

تجویز هپارین استاندارد و هپارینهای با وزن مولکولی پایین در درمان سکتة مغزی حاد ایسکمیک

دکتر رویا ابوالفضلی

استادیار مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امیر اعلم

علی جنتی*

دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

ساناز احمدی کرویق

دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

علیرضا نوریان

دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه: علیرغم استفاده بسیاری از پزشکان از انواع داروهای ضد انعقاد از جمله هپارین استاندارد (UFH) و هپارین/هپارینوئیدهای با وزن مولکولی پایین (LMWH) در درمان فوری یا تاخیری بیماران مبتلا به سکتة ایسکمیک حاد، کارآیی این درمان از جهات مختلف هنوز به اثبات نرسیده است. با توجه به شیوع روزافزون استفاده از این داروها، ارزیابی اثربخشی، مزایا و خطرات استفاده از انواع هپارینها در درمان سکتة پ ایسکمیک حاد از اهمیت بسزایی برخوردار است.

روش ها: کارآزمایی های بالینی تصادفی شده، متآنالیزها، مقالات اصلی، مرورهای سیستماتیک و مقالات مروری موجود در MEDLINE و EMBASE (۲۰۰۳-۱۹۹۷) گردآوری شده و بر این اساس درمان از جنبه های مختلف مورد بررسی قرار گرفته است.

یافته ها: در پیگیری های کوتاه و بلندمدت، تجویز هپارین و LMWH موجب کاهش قابل توجهی در میزان مرگ و میر، پیشرفت سکتة مغزی و خطر عود زودرس آن نمی شوند. همچنین بر پایه مطالعات گوناگون، تجویز این داروها در نهایت موجب بهبود قابل توجهی در وضعیت بالینی و عملکردی بیماران نمی گردند. اگر چه بررسیها نشان می دهند که استفاده از هپارین زیرجلدی و نیز LMWH، به میزان قابل توجهی احتمال ترومبوز ورید عمقی (DVT) و امبولی شریان پولمونر (PE) را کاهش می دهد، روشن شده است که این داروها، خطر خونریزیهای داخل و خارج جمجمه ای را به طور معنی داری افزایش می دهند. همچنین هیچ مدرک مستند و معتبری دال بر مفید بودن تجویز فوری آنتی کوآگولانها (بوئزه تزریقی وریدی و دوزهای بالای آنها) در هیچکدام از انواع خاص سکتة مغزی وجود ندارد.

نتیجه گیری: استفاده از هپارین استاندارد (UFH) و هپارینها/هپارینوئیدهای با وزن مولکولی پایین (LMWH) به ویژه در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اولیه در اکثریت قریب به اتفاق موارد و انواع سکتة مغزی توصیه نمی شود. تجویز زیرجلدی UFH و LMWH در پیشگیری از PE و DVT در بیماران پرخطر، موثر است و در عین حال خطر خونریزیهای سیستمیک و داخل جمجمه ای را افزایش می دهد. درمان فوری با آنتی کوآگولانها در هیچیک از انواع سکتة مغزی، اندیکاسیون اثبات شده ندارد.

واژگان کلیدی: سکتة مغزی ایسکمیک حاد، حوادث مغزی عروقی، درمان ضد انعقادی، هپارین، هپارینهای با وزن مولکولی پایین.

* نویسنده پاسخگو: تهران، شهرک ژاندامری، بلوار مرزداران، خیابان فرشتگان، کوچه فرشته، پلاک ۳، ساختمان یاسمن، طبقه سوم شرقی

Email: Jannata@razi.tums.ac.ir

مقدمه

تعداد بسیار زیادی آزمایش PTT هر روز به طور فوری انجام می شود. در طول چند سال پس از آن، چند کارآزمایی بالینی انجام شد که استفاده از هپارین را تایید نمی کردند (۸ و ۹). در حالی که برخی دیگر از محققین به این نتیجه رسیدند که هپارین در برخی از انواع سکته مغزی مانند سکته ناشی از آمبولی قلبی و سکته مغزی در حال پیشرفت (SIE)^۳ می تواند نقش مفیدی ایفا کند (۱۰-۱۳). با این اطلاعات متناقض، اغلب نورولوژیستها در آن زمان احساس می کردند که برای بررسی نقش هپارین در سکته مغزی حاد ایسکمیک (AIS)^۴، نیاز به بررسیهای بالینی بیشتری وجود دارد. تجویز هپارین داخل وریدی با یک دوز ثابت، مقادیر متغیری از فعالیت ضد انعقادی را در بیماران مختلف موجب می شود. این امر ممکن است به دلایل گوناگونی نظیر پدیده مقاومت به هپارین^۵، پروتئینهای خنثی کننده هپارین و فارماکودینامیک غیر خطی این دارو روی دهد (۱۶-۱۴). این عوامل منجر به متغیر شدن نیمه عمر هپارین داخل وریدی و در نتیجه تفاوت دوز موثر هپارین در بین بیماران مختلف می شوند. از نظر بالینی، عوامل فوق الذکر موجب می شوند دستیابی به محدوده درمانی دوز هپارین دشوار گردد و سطوح کمتر یا بیشتر از دوز درمانی ایجاد شود که هر یک پیامدهای منفی خاص خود را دارا هستند.

در سال ۱۹۹۴، پانلی از کمیته سکته مغزی انجمن قلب آمریکا^۶، شواهد مربوط به ارزش استفاده از داروهای ضد انعقادی را در درمان سکته مغزی مورد بررسی قرار داد و به مدارک قوی دال بر موثر بودن آنها در درمان AIS دست نیافت (۱۷) و لذا اصول راهنمای این انجمن، توصیه شفافی در مورد استفاده از هپارین ارائه ننمود. در این اصول راهنما آمده بود تا زمانی که داده های بیشتری فراهم شوند، استفاده یا عدم استفاده از هپارین، ممکن است وضعیت نهایی بیمار مبتلا به سکته ایسکمیک را تغییر ندهد (۱۷). چندین کارآزمایی بالینی عمده در مورد استفاده از هپارین استاندارد (UFH)^۷، هپارین یا هپارینوئیدهای با وزن مولکولی پایین (LMWH)^۸ در بیماران مبتلا به سکته مغزی حاد ایسکمیک انجام شده اند که نتایج گوناگونی را به همراه داشته اند (۲۳-۱۸). واقعیت امروزی نورولوژی بالینی آن است که علیرغم در دست نداشتن

سکته مغزی همچنان یک مشکل شایع و پرهزینه در بهداشت جهانی به شمار می رود. براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)، این بیماری هر سال قریب ۵ میلیون نفر را به کام مرگ می فرستد (۱). از میان افرادی که از هر سکته مغزی جان سالم به در می برند، خطر عود سکته در عرض ۵ سال، حدود ۱ نفر در هر ۶ نفر است (۲). اگرچه خطر مرگ و حوادث عروقی جدید پس از اولین سکته، قابل توجه می باشد، پیش بینی آنها امری دشوار به شمار می آید. افزایش سن، بیماریهای قلبی - عروقی همراه، فشارخون بالا، دیابت، فیبریلاسیون دهلیزی، تنگی شریان کاروتید و شدید بودن سکته مغزی، همگی با افزایش خطر مرگ و نیز احتمال حوادث عروقی جدید همراه هستند، اما حساسیت و ویژگی این عوامل خطر در پیش بینی عواقب سکته چندان بالا نیست (۳-۶).

علیرغم این موارد، در دهه های اخیر پیشرفتهای قابل ملاحظه ای در درک مکانیسمهای سکته مغزی، عوامل خطر آن و گزینه های درمانی موجود، حاصل شده است. از آنجا که انعقاد خون، نقشی محوری در بیماریهای سکته مغزی ایسکمیک ایفا می کند، داروهایی که موجب اختلال در روند هموستاز و تشکیل لخته خون می گردند مانند آنتی کوآگولانها و داروهای ضدپلاکتی، امروزه به طور شایع در درمان سکته مغزی مورد استفاده قرار می گیرند.

برای نخستین بار در سال ۱۹۴۱، هپارین داخل وریدی توسط هدنوس^۱ در درمان سکته مغزی حاد ایسکمیک به کار رفت (۷). از آن تاریخ تاکنون، استفاده از هپارین در درمان سکته حاد مغزی، بحثها و مناقشات فراوانی را در میان متخصصین مغز و اعصاب برانگیخته است. در سالهای آغازین دهه ۸۰ میلادی، اغلب پزشکان به شدت از اصول راهنمای استفاده از هپارین داخل وریدی برای بیماران دچار حمله گذرای ایسکمیک (TIA)^۲ و نیز اغلب بیماران دچار سکته مغزی حاد ایسکمیک، پیروی می نمودند. استفاده از هپارین، آنچنان شایع بود که در یک بخش کوچک مغز و اعصاب، همواره چند بیمار در حال دریافت آن بودند و

جدول ۱- فراوانی نسبی متخصصین مغز و اعصاب آمریکایی که از هپارین داخل وریدی استفاده می کنند.

مطالعه / بیماری	SIE (%)	AFIB/CE (%)	VB (%)	CAR (%)	TIA (%)
(اندرسون) ۱۹۹۱	۹۴	۹۲	۷۴	۵۳	۷۳
(اندرسون) ۱۹۹۸	۹۰	۸۹	۷۵	۶۲	۷۷
(ساندرکاک) ۲۰۰۱۹۴	۷۸	۹۴	۳۸	۳۷	۵۸

SIE = سکته در حال پیشرفت AFIB/CE = سکته در ارتباط با فیبریلاسیون دهلیزی/آمبولی قلبی؛
VB = سکته قلمرو و ترومبوز با یلار = TIA؛ ایسکمیک مغزی گذرا = CAR؛ سکته قلمرو کاروتید

1- Hedenius

2- Transient Ischemic Attack

3- Stroke In Evolution

4- Acute Ischemic Stroke

5-heparin resistance phenomenon

6- Stroke Council of the American Heart Association

7- Unfractionated Heparin

8- Low-Molecular Weight Heparin/Heparinoids

معیارهای انتخاب

کارآزماییهای بالینی تصادفی شده، متآنالیزها، مرورهای سیستماتیک و سایر مطالعاتی که استفاده از هپارین و LMWH را به تنهایی یا در مقایسه با داروهای دیگر، در درمان سکته حاد مغزی از نوع ایسکمیک و یا تاثیر تجویز این داروها در میزان مرگ و میر، پیامد بالینی و عملکردی بیماران، پیشرفت علائم و وخیم تر شدن سکته مغزی، خونریزیهای داخل و خارج جمجمه‌ای، پیشگیری از عود زودرس سکته مغزی، وقوع ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی ریوی و همچنین اندیکاسیونهای استفاده از این داروها را مورد بررسی قرار داده بودند، انتخاب شدند. در این انتخاب، به کارآزماییهای بالینی عمده، متآنالیزهای معتبر و مرورهای سیستماتیک وسیع و اخیر اولویت داده شد. از معیارهای مهم انتخاب مطالعات، می توان به جدید بودن زمان انجام مطالعه، وسعت جمعیت مورد مطالعه، داشتن جنبه بین المللی و چندمرکزه بودن مطالعه، تصادفی بودن، وجود گروههای کنترل و جفت کردن، دوسو کور یا یکسو کور بودن مطالعه اشاره کرد.

روش مرور

حاصل جستجو، ۷۳ مقاله بود که در بین آنها مطالعات مرجع با وزن بیشتری مورد بررسی قرار گرفتند (جدول ۲). نتایج مطالعات برگزیده، استخراج شده، جزییات آنها حذف شده و از جنبه های مختلفی که در بالا به آن اشاره شد مورد مقایسه و تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. این بررسی به صورت کیفی انجام گشته، از محاسبات آماری بر روی مطالعات خودداری شده است. در هر مطالعه، هر تعداد از موارد فوق الذکر که لحاظ شده بود مدنظر قرار گرفت. از نتایج کمی مطالعات صرفنظر شده و معیار، صرفاً معنی دار بودن نتیجه آنها از لحاظ آماری بود.

نتایج

نتایج گزیده مطالعات معتبر اخیری که در سطح وسیعی درباره درمان سکته مغزی ایسکمیک انجام شده به طور خلاصه در جدول ۳ جمع آوری گشته است.

جدول ۲. کارآزماییهای معتبر اخیر در رابطه با درمان سکته مغزی حاد ایسکمیک

شماره مرجع	عنوان اختصاری	کارآزمایی بالینی
19	IST	International Ischemic Stroke Trial
20	TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
21	HEAST	Heparin Aspirin Ischemic Stroke Trial
22	TOPAS	Therapy of Patients with Acute Stroke
23	TAIST	Tinzaparin in Acute Ischemic Stroke
52	ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
54	CAST	Chinese Acute Stroke Trial
62	ECSP	European Community Stroke Project
	FISS	Indicated Fraxiparine Ischemic Stroke Study
73	FISS-bis	Second Fraxiparine Ischemic Stroke Study

شواهد و مدارک قطعی دال بر مفید بودن استفاده از داروهای ضد انعقادی سریع الاثر، تجویز معمول آنها توسط پزشکان در درمان سکته حاد مغزی به وفور صورت می گیرد (جدول ۱) و در مورد استفاده یا عدم استفاده از آنها، طیف وسیعی از نظرات توسط دانشمندان و متخصصین خبره ابراز می گردد (۳۰-۳۴). بررسیهای میدانی در مورد نظر متخصصین مغز و اعصاب، چه در گذشته (۳۲ و ۳۱) و چه در حال (۳۳) نشان از عدم توافق پزشکان در مورد استفاده از این داروها در درمان سکته حاد مغزی داشته اند. برای پرداختن به این موضوع مورد مناقشه بر آن شدیم تا به مرور مطالعات انجام شده در این مورد در سالهای اخیر پردازیم تا به نتایج آخرین مطالعات و جهت گیری های کنونی علم پزشکی در این باره دست یابیم و نیز معیارها، آثار و پیامدهای تجویز این داروها را در درمان سکته مغزی حاد ایسکمیک از جنبه های گوناگون مورد بررسی قرار دهیم. به عبارت دقیق تر، هدف از ارائه این مقاله مروری، بررسی فواید و مضرات استفاده از هپارین و LMWH در درمان سکته مغزی حاد ایسکمیک از جهت تاثیر آنها بر مرگ و میر، پیامد بالینی و عملکردی بیماران، جلوگیری از پیشرفت سکته، خونریزی های داخل و خارج جمجمه ای، پیشگیری از عود زودرس سکته مغزی، وقوع ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی ریوی، استفاده در سکته های ناشی از فیبریلاسیون دهلیزی و نیز معیارهای تجویز این داروها در بیماران، بویژه در بیماران پرخطر می باشد.

مواد و روشها

راهبرد جستجو

ما برای ارائه این مقاله مروری، به جستجو در بانکهای اطلاعاتی مدلاین و EMBASE در سالهای ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۳ به منظور یافتن کارآزماییهای بالینی، متآنالیزها، مرورهای سیستماتیک، مقالات مروری و مقالات اصلی (به ترتیب اولویت) پرداختیم و عمده تمرکزمان بر روی سه نوع مطالعه نخست قرار داشت. در ضمن، برای یافتن تاریخچه مطالب یا سوابق انجام مطالعات، از مقالات سالهای قبل از ۱۹۹۷ نیز استفاده کردیم. کلیه جستجوها در ماههای فوریه و مارس ۲۰۰۳ انجام شدند. در این جستجو محدودیتی از نظر زبان و کشور محل انجام مطالعه در نظر گرفته نشده است.

جدول ۳. نتایج مطالعات برگزیده اخیر در مورد درمان فوری ضد انعقادی در سکنه مغزی حاد ایسکمیک

مطالعه	FISS	IST	TOAST	FISS-bis	HEAST	TOPAS	TAIST
سال انجام	۱۹۹۷	۱۹۹۷	۱۹۹۸	۱۹۹۸	۲۰۰۰	۲۰۰۱	۲۰۰۱
تصادفی شده	آری	آری	آری	آری	آری	آری	آری
جفت کردن	آری	خیر	آری	آری	آری	آری	آری
درمان بیمار	نادرپارین (HD) (n=۱۰۲)	هیپارین (HD) (n=۲۴۲۶)	داناپاروئید (n=۶۳۸)	نادرپارین (HD) (n=۲۴۵)	دالتراپارین (n=۲۲۴)	سرتوپارین- ۳۰۰۰bid (n=۱۰۲)	تینزپارین (HD) (n=۴۸۷)
	نادرپارین (LD) (n=۱۰۱)	آسپرین (n=۴۸۵۸)	پلاسیبو (n=۶۲۸)	نادرپارین (LD) (n=۲۷۱)	آسپرین (n=۲۲۵)	سرتوپارین- ۵۰۰۰bid (n=۱۰۳)	تینزپارین (LD) (n=۵۰۸)
	پلاسیبو (n=۱۰۵)	شاهد (n=۴۸۶۰)	پلاسیبو (n=۶۲۸)	پلاسیبو (n=۲۵۰)	آسپرین (n=۲۲۵)	سرتوپارین- ۸۰۰۰bid (n=۱۰۰)	آسپرین (n=۴۹۱)
		آسپرین/HDH (n=۲۴۳۰)				سرتوپارین- ۳۰۰۰d (n=۹۹)	
نحوه تجویز	زیر جلدی	زیر جلدی	داخل وریدی	زیر جلدی	زیر جلدی	زیر جلدی	زیر جلدی
فاصله علائم تا درمان	کمتر از ۴۸ ساعت	کمتر از ۴۸ ساعت	کمتر از ۲۴ ساعت	کمتر از ۲۴ ساعت	کمتر از ۴۸ ساعت	کمتر از ۱۲ ساعت	کمتر از ۴۸ ساعت
CT پیش از درمان	آری	خیر	آری	آری	آری	آری	آری
طول درمان	۱۰ روز	۱۴ روز	۷ روز	نامعلوم	۱۰ روز	۱۲ تا ۱۶ روز	۱۰ روز
نحوه پیگیری	CT	---	CT و تست انعقادی	CT	CT	CT	CT
خونریزی داخل جمجمه	۰٪ (HD) ۰٪ (LD) ۱٪ (plac.)	۱.۸٪ (HD) ۰.۷٪ (LD) ۰.۳٪ (cont.)	۲.۹٪ (dan.) ۰.۹٪ (plac.)	۶.۱٪ (HD) ۳.۷٪ (LD) ۲.۸٪ (plac.)	۰.۳٪ (dal.) ۱.۸٪ (asp.)	۰.۹٪ (۳۰۰۰) ۱.۹٪ (۵۰۰۰) ۲.۰٪ (۸۰۰۰) ۲.۰٪ (۳۰۰۰ d)	۱.۳٪ (HD) ۰.۲٪ (LD) ۰.۲٪ (asp.)
	۵.۹٪ (HD) ۲.۰٪ (LD) ۲.۸٪ (plac.)	۱.۳٪ (HD) ۰.۳٪ (LD) ۰.۳٪ (cont.)	۳.۹٪ (dan.) ۱.۱٪ (plac.)		۵.۸٪ (dal.) ۱.۸٪ (asp.)		۰.۸٪ (HD) ۰.۳٪ (LD) ۰.۳٪ (asp.)
میزان عود سکنه	۱٪ (HD) ۱.۹٪ (LD) ۳.۷٪ (plac.)	۱.۸٪ (HD) ۱.۶٪ (LD) ۲.۲٪ (cont.)	۱.۱٪ (dan.) ۱.۱٪ (plac.) ۲.۸٪ (AF+ Hep) ۳.۹٪ (AF- Hep)		۸.۵٪ (dal.) ۲.۵٪ (asp.) ۰٪ (CA+dal.) ۱.۶٪ (CA+asp.)	۲.۹٪ (۳۰۰۰) ۳.۹٪ (۵۰۰۰) ۳.۰٪ (۸۰۰۰) ۳.۰٪ (۳۰۰۰d)	۳.۳٪ (HD) ۲.۷٪ (LD) ۳.۱٪ (asp.)
میزان بدتر شدن علائم			۱۰٪ (dan.) ۹.۹٪ (plac.)		۱۰.۲٪ (dal.) ۲.۶٪ (asp.)		۱۳.۱٪ (HD) ۱۱.۹٪ (LD) ۱۱.۹٪ (asp.)

HD: دوز بالا ؛ LD: دوز پایین ؛ Plac: دارونما ؛ Cont: شاهد ؛ LDH: هیپارین با دوز پایین ؛ HDH: هیپارین با دوز بالا ؛ AF: فیبریلاسیون دهلیزی ؛ dan: دانا پاروئید ؛ dal: دالتراپارین ؛ Hep: هیپارین ؛ asp: آسپرین

بحث

آمبولی و سکتة همراه بوده است (۵۰). مطالعات متعددی وجود دارند که معتقدند گرچه استفاده از UFH و LMWH زیرجلدی ممکن است به طور معنی داری خطر عود زودرس را کاهش دهد، اما همزمان باعث افزایش قابل توجه خطر تبدیل سکتة ایسکمیک به هموراژیک و خونریزیهای علامت دار داخل و یا خارج جمجمه ای می گردد (۱۹ و ۲۰ و ۳۴).

خونریزیهای داخل و خارج جمجمه ای و هموراژیک شدن سکتة

اگرچه در سالهای گذشته، خطر خونریزیهای عمده در بیمارانی که هیچگونه درمانی دریافت نمی نمودند نسبتاً بالا برآورد می شد، امروزه این خطر با میزان کمتری گزارش می شود (۱۹ و ۲۰ و ۵۱). همانطور که انتظار می رود خطر خونریزیهای عمده در تجویز فیبرینولیتیکها، بیش از آنتی کوآگولانها و در آنها بیشتر از داروهای ضدتجمع پلاکتی است (۱۹ و ۴۹ و ۵۴ و ۵۲). اگرچه بیشتر مطالعات، تفاوت معنی داری بین استفاده از UFH و LMWH در افزایش خطر خونریزیهای داخل و خارج جمجمه ای قابل نمی شوند (۱۹ و ۴۹ و ۵۴ و ۵۲)، برخی مطالعات دیگر معتقدند LMWH بیش از UFH و داروهای ضد پلاکتی خطر خونریزیهای سیستمیک و نیز داخل CNS را افزایش می دهند (۲۰ و ۴۰). اما در هر صورت در مقایسه خطر خونریزی ناشی از تجویز زیرجلدی LMWH و تجویز داخل وریدی آن، تفاوت معنی داری گزارش نشده و تجویز دوز بولوس^۱ نیز خطر خونریزی را به طرز معنی داری افزایش نمی دهد (۱۹ و ۴۹ و ۵۴ و ۵۲).

گرایش اکثریت قریب به اتفاق مطالعات، آن است که هم UFH و هم LMWH (به ویژه دوزهای بالای آن)، خطر خونریزیهای داخل و نیز خارج جمجمه ای را به طور معنی داری افزایش می دهند (۲۳-۱۹ و ۳۴ و ۴۰). و باید در نظر داشت که افزایش خطر خونریزی ناشی از آنها، بیش از فایده آنها در پیشگیری از عود زودرس سکتة مغزی است (۱۹-۲۳ و ۳۴ و ۴۰). این داروها همچنین خطر تبدیل سکتة ایسکمیک به نوع هموراژیک را به میزان متوسط اما معنی داری افزایش می دهند (۱۹ و ۳۵ و ۴۹ و ۵۵ و ۵۲).

برخی مطالعات، افزایش خطر خونریزی در CNS و نیز خونریزیهای سیستمیک را محدود به تجویز زیرجلدی هپارین می کنند و معتقدند که با افزایش دوز، خطر و میزان خونریزی نیز افزایش می یابد (۱۹ و ۳۴ و ۵۵). نکته جالب توجه آن است که برخی مطالعات معدود، افزایش خطر خونریزی داخل یا خارج جمجمه ای توسط هپارین (به ویژه دوزهای پایین آن) را نفی نموده اند (۱۹ و ۳۰) و یا تناسب دوز با خطر تبدیل سکتة به نوع هموراژیک را رد کرده اند (۵۶).

برخی مطالعات پیشنهاد کرده اند که به تاخیر انداختن تجویز هپارین تا ۲۴ الی ۴۸ ساعت پس از سکتة، می توان خطر خونریزی را تا حد قابل ملاحظه ای کاهش داد (۳۴). مطلبی که باید به آن توجه داشت آن است که عوارض غیر نورولوژیک خونریزی، از نظر بیماریزایی و ناتوان کنندگی، معادل خونریزی داخل جمجمه ای علامت دار می باشند (۲۰ و ۲۲ و ۲۹ و ۵۷). درباره هموراژیک شدن سکتة مغزی، باید افزود همانطور که انتظار می رود این عارضه با بدتر شدن وضعیت بالینی و افزایش مرگ و میر و بیماریهای همراه، همبستگی دارد و عواملی که احتمال وقوع آن را افزایش

مرور آثار تجویز هپارین و LMWH در درمان سکتة حاد ایسکمیک مغزی از جنبه های گوناگون، در زیر ارائه می گردد:

مرگ و میر

اکثریت مطالعات، حکایت از عدم کاهش قابل توجه مرگ و میر بیماران در اثر استفاده از هپارین و LMWH دارند (۲۳-۱۸ و ۲۹ و ۳۷-۳۴) و حتی شواهدی نیز مبنی بر افزایش مرگ و میر در اثر استفاده از هپارین داخل وریدی با دوز بالا وجود دارد (۳۴). البته برخی مطالعات، تجویز زیرجلدی هپارین با دوز پایین را در کاهش مرگ و میر موثر می دانند (۳۸ و ۳۰ و ۱۹) و نیز معتقدند اگرچه تجویز زیرجلدی هپارین، ممکن است به تنهایی باعث کاهش مرگ و میر بیماران شود اما این اثر تا حدود زیادی بوسیله افزایش خطر خونریزی و ایجاد انفارکتوس هموراژیک در اثر این تجویز جبران می شود (۵۸ و ۳۸ و ۱۹).

پیامد عملکردی و بالینی

اکثریت قاطع بررسیهای انجام شده در مورد تاثیر تجویز UFH یا LMWH بر وضعیت بالینی و عملکردی بیماران در فواصل زمانی ۴۸ ساعت، هفت روز، ۳ ماه، ۶ ماه و یکسال پس از وقوع سکتة مغزی نشان می دهند که تجویز این داروها تاثیر قابل توجهی بر پیامد بالینی و عملکردی بیماران ندارند (۲۲-۱۸ و ۳۴ و ۳۵ و ۴۰ و ۳۷ و ۵۸) مطالعات بسیار معدودی، تاثیر این داروها در بهبود وضعیت عملکردی بیماران را در فاصله ۷ روز (۲۰) و ۶ ماه (۱۸) پس از سکتة مغزی تایید می نمایند.

عود زودرس سکتة مغزی

غالباً پیشگیری از عود زودرس سکتة مغزی، یک اندیکاسیون عمده برای تجویز فوری آنتی کوآگولانها به شمار می آید (۳۲ و ۳۱). مهمترین نکات در پیشگیری از عود، انتخاب مناسبترین زمان برای شروع درمان و نیز گزینش بهترین درمان با توجه به شرایط بیماران می باشد (۴۱). از آنجا که در بیماران مبتلا به سکتة مغزی ناشی از آمبولی قلبی، خطر عود زودرس نسبتاً بالاست، آنتی کوآگولانها غالباً برای پیشگیری از عود در این بیماران مورد استفاده قرار می گیرند (۲۱). تعریف عود زودرس در بین مطالعات گوناگون، متفاوت و از طول دوره بستری در بیمارستان تا ۴ هفته پس از سکتة را در برمی گیرد. از اینرو، ترکیب نمودن نتایج کارآزماییها و مطالعات پراکنده، تا حدودی دشوار می باشد.

اگرچه میزان عود زودرس در گذشته نسبتاً بالا برآورد می شد، ارقام کنونی، بسیار کمتر گزارش می شوند (۱۹ و ۲۰ و ۲۲ و ۳۷ و ۴۹-۴۲). گرایش غالب مطالعات بدین گونه است که استفاده فوری از آنتی کوآگولانها (LMWH, UFH)، بویژه تجویز داخل وریدی آنها، باعث کاهش معنی داری در خطر عود زودرس سکتة ایسکمیک مغزی نمی گردد (۲۱-۱۸ و ۳۷ و ۲۳)، به گونه ای که حتی در بیماران دارای دریچه مصنوعی قلب، توقف استفاده از آنتی کوآگولانها به مدت ۱۰ روز، به ندرت با عود

سکته در بیماران AF بر اثر استفاده از هپارین زیر جلدی گزارش شده است، این آثار تقریباً با افزایش خطر خونریزی علامت دار مغزی توسط هپارین خنثی شده اند (۱۹ و ۶۳ و ۶۷). در یک کارآزمایی بالینی عمده، کاهش معنی دار میزان عود در نتیجه تجویز LMWH گزارش نشده است (۳۷). همانطور که در چندین مطالعه مشخص شده، استفاده از هپارینها (چه UFH و چه LMWH) تأثیری بر پیامد بالینی و عملکردی بیماران دارای AF حتی در فواصل ۳ و ۶ ماه پس از سکته ندارد (۱۹ و ۲۰ و ۲۳ و ۳۷ و ۵۷ و ۶۳). اگرچه در یک کارآزمایی بالینی معتبر، استفاده از هپارین در بیماران دارای AF دچار انفارکتوس در نواحی کوچک، مفید دانسته شده (۶۳)، چندین مطالعه دیگر، هیچگونه فایده طولانی مدت و کلی را بر استفاده از هپارین زیر جلدی و یا LMWH در بیماران مبتلا به سکته مغزی دارای AF مترتب ندانسته اند (۲۰ و ۲۱ و ۲۳ و ۶۳).

پیشرفت سکته مغزی

پیشرفت و وخیم تر شدن سکته مغزی و عوارض نورولوژیک جدید آن، هنگامی روی می دهد که لخته ها تشکیل، منتشر و منجر به آمبولی شوند. پیشرفت سکته مغزی، حتی در حضور لخته ها تنها در ۲۰ تا ۳۳ درصد موارد سکته های ایسکمیک روی می دهد.

پیشرفت سکته مغزی در بیماران دارای انسداد آترو ترومبوتیک شریانی، معمولاً بدلیل اختلال در خونرسانی است که غالباً مستقل از لخته انسدادی به وجود می آید (۶۸). اصولاً پیشرفت و وخیم تر شدن سکته ایسکمیک در جریان ۴۸ تا ۷۲ ساعت اولیه، پدیده ای شایع، جدی و چند عاملی است. در این وضعیت، پزشکان غالباً به تجویز هپارین می پردازند تا "صرفاً کاری انجام داده باشند".

باتوجه به اینکه کارآزمایی بالینی معتبری در مورد استفاده اختصاصی از هپارین در سکته ایسکمیک در حال پیشرفت وجود ندارد، عدم وجود شواهدی مبنی بر موثر بودن هپارین در جلوگیری از پیشرفت سکته مغزی، قاعدتاً باید منجر به کاهش استفاده معمول از هپارین بدین منظور شود. این احتمال که در کارآزماییهای آینده، مفید بودن استفاده از UFH یا LMWH داخل وریدی در جلوگیری از پیشرفت سکته مغزی در همه موارد و به طور غیرانتخابی به اثبات برسد، امری غیرمحمول به نظر می رسد (۶۹).

اندیکاسیونهای استفاده از هپارین استاندارد و هپارینهای با وزن

مولکولی پایین

همانطور که انجمن نورولوژی آمریکا (AAN) و انجمن قلب آمریکا (AHA) اعلام کرده اند، تصمیم گیری در مورد مراقبت از سلامت بیماران کاملاً به شخص بیمار و پزشک وی بستگی دارد و اتخاذ کلیه تصمیمات درمانی و مراقبتی باید بر پایه همه شرایط بیمار صورت گیرد (۳۴). بسیاری از پزشکان در تلاش برای جلوگیری از پیشرفت علائم نورولوژیک سکته مغزی، اقدام به تجویز داروهای ضدانعقاد می نمایند

می دهند عبارتند از سابقه حملات ایسکمیک گذرا و شواهد رادیولوژیک حاکی از انفارکتوسهای خاموش قبلی (۵۸).

ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی ریه

در حدود یک سوم بیماران که دچار فلج اندام تختانی هستند، ممکن است در جریان بستری بودن در بیمارستان دچار ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) شوند و به دنبال آن آمبولی ریوی (PE) روی دهد. رویدادهایی نظیر DVT و PE، یکی از علل عمده مرگ و میر و ناتوانی پس از سکته مغزی ایسکمیک به شمار می آید (۵۹ و ۵۷).

بررسیها نشان می دهند که برخلاف داروهای ضد پلاکتی، استفاده از هپارین زیر جلدی و نیز LMWH، به میزان قابل توجهی، احتمال DVT و PE را کاهش می دهند (۱۹ و ۲۳ و ۳۴ و ۳۸ و ۶۰)؛ اما در این میان، داروهای LMWH (به ویژه دوزهای بالای آنها) نسبت به UFH به طرز موثرتری موجب کاهش احتمال DVT و PE می شوند (۲۳ و ۳۴ و ۳۸ و ۶۰). ولی باید توجه داشت استفاده از LMWH با دوزهای بالا می تواند خطر خونریزیهای عمده را به طرز معنی داری افزایش دهد (۲۳ و ۳۴).

فیبریلاسیون دهلیزی

به دلیل اهمیت و شیوع فراوان فیبریلاسیون دهلیزی (AF) و نقش مهم آن در ایجاد سکته مغزی حاد ایسکمیک به دنبال آمبولی با منشأ قلبی، در این بخش مختصراً به بحث در مورد AF و کاربرد هپارین و LMWH در بیماران مبتلا به سکته مغزی دارای ریتم AF می پردازیم.

از هر ۶ مورد سکته مغزی حاد ایسکمیک، یک مورد در اثر AF روی می دهد (۶۱). اکثریت سکته های ایسکمیک در بیماران مبتلا به AF، در اثر آمبولی قلبی با منشأ ترومبوز دهلیز چپ روی می دهند. آن گروه از بیماران AF که دچار سکته مغزی می شوند، در مقایسه با بیماران سکته مغزی با ریتم سینوسی، معمولاً مسن تر (با میانگین سنی حدود ۷۵ سال)، با انفارکتوسهای وسیع نیمکره ای و میزان مرگ و میر بالاتر هستند (۶۲ و ۶۳). این ویژگیها به همراه خطر بالقوه آمبولی های زودرس و مکرر قلبی و نیز تجزیه خودبخودی انسداد ناشی از این آمبولیها، موجب می شوند که بررسی خطرات و فواید استفاده از داروهای ضد لخته در درمان سکته های ایسکمیک مغزی به طور جداگانه در بیماران AF ضروری باشد. بر اساس سه کارآزمایی بالینی عمده و معتبر، میزان عود سکته در بیماران AF در ۱۴ روز نخست حدود ۵ درصد است (۲۱ و ۳۶ و ۶۴). نتایج چند مطالعه حکایت از آن دارند که عود زودرس سکته در بیماران دارای AF نسبت به بیماران دارای ریتم سینوسی، به طرز معنی داری بالاتر است (۱۹ و ۳۶ و ۶۳ و ۶۵)؛ اما از آنجاکه این تفاوت خیلی فاحش نیست، برخی مطالعات معتقدند درصد قابل توجهی از موارد عود سکته در بیماران AF را باید از منشأ غیر قلبی به شمار آورد (۱۹ و ۶۳ و ۶۶).

اگرچه در چند مطالعه، کاهش مشخص و وابسته به دوز میزان عود

1- Deep Vein Thrombosis

2- Pulmonary Embolism

3- Atrial Fibrillation

4- American Association of Neurology

5- American Heart Association

پیشگیری از عود زودرس سکته مغزی ندارد اما در پیشگیری از ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی ریوی در بیماران پرخطر، موثر است و در عین حال خطر خونریزی سیستمیک و داخل جمجمه ای را افزایش می دهد. بر این اساس اگرچه در مورد حالت‌های خاص مانند انسداد شریان ورتبروبازیلر، آترو ترومبوز بزرگ شریانی، شریان کاروتید نیمه پایدار، سکته ناشی از آمبولی قلبی و سکته در حال پیشرفت، تجویز هپارین استاندارد یا با وزن مولکولی پایین توسط برخی مطالعات مفید دانسته شده و درصد قابل توجهی از پزشکان نیز نسبت به این امر مبادرت می ورزند، هنوز مدارک مستندی مبنی بر اثبات مفید بودن این موضوع بدست نیامده است. در هر حال، نورولوژیست‌های با تجربه توصیه می کنند که تصمیم گیری در رابطه با تجویز هپارین برای هر بیمار، به طور جداگانه و با توجه به شرایط بالینی وی صورت گیرد.

مراجع

● of interest

●● of main interest

- 1- World Health Organization. World Health Report. 1999. Geneva, Switzerland: WHO; 1999.
- 2- Hankey G, Warlow C. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet*. 1999; 354: 1457- 63.
- 3-Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, et al. Survival and recurrence following stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1982; 13:290-6.
- 4- Bum J, Dennis M, Bamford J, et al. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1994; 25: 333-7.
- 5- Barnett H, Taylor D, Eliasziw M, et al. For the North American Symptomatic Carotid End-arterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid end -arterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med*. 1998; 339:1415- 25.
- 6 -Hart R, Benavente O, McBride R, et al. Anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 492-501.
- 7- Hedenius P. The use of heparin in internal diseases. *Acta Med Scand*. 1941; 107:170-7.
- 8-Duke RJ, Bloch RF, Turpie AGG, et al. Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stroke: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1986; 105: 825- 8.
- 9- Haley EC, Kassell NF, Torner JC. Failure of heparin to prevent progression in progressing ischemic infarction. *Stroke*. 1988; 19: 10-4.
- 10- Sherman DG, Hart RG. Thrombosis and

1- vascular stasis

2- vertebrobasilar

تا از طریق کاهش انتشار لخته، ضمن کمک به حفظ گردش خون جانبی و پیشگیری از عود زودرس سکته مغزی بویژه در بیماران دارای آمبولی قلبی و آترواسکلروز شریاین بزرگ، از پیشرفت سکته مغزی جلوگیری شود (۲۴ و ۷۰). به دلیل اهمیت عدم تجویز آنتی کوآگولانها در یک سکته مغزی هموراژیک، اکثریت پزشکان بدون انجام یک سی تی اسکن (CT) که عدم خونریزی را نشان دهد، اقدام به تجویز هپارین نمی نمایند (۲۳-۱۹ و ۲۶ و ۲۹ و ۳۷). نیاز به انجام یک CT پایه در اغلب کارآزمایی‌های بالینی اخیر مورد توجه بوده اما در برخی از آنها، گروهی از بیماران فاقد این آزمایش بوده اند که از نقاط ضعف این کارآزماییها به شمار می آید (۱۹ و ۳۵). هپارین موجب کاهش تشکیل لخته های فیبرینی شده که در نواحی استاز عروقی بویژه درون قلب، شریاین تنگ شده و وریدهای لگنی و اندامها به وجود می آیند. متأسفانه استفاده از هپارین ممکن است منجر به خونریزیهای شدید شود بویژه اگر بطور دقیق مورد پایش قرار نگیرد (۷۱). اگرچه برخی مطالعات، تجویز UFH داخل وریدی با دوز تنظیم شده و یا LMWH داخل وریدی را در مواردی مانند شریان کاروتید نیمه پایدار، سکته ناشی از انسداد شریان ورتبروبازیلر، سکته در حال پیشرفت و یا آترو ترومبوز بزرگ شریانی توصیه می کنند (۲۰ و ۷۲)، هیچ مدرک مستند و معتبری دال بر مفید بودن تجویز آنتی کوآگولانها (بویژه تزریق وریدی آنها و با دوز بالا) در هیچکدام از انواع سکته مغزی مانند سکته در حال پیشرفت، انسداد شریان ورتبروبازیلر، درگیری شریاین بزرگ، سکته ناشی از آمبولی قلبی و یا موارد دیگر وجود ندارد (۲۳-۱۸ و ۳۷ و ۵۴) و موثر بودن این داروها در بهبود پیامد بالینی و عملکردی بیماران و یا جلوگیری از عود زودرس سکته در آنان به اثبات نرسیده است.

برخی مطالعات معتقدند بیماران دارای ریتم AF که مبتلا به سکته مغزی می شوند، از تجویز LMWH در چندین ساعت اول و نیز تجویز طولانی مدت آنتی کوآگولانها برای پیشگیری ثانویه از سکته های بعدی سود می برند (۲۱ و ۶۷)، هر چند شواهد متضادی نیز در این زمینه وجود دارد (۷۳). همانطور که در یکی از معتبرترین کارآزمایی‌های بالینی آمده، حتی تجویز زیرجلدی هپارین نیز به منظور کاهش مرگ و میر، شدت بیماری و ناتوانی مریض و یا پیشگیری از عود زودرس سکته اندیکاسیون ندارد (۱۹)؛ اما تجویز زیرجلدی UFH و LMWH می تواند در پیشگیری از PE و DVT در بیماران سکته مغزی موثر باشد (۱۹ و ۳۴). بنا بر پیشنهاد برخی مطالعات، به تاخیر انداختن تجویز هپارین تا ۲۴ الی ۲۸ ساعت پس از سکته، ضمن کاهش خطر خونریزی، پیامد بالینی بیماران را نیز بهبود می بخشد (۲۰ و ۳۴).

نتیجه گیری

استفاده از هپارین استاندارد (UFH) و هپارینها هپارینوئیدهای با وزن مولکولی پایین (LMWH) به طور وریدی به ویژه در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اولیه در اکثریت قریب به اتفاق موارد و انواع سکته مغزی توصیه نمی شود. تجویز زیرجلدی UFH و LMWH نیز اثر معنی داری بر کاهش مرگ و میر، شدت بیماری، پیشرفت علائم، پیامد عملکردی و بالینی بیماران و یا

- antithrombotic therapy in cerebrovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 8: 88B-97B.
- 11- Grotta JC. Current medical and surgical therapy for cerebrovascular disease. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1505-16.
- 12- Jonas S. Anticoagulation therapy in cerebrovascular disease: review and meta- analysis . *Stroke.* 1988; 19: 1043-8.
- 13- Miller VT, Hart RG. Heparin anticoagulation in acute brain ischemia. *Stroke.* 1988; 19: 403- 6.
- 14- Hirsh Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action: pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 1992; 102: 337S-51S.
- 15- Freedman MD. Pharmacokinetics, clinical indications, and adverse effects of heparin. *J Clin Pharmacol.* 1992; 32: 584-96.
- 16- Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med.* 1991; 32:1565-74.
- 17- Adams HP Jr, Brott TG, Growell RM, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke : a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation.* 1994; 90: 1588-601.
- 18- Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low -molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1588-93.
- 19- International Stroke Trial Collaborative Group. The international stroke trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both , or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet.* 1997; 349: 1569-81.
- 20- The Publication Committee for the trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) investigators. Low-molecular-weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid) and outcome after acute ischemic stroke : a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998; 279: 1265-72.
- 21- Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, et al. Low-molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. *Lancet.* 2000; 355: 1205-10.
- 22- Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al . Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin, certoparin: results of the TOPAS trial. *Stroke.* 2001; 32:22-9.
- 23- Bath PM, Lindenstorm E, Boysen G, et al. Tinzaparin in acute ishchemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet.* 2001; 358:702-10
- 24- Grau AJ, Hacke W. Is there still a role for intravenous heparin in acute stroke? Yes. *Arch Neurol.* 1999; 56: 1159-60.
- 25- Sandercock P. Intravenous unfractionated heparin in patients with acute ischemic stroke: a treatment to be used in the context of randomised trials only. *Stroke.* 2001; 32: 579.
- 26- Chamorro A. Immediate anticoagulation in acute focal brain ischemia revisited; gathering the evidence. *Stroke.* 2001; 32: 577-8.
- 27- Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al. Anti-thrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest.* 2001; 119: 300S-20S.
- 28- Chaves CJ, Caplan LR. Heparin and oral anticoagulants in the treatment of brain ischemia. *J Neurol Sci.* 2000; 173: 3-9.
- 29- Chamorro A. Heparin in acute ischemic stroke: the case for a new clinical trials. *Cerebrovasc Dis.* 1999; 9 (suppl): 16-23.
- 30-Swanson RA. Intravenous heparin for acute stroke: what can we learn from the megatrials? *Neurology.* 1999; 52:1746-50.
- 31- Anderson DC. How Twin Cities neurologists treat ischemic stroke: policies and trends. *Arch Neurol.* 1993; 50: 1098-103.
- 32- Marsh EE, Adams HP Jr, Biller J, et al. Use of anit-thrombotic drugs in the treatment of acute ischemic stroke: a survey of neurologists in practice in United States. *Neurology.* 1989; 39:1631-4.
- 33- Al-Sadat A, Sunbulli M, Seemant J, et al. Use of intravenous heparin by north American Neurologists: Do the data matter? *Stroke.* 2002; 33: 1574-7.
- 34- Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, et al. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: Report of joint guideline development committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association. *Stroke.* 2002; 33:1934-42.
- 35- Adams PH Jr. Emergent use of anticoagulation for treatment of patients with ischemic stroke. *Stroke.* 2002; 33:856-61.
- 36- Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40,000 radnomised patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke.* 2000; 31:1240-9.
- 37- Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, et al. Anticoagulants for acute ischemic stroke (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue. 1, 2000. Oxford.
- 38- Counsell C, Sandercock P. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischemic stroke. In: *The Cochrane Library*, Issue. 1, 2000. Oxford.
- 39-Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischemic stroke. In: *The Chochrane Library*, Issue. 1, 2000. Oxford.
- 40- Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, et al. Anticoagulants for acute ischemic stroke, *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2.
- 41- Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, et al. Supple-

ment to the guidelines for the management of transient ischemic attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1999; 30:2502-11

42- Teal PA, Pessin MS. Hemorrhagic transformation: the spectrum of ischemic-related brain hemorrhage. *Neurosurg Clin N AM*. 1992; 3: 601-10.

43- Cardiogenic brain embolism: the second report of the Cerebrate Embolism Task Force. *Arch Neurol*. 1989; 46:727-43.

44- Hart RG, Boop BS, Tong DC, et al. Safety of heparin in acute ischemic stroke. *Neurology*. 1996; 46:727-43

45- Hart RG, Easton JD. Hemorrhagic infarcts. *Stroke*. 1986; 17: 585-9.

46- Koller RL. Recurrent embolic cerebral infarction and anticoagulation. *Neurology*. 1982; 32: 283-5.

47- Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, et al. Determinants of early recurrence of cerebral infarction: the Stroke Data Bank. *Stroke*. 1989; 20: 983-9.

48- Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, et al. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*. 1994; 44: 626-34.

● 49- Jaillard A, Como C, Durieux A, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30: 1326-32.

50- Phan TG, Koh M, Wijidicks EFM. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol*. 2000; 57:1710-3.

●● 51- Cohen A. Interpretation of IST and CAST stroke trials. *International Stroke Trial: Chinese Acute Stroke Trial*. *Lancet*. 1997; 350: 4404.

● 52- Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) Cohort. *Stroke*. 1999; 30: 2280-4.

53- The National Institute for Neurological Disorders and Stroke, rt-PA Stroke Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 33: 1581-7.

●● 54- 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: 1641-9

55- Chamorro A, Vila N, Saiz A, et al. Early anti-coagulation after large cerebral embolic infarction, a safety study. *J Neurol*. 1995; 45: 861-5.

56- Bogousslavsky J, Ghika J. Catalepsy after stroke. *Neurology*. 2000; 54: 1711-2.

●● 57- Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2000; 31: 1770-8.

●● 58- Moonis M, Fisher M. Considering the role of heparin and low-molecular-weight heparins in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33: 1927-33.

59- Leasing AW. Anticoagulation in acute ischemic stroke: deep vein thrombosis prevention and long-term outcomes. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999; 10 (suppl2): S123-S7.

● 60- Counsell C, Sandercock P. Low-molecular-weight heparines or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischemic stroke (Cochrane review). *Stroke*. 2002; 33:1925-6.

●● 61- Hart RG, Palacio S, Pearce LA. Atrial fibrillation, stroke, and acute antithrombotic therapy: analysis of randomized clinical trials. *Stroke*. 2002; 33: 2722-7.

●● 62- Lamassa M, Di Carlo AA, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (the European Community Stroke Project). *Stroke*. 2001; 32: 392-8.

●● 63- Saxena R, Lewis S, Berge E, et al. for the International Stroke Trial Collaborative Group. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2001; 32:2333-7.

64- Toni D, Argentino C, Fieschi C. Heparin versus aspirin in ischemic stroke. *Lancet*. 2000; 356: 504-5.

● 65- Moroney JT, Bagiella E, Paik MC, et al. Risk factors for early recurrence after ischemic stroke. *Stroke*. 1998; 29: 2118-21.

66- Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic versus noncardioembolic stroke in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis*. 2000; 10: 39-43.

67- EAFR Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993; 342: 1255-62.

68- Caplan LR. Worsening in ischemic stroke patients: is it time for a new strategy? *Stroke*. 2002; 33:1443-5.

● 69- Hart RG, Easton JD. Do we really need a better way to give heparin in acute cerebral ischemia? *Stroke*. 2002; 33: 659-60.

70- Masuhr, Ein haupl K. Teatment of ischemic stroke. *Thrombi Haemost* 1999; 82 (suppl 1): 85-91.

71- Louis R, Caplan C. Heparin may be useful in selected patients with brain ischemia. *Stroke*. 2003; 34:230-1.

72- Toth C, Voll C. Validation of a weight-based nomogram for the use of intravenous heparin in transient ischemic attack or stroke. *Stroke*. 2002; 33: 670-4.

● 73- Hommel M. FISS bis Investigators Group. Fraxiparine in Ischemic Stroke Study (FISS bis). *Cerebrovasc Dis* 1998; 8 (suppl 4): 19A. Abstract.