

# مقایسه تأثیر هپارین وریدی با آسپرین خوراکی در ۴۸ ساعت اول درمان در بیماران دچار سکتة ایسکمیک مغزی

## چکیده

هدف: حوادث عروقی سیستم عصبی پس از سرطان و بیماریهای قلبی، سومین علت مرگ و میر در دنیا محسوب می‌گردد. یکی از راههای رایج درمان تجویز داروهای ترومبولیتیک است. اما این روش در حال حاضر در کشور ما قابل اجرا و در دسترس نیست. لذا تحقیقات بیشتر بر استفاده از داروهای ضد پلاکتی و ضد انعقادی معطوف شده است. بهمین منظور این مطالعه با هدف مقایسه اثرات آسپرین و هپارین در حوادث عروقی ایسکمیک ترومبوتیک مغزی در ۴۸ ساعت اول وقوع سکتة طراحی گردید.

روش بررسی: در این مطالعه کارآزمایی بالینی بیمارانی که در بخش اعصاب بیمارستان سینا همدان بستری بودند و شرایط ورود به مطالعه را داشتند به صورت تصادفی در یکی از دو گروه درمان با هپارین و درمان با آسپرین قرار گرفتند. در گروه هپارین ۳۲ نفر و در گروه آسپرین ۳۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. علائم بالینی بیماران در فرم مخصوص ثبت و درمان دارویی شروع شد. در گروه هپارین، ابتدا ۱۰۰ واحد هپارین به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به صورت وریدی تزریق و سپس ۱۰۰۰ واحد در ساعت به صورت وریدی و به مدت ۴۸ ساعت تجویز شد. در گروه آسپرین ۳۲۵ میلی‌گرم آسپرین به صورت خوراکی یک بار در روز و به مدت دوازده روز تجویز شد. ۴۸ ساعت پس از شروع درمان علائم بالینی بیماران مورد ارزیابی مجدد پزشک متخصص قرار گرفت و علائم در فرم مربوطه ثبت شد. اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار spss و آزمون آماری مجذور کای آنالیز شد.

یافته‌ها: در گروه هپارین علائم حسی ۴۳/۸٪ از بیماران بهبود نسبی داشته است. و در گروه دریافت کننده آسپرین ۳۳/۳٪ افراد دارای بهبودی نسبی بوده‌اند ( $P=0/001$ ). مقایسه میزان بهبودی ضعف عضلانی در دو گروه نشان می‌دهد که در گروه هپارین ۵۶/۳٪ از بیماران بهبود نسبی داشته‌اند و لیکن در گروه دریافت کننده آسپرین در ۳۳/۳٪ از بیماران علائم نشان‌دهنده بهبود نسبی بوده است ( $P=0/04$ ). آزمون آماری تفاوت معنی داری را در بین دو گروه از نظر وضعیت تکلم نشان می‌دهد ( $P=0/01$ ) اما وضعیت عملکرد اسفنکتر و وضعیت بینایی در دو گروه از نظر آماری با هم تفاوتی نداشته است.

نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش نشان می‌دهد که در هر دو گروه علائم بالینی بیماران بهبود یافته است. اما در مقایسه دو گروه، در بیمارانی که هپارین دریافت کرده‌اند میزان بهبود علائم بیشتر از گروه دریافت کننده آسپرین بوده است.

کلید واژه‌ها: آسپرین / سکتة مغزی / هپارین

## \* دکتر علی اکبر رضایی

استادیار گروه نورولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

## دکتر شهیر مظاهری

استادیار گروه نورولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

## سعید بشیریان

عضو هیأت علمی گروه خدمات بهداشتی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی همدان

## نیما رضایی

کارورز دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

\*E-mail: aliakbarrezaei51@yahoo.com



## مقدمه

حوادث عروقی سیستم عصبی پس از سرطان و بیماریهای قلبی، سومین علت مرگ و میر در دنیا محسوب می‌گردد و شایعترین اختلال ناتوان کننده عصبی می‌باشد. این بیماری عموماً در سنین بالا و بیشتر در مردان روی می‌دهد و از لحاظ نژادی در سیاهپوستان شایعتر است، سکتة مغزی شامل شروع حاد یک اختلال نرولوژیک است که حداقل ۲۴ ساعت به طول بیانجامد و درگیری موضعی سیستم عصبی مرکزی را به دنبال داشته باشد. علت عمده ایجاد سکتة مغزی غالباً انسداد عروق مغزی بدنال ترومبوآمبولی، پارگی عروق مغزی و یا افزایش ویسکوزیته خون است (۱، ۲، ۳).

درمان سکتة مغزی عمدتاً بر درمان فاز حاد بیماری، بهبود جریان خون، توقف پاتولوژی ضایعه و جلوگیری از سکتةهای مغزی مجدد استوار است. در این زمینه از روشهای متعددی استفاده می‌شود. که در این میان تجویز داروهای ترومبولیتیک رایج تر است. اما این روش در حال حاضر در کشور ما قابل اجرا و در دسترس نیست. لذا تحقیقات بیشتر بر استفاده از داروهای ضد پلاکتی و ضد انعقادی معطوف شده است. بعنوان نمونه برخی مطالعات نشان داده‌اند که تجویز آسپرین با منع تجمع پلاکتی و تشکیل پلاکت‌های فیبرین در مجرای عروق مانع بروز سکتةهای مجدد مغزی می‌شود. همچنین مشخص شده است که تجویز ضد انعقادهایی چون هپارین مانع از بروز سکتةهای آمبولیک مغزی به ویژه با منشاء قلبی می‌گردد (۴، ۵، ۶).

در مطالعه چاتورودیس و استادات نتیجه گیری شده است که علیرغم بعضی مطالعات، درمان داخل وریدی هپارین برای بعضی حالات بالینی در سکتة کاربرد دارد (۷، ۸).

در مطالعه برگ و همکاران در استفاده مقایسه‌ای از این داروها هیچ مزیتی ضد انعقادها نسبت به آسپرین نداشتند (۹).

با توجه به موارد فوق، مطالعات انجام شده و تجارب بالینی پژوهشگران، این مطالعه با هدف مقایسه اثر درمانی تجویز داروهای آسپرین خوراکی و هپارین وریدی در سکتةهای ترومبوتیک مغزی با نقایص خفیف تا متوسط در ۴۸ ساعت اول بیماری انجام گرفت.

در بخش نرولوژی بیمارستان سینا همدان بستری شدند. بیماران به عنوان واحدهای مورد پژوهش در نظر گرفته شده و در صورتیکه شرایط پژوهش را داشتند وارد مطالعه می‌شدند:

(الف) سن ۷۵-۴۵ سال

(ب) نداشتن سابقه سکتة مغزی

(ج) نداشتن سابقه بیماریهای قلبی عروقی

(د) نداشتن سابقه اختلالات انعقادی، بیماریهای کبدی و کلیوی، اختلالات گوارشی، زخم معده و هموروئید. بیمارانیکه شرایط ورود به مطالعه را داشتند به صورت تصادفی در یکی از دو گروه درمان با هپارین و درمان با آسپرین قرار گرفتند. در گروه هپارین ۳۲ بیمار و در گروه آسپرین ۳۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند.

علائم بالینی بیماران در فرم مخصوص ثبت و درمان دارویی به شرح ذیل برای بیماران شروع شد:

در گروه هپارین، ابتدا ۱۰۰ واحد هپارین به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن به صورت وریدی تزریق و سپس ۱۰۰۰ واحد در ساعت به صورت وریدی و به مدت ۴۸ ساعت تجویز شد (INR و Ptt برای کلیه بیماران انجام شد). در گروه آسپرین ۳۲۵ میلی گرم آسپرین به صورت خوراکی یک بار در روز و به مدت دو روز تجویز شد.

۴۸ ساعت پس از شروع درمان علائم بالینی بیماران مورد ارزیابی مجدد قرار گرفته و علائم در فرم مربوطه ثبت شد.

منظور از علائم بالینی، میزان ضعف عضلانی، حسی، اختلال در تکلم، اختلال در بینایی و اختلال در عملکرد اسفنکتر می‌باشد. که در هر بار معاینه توسط پزشک نرولوژیست بررسی و ثبت می‌گردید.

اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار spss و آزمون آماری کای اسکور مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

ملاحظات اخلاقی:

نظر به اینکه داروهای یاد شده بطور روتین مورد استفاده قرار می‌گیرد و جزئی از برنامه درمانی بیماران مبتلا به سکتة مغزی ایسکمیک می‌باشد و مداخله دارویی مشکلی برای آنان ایجاد نمی‌کند، علیهذا در موقع بستری شدن از بیماران رضایت نامه دریافت شد.

## یافته‌ها

در گروه هپارین ۱۷ نفر مرد و ۱۵ نفر زن با میانگین سنی  $69/28 \pm 11/6$  سال و در گروه آسپرین از هر دو جنس ۱۵ نفر با میانگین سنی  $69/18 \pm 8/9$  سال مورد بررسی قرار گرفتند. دو گروه از نظر سنی و جنس تفاوت آماری معنی داری را نشان ندادند ( $P = 0/6$ ) و از نظر این دو متغیر زمینه

## روش بررسی

این پژوهش از نوع کار آزمایشی بالینی است. بیمارانیکه با شکایت شروع ناگهانی ولی خفیف یا متوسط ضعف حسی یا عضلانی، ناتوانی در تکلم یا کنترل اسفنکتری و یا ضعف بینایی به بیمارستان مراجعه نموده بودند پس از انجام ct-scan بصورت اورژانس و با تشخیص ایسکمیک مغزی



تفاوتی نداشتند. وضعیت حسی بیماران در گروه دریافت کننده هپارین قبل و بعد از مداخله نشان می دهد که ۵۹/۴٪ آنان پس از مداخله فاقد علائم حسی بوده، ۳۷/۵٪ علائم حسی خفیف را نشان می دهند و ۳/۱٪ دارای علائم شدید حسی بوده اند. آزمون آماری رابطه معنی داری را بین علائم حسی قبل و بعد از مداخله نشان می دهد ( $p = 0/002$ ). وضعیت حسی بیماران در گروه دریافت کننده آسپرین قبل و بعد از مداخله نشان می دهد که ۷۰٪ آنان پس از مداخله فاقد علائم حسی بوده، ۲۶/۷٪ علائم حسی خفیف را نشان می دهند و ۳/۳٪ دارای علائم شدید حسی بوده اند. آزمون آماری رابطه معنی داری را بین علائم حسی قبل و بعد از مداخله نشان می دهد ( $p = 0/001$ ). مقایسه میزان بهبودی علائم حسی در دو گروه دریافت کننده هپارین و آسپرین در جدول ۱ نشان داده شده است. آزمون آماری تفاوت معنی داری را در بین دو گروه از نظر بهبود علائم حسی نشان می دهد ( $P = 0/001$ ). در مجموع میزان بهبود نسبی علائم حسی در گروه دریافت کننده هپارین بیشتر از گروه دریافت کننده آسپرین بوده است.

جدول ۱: وضعیت بهبود علائم حسی در دو گروه دریافت کننده هپارین و آسپرین

ارزش P	علائم حسی			
	تغییری نکرده تعداد (درصد)	بهبود نسبی تعداد (درصد)	بهبود کامل تعداد (درصد)	جمع تعداد (درصد)
0/001	۱۸ (۵۶/۳)	۱۴ (۴۳/۸)	۰ (۰)	۳۲ (۱۰۰)
	۲۰ (۶۶/۷)	۱۰ (۳۳/۳)	۰ (۰)	۳۰ (۱۰۰)
	۳۸ (۶۱/۳)	۲۴ (۳۸/۷)	۰ (۰)	۶۲ (۱۰۰)

ضعف عضلانی بیماران در گروه دریافت کننده هپارین قبل و بعد از مداخله نشان می دهد که ۴۰/۶٪ آنان پس از مداخله فاقد مشکلات عضلانی بوده، ۵۰٪ اختلال عضلانی خفیف را نشان می دهند و ۹/۴٪ دارای اختلال شدید عضلانی بوده اند. آزمون آماری رابطه معنی داری را بین ضعف عضلانی بیماران قبل و بعد از مداخله نشان می دهد ( $p = 0/05$ ). وضعیت عضلانی بیماران در گروه دریافت کننده آسپرین قبل و بعد از مداخله نشان می دهد که ۲۳/۳٪ آنان پس از مداخله فاقد مشکلات عضلانی بوده، ۷۰٪ اختلال عضلانی خفیف را نشان می دهند و ۶/۷٪ دارای اختلال شدید عضلانی بوده اند. آزمون آماری رابطه معنی داری را بین ضعف عضلانی بیماران قبل و بعد از مداخله نشان می دهد ( $p = 0/01$ ). مقایسه میزان بهبودی ضعف عضلانی در دو گروه دریافت کننده هپارین و آسپرین در جدول ۲ مشاهده می شود. آزمون آماری تفاوت معنی داری را در بین دو گروه از نظر بهبود علائم عضلانی نشان می دهد ( $P = 0/04$ ). در کل میزان بهبودی کامل و نسبی علائم عضلانی در گروه دریافت کننده هپارین بیشتر از دریافت کنندگان آسپرین بوده است.

جدول ۲: وضعیت بهبود عملکرد عضلانی در دو گروه دریافت کننده هپارین و آسپرین

ارزش P	ضعف عضلانی			
	تغییری نکرده تعداد (درصد)	بهبود نسبی تعداد (درصد)	بهبود کامل تعداد (درصد)	جمع تعداد (درصد)
0/04	۱۲ (۳۷/۵)	۱۸ (۵۶/۳)	۲ (۶/۳)	۳۲ (۱۰۰)
	۲۰ (۶۶/۷)	۱۰ (۳۳/۳)	۰ (۰)	۳۰ (۱۰۰)
	۳۲ (۵۱/۶)	۲۸ (۴۵/۲)	۲ (۳/۲)	۶۲ (۱۰۰)



اختلال شدید تکلم بوده‌اند. آزمون آماری رابطه معنی داری را بین وضعیت تکلم بیماران قبل و بعد از مداخله نشان می‌دهد ( $p = 0/001$ ). مقایسه میزان بهبودی وضعیت تکلم در دو گروه دریافت‌کننده هپارین و آسپرین در جدول ۳ مشاهده می‌گردد. آزمون آماری نیز تفاوت معنی داری را در بین دو گروه از نظر بهبود وضعیت تکلم نشان می‌دهد ( $p = 0/01$ ). در کل میزان بهبودی کامل و نسبی وضعیت تکلم در گروه دریافت‌کننده هپارین بیشتر از دریافت‌کنندگان آسپرین بوده است.

وضعیت تکلم بیماران در گروه دریافت‌کننده هپارین قبل و بعد از مداخله نشان می‌دهد که ۸۱/۳٪ آنان پس از مداخله فاقد مشکلات تکلم بوده، ۱۵/۶٪ اختلال خفیف را نشان می‌دهند و ۳/۱٪ دارای اختلال شدید تکلم بوده‌اند. آزمون آماری رابطه معنی داری را بین وضعیت تکلم بیماران قبل و بعد از مداخله نشان می‌دهد ( $p = 0/02$ ). وضعیت تکلم بیماران در گروه دریافت‌کننده آسپرین قبل و بعد از مداخله نشان می‌دهد که ۶۶/۷٪ آنان پس از مداخله فاقد مشکلات تکلم بوده، ۲۶/۷٪ اختلال تکلم خفیف را نشان می‌دهند و ۶/۷٪ دارای

جدول ۳: وضعیت بهبود تکلم در دو گروه دریافت‌کننده هپارین و آسپرین

ارزش P	وضعیت تکلم				
	جمع تعداد (درصد)	بهبود کامل تعداد (درصد)	بهبود نسبی تعداد (درصد)	تغییری نکرده تعداد (درصد)	
0/01	۳۲ (۱۰۰)	۴ (۱۲/۵)	۱۴ (۴۳/۸)	۱۴ (۴۳/۸)	گروه هپارین
	۳۰ (۱۰۰)	۱ (۳/۳)	۴ (۱۳/۳)	۲۵ (۸۳/۳)	گروه آسپرین
	۶۲ (۱۰۰)	۵ (۸/۱)	۱۸ (۲۹)	۳۹ (۶۲/۹)	جمع

بینایی بوده و ۶/۷٪ نیز اختلال بینایی خفیف را نشان می‌دهند. آزمون آماری رابطه معنی داری را بین اختلال در بینایی بیماران قبل و بعد از مداخله نشان نمی‌دهد ( $P = 0/93$ ). مقایسه میزان بهبودی اختلال در بینایی در دو گروه دریافت‌کننده هپارین و آسپرین در جدول ۴ ملاحظه می‌گردد. آزمون آماری نیز تفاوت معنی داری را در بین دو گروه از نظر بهبود وضعیت بینایی نشان نمی‌دهد ( $P = 0/29$ ).

اختلال در بینایی بیماران در گروه دریافت‌کننده هپارین قبل و بعد از مداخله نشان می‌دهد که ۹۶/۹٪ آنان پس از مداخله فاقد مشکلات بینایی بوده و ۳/۱٪ نیز اختلال خفیف را نشان می‌دهند. آزمون آماری رابطه معنی داری را بین اختلال در بینایی بیماران قبل و بعد از مداخله نشان می‌دهد ( $p = 0/002$ ). اختلال در بینایی بیماران در گروه دریافت‌کننده آسپرین قبل و بعد از مداخله نشان می‌دهد که ۹۳/۳٪ آنان پس از مداخله فاقد مشکلات

جدول ۴: وضعیت بهبود علائم بینایی در دو گروه دریافت‌کننده هپارین و آسپرین

ارزش P	علائم بینایی				
	جمع تعداد (درصد)	بهبود کامل تعداد (درصد)	بهبود نسبی تعداد (درصد)	تغییری نکرده تعداد (درصد)	
0/29	۳۲ (۱۰۰)	۲ (۶/۳)	۳۰ (۹۳/۸)	۰ (۰)	گروه هپارین
	۳۰ (۱۰۰)	۱ (۳/۳)	۲۷ (۹۰)	۲ (۶/۷)	گروه آسپرین
	۶۲ (۱۰۰)	۳ (۴/۸)	۵۷ (۹۱/۹)	۲ (۳/۲)	جمع



اول در تخفیف علائم اشاره کرده و استفاده از هپارین را بطور روتین پیشنهاد نمی‌کنند (۱۱) که با نتایج مطالعه حاضر مغایرت دارد. کیمو ویتز و همکاران اثر آسپرین با دوز ۳۲۵ میلی گرم در روز و هپارین با دوز ۵۰۰۰ واحد دو بار در روز در بیماران سکته مغزی ایسکمیک را بررسی نموده و میزان بهبودی و عود علائم در گروه تحت درمان با هپارین را بهتر گزارش نمودند (۱۲) که با نتایج این مطالعه همخوانی دارد. ترن اثر آسپرین توام با دیپیری دامول (Dipyridamol) را بهتر از هپارین گزارش نموده است (۱۳).

دو مطالعه بطور تصادفی نشان داد که دادن آسپرین در ۴۸ ساعت اول در بیماران سکته حاد، کم اثر می‌باشد ولی بطور وضوح از عود آن جلوگیری می‌کند (۱۴، ۱۵). ولی کریشنر و آلبرت معتقدند که آسپرین به میزان زیاد در پیشگیری و درمان سکته ایسکمیک مغزی بخصوص TIA موثر است (۱۶، ۱۷).

با وجود اینکه حدود ۸۵٪ از سکته‌ها ایسکمیک می‌باشند (۱۸)، نظریه‌ها درباره درمان و جلوگیری از آن مختلف است از جمله در مطالعه‌ای اثر آنتی‌کواگولان در پیشگیری و درمان سکته با فیریلایسیون دهیلزی و یا TIA جدید یا سکته‌های خفیف تقریباً دو برابر بوده است (۱۹). اما در مطالعه دیگری گزارش شده است که تفاوتی بین آسپرین و آنتی‌کواگولان وجود ندارد و حتی معتقدند که اثر آسپرین در مردان بیشتر از زنان است (۱۰).

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مبهم و متناقضی که در مطالعات انجام شده در رابطه با اثرات آسپرین و هپارین وجود داشته و نتایج این پژوهش نیز تا حدود زیادی اثر هپارین را در بهبود برخی از علائم بهتر از آسپرین نشان می‌دهد و از طرفی در هر دو گروه بهبود علائم وجود داشته است. لذا ضمن تاکید بر اثرات بهتر درمان با هپارین پیشنهاد می‌گردد موضوع در چند مرکز نورولوژی دیگر مورد بررسی قرار گیرد تا با قاطعیت بیشتری بر اثر هپارین بر روی بیماران دچار سکته ایسکمیک نسبت به آسپرین بتوان پافشاری کرد.

اختلال در عملکرد اسفنکتر بیماران در گروه دریافت‌کننده هپارین قبل و بعد از مداخله نشان می‌دهد که ۹۳/۸٪ آنان پس از مداخله فاقد مشکلات اسفنکتر بوده، ۶/۳٪ اختلال خفیف را نشان می‌دهند. آزمون آماری رابطه معنی داری را بین وضعیت اسفنکتر بیماران قبل و بعد از مداخله نشان می‌دهد ( $p = 0/007$ ).

اختلال در عملکرد اسفنکتر بیماران در گروه دریافت‌کننده آسپرین قبل و بعد از مداخله نشان می‌دهد که ۸۳/۳٪ آنان پس از مداخله فاقد مشکلات اسفنکتر بوده، ۱۳/۳٪ اختلال اسفنکتر خفیف را نشان می‌دهند و ۳/۳٪ نیز علائم شدید را نشان می‌دهند. آزمون آماری رابطه معنی داری را بین وضعیت اسفنکتر بیماران قبل و بعد از مداخله نشان می‌دهد ( $p = 0/001$ ).

مقایسه میزان بهبودی اختلال در عملکرد اسفنکتر در دو گروه دریافت‌کننده هپارین و آسپرین نشان می‌دهد که در گروه هپارین در ۲۶ نفر (۸۱/۳٪) از بیماران وضعیت اسفنکتر تغییری نکرده است، در ۵ نفر (۱۵/۶٪) از بیماران علائم نشاندهنده بهبود نسبی بوده و انفر (۳/۱٪) نیز بهبودی کامل داشته‌اند و این شرایط در گروه دریافت‌کننده آسپرین به ترتیب ۲۴ نفر (۸۰٪)، ۵ نفر (۱۶/۷٪) و ۱ نفر (۳/۳٪) بوده است. آزمون آماری تفاوت معنی داری را در بین دو گروه از نظر بهبود اختلال در عملکرد اسفنکتر نشان نمی‌دهد ( $p = 0/001$ ).

### بحث

نتایج حاصل از مطالعه نشان می‌دهد که در هر دو گروه میزان ضعف عضلانی، اختلال حسی، وضعیت تکلم و اختلال اسفنکتر قبل و بعد از مداخله تفاوت آماری معنی داری داشته ولی در گروه هپارین نسبت به گروه آسپرین میزان بهبود علائم بیشتر بوده است. لذا می‌توان گفت اثر درمانی هپارین بر متغیرهای قدرت عضلانی، اختلال حسی و تکلم بهتر از آسپرین بوده و بر متغیرهای وضعیت بینایی و اختلال اسفنکتر تفاوت محسوسی نداشته است.

در مطالعه چاتورودیس و همکاران، درمان داخل وریدی هپارین در بیماران ایسکمیک پیشنهاد شده است (۷) اما در مطالعه برگ و همکاران اثر این دو دارو باهم تفاوتی نداشته است (۹).

مور و همکاران در مقایسه اثر هپارین با کنترل INR (۲/۸-۱/۴) و آسپرین ۳۲۵ میلی گرم روزانه هیچگونه تفاوت در درمان و عود نداشته‌اند و پیشنهاد کرده‌اند که آسپرین و هپارین بصورت توأم استفاده شود (۱۰).

فونتانتروسا و همکاران در مطالعه خود به تاثیر آسپرین در ۴۸ ساعت



- 1- Aminoff MJ. The neurology of aging, neurology and general medicine. 2nd Ed. 1995: 949-51.
- 2- Handin RI. Anticoagulant, fibrinolytic and anti platelet therapy in stroke. HPIM-15. 2002, Chap 118: 758.
- 3- Greager MA, Dzau VJ. Vascular diseases of the extremities , HPIM-15. 2002, Chap 248:1434.
- 4- Smit WS, Hauser SL, Easton JD. Treatment of acute ischemic stroke. Cerebrovascular diseases. 2000, Chap 361: 2369-72.
- 5- Braunwald E, Fauci AS. Prevention of acute embolic stroke, Harrison manual of medicine. 15th ed. 2002: 138-42
- 6- Oppenheimer S, Norris JW. Cardiac manifestations of acute neurological lesions. Am J Neur 2001.
- 7- Chaturvedis KR. Practice variation among Michigan neurologist in the use of intravenons heparin neurol. SC 2002 : 1-2.
- 8- Al Stadat AS. Use of intravenous heparin by north American neurologists. Stroke 2002 Jun; 33 (6): 1974-7.
- 9- Berge E, Sandercook P. Anticoagnlants versns antiplatelet agents for acute ischemic stroke. ACP J Club 2002 Jul-Aug ; 139 (1).
- 10- Mohr JP, Thompson JL. A Comparison of warfarin & aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med 2001 Nov; 345(20): 1444-51.
- 11- Fontanrosa P, Winkler M. Timely and appropriate for acute stroke: What's missing form this picture. JAMA 1998; 279:1307-1308.
- 12- Chimowitz M, Brown M. The warfarin-aspirin symptomatic. Inter Dis Study Neurol 1995; 45: 1488-1493.
- 13- Tran H, Anadas S. Oral antiplatlat therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease and periphral arterial disease. JAMA. 2004 Oct; 292 (15): 1867-74.
- 14- Internationa stroke trial collaborative group. International stroke trial (1<sup>st</sup>): A randomized trial of aspirin subcutaneous hepatin , both or neither among 19935 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997; 349: 1569-1581.
- 15- CAST: randomized placebol-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke. CAST (Chinese acute stroke trial) collaborative group. Lancet 1997; 349: 1641-1649.
- 16- Kirshner HS. Medical prevention of stroke. South Med J 2003; 96: 354-8.
- 17- Albert MJ, Atkinson R. Risk reduction strategies in ischemic stroke. The role of anti platelet therapy. Clin Drug Invest 2004; 24: 245-54.
- 18- Rosenberg C, Popelka GM. Post stroke rehabilitation. A review of guidelines for patients management . Geriatrics 2000; 55: 75-81.
- 19- A trial fibrillationinvestigators.Risk factors for stroke and efficacy of anti thrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994; 154: 1449-57.