


ANTITHROMBOTIC DRUGS IN STROKE

Professor Pornpatr A. Dharmasaroja, M.D.
Department of Internal Medicine, Thammasat University

Antithrombotic Drugs in Acute Ischemic Stroke

Acute ischemic stroke



- ***Antiplatelet**
 - *ASA (IST, CAST)
 - *ASA+Clopidogrel (FASTER, CHANCE, POINT)
 - *ASA+dipyridamole (EARLY)
 - *Cilostazol (CAIST)
 - *Ticagrelor (SOCRATES)

Antithrombotic Drugs in Stroke


- Antiplatelet drugs in stroke
 - Mechanisms of actions, evidence-based recommendations in acute stroke, and for secondary prevention
 - Novel antiplatelet drugs
 - ASA resistance?, clopidogrel resistance?
- Anticoagulants in stroke
 - VKA
 - NOACs

Antiplatelets in Stroke

<ul style="list-style-type: none">• Aspirin<ul style="list-style-type: none">• Rapid absorption at stomach and proximal small bowel• Max. drug level reach after 30-40 min. of oral ingestion• Able to <i>inhibit platelet aggregation at 1 hour</i>• Half life 15-20 min.• Irreversible COX-1 inhibitor• Aspirin resistance?	<ul style="list-style-type: none">• Triflusal<ul style="list-style-type: none">• Block cyclooxygenase -> inhibit TXA2 , preserve prostacyclin, increased NO synthesis• Block phosphodiesterase -> increase cAMP• Antithrombotic effect ;inhibit plt aggregation, vasc. Inflammation• Did not increase bleeding time• 600mg/d
---	---

Antithrombotic Drugs in Acute Ischemic Stroke

Acute ischemic stroke



- *Intravenous/ intraarterial thrombolytic drugs +/-mechanical thrombectomy

Antiplatelets in Stroke

<ul style="list-style-type: none">• Ticlopidine<ul style="list-style-type: none">• Thienopyridine• Active metabolite of ticlopidine-> inhibit platelet aggregation via blockage of ADP receptors• 250 mg bid• SE: diarrhea 12%, rash, neutropenia 2%, reports of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)	<ul style="list-style-type: none">• Clopidogrel<ul style="list-style-type: none">• Pro drug -> oxidized by CYP2C19**, CYP3A4 -> active metabolite• <i>Platelet inhibition ; max. at day 2-5</i>• Load 300 mg -> inhibit plt. 6 hrs.• Load 600 mg -> inhibit plt. 2 hrs.• Clopidogrel resistance?
---	---

Action of antiplatelets: P2Y12 inhibitors

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Drug class	Thienopyridine	Thienopyridine	Cyclopentyl-triazolopyrimidine
P2Y12 receptor blockade	Irreversible	Irreversible	Reversible
Route of administration	Oral	Oral	Oral
Frequency of administration	Once a day	Once a day	Twice a day
Prodrug	Yes	Yes	No
Percentage of active metabolite	15%	85%	90-100%
Onset of action	2-8 h	30 min-4 h	30 min-4 h
Offset of action	7-10 days	7-10 days	3-5 days
Interactions with CYP-targeted drugs	CYP2C19	No	CYP3A4 or CYP3A5
Possible interactions with P-gp transporter	Yes	No	Yes (weak inhibitor)

CYP=cytochrome P450. P-gp=permeability glycoprotein.

Lancet 2015; 386: 281-91

Antiplatelet Trials in Acute Stroke

Year	Antiplatelet	Trials	Results
1997	Aspirin 160-325 mg within 48 hours 10-28 days	IST Lancet 1997; 349:1561 CAST Lancet 1997; 349:1641	Decreased mortality and morbidity 5%,
2007	Clopidogrel 300->75mg +ASA81 vs ASA81, 90days	FASTER Lancet Neurol 2007; 6:961	Recur. stroke; 7.1% vs 10.8%, ARR 3.8%, P=0.19
2010	(ASA 25+ER dipy.200) bid Vs ASA 100, 7 days ->then both (ASA 25+ER dipy.200) bid , 90d	EARLY Lancet Neurol 2010; 9:159.	MRSO-1; 56% vs 52%, p=0.45
2011	Cilos.200 vs ASA 300 , 90 days	CAIST Cerebrovasc Dis 2011; 32:65	MRSO-2; 76% vs 75%, (non-inf.Trial, p=0.0004)
2013	Clopidogrel 300->75mg+ASA75 3wks ->Clopi. 75 vs ASA 75 , 90 d	CHANCE N Engl J Med 2013; 369:111.	Recur.stroke; 8.2% vs 11.7%, p<0.001
2016	Ticagrelor 180mg->90 mg bid vs ASA 300mg-> 100 mg, 90 d	SOCRATES N Engl J Med 2016; 375: 35-43.	Stroke, MI, death 6.7% vs 7.5%, p=0.07

Antiplatelets in Stroke

• Ticagrelor

- Potent antiplatelet; reversibly binds and inhibit P2Y12 receptors on platelet
- Loading dose 180 mg -> 90 mg twice a day
- Antiplatelet effect; inhibit >40% of plts in 30 min, and peak effect in 2 hrs.
- H.I. 8-12 hrs, steady state after 2-3 d.
- Offset 3-5 d.
- Avoid coadministration of simvas/ lovastatin >40 mg

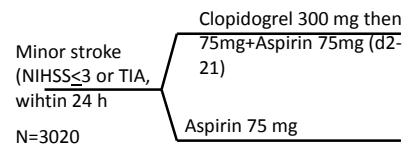
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

CHANCE

Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack

Primary outcome: any new stroke



8.2%

11.7%/yr
HR 0.68,
(95%CI 0.57-0.81, p<0.001)

Major hemorrhage 0.3% vs 0.3%

N Engl J Med 2013; 369:11-19.

Antiplatelet in Stroke

• Cilostazol

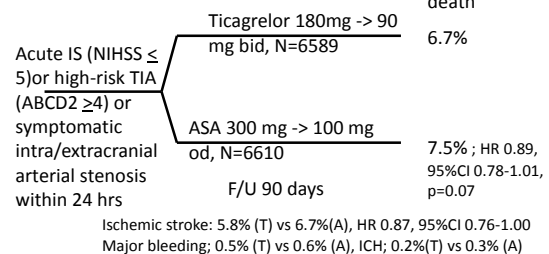
- Inhibit PDE increase local adenosine -> increase cAMP -> inhibit platelet aggregation
- Onset of action 4 hrs.
- H.I. 11-13 hrs, steady state d 4.
- Reversible antiplatelet function at 48 hrs. after last dose

• Dipyridamole

- Inhibit PDE -> increase local adenosine -> increase cAMP -> inhibit platelet aggregation
- Average time to peak concentration: 75 min
- H.I. approximate 10 hours

Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack SOCRATES

Primary outcome: stroke/ MI/ death



6.7%

7.5% ; HR 0.89,
95%CI 0.78-1.01,
p=0.07

Johnston SC, et al. N Engl J Med 2016; 375: 35-43.

POINT

Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke Trial (POINT)

Minor stroke
NIHSS≤3 or TIA
(ABCD2≥4, within
12 h
N=5840

Clopidogrel 600 mg then
75mgd2-89+Aspirin 50-
325mg

Aspirin 50-325 mg

Primary outcomes:
New ischemic
vascular events (IS,
MI, Vasc death)

Secondary
outcomes; IS,ICH,
major hemorrhage

Follow up 90 days

Estimated Study Completion Date Dec 2018

Anticoagulant Drugs in Acute Ischemic Stroke

- Reasons for use
 - To halt neurological worsening
 - To prevent early recurrent embolization
 - To improve neurological outcomes
- Anticoagulants often were prescribed to prevent early recurrent cardioembolic stroke
 - Risk of early recurrent embolism was 12% among untreated pts with embolic stroke
- IST-3; UFH within 48 hrs
 - Although heparin lowered the risk of early recurrent stroke, an increased bleeding rate negated this benefit.
 - Did not find a benefit from heparin in lowering the risk of recurrent stroke among those with AF

Jauch EC, et al. Stroke 2013; 44.: 870-947., IST, lancet 1997; 349: 1569-81.

Current RECOMMENDATION: ACUTE ISCHEMIC STROKE

- Evidence-based
- ASA v
- Cilostazol v
- ASA+Clopidogrel v

- Thai Stroke Society recommendations (2560)
- ASA 325 mg within 48 hrs.
- ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยา aspirin ได้ อาจพิจารณาใช้ cilostazol 200 mg/d

- ASA/AHA recommendations:
- ASA 325mg within 24-48hrs (I, A) (Stroke 2013;44:870-947.)
- Combination of ASA and Clopidogrel might be considered for initiation within 24 hours of a minor stroke or TIA and for continuation for 90days(IIb, B) (Stroke 2014;45:2160-2236.)


Anticoagulant Drugs in Acute Ischemic Stroke

- Other studies of anticoagulant similarly failed to show definite benefit
 - Swedish study failed to demonstrate a benefit from heparin for treatment of pts with progressing stroke.
 - Systemic review of anticoagulant in AIS failed to show any net short- and long-term benefit.
 - Meta-analysis in pts with presumed cardioemboic stroke : nonsignificant reduction in the rate of early recurrent stroke, an increased risk of ICH and no reduction in either death or disability.
 - Heparin bridging did not reduce the risk of thromboembolic events or increase the risk of bleeding , but prolong hospitalization

Jauch EC, et al. Stroke 2013; 44.: 870-947., Cochrane Database Syst Rev. 2008;4:CD000024. , troke 2007;38: 423-30.

Antithrombotic Drugs in Acute Ischemic Stroke

Acute ischemic stroke



- *Thrombolytic
- *Antiplatelet
 - *ASA,
 - *ASA+Clopidogrel
 - *Cilostazol
- *Anticoagulant?

Anticoagulant Drugs in Acute Ischemic Stroke

- Low-molecular-weight heparins (LMWHs) or danaparoid in AIS
 - Early increased hemorrhage risk found in most early LMWH trials, outweighing the early prevention benefits.
 - 10-day, 2 doses of nadroparin
 - Dalteparin : more effective than ASA in preventing recurrent events, but more bleeding
 - Certoparin, tinzaparin: no differences in the rate of favorable outcomes
 - Iv danaparoid in pts with NIHSS>15; increased risk of SICH, not lessen risk of recurrent stroke or neurological worsening or improve outcomes at 3 months
 - Meta-analysis of trials that tested ASA or LMWHs: LMWHs significantly reduced the risk of VTE, but increased the risk of symptomatic bleeding.

Jauch EC, et al. Stroke 2013; 44.: 870-947., Bath P, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2002; 11: 55-62.

Antithrombotic Drugs in Stroke

Prevention of recurrent Ischemic stroke/TIA



- *Antiplatelet
- *ASA
- *Clopidogrel
- *Dipyridamole+ASA
- *Cilostazol
- *Terutroban

TOSS ¹⁷	135	clopidogrel 75 mg. + aspirin 100 mg. + cilostazol 200 mg. เทียบกับ aspirin 100 mg. + ยาพลาซม	0.5	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด middle cerebral artery หรือ basilar artery ตีบ	0.92 - 1.07)
TOSS 2005					กลุ่มที่ได้รับยา aspirin + cilostazol มีการเพิ่มพื้นที่ของหลอดเลือดแดงที่หัวใจน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ aspirin + ยาพลาซม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 0.7 เทียบกับ ร้อยละ 28.8, p<0.008) (ผู้ป่วย 38 รายต้องเสียชีวิตจากการศึกษา)
MATCH ¹⁸	7,999	clopidogrel 75 mg. + aspirin 75 mg. เทียบกับ clopidogrel 75 mg. + ยาพลาซม	1.5	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดร่วมกับอีก 1 ปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือด	ผลรวมของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง กล้ามเนื้อหัวใจตาย การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด หรือการผ่าตัดรักษาหัวใจที่โรงพยาบาลน้อยกว่าโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มที่ได้รับยา aspirin + clopidogrel เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel เพียงอย่างเดียว ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 15.7 เทียบกับ ร้อยละ 16.7, RRR ร้อยละ 6.4, 95%CI (-4.6) - 16.3)
MATCH 2004					ผลรวมของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง กล้ามเนื้อหัวใจตาย การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด หรือการผ่าตัดรักษาหัวใจที่โรงพยาบาลน้อยกว่าโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มที่ได้รับยา aspirin + clopidogrel + aspirin กับกลุ่มที่ได้รับยา aspirin เพียงอย่างเดียว ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 6.8 เทียบกับร้อยละ 7.3, relative risk 0.93, 95%CI 0.83 - 1.05, p=0.22)
CHARISMA ¹⁹	15,603	clopidogrel 75 mg. + aspirin 75-162 mg. เทียบกับ aspirin 75-162 mg. + ยาพลาซม	2.3	ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจหลอดเลือดหรือผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดหลายอย่าง	ผลรวมของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง กล้ามเนื้อหัวใจตาย การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด หรือการผ่าตัดรักษาหัวใจที่โรงพยาบาลน้อยกว่าโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มที่ได้รับยา aspirin + clopidogrel + aspirin กับกลุ่มที่ได้รับยา aspirin เพียงอย่างเดียว ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 6.8 เทียบกับร้อยละ 7.3, relative risk 0.93, 95%CI 0.83 - 1.05, p=0.22)
CHARISMA 2006					MEC3 ในวันที่ 7 ผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มที่ได้รับยา aspirin + clopidogrel + aspirin เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา aspirin เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 43.8 เทียบกับ ร้อยละ 72.7, RRR ร้อยละ 39.8, 95%CI 13.8 - 58, p=0.0046)
CARESS ²¹	107	clopidogrel 75 mg. + aspirin 75 mg. เทียบกับ aspirin 75 mg. + ยาพลาซม	(7 วัน)	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดและหลอดเลือดหัวใจตีบ (C) ร้อยละ 50 และหลอดเลือดหัวใจตีบ	MEC3 ในวันที่ 7 ผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มที่ได้รับยา aspirin + clopidogrel + aspirin เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา aspirin เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 43.8 เทียบกับ ร้อยละ 72.7, RRR ร้อยละ 39.8, 95%CI 13.8 - 58, p=0.0046)
CARESS 2005					

Dharmasaroja PA. Prevention of ischemic stroke. In Dharmasaroja PA, ed. Ischemic Stroke. Bangkok, Jarunsanitwongkanpim 2012, p 213-258.

การศึกษานี้	จำนวน (คน)	ยา	ระยะเวลา (เฉลี่ยปี)	ศึกษาในผู้ป่วย	ผลการศึกษา
CATS ²²	1,072	ticlopidine เทียบกับ aspirin	2	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดหัวใจ	การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มที่ได้รับ ticlopidine (ร้อยละ 10.8 เทียบกับ ร้อยละ 15.3, RRR ร้อยละ 30.2, p=0.006)
CATS 1989					
TASS ²³	3,069	ticlopidine 250 mg. 2 ครั้งต่อวัน เทียบกับ aspirin 650 mg. 2 ครั้งต่อวัน	3	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดหัวใจ	การเกิดโรคหลอดเลือดสมองและหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มที่ได้รับ ticlopidine เทียบกับยา aspirin (ร้อยละ 10 เทียบกับ ร้อยละ 13, RRR ร้อยละ 21, p=0.024)
TASS 1989					
AAASPS ²⁴	902	ticlopidine 250 mg. 2 ครั้งต่อวัน เทียบกับ aspirin 650 mg.	2	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดหัวใจ	การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มที่ได้รับ ticlopidine ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 12.3 เทียบกับร้อยละ 14.7, p=0.12)
AAASPS 2003					
CAPRIE ²⁵	19,185	clopidogrel 75 mg. 2 ครั้งต่อวัน เทียบกับ aspirin 325 mg. 2 ครั้งต่อวัน	1.9	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด หรือโรคหลอดเลือดสมองหลายอย่าง	การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ aspirin (absolute risk ร้อยละ 5.32 เทียบกับร้อยละ 5.83, RRR ร้อยละ 8.7, p=0.043)
CAPRIE 1996					
CSPS ²⁶	1,052	cilostazol 100 mg. 2 ครั้งต่อวัน เทียบกับยาพลาซม	2	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดหัวใจ	การเกิดโรคหลอดเลือดสมองและหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มที่ได้รับ cilostazol น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาพลาซม (ร้อยละ 3.37 เทียบกับร้อยละ 5.78, RRR ร้อยละ 41.7, p=0.015)
CSPS 2000					
CASISP ²⁷	720	cilostazol เทียบกับ aspirin	1-1.5	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดหัวใจ	ผลรวมของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มที่ได้รับ cilostazol เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
CASISP 2008					

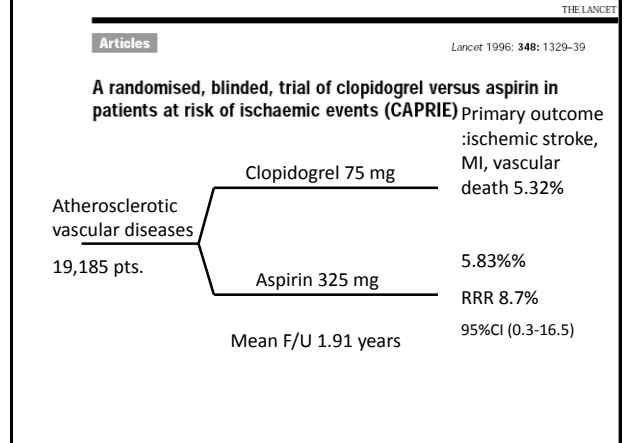
Dharmasaroja PA. Prevention of ischemic stroke. In Dharmasaroja PA, ed. Ischemic Stroke. Bangkok, Jarunsanitwongkanpim 2012, p 213-258.

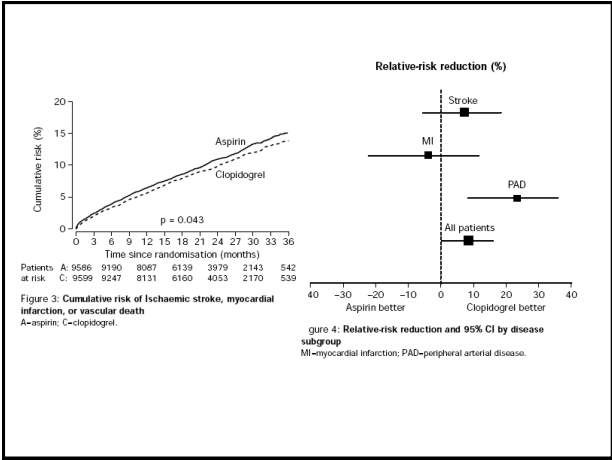
Antiplatelet agents - Monotherapy

- Aspirin
- Clopidogrel
 - CAPRIE (aspirin 325 mg vs clopidogrel 75 mg) ? Stroke pts.
- Cilostazol
 - CSPS (cilostazol 100 mg bid vs placebo)
 - CASISP (cilostazol vs aspirin) , CSPS2 (cilostazol vs ASA)
- Dipyridamole
 - ESPS 2 (dipyridamole 400 mg/d vs aspirin 50 mg/d vs [combination] vs placebo) RRR 16%
- Triflusal
 - TACIP (triflusal 600mg/d vs ASA 325 mg/d): non-sig. diff. in composite endpoint, IS, lower risk of bleeding

CSPS2 ²⁸	2,757	cilostazol 100 mg. 2 ครั้งต่อวัน เทียบกับ aspirin	2.4	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดหัวใจ	สถิติ (ร้อยละ 3.9 เทียบกับ ร้อยละ 6.7, HR 0.62, 95%CI 0.30 - 1.26, p= 0.185)
CSPS2 2010					อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มที่ได้รับ cilostazol พบน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา aspirin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 2.78 เทียบกับ ร้อยละ 3.71, HR 0.743, 95%CI 0.564 - 0.981, p=0.0357)
ESPS2 ²⁹	6,602	เปรียบเทียบ 1) aspirin 50 mg. 2) dipyridamole 200 mg. 2 ครั้งต่อวัน 3) 1+2 และ 4) ยาพลาซม	2	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดหัวใจ	การเกิดโรคหลอดเลือดสมองและหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มที่ได้รับยา aspirin น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา dipyridamole (RRR ร้อยละ 18, p=0.013)
ESPS2 1996					2) dipyridamole (RRR ร้อยละ 16, p=0.039)
ESPRIT ³⁰	2,739	aspirin 30-325 mg. เทียบกับ dipyridamole 200 mg. 2 ครั้งต่อวัน	3.5	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดหัวใจ	3) aspirin ร่วมกับยา dipyridamole (RRR ร้อยละ 37, p<0.001)
ESPRIT 2006					ผลรวมของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับยา dipyridamole น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา aspirin อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 13 เทียบกับ ร้อยละ 16, HR 0.80, 95%CI 0.66 - 0.98)
PROFESS ³¹	20,332	aspirin 25 mg. + extended-release dipyridamole 200 mg. 2 ครั้งต่อวัน (ASA-ERD) เทียบกับยา	2.5	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดหัวใจ	การเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ (recurrent stroke) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ASA-ERD และกลุ่มที่ได้รับยา clopidogrel ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 9 เทียบกับ ร้อยละ 8.8, HR 1.01, 95%CI
PROFESS 2008					

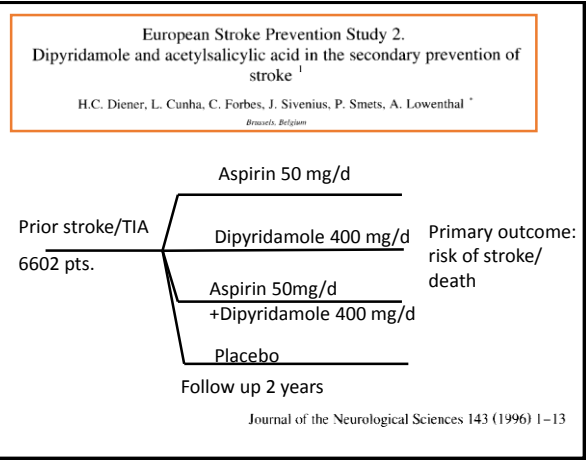
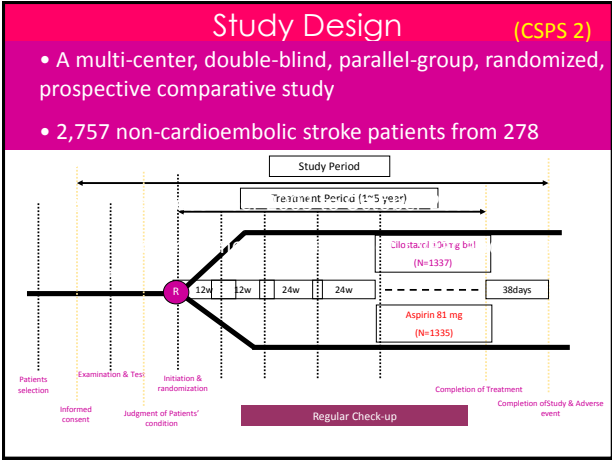
Dharmasaroja PA. Prevention of ischemic stroke. In Dharmasaroja PA, ed. Ischemic Stroke. Bangkok, Jarunsanitwongkanpim 2012, p 213-258.





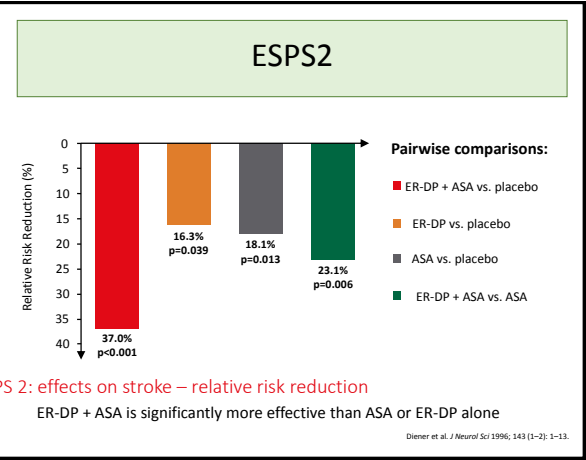
Combination of 2 antiplatelets

- Aspirin + Clopidogrel
 - MATCH (aspirin 75mg + clopidogrel 75mg vs clopidogrel 75 mg)
 - CHARISMA (aspirin 75-162mg + clopidogrel 75mg vs aspirin 75-162mg)
- Cilostazol + Aspirin
 - TOSS (aspirin 100 mg/d + cilostazol 200 mg/d vs aspirin 100 mg/d)
- Dipyridamole + Aspirin
 - ESPS 2 (dipyridamole 400 mg/d vs aspirin 50 mg/d vs combination) vs placebo
 - ESPRIT (aspirin 30-325 mg/d vs aspirin 30-325 mg/d + dipyridamole 400 mg/d)
 - PROFESS (dipyridamole 400 mg/d + aspirin 50 mg/d vs clopidogrel 75 mg/d)



(CSPPS 2)

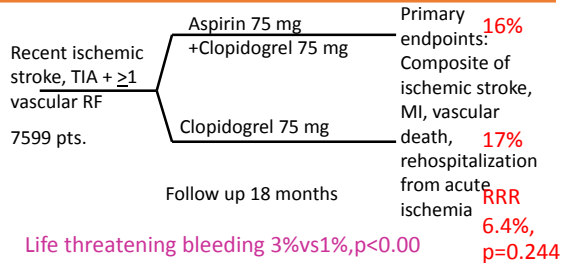
	Patients (%/person-years)		Hazard ratio (95% CI)	p value ^a
	Clopidogrel (n=1337)	Aspirin (n=1335)		
Primary endpoint				
Stroke (cerebral infarction, cerebral haemorrhage, or subarachnoid haemorrhage)	82 (2.76)	119 (3.71)	0.743 (0.564-0.981)	0.035
Secondary endpoints				
Cerebral infarction	72 (2.43)	88 (2.75)	0.880 (0.645-1.200)	0.4189
Ischaemic cerebrovascular disease (cerebral infarction or transient ischaemic attack)	86 (2.90)	103 (3.21)	0.898 (0.675-1.194)	0.4582
Death from any cause	13 (0.42)	13 (0.39)	1.072 (0.497-2.313)	0.8600
Composite endpoints	138 (4.66)	186 (5.81)	0.799 (0.643-0.994)	0.0437
Safety endpoint				
Haemorrhagic events (cerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage or haemorrhage requiring hospital admission)	23 (0.77)	57 (1.78)	0.458 (0.296-0.711)	0.0004



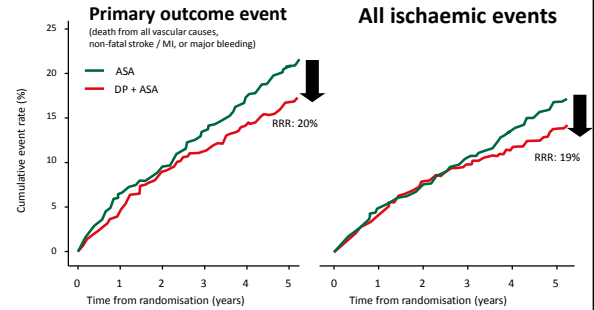
Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Lancet 2004; 364: 331-37

Hans-Christoph Diener, Julien Bogossian, Lawrence M Brass, Claudio Cimminiello, Laszlo Csiba, Markku Kaste, Didier Levy, Jordi Matas-Guiu, Hans-Jürgen Rappach, on behalf of the MATCH investigators*



Time to event curves for primary outcome event and all ischaemic events



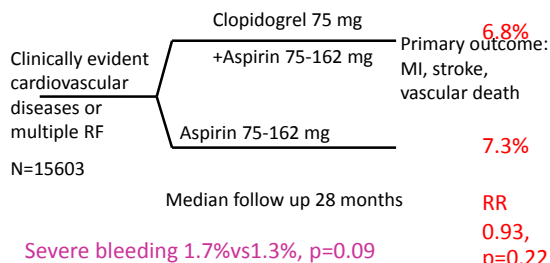
The ESPRIT Study Group. Lancet 2006; 367: 1665-1673.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CHARISMA

ORIGINAL ARTICLE

Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events



N Engl J Med 2006;354:1706-17.

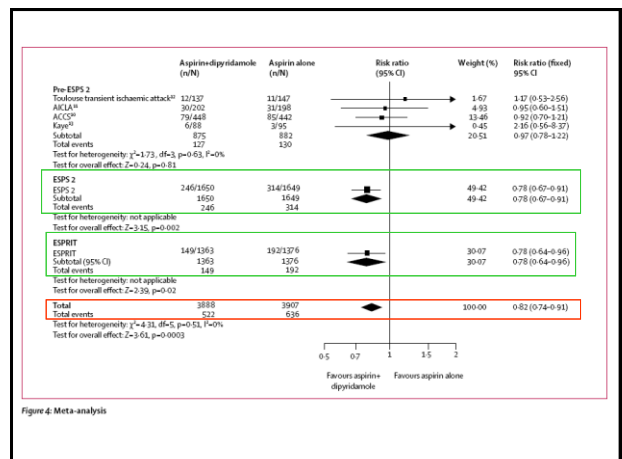
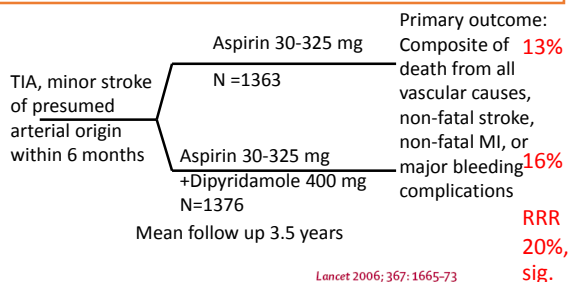


Figure 4: Meta-analysis

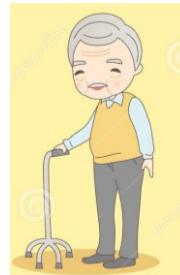
Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial

The ESPRIT Study Group*



Antithrombotic Drugs in Stroke

Prevention of recurrent Ischemic stroke/TIA



- *Antiplatelet
- *ASA
- *Clopidogrel
- *Dipyridamole+ASA
- *Cilostazol
- *Terutroban

Choose by Stroke Subtypes?

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

SPS3

SAO

Effects of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke

The SPS3 Investigators*

Recent symptomatic lacune, mrs ≤3

N=3020

Median follow up 3.4 yrs

Major hemorrhage 2.1%vs1.1% per yr, p<0.001

Primary outcome: any recurrent stroke

2.5%/yr

2.7%/yr

HR 0.92, (95%CI 0.72-1.16)

N Engl J Med 2012;367:817-25.

Clopidogrel 75 mg

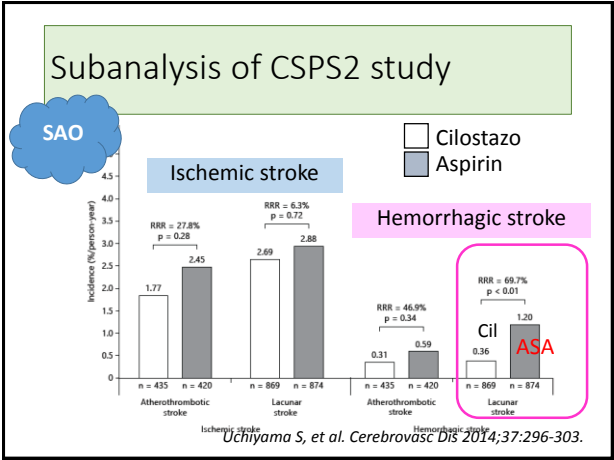
+Aspirin 325mg

Aspirin 325 mg

Antiplatelet : Secondary prevention of non –CE stroke/TIA

Recommendations	ESO	AHA 2014	THAI 2017
Patients should receive antithrombotic	I, A	I, A	++
Initial therapy : ASA 50-325 mg/d	I,A	I,A	++
Combination ASA25mg+ERDP	I,A	I,B	++
Clopidogrel 75 mg od	I,A	IIA, B	++
Triflusal	I, A	-	+
Cilostazol	-	-	++
Allergic to ASA	-	Clopi, IIA,B	Others
Stroke while taking ASA, increasing ASA dose; no evidence for add.benefit	-	IIIB, C	-

Shulga O, et al. Front Neur 2011;2:36. ,Kernan WN, et al. Stroke 2014; 45: 2160-2236.



Aspirin Resistance: Definition, Prevalence

- ‘Aspirin resistance’ has been defined as inability of aspirin to protect individuals from thrombotic complications or to produce an anticipated effect on one or more *in vitro* tests of platelet function.
- ‘Aspirin non-responders’ or ‘low response’ or ‘high residual platelet reactivity’, have been used.
- Prevalence of aspirin non-responders is 5.5-45% in patients with various cardiovascular diseases.

Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS)

LAA (ICS)

Acute IS (non-disabling)or TIA with 70-99% intracranial stenosis within 30 days

N=451

F/U 90 days

Primary outcome :Stroke and Death within 30 d

5.8%

14.7% p=0.002

Lancet Neurol 2007;6:961-9.

Clopidogrel 75mg+ ASA325mg

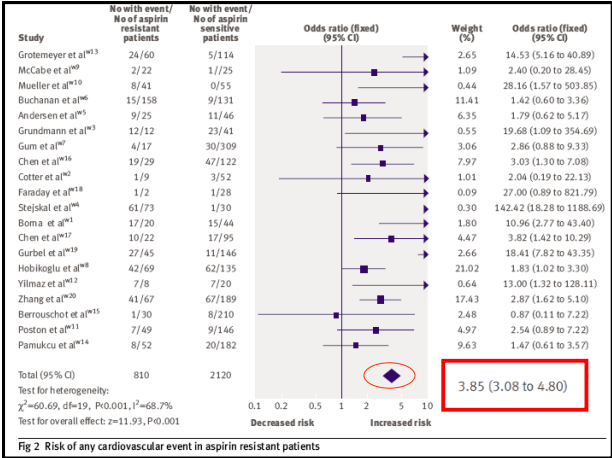
PTAS +medical

Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis

George Krasopoulos, cardiovascular surgery fellow,¹ Stephanie J Brister, associate professor,¹ W Scott Beattie, R Fraser Elliot chair in cardiac anaesthesia,² Michael R Buchanan, professor³

Study	Design; quality*	Patient population	No of patients	Aspirin (mg/d)	Adjunct antiplatelet therapy	Compliance	aspirin resistant; No of patients aspirin sensitive	Assay	Outcome measures
Borne et al 2005 ³⁴	Cohort; A	Acute coronary syndrome	64	75-320	—	Verbal	20/44	Platelet function analyser 100	Acute coronary syndrome
Cotter et al 2004 ³⁵	Cohort; A	Post myocardial infarction	61	100	—	Baseline: aspirin in hospital	9/52	Platelet aggregation	Cardiovascular or cerebrovascular events [‡]
Grundemann et al 2001 ³⁶	Cohort; A	Cardiovascular disease or stroke	53	100	—	?	12/41	Platelet function analyser 100	New strokes
Sejpal et al ³⁷	Cohort; A	Acute coronary syndrome	103	100	—	?	73/30	Platelet aggregation	Acute coronary syndrome
Andersen et al 2005 ³⁸	Prospective randomised controlled; A	Post myocardial infarction	71	160	—	Repeat measures	25/46	Platelet function analyser 100	Cardiovascular or cerebrovascular events [‡]
Buchanan et al 2005 ³⁹	Multicentre prospective descriptive; A	Post coronary artery bypass grafting	289	325	—	Baseline: aspirin in hospital	158/131	Serum thromboxane B ₂ level, bleeding time [§]	Cardiovascular or cerebrovascular events [‡]
Gum et al 2003 ⁴⁰	Cohort; A	Cardiovascular disease	326	325	—	Verbal	17/309	Platelet aggregation	Cardiovascular or cerebrovascular events [‡]
Hotakoglu et al 2005 ⁴¹	Cohort; A	Acute coronary syndrome	204	100-300	—	Baseline: aspirin in hospital	69/135	Platelet function analyser 100	Cardiovascular or cerebrovascular events [‡]
McCabe et al 2005 ⁴²	Multicentre cohort; A	Cerebrovascular	47	75-300	—	Verbal	22/25	Platelet function analyser 100	Cardiovascular or cerebrovascular events [‡]
Maulder et al 1995 ⁴³	Cohort; D	Peripheral vascular disease	96	100	—	Baseline: aspirin in hospital	42/55	Whole blood	Vascular

BMJ 2008 doi:10.1136/bmj.39430.529549.BE



Aspirin nonresponders in patients with ischaemic stroke
Pompatr A. Dharmasaroja^a, Sombat Muengtawepongso^a and Suvaraporn Sae-Lim^b

Baseline characteristics	Aspirin responders (n=92)	Aspirin nonresponders (n=90)	P
Mean age (years)	59	61	0.319
Mean NIHSS	5	7	0.013
Female, n (%)	31 (33.7%)	40 (44.4%)	0.137
Hypertension, n (%)	57 (62%)	56 (62.2%)	0.971

Multivariate analysis: only stroke presentation (acute stroke) was associated with aspirin nonresponse (OR 2.38, 95% CI 1.193–4.746, P=0.014)

	Aspirin responders (n=92)	Aspirin nonresponders (n=90)	P
Stable ischaemic stroke	36 (39.1%)	18 (20%)	0.006
Mean doses of aspirin (mg)	268	278	0.363
Mean urine dTXB2 (ng/mol of creatinine)	44.54	148.09	<0.0001

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2013, 24:361–364

Aspirin Resistance: Mechanisms

- Non-atherothrombotic causes of vascular events
- Reduced bioavailability of aspirin
 - Inadequate intake of aspirin (poor compliance)
 - Inadequate dose of aspirin
 - Concurrent intake of certain NSAIDs
- Alternative pathways of platelet activation
- Increased turnover of platelets
- Genetic polymorphisms

Aspirin nonresponders in patients with ischaemic stroke
Pompatr A. Dharmasaroja^a, Sombat Muengtawepongso^a and Suvaraporn Sae-Lim^b

Aspirin nonresponders:

- *less favourable outcome
(54 vs. 83%, OR 0.24; 95% CI 0.11–0.51, P<0.001)
- *marginally higher CV events
(11 vs. 2%, OR 4.48; 95% CI 0.92–21.37, P=0.045)
- *higher mortality
(12 vs. 1%, OR 10.52; 95% CI 1.3–85.28, P=0.0007)

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2013, 24:361–364

Aspirin nonresponders in patients with ischaemic stroke
Pompatr A. Dharmasaroja^a, Sombat Muengtawepongso^a and Suvaraporn Sae-Lim^b

128 AIS Urine dTXB2 92 ASA responder Primary outcome :favorable outcome, CV events, mortality

54 IS D3 after ASA325mg in AIS 90 ASA non-responder 49.5% F/U 16 months

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2013, 24:361–364

Aspirin nonresponders in patients with ischaemic stroke
Pompatr A. Dharmasaroja^a, Sombat Muengtawepongso^a and Suvaraporn Sae-Lim^b

*21 patients, who were aspirin nonresponders from the first urine samples, had another urine test, which showed persistent aspirin nonresponse in eight patients (8/21;38%).

*Suggestive of increased platelet activity during the acute phase of atherothrombosis, and the normal daily dose of aspirin might not be adequate to completely suppress the platelet activity.

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2013, 24:361–364

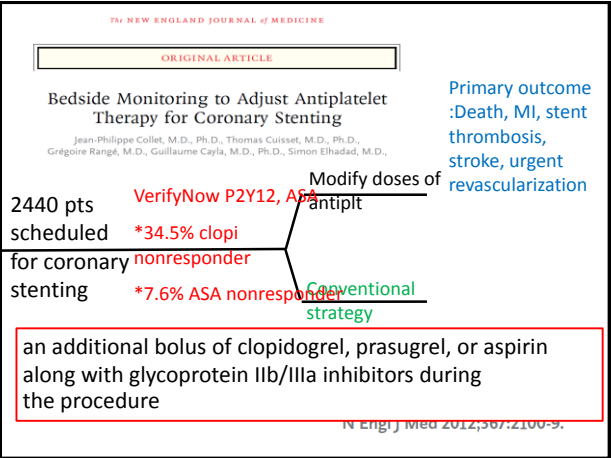
Stroke Recurrence while taking ASA: What should we do?

Stroke Recurrence while taking ASA: What should we do?

- The outcomes of
 - Continue ASA
 - Switch to another antiplatelet
 - Add another antiplatelet
- Adjust antiplatelet following the results of antiplatelet function?
- Recommendation?

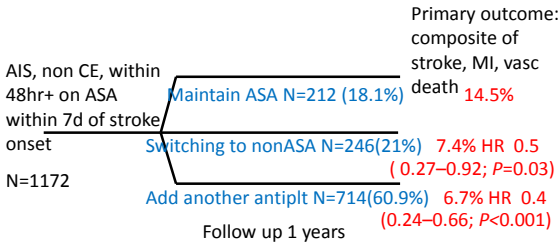
Stroke Recurrence while taking ASA: What should we do?

- The outcomes of
 - Continue ASA
 - Switch to another antiplatelet
 - Add another antiplatelet
- Adjust antiplatelet following the results of antiplatelet function?
- Recommendation?

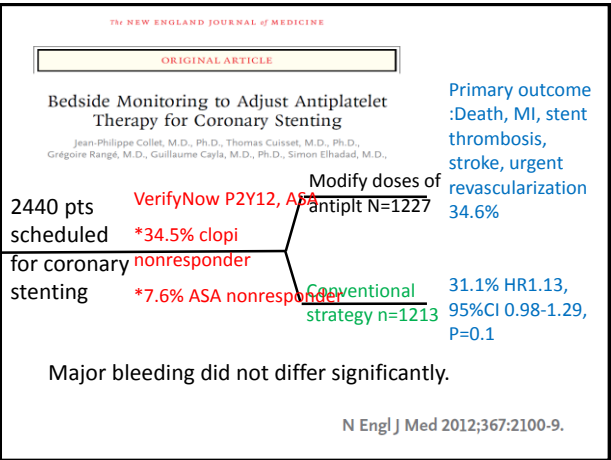


Different Antiplatelet Strategies in Patients With New Ischemic Stroke While Taking Aspirin

Joon-Tae Kim, MD, PhD; Man-Seok Park, MD, PhD; Kang-Ho Choi, MD, PhD; Ki-Hyun Cho, MD, PhD; Beom Joon Kim, MD, PhD; Moon-Ku Han, MD, PhD;



Kim JT,et al. Stroke 2016



Clinical Outcomes Using a Platelet Function-Guided Approach for Secondary Prevention in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

Jeremiah P. Depta, MD; Jeffrey Fowler, DO; Eric Novak, MS; Irene Katzan, MD, MS; Suzanne Bakdash, MD, MPH; Kandice Kottke-Marchant, MD, PhD; Deepak L. Bhatt, MD, MPH

324 pts with IS or TIA

Platelet aggregometer

Modify doses of antiplt n=73 (23%)

Primary outcome :Death, ischemic events, bleeding

Conventional

Mean F/U 4.6 yrs

A retrospective study

(Stroke. 2012;43:2376-2381.)

*128 (43%) ASA nonresponder

*54 (35%) clopidogrel nonresponder

Antithrombotic Drugs in Stroke

Prevention of recurrent Ischemic stroke/TIA

CE

*Antiplatelet

- *ASA
- *Clopidogrel
- *Dipyridamole+ASA
- *Cilostazol
- *Ticagrelor

*Anticoagulant

- *Warfarin
- *NOAC (Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban)

Variable	Antiplatelet Therapy Modification		P Value
	No (n = 251)	Yes (n = 73)	
Age, y	65.6±15.5	70.4±11.9	<0.001
Male	131 (52%)	43 (59%)	0.31
Ischemic	127 (51%)	52 (71%)	0.002
Current/former smoker	154 (61%)	47 (64%)	0.64
Diabetes mellitus	77 (31%)	28 (38%)	0.22
Hypertension	218 (87%)	68 (93%)	0.14
Hyperlipidemia	199 (79%)	64 (88%)	0.11
Chronic kidney disease	27 (11%)	11 (15%)	0.31
Atrial fibrillation/flutter	23 (9%)	4 (5%)	0.32
Prior stroke	195 (78%)	62 (85%)	0.18
Prior MI	73 (29%)	17 (23%)	0.33
Prior PCI	42 (17%)	6 (8%)	0.07
Prior CABG	31 (12%)	10 (14%)	0.76
Aspirin	230 (92%)	66 (90%)	0.74
Clopidogrel	155 (62%)	29 (40%)	0.27
Aspirin/dipyridamole	8 (3%)	4 (5%)	0.48
Cilostazol	1 (0%)	0 (0%)	1.00
Warfarin	16 (6%)	5 (7%)	0.79
ACE inhibitor or ARB	102 (41%)	41 (56%)	0.02
Beta-blocker	112 (45%)	43 (59%)	0.03
Calcium channel blocker	62 (25%)	32 (44%)	0.002
Statins	172 (69%)	54 (74%)	0.37
Proton pump inhibitor	64 (26%)	25 (34%)	0.15
Platelet function testing			
Aggregation with AA, %	19.1±14.0	26.7±19.7	0.003
Aggregation with ADP, %	46.5±23.5	56.2±22.9	0.002
Aspirin nonresponder	86 (37%)	42 (58%)	<0.001
Clopidogrel nonresponder	31 (25%)	23 (32%)	<0.001
Aspirin and clopidogrel nonresponder	12 (11%)	13 (18%)	<0.001

Table 2. Modification in Antiplatelet Therapy After Platelet Function Testing

(n=73)

Increased antiplatelet therapy 73 (100%)

Added or increased aspirin 42 (58%)

Added aspirin 1 (1%)

Added aspirin/dipyridamole 1 (1%)

Added or increased clopidogrel 39 (53%)

Table 3. Clinical Outcomes After Antiplatelet Therapy Modification

(n=73)

Variable	No (n = 251)	Yes (n = 73)	P Value
Death, bleeding or ischemic event	52 (21%)	29 (40%)	0.001
Bleeding or ischemic event	48 (19%)	25 (34%)	0.006
Death	16 (6%)	6 (8%)	0.60
Any bleeding event	26 (10%)	14 (19%)	0.04
GUSTO minor	3 (1%)	2 (3%)	0.31
GUSTO moderate	17 (7%)	10 (14%)	0.06
GUSTO severe	6 (2%)	2 (3%)	1.00
GUSTO moderate/severe	23 (9%)	12 (16%)	0.08
Gastrointestinal bleeding	12 (5%)	10 (14%)	0.02
Intracerebral hemorrhage	4 (2%)	1 (1%)	1.00
Any ischemic event	22 (9%)	11 (15%)	0.12
Ischemic stroke	11 (4%)	6 (8%)	0.23
Ischemic stroke/TIA	16 (6%)	10 (14%)	0.04
Myocardial infarction	6 (2%)	0 (0%)	0.34

NOACs Pivotal Trials – Pharmacological characteristics &

	Dabigatran RELY	Rivaroxaban ROCKET-AF	Apixaban ARISTOTLE	Edoxaban ENGAGE AF-TIMI 48
Target	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Time to peak effect (h)	1–3	2–4	1–2	1–3
Half-life (h)	14–17	7–11	8–14	5–11
Renal clearance as unchanged drug (%)	80	33	27	50
Interactions	P-gp	3A4/P-gp	3A4/P-gp	3A4/P-gp
Dose (mg)	150, 110 mg bid	20 mg OD	5 mg bid	60, 30 mg OD
Dose reduction in selected patients	No	20 → 15 mg	5 → 2.5 mg	60 → 30 mg 30 → 15 mg

Yeh CH et al. Blood 2014;124:1020–8.
ESC 2016; Kirchhof P et al. Eur Heart J 2016;doi:10.1093/eurheartj/ehw210.

Stroke Recurrence while taking ASA: What should we do?

- The outcomes of
 - Continue ASA
 - Switch to another antiplatelet
 - Add another antiplatelet
- Adjust antiplatelet following the results of antiplatelet function?
- Recommendation?
- AHA 2014:
 - For patients who have an ischemic stroke or TIA while taking aspirin, there is no evidence that increasing the dose of aspirin provides additional benefit. Although alternative antiplatelet agents are often considered, no single agent or combination has been adequately studied in patients who have had an event while receiving aspirin.

NOAC innovation means improved outcomes on key stroke endpoint vs VKA

19% STROKE/SE

51% HAEMORRHAGIC STROKE

10% ALL-CAUSE MORTALITY

52% INTRACRANIAL BLEEDING

Meta-analysis of data from RE-LY®, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48
Ruff et al. Lancet 2014; 383: 955–62.

NOACs' Trials

NOACs	WARFARIN	
	Efficacy	Safety
DABIGATRAN	150 mg bid > warfarin	Major bleeding -110 mg bid < warfarin ICH -110, 150 mg bid< warfarin
RIVAROXABAN	Rivaroxaban = warfarin (non-inferiority)	Major bleeding -Rivaroxaban = warfarin ICH -Rivaroxaban < warfarin
APIXABAN	Apixaban > warfarin	Major bleeding -Apixaban < warfarin ICH -Apixaban < warfarin

New recommendation in Thai stroke CPG 2016

	Level of recommendation
Double antiplatelet drugs (ASA+clopidogrel) may be benefit in high risk TIA (ABCD ₂ score≥4) or minor stroke (NIHSS≤3)	+
Acute ischemic stroke patients should admit in stroke unit	++
Consider non-vitamin K antagonist anticoagulant in patients with AF and ischemic stroke with - High risk of bleeding (HASBLED score > 3) - Poor control INR	+
Consider carotid endarterectomy or angioplasty in carotid stenosis 70-99%	++
50-75% within 6 months (++) or within 2 weeks (+)	+
In case who had contraindication for surgery, treatment with antiplatelet and statin with control risk factor is reasonable.	+

Tasanee Thai stroke CPG 2016

Atrial fibrillation : American Stroke Association 2014

Stroke/ TIA with	Recommendation	Class, LOE
Nonvalvular AF (paroxysmal/permanent)	VKA (I,A), apixaban (I,A), dabigatran (I,B)	I, A
Nonvalvular AF	Rivaroxaban	Ila, B
Unable to take OAC	ASA Or adding clopidogrel to ASA	IIb, B

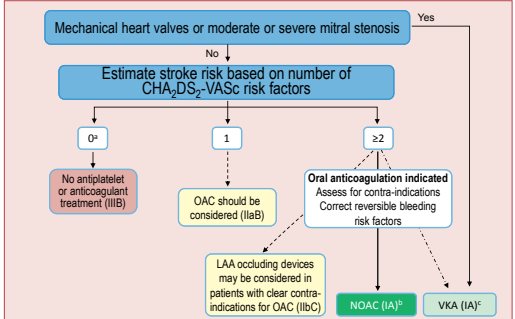
The selection of an antithrombotic agent should be individualized on the basis of risk factors, cost, tolerability, patient preference, potential for drug interactions, and other clinical characteristics, including renal function and time in INR therapeutic range if the patient has been taking VKA therapy.

Secondary Stroke Prevention

Recommendations	Class	Level
Anticoagulation with heparin or LMWH immediately after an ischaemic stroke is not recommended in AF patients.	III (harm)	A
In patients who suffer a TIA or stroke while on anticoagulation, adherence to therapy should be assessed and optimized.	IIa	C
In patients who suffer a moderate-to-severe ischaemic stroke while on anticoagulation, anticoagulation should be interrupted for 3-12 days.		
Recurrent stroke, systemic embolic event, or transient ischaemic attack despite good anticoagulation control (TTR>70%); Dabigatran 150 mg bid		
<i>Freedman B, et al. Lancet 2016;388:806-17.</i>		
Systemic thrombolysis with rtPA is not recommended if the INR is above 1.7 (or, for patients on dabigatran, if aPTT is outside normal range).	III (harm)	C
NOACs are recommended in preference to VKAs or aspirin in AF patients with a previous stroke.	I	B
After TIA or stroke, combination therapy of OAC and an antiplatelet is not recommended.	III (harm)	B
After intracranial haemorrhage, oral anticoagulation in patients with AF may be reinitiated after 4-8 weeks provided the cause of bleeding or the relevant risk factor has been treated or controlled.	IIb	B

Kirchhof P. ESC 2016, European Heart Journal doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.16.

ESC 2016: new guideline for Stroke prevention in AF



* Includes women without other stroke risk factors
* IIaB for women with only one additional stroke risk factor
* IB for patients with mechanical heart valves or mitral stenosis

Kirchhof P et al., Eur Heart J. 2016;doi:10.1093/eurheartj/ehw210.

Patients with Chronic Kidney Disease

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban*	Rivaroxaban
	CrCl ≥50 ml/min: no adjustment (i.e. 150 mg bid)	Serum creatinine <1.5 mg/dl, no adjustment (i.e. 5 mg bid)	CrCl ≥50 ml/min: no adjustment (i.e. 60 mg od)	CrCl ≥50 ml/min, no adjustment (i.e. 20 mg od)
Dosing if CKD	CrCl 30-49 ml/min: 150 mg bid is possible (SmPC) but 110 mg bid should be considered (ESC guidelines) Note: 75 mg bid approved in US only: if CrCl 15-30 ml/min or if CrCl 30-49 ml/min and other orange factor ^a	CrCl 15-29 ml/min: 2.5 mg bid If two-out-of-three: serum creatinine ≥1.5 mg/dl, age ≥80 years, weight ≤60 kg: 2.5 mg bid	CrCl 15-49 ml/min: 30 mg od	CrCl 15-49 ml/min: 15 mg od
	CrCl <30 ml/min	CrCl <15 ml/min	CrCl <15 ml/min	CrCl <15 ml/min

Red: contraindicated/not recommended. Orange: reduce dose as per label. Light green: consider dose reduction in case of two or more 'light green' factors (see section 3, Table 6)
*FDA provided a boxed warning that 'edoxaban should not be used in patients with CrCl >95 ml/min'. EMA advised that 'edoxaban should only be used in patients with high CrCl after a careful evaluation of the individual thromboembolic and bleeding risk'
1. Table 7 (page 17), 2. Table 8 (page 18), 3. Table 6 (page 12-13)

NOACs and intravenous thrombolysis

ASA 2013

- The use of intravenous rtPA in patients taking direct thrombin inhibitors or direct factor Xa inhibitors may be harmful and is not recommended unless sensitive laboratory tests such as aPTT, INR, platelet count, and ECT, TT, or appropriate direct factor Xa activity assays are normal, or the patient has not received a dose of these agents for >2 days (assuming normal renal metabolizing function). Similar consideration should be given to patients being considered for intra-arterial rtPA (Class III; Level of Evidence C).

Jauch EC et al. Stroke 2013; 44: 870-947.

EHRA 2016

- Patients presenting with acute ischaemic stroke under (N)OAC therapy present an even greater clinical conundrum.
- Until there are reliable and sensitive rapid (point-of-care) tests for the individual NOAC, we would discourage the use of thrombolytics in situations with uncertainty about the anticoagulation status or when NOACs have been administered within the last 24(-48) h. Mechanical recanalization of occluded vessels with stent retrievers may be considered as an alternative treatment option, although no prospectively collected data exist in patients under NOAC therapy.

No increased risk of ICH with thrombolysis or intra-arterial treatment in patients on NOACS vs warfarin or no OAC

Patients with ischaemic stroke undergoing intravenous thrombolysis or intra-arterial treatment

Outcome	NOAC (n=78)	VKA (n=441)	No OAC (n=8938)
Any ICH, %	18.4	26.8	17.4
Symptomatic ICH, %			
ECASS-II	2.6	6.5	5.0
NINDS	3.9	9.3	7.2

- No significant differences between groups after propensity-score matching

➡ Treatment with a NOAC does not appear to increase bleeding complications with thrombolysis vs those seen in warfarin-treated or non-anticoagulated patients

ECASS-II, European Cooperative Acute Stroke Study II; NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke
Seiffge et al. Circulation. 2015

Conclusions

- Increase RCT of potent antiplatelet in acute ischemic stroke, but still limit for short-term usage
 - ASA 325mg, ASA+Clopidogrel 3 weeks, or ticagrelor ?
- Should provide antiplatelet medication in all IS, TIA patients with non-cardioembolic causes
 - ASA, clopidogrel, ticlopidine, ASA+ERDP, or cilostazol
- Should provide OAC in IS patients with AF
 - VKA, NOACs