

Nghiên cứu hiệu quả điều trị và dự phòng của aspirin kết hợp cilostazol trên bệnh nhân nhồi máu não cấp

The study of treatment and prevention of aspirin combination with cilostazol in patients with acute ischemic stroke

Nguyễn Thị Thanh Mai*, Nguyễn Văn Thông**
Nguyễn Hồng Quân**, Hoàng Thị Thủy**,
Nguyễn Huy Ngọc*

*Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ,
**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị và dự phòng của phác đồ aspirin kết hợp cilostazol trên bệnh nhân nhồi máu não cấp không do tắc mạch từ tim. **Đối tượng và phương pháp:** 102 bệnh nhân nhồi máu não cấp tính mức độ nhẹ và trung bình, nhập viện điều trị nội trú tại Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Phú Thọ từ tháng 9/2015 đến tháng 10/2018. **Kết quả và kết luận:** Nam (60,8%) nhiều hơn nữ, tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là $67 \pm 8,4$ năm. Sau 06 tháng nhóm nghiên cứu có tới trên 90% cải thiện điểm NIHSS; cải thiện mRS (mRS giảm ≥ 1) sau 6 tháng: Nhóm nghiên cứu có tỷ lệ cải thiện 90,5%, cao hơn nhóm chứng (62,7%), về sự thay đổi mức độ hẹp tắc các mạch trong sọ nhóm nghiên cứu có tỷ lệ hẹp thoái triển 82,6% cao hơn nhóm chứng (22,6%), tỷ lệ hẹp thoái triển mạch ngoài sọ cũng cao hơn ở nhóm nghiên cứu (39,2%) so với nhóm chứng (2,6%). Tỷ lệ tái phát đột quỵ trong 6 tháng là 18,3% với nhóm chứng, 4,8% với nhóm nghiên cứu.

Từ khóa: Kháng tiểu cầu kép, cilostazol, nhồi máu não.

Summary

Objective: To evaluate effectiveness of treatment and prevention of aspirin combination with cilostazol in patients with noncardioembolic acute ischemic stroke. **Subject and method:** 102 patients with acute mild to moderate ischemic stroke (first 72 hours) hospitalized for inpatient treatment at Phu Tho General Hospital from September 2015 to October 2018. **Result and conclusion:** The proportion of male patients was 60.8%, higher than female ones, the median age of subjects in this study was 67 ± 8.4 years. After 6 months, there were more than 90% improvement in the NIHSS score, there were improvement in the mRS (mRS decreased by ≥ 1 point) after 6 months, study group had rates of improvement 90.5% higher than control group (62.7%), regarding the change in degree of stenosis and occlusion intracranial arteries, study group had rate of regressive stenosis 82.6% higher than control group (22.6%), the rate of extracranial carotid degressive stenosis in study group (39.2%) more than control group (2.6%); the rate of recurrence stroke in 6 months was 18.3% in control group and 4.8% in study group.

Keywords: Dual antiplatelet, cilostazol, ischemic stroke.

Ngày nhận bài: 22/11/2021, ngày chấp nhận đăng: 26/11/2021

Người phản hồi: Nguyễn Thị Thanh Mai, Email: nguyenthanhmaianh@gmail.com - Bệnh viện ĐK tỉnh Phú Thọ

1. Đặt vấn đề

Đột quỵ não là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và khuyết tật. Năm 1999, đột quỵ đã lấy mất 42 triệu năm sống khỏe mạnh của nhân loại. Ở Mỹ, tổng chi phí điều trị đột quỵ là trên 50 tỷ đô la/năm [1]. Theo dự đoán, trong 2 thập kỷ tới số người tử vong do đột quỵ sẽ tăng từ 5 đến 7 triệu kéo theo sự gia tăng tỷ lệ người bị khuyết tật nhất là ở các nước có thu nhập thấp và trung bình, đặc biệt ở vùng châu Á - Thái Bình Dương. Vì vậy, dự phòng và điều trị đặc hiệu đột quỵ đã và đang là trọng tâm của y học hiện đại.

Các thuốc chống kết tập tiểu cầu như aspirin, dipyridamole, clopidogrel... đã chứng minh có hiệu quả làm giảm nguy cơ tái phát đột quỵ, nhưng vẫn tồn tại tỷ lệ tái phát nhất định, 3,46% đối với aspirin, và 3,79% với clopidogrel [4].

Kết hợp cilostazol với aspirin ngay từ giai đoạn cấp của đột quỵ thiếu máu não bước đầu cũng đã cho thấy an toàn và có hiệu quả điều trị - dự phòng cao hơn aspirin [6]. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy cilostazol làm giảm tăng sinh lớp áo giữa động mạch cảnh trong, tăng HDL cholesterol, giảm tiến triển của huyết khối vữa xơ của các động mạch trong so với nhóm dùng aspirin đơn thuần [5]. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng của phác đồ aspirin kết hợp cilostazol trên bệnh nhân nhồi máu não cấp không do tắc mạch từ tim.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 102 bệnh nhân nhồi máu não cấp tính, mức độ nhẹ và trung bình không do tắc mạch từ tim nhập viện điều trị nội trú tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ từ tháng 9/2015 đến tháng 10/2018. Được phân thành 2 nhóm điều trị:

Nhóm nghiên cứu: 42 bệnh nhân điều trị aspirin và cilostazol.

Nhóm chứng: 60 bệnh nhân dùng aspirin đơn thuần. Cả hai nhóm đều được điều trị chung theo một phác đồ nền như đảm bảo đường thở, kiểm soát huyết áp, chống phù não, bảo vệ tế bào não,

statin, giữ cân bằng nước điện giải, tập phục hồi chức năng sớm...

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Được chẩn đoán xác định nhồi máu não dựa vào:

Lâm sàng theo định nghĩa đột quỵ não của Tổ chức Y tế Thế giới [7].

Chụp cộng hưởng từ (MRI) sọ não có hình ảnh nhồi máu não.

Đến viện trước 72 giờ tính từ khi khởi phát.

Mức độ nhẹ và trung bình (điểm NIHSS khi nhập viện ≤ 15 điểm).

Tuổi từ 40 - 80 tuổi, tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Do tắc mạch từ tim, có suy tim tiến triển.

Có tiền sử đột quỵ não có di chứng theo Rankin cải biên lớn hơn 2.

Có tiền sử chảy máu não, chảy máu tiêu hóa, có chỉ định dùng thuốc tiêu sợi huyết (tPA).

Có chống chỉ định với thuốc chống ngưng tập tiểu cầu.

Bệnh nhân có bệnh lý nội khoa nặng như suy gan, suy thận, ung thư...

2.2. Phương pháp

Sử dụng mô hình nghiên cứu can thiệp, mô tả, có đối chứng.

Tiến hành thu nhận bệnh nhân

Bệnh nhân được chia thành hai nhóm:

Nhóm nghiên cứu: 42 bệnh nhân được điều trị ngày 1 bằng aspirin 300mg + cilostazol 200mg; các ngày sau aspirin 100mg + cilostazol 200mg. Thời gian sử dụng thuốc kéo dài liên tục trong vòng 3 tháng, sau đó duy trì cilostazol 200mg/ngày trong suốt quá trình điều trị và theo dõi (6 tháng).

Nhóm đối chứng: Bệnh nhân điều trị: Ngày 1 aspirin 300mg, sau đó aspirin 100mg $\times$ 1 viên/ngày. Thời gian sử dụng thuốc kéo dài liên tục trong suốt quá trình điều trị và theo dõi (6 tháng).

Đồng thời bệnh nhân cả hai nhóm được duy trì các thuốc hạ huyết áp (nếu có tăng huyết áp) và statin.

Bệnh nhân được đánh giá mức độ hẹp tắc động mạch não lúc vào viện và sau 6 tháng bằng cộng hưởng từ đối với các động mạch trong sọ và siêu âm Doppler đối với động mạch ngoài sọ.

Phương pháp tính toán và xác định mức độ hẹp động mạch.

Phương pháp tính toán và xác định mức độ hẹp động mạch.

Động mạch trong sọ: Tính toán đoạn hẹp (theo WASID).

$$\% \text{ đoạn hẹp} = (1 - D_s/D_n) \times 100\%$$

Trong đó: Dn là đoạn mạch bình thường ở đầu động mạch. Ds là đoạn mạch hẹp nhất.

Động mạch ngoài sọ: Tính toán đoạn hẹp (theo NASCET).

$$\% \text{ đoạn hẹp} = (D_n - D_s)/D_n \times 100\%$$

Trong đó: Dn là đoạn mạch bình thường phía ngoại vi đoạn hẹp. Ds là đoạn mạch bị hẹp.

Đánh giá đặc điểm hẹp động mạch trong sọ

Mức độ hẹp (theo NASCET):

Hẹp nhẹ: < 50%.

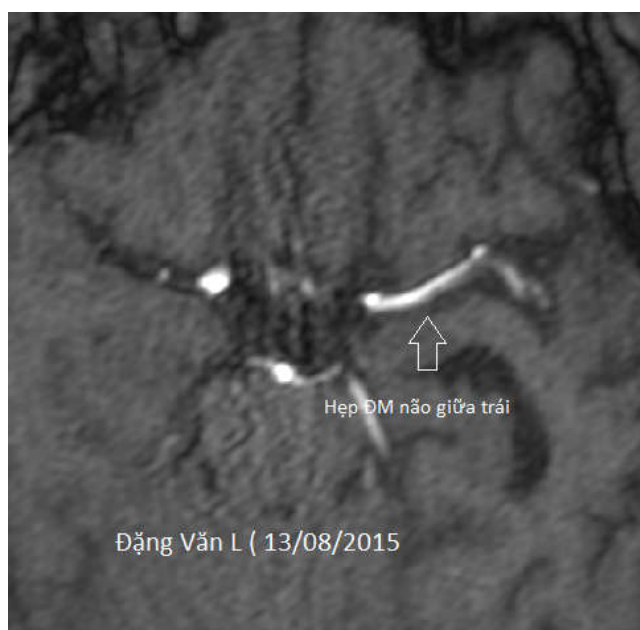
Hẹp vừa: 50 - 69%.

Hẹp nặng: 70 - 99%.

Tắc hoàn toàn 100% khi không có tín hiệu dòng chảy.

Đánh giá đặc điểm hẹp động mạch

Mức độ hẹp (theo NASCET): Hẹp nhẹ: < 50%; hẹp vừa: 50 - 69%, hẹp nặng: 70 - 99%, tắc hoàn toàn 100% khi không có tín hiệu dòng chảy.



Hình 1. Hình ảnh hẹp động mạch não giữa

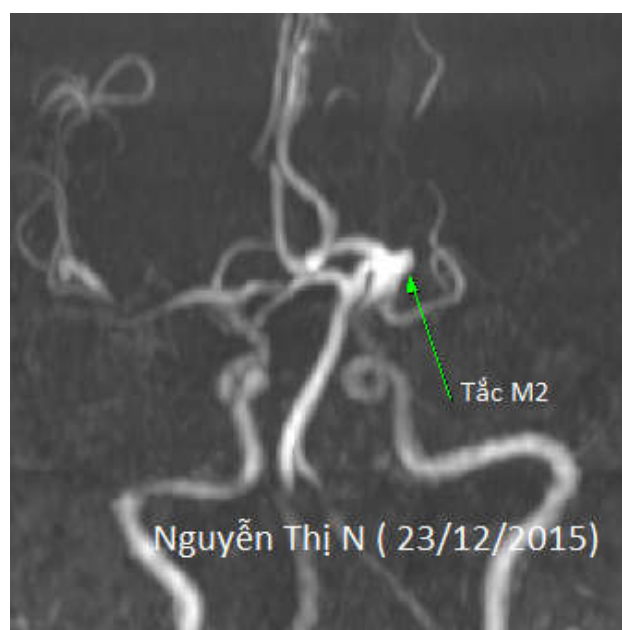
Tính chất hẹp động mạch: Hẹp 1 vị trí, hẹp nhiều vị trí: Có từ 2 vị trí hẹp trở lên.

Đánh giá tiến triển của hẹp động mạch:

Hẹp thoái triển: Cải thiện trên 1 độ hẹp.

Hẹp tiến triển: Xấu hơn trên một độ hẹp trên MRA và/hoặc siêu âm Doppler ngày 180 so với MRA/hoặc siêu âm Doppler ngày đầu.

Hẹp ổn định: Không thay đổi độ hẹp.



Hình 2. Hình ảnh tắc động mạch não giữa

Đánh giá tái phát đột quy:

Bệnh nhân có các thiếu sót thần kinh tăng lên tại viện, hoặc trong thời gian theo dõi (06) tháng, chụp cắt lớp vi tính hoặc MRI có tổn thương nhồi máu não mới.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Y đức Bệnh viện đa khoa Tỉnh Phú Thọ chấp thuận. Tất cả bệnh nhân hoặc

người nhà bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu đều được giải thích và chấp thuận tham gia nghiên cứu. Các thông tin thu thập liên quan đến bệnh nhân chỉ

phục vụ cho mục đích nghiên cứu và đều được giữ bí mật.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm tuổi và giới tính

Bảng 1. Đặc điểm tuổi và giới bệnh nhân nghiên cứu

Nội dung		Nhóm	Chung	Nhóm NC	Nhóm chứng	p
			Số lượng (%)	Số lượng (%)	Số lượng (%)	
Tuổi	($\bar{X} \pm SD$)		67 $\pm$ 8,4	67,5 $\pm$ 8,5	66,5 $\pm$ 8,4	>0,05
	Thấp nhất/Cao nhất		41/80	48/78	41/80	
Giới	Nam		62 (60,8%)	24 (57,1%)	38 (63,3%)	>0,05
	Nữ		40 (39,2)	18 (42,9%)	22 (36,7%)	

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu: 67 $\pm$ 8,4 năm, nam (60,8%) nhiều hơn nữ.

3.3. Đánh giá hiệu quả lâm sàng

Bảng 3. Cải thiện NIHSS và Rankin dài hạn

Cải thiện NIHSS và mRS	Chung	Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng	p
	n = 101 (100%)	n = 42 (41,2%)	n = 59 (58,8%)	
NIHSS giảm $\leq$ 2	13 (12,9%)	3 (7,1%)	10 (16,9%)	>0,05
NIHSS giảm $>$ 2	88 (87,1%)	39 (92,9%)	49 (83,1%)	
Có cải thiện (mRS giảm $\geq$ 1)	75 (74,3%)	38 (90,5%)	37 (62,7%)	<0,05
Không cải thiện (mRS giảm $<$ 1)	26 (25,7%)	4 (9,5%)	22 (27,3%)	

Nhận xét: Có sự cải thiện về mRS ở nhóm nghiên cứu với khác biệt có ý nghĩa, tuy nhiên đánh giá trên cải thiện điểm NIHSS nhóm nghiên cứu có tỷ lệ hồi phục cao hơn nhưng không đạt mức khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.2. Đánh giá thay đổi của mức độ hẹp động mạch não trước và sau điều trị

Bảng 4. Đánh giá sự thay đổi mức độ, vị trí hẹp, tắc mạch sọ trên phim MRI và siêu âm Doppler mạch cảnh

Thay đổi mức độ hẹp	Nhóm	Chung	Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Thay đổi độ hẹp tắc động mạch nội sọ trên MRI (n = 54)					
Thoái triển		26 (48,1%)	19 (82,6%)	7 (22,6%)	<0,05
Không cải thiện		21 (38,9%)	4 (17,4%)	17 (54,8%)	
Tiến triển		7 (13%)	0	7 (22,6%)	

Bảng 4. Đánh giá sự thay đổi mức độ, vị trí hẹp, tắc mạch sọ trên phim MRI và siêu âm Doppler mạch cảnh (Tiếp theo)

Thay đổi mức độ hẹp	Nhóm	Chung	Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Thay đổi số lượng vị trí hẹp tắc động mạch nội sọ trên MRI (n = 54)					
Thoái triển		1 (1,9%)	0 (0%)	1 (3,2%)	>0,05
Không cải thiện		53 (98,1%)	23 (100%)	30 (96,8%)	
Tiến triển		0	0	0	
Thay đổi mức độ hẹp tắc động mạch ngoài sọ trên siêu âm (n = 66)					
Thoái triển		12 (18,2%)	11 (39,3%)	1 (2,6%)	<0,05
Không cải thiện		35 (53%)	17 (60,7%)	18 (47,4%)	
Tiến triển		19 (28,8%)	0	19 (50%)	
Thay đổi số lượng vị trí hẹp tắc trên siêu âm (n = 66)					
Thoái triển		0	0	0	>0,05
Không cải thiện		64 (97%)	28 (100,0%)	36 (94,4%)	
Tiến triển		2 (3%)	0	2 (5,6%)	

Trong nhóm nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân giảm mức độ hẹp cao hơn nhóm chứng cả trên động mạch ngoại sọ và nội sọ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ mạch ngoại sọ hẹp tiến triển chiếm 50% ở nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với $p < 0,05$.

Bảng 5. Tỷ lệ tái phát đột quy, biến cố chảy máu và tác dụng không mong muốn ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Biến cố bất lợi	Chung	Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng	p
	n%	n%	n%	
Tái phát đột quy				
Nhồi máu não	13 (12,7%)	2 (4,8%)	11 (18,3%)	p<0,05
Biến cố chảy máu				
Chảy máu nội sọ	0	0	0	p>0,05
Chảy máu ngoại sọ	5 (4,9%)	1 (2,4)	4 (6,7)	
Tác dụng không mong muốn				
Đau đầu	7 (6,9%)	5 (11,9%)	2 (3,3%)	p<0,05
Tiêu chảy	6 (5,9%)	5 (11,9%)	1 (1,7%)	
Tim đập nhanh	6 (5,9%)	4 (9,5%)	2 (3,3%)	

Trong nhóm nghiên cứu, có 12,7% bệnh nhân tái phát đột quy; trong đó nhóm nghiên cứu tỷ lệ là 4,8% thấp hơn nhóm chứng 18,3% có ý nghĩa thống

kê $p < 0,05$. Về biến chứng chảy máu tỷ lệ chảy máu 4,9%, nhóm nghiên cứu 2,4% thấp hơn nhóm chứng 6,7% với $p > 0,05$. Tác dụng không mong muốn gồm

đau đầu và tiêu chảy nhóm nghiên cứu 11,9%, ở nhóm chứng lần lượt 3,3% và 1,7%, tim đập nhanh ở nhóm nghiên cứu 9,5%, nhóm chứng 3,3% với $p < 0,05$.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Về tuổi của đối tượng nghiên cứu: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $67 \pm 8,4$ năm (41 - 80 tuổi). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu trước trên cùng địa bàn, tuổi trung bình là $67,2 \pm 11,8$ năm [2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam giới gấp 1,55 số nữ giới. Tỷ lệ này tương đồng như trong các nghiên cứu trong nước và ngoài nước, như trong nghiên cứu của Aoki năm 2019, tỷ lệ nam giới chiếm 66%. Tỷ lệ này càng tăng lên ở nhóm bệnh nhân có các yếu tố liên quan đến vữa xơ mạch máu. Liên quan bởi yếu tố di truyền, lối sống (hút thuốc lá, lạm dụng rượu...), tỷ lệ các bệnh lý mạn tính đã ảnh hưởng tới tỷ lệ đột quỵ ở nam luôn có xu hướng cao gấp 1,5 - 2 lần ở nữ giới [8], [10], [2].

4.2. Đánh giá hiệu quả điều trị và dự phòng tái phát của phác đồ aspirin kết hợp với cilostazol trên bệnh nhân nhồi máu não cấp

Đánh giá hiệu quả lâm sàng qua thang điểm NIHSS và Rankin

Cả 2 nhóm chúng tôi thấy điểm NIHSS có cải thiện khi so sánh thời điểm vào viện và tại thời điểm 6 tháng, tuy nhiên sự cải thiện đó không có ý nghĩa khác biệt giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Kết quả này không tương đồng với kết quả của Nakamura 2012, cùng với cách so sánh tương tự giữa 2 nhóm điều trị và áp dụng ngay trong giai đoạn cấp của đột quỵ não tuy nhiên kết quả nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chức năng thần kinh ở cả giai đoạn ngắn hạn và dài hạn [9]. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Aoki [9] năm 2019.

Phân tích về cải thiện mức độ khuyết tật ở cả 2 nhóm chúng tôi thấy rằng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm khi đánh giá tại thời điểm 6 tháng. Nhóm nghiên cứu có sự cải thiện về mức độ

khuyết tật cao hơn nhóm chứng. Kết quả này tương đồng với kết quả của Nakamura [9], trong nghiên cứu này tại thời điểm 6 tháng có tới 96% bệnh nhân có mRS từ 0 - 1 ở nhóm nghiên cứu và chỉ có 65% bệnh nhân ở nhóm chứng.

Đánh giá khả năng dự phòng tái phát đột quỵ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận 2 trường hợp tái phát đột quỵ chiếm 4,8%, thấp hơn có ý nghĩa nhóm chứng 18,3%, theo Lê Đình Toàn là 18,18% trong 6 tháng đầu [3].

Đánh giá thay đổi mức độ hẹp và vị trí hẹp động mạch não trước và sau điều trị

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, sau 6 tháng nhóm nghiên cứu có tỷ lệ hẹp mạch nội sọ thoái triển là 82,6%, cao hơn nhóm chứng (22,6%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở động mạch ngoại sọ đánh giá trên siêu âm Doppler mạch cảnh, nhóm nghiên cứu cũng có tỷ lệ hẹp thoái triển là 13,9% cao hơn nhóm chứng (2,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong nhóm chứng, có tới 33,5% hẹp tiến triển trong đó tỷ lệ này ở nhóm nghiên cứu là 0%.

Kết quả này cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của Tomoni và cộng sự [10]. Trong nhóm cilostazol có 6,7% tiến triển hẹp động mạch trong sọ, 24,4% giảm hẹp, nhóm aspirin đơn thuần có 28,8% tiến triển hẹp và 15,4% giảm hẹp động mạch trong sọ, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Như vậy, khả năng ổn định và thoái triển hẹp mạch nội sọ và ngoại sọ trên nhóm nghiên cứu được chứng minh là cao hơn so với nhóm chứng.

5. Kết luận

Nghiên cứu 102 bệnh nhân nhồi máu não cấp không do tắc mạch từ tim được điều trị phối hợp aspirin và cilostazol cho thấy:

Tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là $67 \pm 8,4$ năm, nam nhiều hơn nữ.

Có sự khác biệt về cải thiện mức độ tàn tật ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng tại thời điểm 6 tháng tuy nhiên đánh giá trên thang điểm NIHSS chưa thấy có sự khác biệt.

Nhóm nghiên cứu có tỷ lệ tái phát thấp hơn so với nhóm chứng tại thời điểm 6 tháng, $p < 0,05$.

Sử dụng phối hợp cilostazol và aspirin làm giảm mức độ hẹp mạch và ngăn ngừa tiến triển mức độ hẹp khi so sánh với sử dụng aspirin đơn thuần ở cả trong và ngoài sọ, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Văn Thông, Hoàng Văn Thuận (2013) *Bệnh học thần kinh*. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Huy Ngọc (2012) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân nhồi máu não tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ*. Luận án Tiến sĩ.
3. Lê Đình Toàn (2016) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh hẹp, tắc động mạch ở bệnh nhân nhồi máu động mạch não giữa trên phim chụp cộng hưởng từ mạch 3 Tesla*. Luận án Tiến sĩ, Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược lâm sàng 108.
4. Chi NF, Wen CP, Liu CH et al, Taiwan Stroke Registry Investigators (2018) *Comparison between aspirin and clopidogrel in secondary stroke prevention based on real-world data*. J Am Heart Assoc 7(19):e009856.
5. Katakami N, Kim YS, Kawamori R et al (2010) *The phosphodiesterase inhibitor cilostazol induces regression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus: Principal results of the Diabetic Atherosclerosis Prevention by Cilostazol (DAPC) study: A randomized trial*. Circulation 121(23): 2584-2591.
6. Lee YS, Kang DW, Lee SH et al (2011) *Cilostazol in acute ischemic stroke treatment (CAIST trial): A randomized double-blind non-inferiority trial*. Cerebrovasc Dis 32: 65-71.
8. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (2013) *An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke 44: 2064-2089.
9. Aoki J, Iguchi Y, Urabe T et al, ADS Investigators (2019) *Acute aspirin plus cilostazol dual therapy for noncardioembolic stroke patients within 48 hours of symptom onset*. J Am Heart Assoc 8(15):e012652.
10. Nakamura T, Tsuruta S, Uchiyama S (2012) *Cilostazol combined with aspirin prevents early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke: A pilot study*. Journal of the Neurological Sciences 313: 22-26.
11. Uchiyama S, Sakai N, Toi S et al, CATHARSIS Study Group (2015) *Final results of cilostazol-aspirin therapy against recurrent stroke with intracranial artery stenosis (CATHARSIS)*. Cerebrovasc Dis Extra 5: 1-13.