

A STROKE FARMAKOTERÁPIÁJA

BERECZKI DÁNIEL

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

Magyarországon évente körülbelül 50.000 beteg kerül kórházba akut agyi vérkeringési zavar (stroke) miatt. Az esetek 85%-a ischaemiás eredetű, 15%-ban pedig agyvérzés (állományvérzés vagy subarachnoidealis vérzés) áll a tünetek hátterében. *Akut ischaemiás stroke-ban* az intravénás szöveti plazminogen aktivátorral végzett thrombolysis tekinthető az egyetlen igazoltan hatásos oki kezelési eljárásnak, ami a stroke kialakulását követő 3 órán belül alkalmazható. Jelenleg körvonalazódnak a speciális feltételeket igénylő intraarteriás thrombolysis indikációs területei. A vizsgálatok másik iránya a 3 órás időablak kiterjesztése, illetve új thrombolyticumok alkalmazása. Klinikai vizsgálatok eddig a nagyszámú próbálkozás ellenére egyetlen neuroprotektív szer hatásosságát sem tudták igazolni akut stroke-ban. Véralvadásgátló kezelés (heparin) az akut stroke kezelésére nem javasolható. Aspirin az ischaemiás stroke után 48 órán belül adva biztonságos, és kb. 1%-kal csökkenti a halállal vagy kiszolgáltatott állapottal végződő esetek arányát a stroke után fél évvel. A többi thrombocytá aggregáció gátlóval akut stroke-ban nem történtek kellően nagy vizsgálatok. Ha thrombolysis történik, utána egy napig ne adjunk véralvadásgátló vagy thrombocytá aggregáció gátló készítményt. További vizsgálatok szükségesek a véralvadásgátló kezelés alkalmazhatóságáról az akut stroke speciális eseteiben (pl. crescendo TIA-k, progressing stroke), illetve a kombinált thrombocytá aggregáció gátló kezelés hatásosságáról a stroke akut szakában.

Akut állományvérzésben kisebb vizsgálatban a rekombináns VII. alvadási faktor hatékonynak tűnt, a III. fázisú nagyobb vizsgálat azonban nem tudta igazolni a beavatkozás klinikai hatásosságát. Jelenleg nincs az állományvérzés kezelésére bizonyítottan hatásos, specifikus farmakoterapiás eljárás.

Subarachnoidealis vérzésben a nimodipin igazoltan hatásos a vasospasmus kivédésére és így a másodlagos ischaemiás károsodás megelőzésé-

re. Bár az egyes vizsgálatok eredmény nem egybevágyó, egy szisztematikus összefoglaló a statinok hasonló jellegű hatására hívja fel a figyelmet.

Az akut stroke korlátozott kezelési lehetőségei miatt elsődleges szerepe van a primer prevenciónak.

KULCSSZAVAK: ischaemiás stroke, agyvérzés, farmakoterápia

PHARMACOTHERAPY OF STROKE

Annually about 50.000 patients are hospitalized for acute stroke in Hungary. Of all stroke cases 85% are ischemic, and 15% are hemorrhagic (intracerebral or subarachnoid). *In acute ischemic stroke* the only registered causal treatment with proven efficacy is thrombolysis with intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator with a 3-hour time window. The indication areas of intraarterial thrombolysis are currently being established for selected cases in selected centers. Other studies examine the options to extend the time window and to test new thrombolytic agents. Despite the large number of studies none of the neuroprotectant agents have been found beneficial in randomized controlled clinical trials in acute stroke. According to the results of studies to date anticoagulant therapy (heparin) cannot be recommended for the routine treatment of acute stroke. Aspirin may be safely administered within 48 hours of ischemic stroke and results in a 1% decrease of death or disability at 6 months after stroke. There were no large studies on the use of other antiplatelet agents in acute stroke. If thrombolysis is performed, antiplatelet or anticoagulant agents should not be administered in the first 24 hours. Further studies are needed to test the efficacy and safety of anticoagulants in special cases of stroke (e.g. crescendo TIA-s, progressing stroke), and to test combined antiplatelet treatment in the acute phase of stroke.

In acute intracerebral hemorrhage the beneficial effect of recombinant coagulation factor VII

found in a small study could not be proved in a large phase III trial. Currently there is no evidence based pharmacotherapy for the specific treatment of intracerebral hemorrhage.

In subarachnoid hemorrhage nimodipine was found effective in preventing vasospasm and thus secondary ischemic cerebral damage. Although the results of individual trials are con-

flicting, a systematic review on the effects of statins suggests a similar effect. Due to the limited options of evidence based treatments of acute stroke primary prevention has utmost importance.

KEYWORDS: ischemic stroke, cerebral hemorrhage, pharmacotherapy

Az agyi vérkeringési zavarok 4 fő csoportra oszthatók: tünetmentes agyi vérkeringési zavarokra; góctünetekkel vagy általános neurológiai tünetekkel járó, az agy akut vérkeringési zavara következtében létrejövő kórállapotokra (ezt nevezzük stroke-nak, gutaütésnek, szélütésnek, agy-ér katasztrófának); vascularis dementiára; és hipertensív encephalopathiára (NINDS 1990).

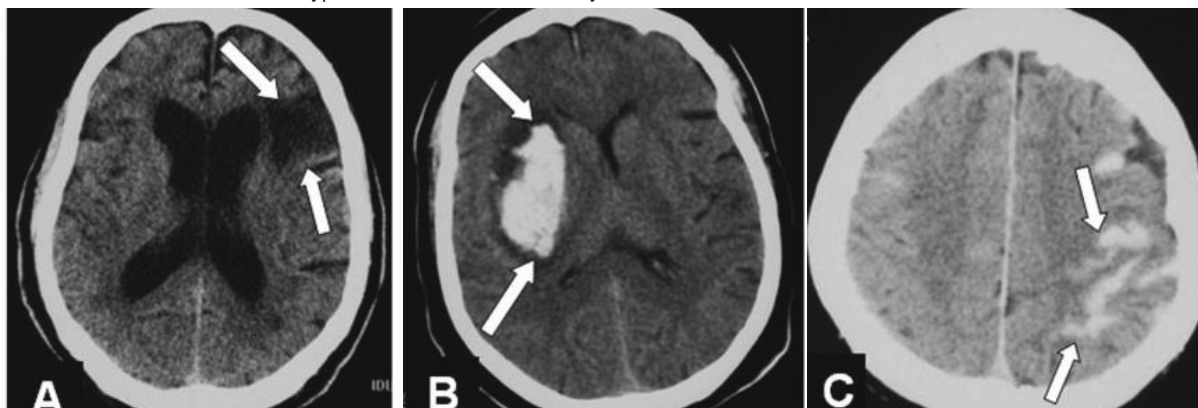
Magyarországon évente körülbelül 50.000 beteg kerül kórházba akut agyi vérkeringési zavar (stroke) miatt (Gulácsi és mtsai, 2007). Hazai populációban a stroke esetek kb. 85%-át ischaemiás stroke, kb. 12%-át állományvérzés, kb. 3-4%-át subarachnoidealis vérzés adja. (Bereczki és mtsai, 2009) (1. ábra). A cerebrovascularis betegségek által okozott halálozás Magyarországon a 20. század második felében egészen 1980-ig emelkedett, 1980-tól kezdve fokozatosan csökkenő tendenciát tapasztalhatunk, de a standardizált halálozási arány még 2005-ben is közel négyszerese az ausztriai értékeknek (WHO-HFA 2007).

Magyarországon évtizedek óta gyakorlat az ischaemiás stroke kezelésére az aspirin adása. Az

egyéb farmakoterápiás módszerek közül az elmúlt évtizedeket infúziós kezelési hagyományok jellemezték, melyeket az adott készítmények feltételezett vagy igazolt élettani hatására alapoztak. Az évtizedek során vasoactiv („értágító”) gyógyszerek (Xantinol nicotinate – xavin, papaverin), az agyi metabolizmust, és vérkeringést javító vincapocetin, ezt követően a mikrocirkulációt javító pentoxifilin, majd később a neuroprotektív hatásúnak tekintett, feltételezetten az agyműködést serkentő piracetam tartozott a divatos kezelési eljárások közé (Vámosi és mtsai, 1976; Thiery és mtsai, 1979; Handschu és mtsai, 2001). Az alkalmazott kezelések egy részéről (pl. aspirin) a későbbi vizsgálatok kedvező hatást igazoltak (Chen és mtsai, 2000), míg a többi, rutinszerűen alkalmazott kezelési eljárással kapcsolatosan akut stroke-ban vagy nem történtek kellően nagy betegszámot bevonó randomizált vizsgálatok, vagy ha történtek, ezeknek nem sikerült igazolni jótékony hatásukat (BASC 2000, Bath, 2004; Bath és Bath-Hextall, 2004; Ricci és mtsai, 2006). Ennek megfelelően, a legújabb nemzetközi irányelvek

1. ábra. A stroke típusai CT felvételeken

- A. Ischaemiás laesio, hypodensitás a bal arteria cerebri media elülső területében
 B. Allományvérzés jobb oldalon, hyperdensitás subinsularisan az agyállományban
 C. Subarachnoidealis vérzés, hyperdensitás bal oldali túlsúlyal a subarachnoidealis térben, a sulcusokban



nem javasolnak akut stroke-ban neuroprotektív kezelést (ESO, 2008; Adams és mtsai, 2007).

Az 1990-es évek közepétől vált Magyarországon is általános gyakorlattá egy-egy kórkép kezelésével kapcsolatosan bizonyítékokon alapuló klinikai irányelvek közzététele (Magyar Stroke Társaság, 1995). Az ilyen terápiás klinikai irányelvek az adott beavatkozással kapcsolatosan elvégzett vizsgálatok alapján gyenge, közepes vagy erős evidencia-szinteket határoznak meg, s ezek alapján jelölik meg az irányelvben az ajánlások erejét. Így egy-egy eljárás lehet a) javasolt, alkalmazandó, hasznos, b) lehet ajánlható, elfogadható, indokolt, c) lehet megfontolható, alkalmazható, bizonytalan, illetve d) a beavatkozások egy részéről kiderül, hogy mivel nem hasznosak, sőt árthatnak, ezért nem javasoltak.

A stroke kezelési területei

Ischaemiás stroke

Elsődleges prevenció

A stroke kezelési területei elsődleges megelőzésre, az akut stroke kezelésére, illetve másodlagos prevencióra oszthatók. Mind az elsődleges, mind a másodlagos prevenció legfontosabb eleme az életmódváltás, azaz a rizikófaktorok kerülése. Amennyiben életmód változtatással nem érhető el a kellő kockázatsökkenés, gyógyszeres kezelés szükséges. Elsődleges prevenció során a legfontosabb stroke rizikó betegség a magas vérnyomás, ezt életmódváltoztatással és individualizált gyógyszeres kezeléssel kell a célértékig csökkenteni (Magyar Hypertonia Társaság, 2007). A primér prevenció része a diabetes mellitus kezelése, az életmód változtatás mellett itt is személyre szabott, a diabetes kezelésére irányuló klinikai irányelvek által javasolt gyógyszeres terápia szükséges (Magyar Diabetes Társaság, 2004). Cukorbetegségben a magas vérnyomást a nem diabeteses populációhoz képest erőteljesebben kell csökkenteni, a cél a 130/80 Hgmm alatti érték elérése. A hyperlipidaemia szintén igazolt kockázati tényező (Karádi, 2008; MOTESZ 2007).

Az akut stroke gyógyszeres kezelése

Az akut stroke kezelését a stroke típusa alapján feloszthatjuk az ischaemiás stroke, az állományvérzés, és a subarachnoidealis vérzés kezelésére. Az ischaemiás stroke kezelésére több mint 1000 farmakológiai módszert alkalmaztak (O'Collins és mtsai, 2006). A hagyományos nyugati farma-

kológiai módszerek mellett több mint 20 tradicionális kínai készítmény hatásossága is felvetődött (Wu és mtsai, 2007). Megfelelő minőségű randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok eredménye alapján, az ischaemiás stroke specifikus kezelésére az intravénásan adott rekombináns szöveti plazminogén aktivátor (rtPA) bizonyult hatásosnak, a jelenlegi nemzetközi ajánlások szerint a készítmény a stroke kialakulását követő első 3 órán belüli alkalmazása engedélyezett.

Az akut stroke-ban korábban elterjedten alkalmazott frakcionálatlan heparin, alacsony molekulásúlyú heparin (LMWH), vagy heparinoidok korai alkalmazása nem ajánlott az ischaemiás stroke specifikus kezelésére. A gyógyszercsoport (elsősorban az LMWH) indikációs területe stroke után a mélyvéna thrombosis és a következményes tüdőembólia prevenciója maradt (Sandercock és mtsai, 2008).

Azon esetekben, ahol a thrombolysis nem jöhet szóba a 48 órán belül alkalmazott napi 100-300 mg aspirin bizonyítottan hatásos. Igazoltan javítja a stroke rövid- és hosszútávú kimenetelét a stroke osztályon történő kezelés, valamint 60 év alatti életkorban malignus arteria cerebri media területi ischaemiában 48 órán belül alkalmazott hemiszelektómia (ESO 2008).

Az akut ischaemiás stroke farmakológiai kezelési eljárásai közé tartoznak még nem specifikus kezelési eljárások (elsősorban a láz csökkentése, a cukorszint megfelelő értéken tartása). Fontos hangsúlyozni, hogy az ischaemiás stroke akut szakaszában csak akkor jön szóba óvatos vérnyomás-csökkentés, ha az érték 220/120 Hgmm fölött van!

A farmakológiai eljárások közül akut stroke-ban tehát hatékony specifikus eljárásnak a szöveti plazmanogén aktivátorral történő thrombolysis tekintendő. Sajnálatos módon ezzel a kezelési eljárással jelenleg Magyarországon az akut stroke betegek kevesebb, mint 1%-át kezelik.

Ennek az alacsony aránynak leginkább a szűk terápiás ablak (jelenleg 3 óra) tekintendő. Az akut stroke hatékony farmakológiai kezelésével kapcsolatban lévő lehetséges megoldások: a terápiás ablak lehetséges kiterjesztése rtPA-val, az alkalmazhatóság kiterjesztése (az életkor, a súlyosság és a képalkotó vizsgálatok eredményei alapján), valamint új thromboliticumok kifejlesztése, melyek tágabb időablakkal alkalmazhatók. A nemrégiben lezárult ECASS vizsgálat szerint az rtPA kezelés biztonságosan és hatékonyan alkalmazható az ischaemiás stroke-ot követő 4^{1/2} órás inter-

vallumban is (Hacke és mtsai, 2008), ezért hamarosan várható a nemzetközi ajánlásokban a terápia időablak kiterjesztése 3-ról 4,5 órára. Jelenleg a 3. nemzetközi stroke vizsgálat (IST-3) elemzi, hogy az intravénás rtPA kezelés kiterjeszhető-e a stroke kialakulását követő első 6 órára (Sandercock és mtsai, 2008). A vizsgált új thrombolyticumok közül a desmoteplase említendő (Hacke és mtsai, 2009).

Másodlagos prevenció

Az akut kezelést követő lépés a másodlagos prevenció, azaz a stroke visszatérési esélyének csökkentése. Ischaemiás stroke-ot követően a thrombocytá aggregáció gátlók képezik a legfontosabb gyógyszercsoportot (Hankey és Eikboom, 2003). A thrombocytá gátlók több hatásponton fejtik ki hatásukat: az aspirin és a triflusal a ciklooxygenáz enzimet gátolva csökkentik a thromboxán A₂ szintézist. A tiénpiridinek (pl. ticlopidin, clopidogrel, prasugrel) a thrombocytá felszíni ADP receptort blokkolják. A glikoprotein IIb/IIIa receptorgátlók (abciximab, tirofiban) a thrombocyták fibrinogen keresztkötését gátolják, míg a foszfo-diészteráz gátlók (pl. dipiridamol, cilostazol) az intracelluláris cAMP szint emelésével gátolják a thrombocytá funkciót.

A 2008-as európai ajánlások az ischaemiás stroke másodlagos prevenciójára elsősorban anti-thromboticus kezelést ajánlanak, thrombocytá aggregáció gátló javasolt azoknál, akiknél nem szükséges anticoagulálás. Ha lehetséges kombináltan aspirint és dipiridamolt vagy clopidogrelt kell adni. Alternatív terápiaként az önmagában adott aspirin vagy triflusal jöhet szóba. A tiénpiridinek közül a ticlopidinnek több mellékhatása van, ezért új beteg beállításakor, ha ebből a gyógyszercsoportból választunk, a clopidogrel javasolt első készítményként.

Ischaemiás stroke másodlagos prevenciójára bizonyos esetekben a thrombocytá aggregáció gátlóknál hatásosabbak a véralvadásgátlók. Ha az ischaemiás stroke cardioemboliás eredetű (pl. pitvarfibrillációval társuló ischaemiás stroke), az elsődleges választandó készítmény nem thrombocytá aggregáció gátló, hanem az anticoagulans kezelés. Az INR célértéke az ilyen esetekben 2,0-3,0. Nem ajánlott azonban ez a kezelés azoknál, akik gyakran elesnek, rossz az együttműködésük, epilepsziás rohamaik vannak, illetve, ha anamnézisükben gastrointestinális vérzés szerepel.

A másodlagos prevencióra alkalmazott thrombocytá aggregáció gátlók kb. 20%-kal csökkentik a visszatérő stroke kockázatát. Ez ugyan komoly eredmény, de más megfogalmazásban azt is jelenti, hogy a thrombocytá aggregáció gátlók nem védik ki a recurrens stroke-ok 80%-át. Új készítményeket (pl. triflusal, cilostazol, prasugrel) kipróbálása mellett kombinált thrombocytá aggregáció gátló kezelés alkalmazása vetődött fel. A thrombocytá aggregatiógátlók kombinálása a MATCH és a CHARISMA vizsgálatok szerint azonban nem javította a másodlagos prevenció hatékonyságát (Diener és mtsai, 2004; Bhatt és mtsai, 2006).

Az anticoagulans kezeléssel kapcsolatosan fontos gyakorlati probléma, hogy Magyarországon több K-vitamin antagonistá van forgalomban többféle kiszerelésben (a dicumarol Syncumar néven 1 és 2 mg-os tablettaként, a warfarin Warfarin néven 3 és 5 mg-os formában, Marfarin néven pedig 1, 3 és 5 mg-os kiszerelésben). A többféle kiszerelés miatt a mindennapi életben nagy a veszélye a dózistévesztésnek és az ennek következtében kialakuló vérzéses szövődménynek vagy éppen ellenkezőleg, a nem kielégítő anticoagulans hatásnak. A jövő megoldási lehetőségei közé tartozik az INR ellenőrzést nem igénylő biztonságosabb, új anticoagulansok fejlesztése. Jelenleg nemzetközi multicentrikus vizsgálatokban elemzik ilyen készítmények hatékonyságát és biztonságosságát.

Az ischaemiás stroke másodlagos prevenciójában – hasonlóan az elsődleges megelőzéshez – fontos szerepük van a vérnyomáscsökkentőknek, az antidiabeticumoknak és a lipidcsökkentő gyógyszereknek is (MOTESZ 2007).

Agyi állományvérzés

Az akut stroke második leggyakoribb típusa az állományvérzés. Az állományvérzések kimenetele az ischaemiás stroke kimenetelénél súlyosabb, a betegek 40-50%-át elveszítjük az akut szakaszban (Bereczki és mtsai, 2009).

Az agyi állományvérzéses betegek kezelésében nagy terápiás különbségek vannak az intézmények között, ennek hátterében az áll, hogy nincsen igazán hatékony gyógyszer, illetve sebészi kezelési eljárás az ilyen betegek ellátására az esetek döntő többségében (Broderick és mtsai, 2007). A sebészeti és konzervatív kezelési eljárások összehasonlítására irányuló STICH vizsgálat nem talált különbséget az akut szakban elvégzett műtét illetve a konzervatív kezelés eredményessége között (Mendelow és mtsai, 2005). A farmakoterápiás

próbálkozások közül a II. fázisú vizsgálatban hatékonynak bizonyult rekombináns VII. alvadási faktor (Mayer és mtsai, 2005) a klinikai végpontokat tekintve hatástalannak bizonyult a nagyobb III. fázisú klinikai kipróbálás során, bár a vérzés növekedésének mértékét csökkentette a kezelés (Mayer és mtsai, 2008).

Subarachnoidealis vérzés

A stroke-ok 3. típusa a subarachnoidealis vérzés, melynek háttérben gyakran aneurysma vagy arteriovenás malformatio megrepedése áll. A subarachnoidealis vérzés elsősorban idegsebészeti megbetegedés, a beavatkozás célja a vérzés ismétlődésének elkerülése. A kórkép kezelésére alkalmazott vérnyomást befolyásoló, illetve antifibrinolitikus kezelések ellentmondásosak, rutin eljárásként nem ajánlhatók. A subarachnoidealis vérzés gyakori szövődménye az akut állapot után néhány nappal jelentkező vasospasmus. Ennek kivédésére igazoltan hatásos készítmény egy Cacsatorna blokkoló, a nimodipin (Dorhout Mees és mtsai, 2007). Egy kis randomizált vizsgálat nem talált jelentős különbséget a per os és az intravénás alkalmazás eredményei között (Kronvall és mtsai, 2009). Több vizsgálat történt a vasospasmus kivédésére statinokkal is. Ezek egy része nem találta a kezelést eredményesnek (Kramer és mtsai, 2008); egy metaanalízis szerint azonban a statinoknak kimutatható hatása van a vasospasmus prevenciójában (Sillberg és mtsai, 2008).

Összefoglalva tehát az akut stroke ellátására viszonylag kevés igazoltan hatásos farmakoterápiás eljárásunk van. *Ischaemiás stroke* esetében a stroke osztályokon történő kezelés, a szigorú kritériumok mellett alkalmazott rtPA-val történő thrombolysis, az aspirin és a hemicraniectomia tartozik az igazoltan hatásos eljárások közé. Fon-

tos a nem specifikus kezelési eljárások alkalmazása (láz, hyperglycaemia kezelése) valamint a secunder prevenció elkezdése, amilyen hamar csak lehetséges. Az *állományvérzések* kezelésére nincs specifikus eljárás, a műteti indikáció kérdése sem tisztázott a supratentorialis vérzések esetében. A rekombináns VII. alvadási faktoralatt voltak biztató vizsgálatok, de további randomizált vizsgálatok szükségesek hatásosságának pontos megítélésére. *Subarachnoidealis vérzés* esetén idegsebészeti döntés szükséges annak meghatározására, hogy van-e értelme invazív beavatkozásnak; ha igen, akkor akut (48 órán belüli), vagy késleltetett (2 héten túli) beavatkozás jön szóba, illetve műtét vagy endovascularis beavatkozás szükséges-e. Gyógyszeres kezelésként a vasospasmus megelőzésére nimodipin adása javasolható, újabban vetődött föl a statinok alkalmazásának szerepe. Mivel az akut stroke kezelése nem megoldott, lényeges szerepe van a primér és a secunder prevenciónak. Az elsődleges prevenció az életmódbeli kockázati tényezők csökkentésére, és a stroke rizikó betegségek kezelésére irányul, életmód változtatással, illetve farmakológiai beavatkozásokkal. A másodlagos prevenció farmakoterápiás lehetőségei közé az elsődleges prevenció elemei mellett elsősorban a thrombocytá aggregáció gátló vagy anticoaguláns gyógyszeres kezelés bevezetése tartozik, a választandó antithromboticus kezelést a kórkép etiológiája, és a beteg egyéb jellegzetességei határozzák meg.

Levelezési cím:

Dr. Bereczki Dániel

Semmelweis Egyetem

Neurológiai Klinika

Budapest, Balassa u. 6.

Tel: 061-210-0337, fax: 061-210-1368

e-mail: bereczki@neur.sote.hu

IRODALOM

Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ és mtsai. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007;38:1655-1711.

BASC. The Blood Pressure in Acute Stroke Collaboration. Vasoactive drugs for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, Issue 4. Art. No.: CD002839. DOI: 10.1002/14651858.CD002839.

Bath PMW, Bath-Hextall FJ. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 3. Art. No.: CD000162. DOI: 10.1002/14651858.CD000162.pub2.

Bath PMW. Theophylline, aminophylline, caffeine and analogues for

acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 3. Art. No.: CD000211. DOI: 10.1002/14651858.CD000211.pub2.

Bereczki D, Mihálka L, Fekete I, Valikovics A, Csépany T, Fülesdi B, Bajkó Z, Szekeres Fekete K, Csiba L. The Debrecen Stroke Database: demographic characteristics, risk factors, stroke severity and outcome in 8088 consecutive hospitalized patients with acute cerebrovascular disease. *Int J Stroke, közlés alatt*

- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
- Broderick J, Connolly S, Feldmann E, és mtsai. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007;38:2001-2023.
- Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31: 1240-1249.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
- Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18;(3): CD000277. Review.
- ESO. European Stroke Organisation Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
- Gulácsi L, Májer I, Kárpáti K, Brodsky V, Boncz I, Nagy A, Bereczki D. A hospitalizált stroke-betegek halál- zása Magyarországon, 2003-2005. *Ideggyogy Sz* 2007;60:321-328.
- Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebich JB, Gruber F, Kaste M, Lipka LJ, Pedraza S, Ringleb PA, Rowley HA, Schneider D, Schwamm LH, Leal JS, Söhngen M, Teal PA, Wilhelm-Ogunbiyi K, Wintermark M, Warach S. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2009;8:141-150.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
- Handschu R, Garling A, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Erbguth F, Neundörfer B. Acute stroke management in the local general hospital. *Stroke* 2001;32:866-870.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Antiplatelet drugs. *Med J Aust* 2003;178:568-574.
- Karádi I. Lipid irányelvek áttekintése. *Metabolizmus* 2008;6(suppl A):49-54
- Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, és mtsai. Statin use was not associated with less vasospasm or improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2008;62:422-427.
- Kronvall E, Undrén P, Romner B, Säveland H, Cronqvist M, Nilsson OG. Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration. *J Neurosurg* 2009;110:58-63.
- Magyar Diabetes Társaság: A diabetes mellitus kórimézése, a cukorbeteg kezelés és gondozása a felnőttkorban. *Diabetológia* 2004. 17-33.
- Magyar Hypertonia Társaság Az artériás hipertonia kezelésének irányelvei, 2007 Hypertonia és Nephrologia 2008; 12(S1)1-84.
- Magyar Stroke Társaság. Konszenzus a cerebrovasculáris betegségek ellátásában. A Magyar Stroke Társaság Konszenzus Konferenciájának anyaga. Budapest, 1995. december 1-2. URL: http://www.c3.hu/~mavideg/stroke_k.htm. Hozzáférés: 2009. január 27.
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008;358:2127-2137.
- Mayer SA, Brun NC, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; Europe/AustralAsia NovoSeven ICH Trial Investigators. Safety and feasibility of recombinant factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005;36:74-79.
- Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH; STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005;365:387-397.
- MOTESZ. A III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlása 2007. URL: <http://www.terapias.konszenzus.hu> . Hozzáférés: 2009. január 28.
- NINDS. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990;21:637-676.
- O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, Horky LL, van der Worp BH, Howells DW. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol* 2006;59:467-477.
- Ricci S, Celani MG, Cantisani AT, Righetti E. Piracetam for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2. Art. No.: CD000419. DOI: 10.1002/14651858.CD000419.pub2.
- Sandercock P, Lindley R, Wardlaw J, Dennis M, Lewis S, Venables G, Kobayashi A, Czlonkowska A, Berge E, Slot KB, Murray V, Peeters A, Hankey G, Matz K, Brainin M, Ricci S, Celani MG, Righetti E, Cantisani T, Gubitz G, Phillips S, Arauz A, Prasad K, Correia M, Lyner P; the IST-3 collaborative group. The third international stroke trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Trials* 2008;9:37.
- Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic

- stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD000024. Review.
- Sillberg VA, Wells GA, Perry JJ. Do statins improve outcomes and reduce the incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. Stroke 2008;39:2622-2626.
- Thiery E, Otte G, Vander Eecken H. Comparative study of the clinical effect of vincamine versus papaverine given parenterally in the acute phase of stroke. Arzneimittelforschung 1979;29:671-674.
- Vámosi B, Molnár L, Demeter J, Túry F. Comparative study of the effect of ethyl apovincamate and xantinol nicotinate in cerebrovascular diseases. Immediate drug effects on the concentrations of carbohydrate metabolites and electrolytes in blood and CSF. Arzneimittelforschung 1976;26(10a):1980-4.
- WHO-HFA Health for All database (HFA-DB), Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2007. (<http://www.euro.who.int/hfad>).
- Wu B, Liu M, Liu H, Li W, Tan S, Zhang S, Fang Y. Meta-analysis of traditional Chinese patent medicine for ischemic stroke. Stroke 2007;38:1973-1979.

Felhívás

Tisztelt Olvasóink!

Kérjük, hogy postai címváltozásait folyamatosan tudassák szerkesztőségünkkel. Kérjük továbbá, hogy pszichiáter vagy pszichiáter rezidens illetve neurológus kollégák – akik érdeklődnek a neuropszichofarmakológia iránt és rendszeresen szeretnék olvasni a Neuropsychopharmacologia Hungarica folyóiratunkat – címét küldjék vagy küldessék el Szerkesztőségünkbe, hogy küldési címlistánk állandóan aktuális legyen.

Segítségüket tisztelettel köszönjük.

Szerkesztőségünk címe:

1052 Budapest, Vitkovics u. 3-5.
1364 Budapest, Pf. 357 e-mail: mppt@mppt.hu