne dawki. Np. w Kanadzie powyżej 1000 mg/dobę, w niektórych krajach europejskich 30 - 75 mg, a w Stanach Zjednoczonych dawka pośrednia. Badania doświadczalne i kliniczne dostarczają danych pozwalających na stosowanie wszystkich trzech możliwości. Najważniejszym jednak argumentem przemawiającym za stosowaniem małych dawek, jest stwierdzenie, że objawy niepożądane z przewodu pokarmowego zależą od ilości przyjętego leku. Aspiryna zwiększa również ryzyko krwotoku mózgowego, ale nie wiadomo, czy zależy to od dawki leku (26).

Badania kliniczne wykazały skuteczność aspiryny stosowanej w szerokim zakresie dawek, nie ustalono jednak, jaka dawka jest optymalna. W badaniach prowadzonych dawniej stosowano najczęściej 900-1500 mg/dobę. Ostatnie badania preferują niższe dawki. W badaniu holenderskim (*Dutch Trial*) analizowano 3131 chorych z TIA lub niewielkim udarem mózgu, którzy leczeni byli aspiryną w dawce albo 30, albo 283 mg/dobę. Nie stwierdzono statystycznej różnicy pomiędzy grupami w częstości występowania zgonów, udaru czy zawału serca (10). Szwedzkie badanie (*Swedish Aspirin Lowdose Trial*), w którym podawano aspirynę w dawce 75 mg/dobę lub placebo, wykazało również korzystny wpływ aspiryny (24). W brytyjskim badaniu (*United Kingdom TIA Trial*) porównywano leczenie aspiryną w dawce 300 mg/dobę i 1200 mg/dobę. Obie dawki leku wykazały bardzo zbliżony efekt w zapobieganiu występowaniu ponownych incydentów naczyniowych (29).

Grupa badawcza *the Antiplatelet Trialists' Collaborators* przeprowadziła analizę czterech badań klinicznych, do których włączonych było minimum po 1000 chorych i bezpośrednio porównywano w nich efekt prewencyjny aspiryny w dawce mniejszej lub równej 325 mg/dobę z dawką większą niż 325 mg/dobę u chorych z przebytą chorobą niedokrwienną serca lub udarem. Nie stwierdzono różnic pomiędzy dawkami leku (2). Zwraca się jednak uwagę, że wyniki badań, w których przeprowadza się analizę chorych z niedokrwieniem serca, nie mogą być bezpośrednio przenoszone na chorych z udarem mózgu. Przypuszcza się, że mogą być różnice pomiędzy sercem a mózgiem, pod względem patofizjologii zmian niedokrwiennych i reakcji na leki przeciwplatekcyjne (26).

Opierając się na dostępnych do tej pory badaniach uważa się, że dawka aspiryny 325 mg/dobę może być zalecana do szerokiego stosowania we wtórnej prewencji udaru mózgu. Taka dawka leku jest też chętnie akceptowana przez lekarzy. Skuteczność jej została

potwierdzona w badaniach klinicznych, jak również w badaniach farmakologicznych. Ważne jest, że efekty niepożądane z zakresu przewodzenia pokarmowego są mniejsze niż przy dużej dawce leku (2).

Aspiryna zmniejsza ryzyko powtórnego udaru o 22%. Oznacza to, że nadal, mimo leczenia, zagrożenie udarem lub zawałem serca jest duże. Podkreśla się ostatnio, że istnieje grupa chorych, u których, mimo leczenia nawet dużymi dawkami leku, aktywność płytek nie zmniejsza się lub ulega tylko częściowemu obniżeniu. Można to sprawdzić laboratoryjnie stosując m. in. test agregacji płytek (16).

W Stanach Zjednoczonych badano przez okres 3 lat co 6 miesięcy grupę 306 chorych po przebytych udarach mózgowym, którzy byli leczeni aspiryną w dawkach zwiększanych od 325 mg do 1300 mg/dobę w zależności od zachowania się agregacji płytek. 228 spośród nich miało na początku leczenia całkowite zahamowanie aktywności płytek pod wpływem aspiryny, a 78 tylko częściowe. Okazało się, że pod koniec badania 32% chorych z dobrą początkowo reakcją wykazywało częściową oporność na lek mimo zwiększenia dawki, a niektórzy nawet (5%) całkowity brak reakcji. Wśród chorych z osłabioną od początku reakcją na aspirynę, aż 15% wykazało po 3 latach całkowity brak reakcji. Łącznie więc u 8% chorych wystąpiła całkowita oporność na lek. Obserwowano też okresowe wahania w teście agregacji płytek, które nie zależały od zmiany dawki leku (17). Przyczyna braku lub obniżonej reakcji na aspirynę nie jest w pełni poznana. Optymalnym byłoby okresowe monitorowanie aktywności płytek u chorych przewlekłe leczonych aspiryną. Badania laboratoryjne sugerują również, że nagłe zaprzestanie przyjmowania aspiryny po długim okresie leczenia może spowodować efekt odbicia w postaci wzmożonej aktywności płytek (16, 17, 19).

Najpoważniejszym efektem niepożądanym w przebiegu leczenia aspiryną jest krwawienie z przewodzenia pokarmowego. Jest to szczególnie niebezpieczne, gdyż najczęściej leczeni są lu-

dzie starsi. Przeprowadzona niedawno metaanaliza 21 prób z użyciem aspiryny (do których włączeni byli chorzy z początkowo dobrą tolerancją leku) wykazała, że 2.48% chorych miało krwawienie z przewodzenia pokarmowego, a 1.7% wymagało z tego powodu hospitalizacji (23). Analiza 3 prób klinicznych przeprowadzona u chorych z udarem mózgu wykazała, że krwawienie z przewodzenia pokarmowego kończące się śmiercią występuje u 0.12 do 0.13% leczonych (10, 15, 29). Również ryzyko krwotoku mózgowego jest zwiększone u chorych leczonych aspiryną (0.3%) w porównaniu z grupą placebo (0.2%) (2).

TIKLOPIDYNA

W kilku badaniach klinicznych wykazano, że tiklopidyna zmniejsza ryzyko zmian zakrzepowych w porównaniu z placebo (27). Przeprowadzono również dwa wieloośrodkowe badania z zastosowaniem tiklopidyny we wtórnej profilaktyce udaru: *Canadian American Ticlopidine Study* (CATS) (12) i *Ticlopidine Aspirin Stroke Study* (TASS) (3, 15).

Badanie CATS było randomizowane, podwójnie ślepe, z zastosowaniem placebo, do którego włączono ponad 1000 chorych po udarze mózgowym. Połowa otrzymywała tiklopidynę w dawce 500 mg/dobę, a połowa placebo. Okres obserwacji wynosił 1 do 3 lat. W grupie leczonej placebo 15.3% chorych w okresie obserwacji miało udar mózgu, zawał serca lub zmarło z przyczyn naczyniowych. W grupie leczonej powtórne incydenty naczyniowe wystąpiły u 10.8% chorych. Obniżenie ryzyka względnego wynosiło więc 30.2% w grupie leczonej (12).

Do badania TASS przeprowadzonego w USA i Kanadzie włączono 3069 chorych z TIA lub udarem mózgowym. Połowa chorych otrzymywała aspirynę w dawce 1300 mg/dobę, a połowa tiklopidynę 500 mg/dobę. W ciągu 3-letniej obserwacji w grupie, która rozpoczęła leczenie aspiryną (*intention to treat analysis*) 13% chorych miało udar mózgu, a w grupie leczonej tiklopidyną 10%. Obniżenie

ryzyka względnego udaru wynosiło 21% na korzyść tiklopidyny. Oznacza to, że stosując tiklopidynę można ochronić jedną osobę więcej na rok na 100 leczonych niż stosując aspirynę. Przewaga tiklopidyny nad aspiryną zaznaczona była we wszystkich podgrupach chorych (występowała niezależnie od wieku, płci, chorób towarzyszących i typu udaru) (3, 13).

Niedawno opublikowana analiza chorych leczonych (*on treatment analysis*) uczestniczących w próbie wykazała, że w grupie leczonej tiklopidyną wystąpiło 111, a w grupie leczonej aspiryną 165 udarów. W pierwszym roku leczenia różnica była największa, częstość udarów w grupie leczonej tiklopidyną wynosiła 3.4%, a aspiryną 6.4%. W pierwszym roku obniżenie ryzyka wynosiło 48%. Sugeruje to, że największa korzyść ze stosowania tiklopidyny jest w pierwszym roku leczenia, gdy ryzyko nawrotu udaru jest największe (28).

Analizowano również efekt leczenia wśród pacjentów, którzy przed włączeniem otrzymywali lek lub aspirynę. Pacjenci, którzy w próbie ponownie otrzymywali aspirynę mieli większą częstość nawrotów (11.9%) niż ci, którzy leczeni byli tiklopidyną (7.5%). Sugeruje to, że tiklopidyna jest szczególnie wartościowa u chorych, którzy nie zareagowali na aspirynę (*aspirin failures*).

Najczęstszymi objawami niepożądanymi przy stosowaniu tiklopidyny są: neutropenia (2.4% chorych), biegunka (20%), nudności (7%), objawy dyspeptyczne (7%), wysypka skórna (5%), niewielkie objawy skazy krwotocznej (zasinienia na skórze, krwawienia z nosa u 10%). Objawy te są przejściowe, szybko wycofują się po odstawieniu leku i występują tylko w pierwszych trzech miesiącach leczenia. Zaznaczyć należy, że poważne obniżenie liczby krwinek obojętnochłonnych, tzn. poniżej 450 w mm³ wystąpiło u 0.8% chorych. Obserwowany spadek liczby krwinek białych jest powodem zalecenia, aby przez pierwsze 3 miesiące leczenia co 2 tygodnie kontrolować skład morfologiczny krwi (26). Choć biegunka i wysypki skórne są częstym objawem

w trakcie leczenia, nie zawsze są one powodem przerwania podawania leku. Terapię zaprzestano z powodu biegunki u 6.3% chorych, a z powodu zmian skórnych u 3.4% chorych (13). Łącznie z różnych powodów leczenie przerywano w próbie TASS u 21% chorych otrzymujących tiklopidynę i 14% leczonych aspiryną (13).

W przeciwieństwie do aspiryny, tiklopidyna nie spowodowała w żadnym przypadku zgonu pacjenta.

Stosowanie tiklopidyny ograniczone jest wysoką ceną tego leku. Choć niektórzy uważają, że korzyści wynikające ze stosowania tiklopidyny rekompensują poniesione koszty, lek ten musi być stosowany z rozwagą (4, 22).

Najczęściej tiklopidyna zalecana jest chorym, którzy wykazują nietolerancję w stosunku do aspiryny i u których, mimo leczenia aspiryną, występują kolejne incydenty naczyniowe. W drugiej kolejności powinno być rozważone podawanie leku u chorych w pierwszym roku po udarze.

Nie ma jeszcze jasnego poglądu, jak długo powinno być kontynuowane leczenie antyagregacyjne. Obserwacje kliniczne sięgają tylko kilku lat. W miarę trwania prób zmniejsza się liczba chorych, którzy systematycznie biorą leki. Obserwuje się mniejszy efekt terapeutyczny, który być może spowodowany jest wyczerpywaniem się aktywności leku, a być może też spadkiem dyscypliny wśród pacjentów (11, 19).

CLOPIDOGREL

Ponieważ aspiryna i tiklopidyna obniżają ryzyko incydentów naczyniowych o 25-30%, wydaje się, że konieczne jest znalezienie leku o większej efektywności klinicznej i powodującego mniej objawów niepożądanych. W Australii, Europie Zachodniej i Ameryce Północnej w 300 ośrodkach prowadzone jest obecnie badanie - CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) mające na celu ocenę skuteczności

preparatu Clopidogrel, leku przeciwplateletowego drugiej generacji, we wtórnej prewencji chorób naczyniowych. Do badań włączonych jest po 5000 chorych z zawałem serca, udarem mózgu i zmianami w naczyniach obwodowych (11).

PIŚMIENNICTWO

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br. Med. J.* 1988, 296, 320-331.
2. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br. Med. J.* 1994, 308, 81-106.
3. Bellavance A.: Efficacy of Ticlopidine and Aspirin for prevention of reversible cerebrovascular ischemic events. The Ticlopidine Aspirin Stroke Study. *Stroke* 1993, 24, 1452-1457.
4. Bladin C.F., Norris J.W.: Relative benefits of Ticlopidine and Aspirin. *Stroke* 1994, 25, 11, 2290.
5. Bonita R.: Epidemiological studies and the prevention of stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 1994, 4, suppl. 1, 2-10.
6. Bonita R. i wsp.: The worldwide problem of stroke. *Current Opinion in Neurology* 1994, 7, 5-10.
7. Bousser M.G. i wsp.: "AICLA" Controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983, 14, 5-14.
8. The Canadian Cooperative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1978, 299, 53-59.
9. Chimowitz M.I. i wsp.: Mechanism of stroke in patients taking aspirin. *Neurology* 1990, 40, 1682-1685.
10. The Dutch TIA study group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 1991, 325, 1261-1266.
11. Easton J.D.: Antiplatelet agents for stroke prevention. *Cerebrovasc. Dis.* 1994, 4, suppl. 1, 26-31.
12. Gent M. i wsp.: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989, 7, 1215-1220.
13. Grotta J.C. i wsp.: Prevention of stroke with ticlopidine: Who benefits most? *Neurology* 1992, 42, 111-115.
14. Harker L.A., Bruno I.L.: Ticlopidine's mechanism of action on human platelets. W: Hass K., Easton J. (red.): *Ticlopidine. Platelets and vascular disease.* Springer, New York 1993, 41-60.
15. Hass W.K., Easton J.D. i wsp.: 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.* 1989, 321, 501-507.
16. Helgason C.M. i wsp.: Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke* 1993, 24, 345-350.
17. Helgason C.M. i wsp.: Development of Aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994, 25, 2331-2336.
18. Koller R.L.: Prevention of recurrent ischemic stroke. *Postgrad. Med.* 1991, 90, 81-96.
19. Komiya T. i wsp.: Compliance with antiplatelet therapy in patients with ischemic cerebrovascular disease. Assessment by platelet aggregation testing. *Stroke* 1994, 25, 2337-2342.
20. Matchar D.B. i wsp.: Medical treatment for stroke prevention. *Ann. Intern. Med.* 1994, 121, 41-53.
21. MacMahon S.W., Rodgers A.: Antihypertensive agents and stroke prevention. *Cerebrovasc. Dis.* 1994, 4, suppl. 1, 11-15.
22. Oster G. i wsp.: Cost-effectiveness of Ticlopidine in preventing stroke in high-risk patients. *Stroke* 1994, 25, 1149-1156.
23. Roderick J. i wsp.: The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomized controlled trials. *J. Clin. Pharmacol.* 1993, 35, 219-226.
24. The SALT Collaborative: Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischemic events. *Lancet* 1991, 338, 1345-1349.
25. Sivenius J. i wsp.: The European Stroke Prevention Study: Results according to sex. *Neurology* 1991, 41, 1189-1192.
26. Salomon D.H., Hart R.G.: Antithrombotic therapies for stroke prevention. *Current Opinion in Neurology* 1994, 7, 48-53.
27. Ticlopidine. Editorials. *Lancet* 1991, 337, 459-560.
28. Ticlopidine Aspirin stroke study group: Ticlopidine vs. Aspirin for stroke prevention. On-treatment results from the Ticlopidine-Aspirin stroke study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 1993, 3, 168-176.
29. UK-TIA Study Group. United Kingdom Transient Ischemic Attack (UK-TIA) Aspirin Trial: Final Results. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1991, 54, 1044-1054.

*Adres: Prof. Anna Członkowska, Klinika Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego IPiN,
Al.Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa*