

## Atriyum fibrilasyonu ve inme: Sekonder profilaksi

### Atrial fibrillation and stroke: secondary prophylaxis

Dr. Birsen İnce

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Beyin Damar Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

**Özet-** Atriyum fibrilasyonu (AF), kardiyembolik inmelerin en yaygın nedenlerinden biridir. Antikoagülan ilaçlar, orta ve yüksek riskli hastalarda AF ile ilişkili inme riskini azaltabilir. Bu yazının amacı, daha önce inme veya geçici iskemik atak geçirmiş hastalarda antikoagülan ilaç kullanımı ile ilgili güncel konuları gözden geçirmektir.

**İ**nmeli hastalarda tanı, tedavi ve değiştirilebilen risk faktörlerinden korunmaya yönelik önlemler günümüzde oldukça iyi belirlenmiştir. İskemik inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçiren olgularda, inme tekrarını önlemek için, giderek artan oranda etyolojiye yönelik olarak profilaksi uygulanmaktadır.<sup>[1-4]</sup>

İskemik inmelerin yaklaşık %20'sini kardiyemboli kaynaklı inmeler oluşturur. Bu olguların yaklaşık yarısında non-valvüler atriyum fibrilasyonu (AF) vardır.<sup>[5]</sup> AF inme geçirmemiş hastada ilk inme için, daha önce GİA veya inme geçiren hastalarda ise tekrarlayıcı inme için önemli bir risk faktörüdür. Önceden inme veya GİA geçirenlerde tekrarlama riskinin de çok daha yüksek olduğu bilinmektedir. AF'li hastada yaş ve eşlik eden vasküler hastalıklar ile bu risk 20 kat artabilir. Yaş ile birlikte, konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, diyabet ve daha önce sistemik tromboemboli geçirmiş olma çok önemlidir. Ayrıca sol ventrikül disfonksiyonu, sol atrium genişliği ve mitral anulus kalsifikasyonu AF'li hastada emboli riskinin arttığını gösteren bulgulardır.<sup>[6,7]</sup>

Atriyum fibrilasyonunun görülme sıklığı hem yaşla birlikte giderek artar, hem de AF'li hastada yaş ilerledikçe inme riski giderek artar. Rölatif risk (RR) yaş gruplarına göre; 50-59 yaş için 4.0; 60-69 yaş için 2.6; 70-79 yaş için 3.3; 80-89 yaş için 4.5 civa-

**Summary-** Atrial fibrillation (AF) is one of the most common causes of cardioembolic strokes. Anticoagulant drugs can reduce the risk of AF-related stroke in patients with moderate and high risk. The purpose of this article is to review the updated issues related to the use of anticoagulant drugs in patients with a history of stroke or transient ischemic attack.

rındadır.<sup>[8]</sup> Vasküler nöroloji ile uğraşan nörologların hedef hastaları; hiç inme geçirmemiş, vasküler risk faktörleri olan hastalar, GİA geçiren hastalar, minör inme geçiren (kısmen desteğe ihtiyaç duysalar bile, günlük yaşamlarını bağımsız sürdürebilen) hastalardır. Bu hastalarda uygulanan her türlü tedaviye cevap yüz güldürücüdür. AF'li hastalar için de bu geçerlidir. AF'ye bağlı inmelerin prognozunun diğer etiyolojilere bağlı inmelerden daha kötü olduğu bilinmektedir.<sup>[9]</sup> Bütün bunlar göz önüne alındığında AF saptanan hastalarda henüz geniş bir serebral infarkt (Şekil 1) sonucu majör bir inme ortaya çıkmadan, ağır bir sakatlık bırakmadan profilaktik tedavi başlanması gerektiği açıkça görülür.

Kardiyembolik olduğu kanıtlanmış inme olgularında başka bir kontrendikasyon yoksa antikoagülan tedavi uygulanması konusunda fikir birliği mevcuttur.<sup>[10]</sup> Klinik çalışmalar kardiyembolik inmeler içinde en çok AF'li hastalarda yapılmıştır. AF'li hastalarda antikoagülan çalışmaları 1960'larda başlamış, 2000'li yıllara kadar artarak devam etmiştir. Sekonder profilaksi çalışmalarında varfarin plasebo ile ve aspirin ile karşılaştırılmış, meta-analizlerde varfarin için RR azalması (RRA) %67, mutlak risk azalması (MRA) %8, bir inme önlenmesi için tedavi gerektiren hasta sayısı (number needed to treat - NNT) 13 iken aspi-

rin için RRA %21, MRA %2.5, NNT 40 bulunmuştur. Başka bir ifade ile, her yıl 1000 hasta varfarin ile tedavi edildiğinde 31 iskemik inme kesin olarak önlenmektedir. Bu değerler, varfarinin, inme riskini aspirine göre önemli ölçüde azalttığına göstergesidir. Buna karşılık varfarin, kronik kullanımda yıllık %1.3 oranında majör kanamaya yol açmaktadır. Bu oran aspirin ve plasebo için yıllık %1 düzeyindedir.<sup>[2,6,11]</sup>

Klinik çalışmalarda, nonvalvüler AF'li olgularda tromboembolik olayların önlenmesinde varfarinin terapötik etkisi plaseboya göre çok daha üstündür. 28044 olgu, 29 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, AF'li olgularda inmenin önlenmesinde varfarinin inme riskini %60, antiagregan ilaçların ise %20 oranında azalttığı gösterilmiştir.<sup>[12]</sup> Cochrane analizinde vasküler olayların veya tekrarlayan inmenin önlenmesinde yani sekonder profilaksiye oral antikoagülasyonun Asa'dan daha etkili olduğu ortaya konmuştur.<sup>[13]</sup>

Varfarinin optimal etkisi için belirlenen INR seviyesi 2.0 - 3.0 arasındadır.<sup>[14]</sup> Çalışmalar, INR: 2.0'ın altında iken oral antikoagülanın etkinliğinin belirgin bir şekilde azaldığını, INR: 3.0'ın üzerine çıktıkça, özellikle yaşlı olgularda kanama riskinin arttığını göstermiştir, bu nedenle yakın takip esastır.<sup>[11,15]</sup>

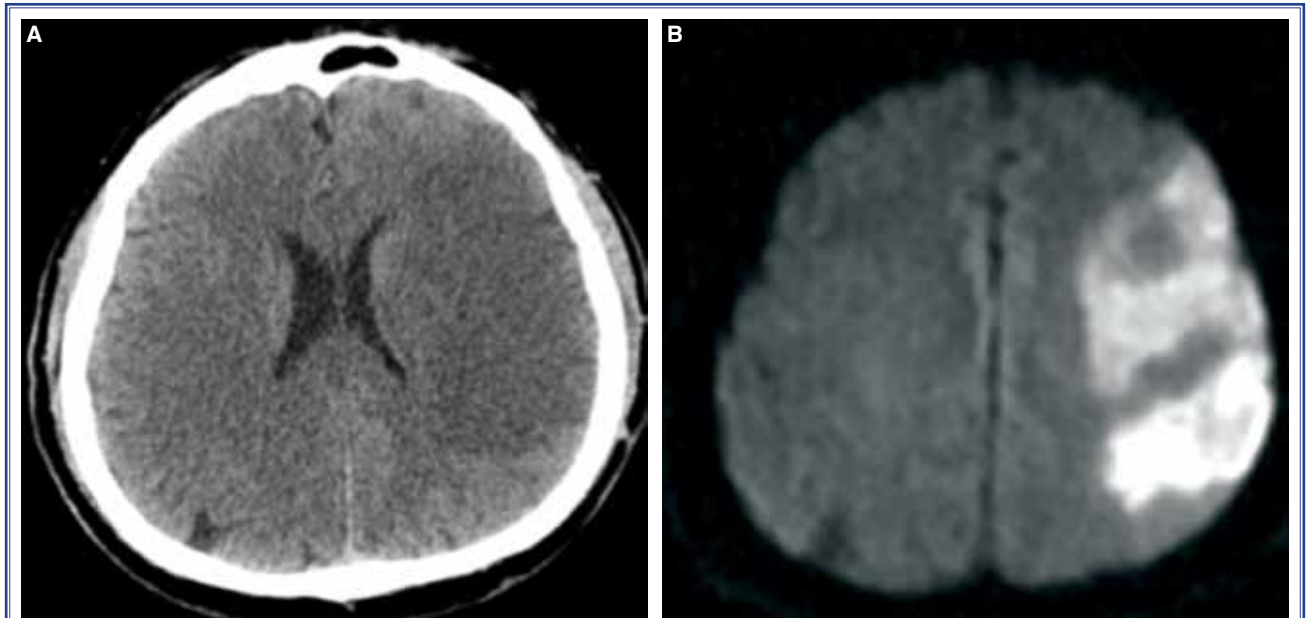
Kılavuzlarda da yer aldığı şekliyle, antikoagülan tedavi önerileri şöyle özetlenebilir; Persistan-parok-

sismal AF'li iskemik inme veya GİA olgularında uzun süreli oral antikoagülan tedavi önerilir. Hedef INR 2.5; aralık 2.0-3.0 düzeyinde olmalıdır. Antikoagülan tedavi kullanması uygun olmayan inme hastalarında aspirin (Asa; 75-325 mg/gün) önerilir.<sup>[2,6,16,17]</sup>

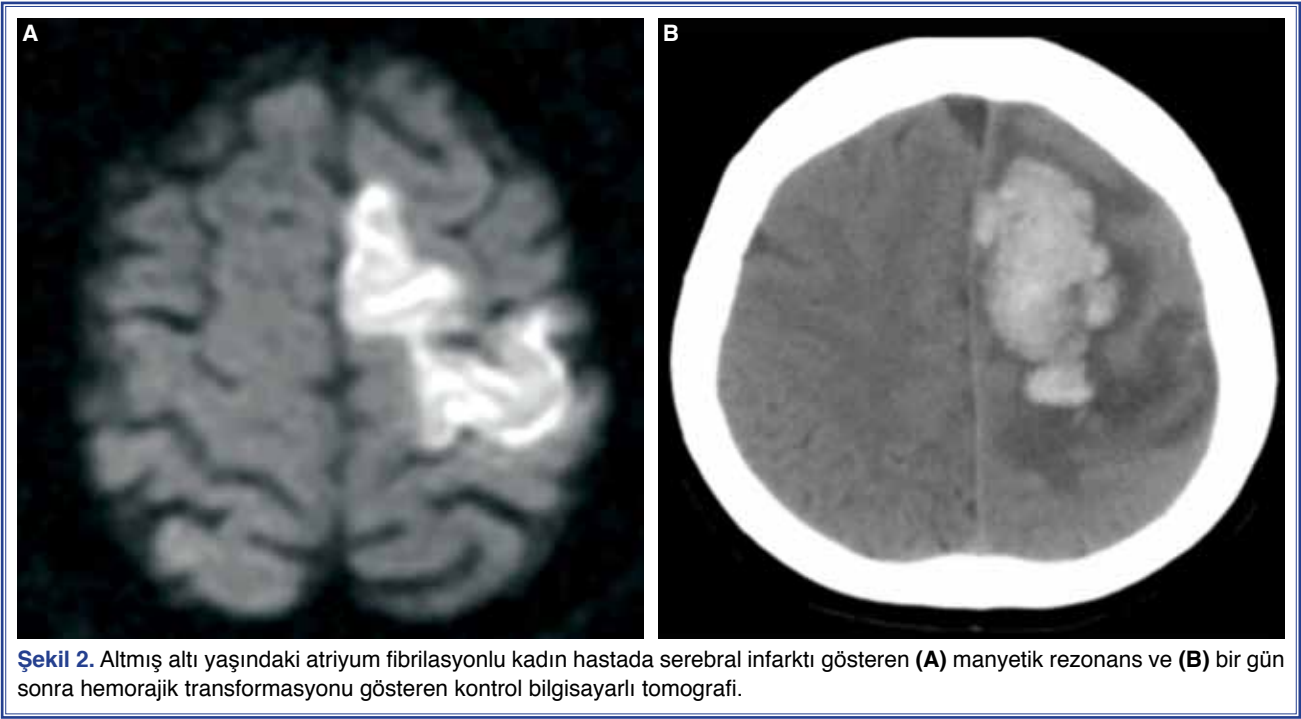
#### Kısaltmalar:

AF	Atriyum fibrilasyonu
GİA	Geçici iskemik atak
INR	International Normalised Ratio
MRA	Mutlak risk azalması
NNT	Number needed to treat
RR	Rölatif risk

AF hastalarında diğer antiagreganların etkinliği ile ilgili çalışmalar varfarine göre oldukça azdır. AF'li olan olgularda Asa ve klopidogrel kombinasyonunun varfarinle karşılaştırıldığı ACTIVE-W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with İbesartan for Prevention of Vascular Events) çalışmasında inme tekrarı ve sistemik embolinin önlenmesi anlamlı oranda varfarin lehine çıkması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır.<sup>[18]</sup> Her iki grup arasında majör kanama oranları benzer bulunmuştur. ACTIVE-A çalışması ise AF hastalarında Asa ve klopidogrel kombinasyonunun tek başına Asa kullanımından üstünlüğünü araştırmak üzere yapılmıştır. Kombine tedavi, Asa monoterapisine göre daha fazla RRA sağlamıştır, ancak majör kanama oranının daha fazla olması kombine tedavi yararını gölgelemiştir.<sup>[19]</sup> Kılavuzlarda antikoagülan tedavi uygulanamayan hastalarda tek başına aspirin önerisi ile birlikte, aspirin ve klopidogrel kombinasyon-



**Şekil 1.** Sağ hemipleji ve afaziye yol açan geniş orta serebral arter infarktı ile gelen atriyum fibrilasyonlu 62 yaşındaki erkek hastanın (A) bilgisayarlı tomografi ve (B) manyetik rezonans görüntülemeleri.



**Şekil 2.** Altmış altı yaşındaki atriyum fibrilasyonlu kadın hastada serebral infarktı gösteren (A) manyetik rezonans ve (B) bir gün sonra hemorajik transformasyonu gösteren kontrol bilgisayarlı tomografi.

yonu da önerilmektedir. Ancak, hemoraji gelişebilir endişesi nedeniyle varfarin alamayan hastalarda, daha güvenli olduğu düşünülerek kombine tedavi başlanması doğru bir yaklaşım değildir. Kombine tedavinin, tek başına varfarin kullanımından daha fazla kanamaya yol açabileceği dikkate alınmalıdır.<sup>[6,7,17]</sup>

Atriyum fibrilasyonlu bir olguda, inme veya GİA sonrasında oral antikoagülana ne zaman başlamak gerektiği konusunda bir veri bulunmamaktadır. Genel pratikte oral antikoagülana iskemik inme ve GİA'nın ilk iki haftasında başlaması tavsiye edilmektedir; ancak, geniş enfarkt ve kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan olgularda, hemorajik transformasyonu (Şekil 2) azaltmak amacıyla, geciktirilmesi uygun olabilir. Ayrıca AF olan bir hastada inme nedeni her zaman kardiyak emboli olmayıp başka etiyolojiler rol oynayabilir. Mutlaka diğer etyolojiler (aterotromboz, küçük damar hastalığı gibi) araştırılmalı, son tedavi kararı etyoloji ve eşlik eden risk faktörleri ve hastalıklara göre belirlenmelidir.<sup>[3]</sup>

İskemik inmeli hastalarda, antitrombotik tedavi dışında hemorajik transformasyona yol açan nedenler içinde en sık, infarktın büyüklüğü, hastanın yaşı, hipertansiyon, diyabet, eski inme gibi hastalıklar, iskemik alanı içinde erken peteşiyal kanamalar, kardiyomembolik etiyolojiden söz edilebilir. Hastaların çok büyük

bir kısmında semptomatik hemorajik transformasyon ilk 7-10 gün içinde görülür.<sup>[20,21]</sup> MR incelemelerinde beyaz cevher hiperintensitelerinin varlığı antikoagülan kullanımına bağlı İSH gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir.<sup>[22]</sup> Mikrokanamaların (microbleeds) varlığı intraserebral hemoraji riskini artırmaktadır.<sup>[23]</sup>

Varfarin kullanımı sırasında sürekli takip gerekliliği, inme geçirmiş hastalarda, primer korumadan daha büyük daha büyük zorluklar yaratmaktadır. Antikoagülan başlanamayan hastaların yarısından fazlasında neden takip zorluğudur. Diğer nörolojik nedenler içinde global afazi, demans, sık epilepsi nöbeti, tekrarlayıcı intraserebral hemoraji sayılabilir. Varfarin etkinlik açısından, terapötik sınırlar içinde kalındığında, çok iyi olmasına rağmen, kullanımı sırasında yaşanan takip zorluğu ve görece daha fazla kanama yan etkisi, yeni antikoagülan tedavilerin araştırılmasına neden olmuştur.

İskemik inme geçiren hastalarda sekonder profilaksiye yeni oral antikoagülan ilaçlar:

Oral direkt trombin inhibitörleri (dabigatran) ve iki yeni faktör Xa inhibitörü (apiksaban ve rivaroksaban) ile yapılan çalışmalar ile, AF'li hastalarda inme gelişiminin, varfarin ile karşılaştırıldığında, benzer

oranda (noninferior) veya daha iyi ölçüde (superior) önlenebildiği gösterilmiştir.<sup>[24-26]</sup> Daha önce GİA veya inme geçirmiş hastalar için, bu çalışmaların alt grup analizleri yapılmıştır. GİA ve inme geçiren hastalar-daki sonuçlar, çalışmaların primer sonlanma noktalarında, yani inme ve sistemik emboli önlenmesinde, daha önce GİA ve inme öyküsü olmayanlardan farklı bulunmamıştır.<sup>[27-29]</sup>

Farklı grupta farklı mekanizmaları olan ilaçların (trombin inhibitörü ve faktör Xa inhibitörü), inme riskleri farklı populasyonların (CHADS<sub>2</sub> skoru 2.0-3.5 arasında), farklı istatistik değerlendirmeler yapılmış çalışmaların birleştirilerek varfarinle karşılaştırılması yöntem olarak eleştirilmekle birlikte, yeni grup ilaçların varfarine kıyasla önemli avantajlara sahip olduğu kabul edilmektedir.<sup>[30]</sup> Şu anda dabigatran, apiksaban ve rivaroksabanı doğrudan karşılaştıran bir çalışma mevcut değildir. Ancak bu ayrı çalışmaların sonlanma noktalarının ortak olması, aynı hastaları hedefliyor olmaları, benzer takipler yapılmış olması bu sonuçların, sekonder profilaksi için, birlikte değerlendirilmesine imkan vermektedir.

Daha önce GİA ve inme geçirmiş AF'li hastaları kapsayan, dabigatran kullanan 2428 hasta, rivaroksaban kullanan 3754 hasta, apiksaban kullanan 1694 hasta olmak üzere, toplam 7876 hasta, birlikte değerlendirildiğinde ve varfarin kullanan 6651 hasta ile karşılaştırıldığında, inme ve sistemik emboli açısından belirgin bir azalma gözlenmektedir. RRA %14, MRA %0.7, NNT 134 bulunmuştur. Yeni oral antikoagülan ilaçların sekonder profilakside asıl üstünlüğü serebral hemorajik komplikasyonların azaltılması ile kendini göstermektedir. Varfarin ile kıyaslandığında yeni oral antikoagülanlar ile hemorajik inme için RRA %57.9, MRA %0.7, NNT ise 139 bulunmuştur. İntrakraniyal kanamalar için sonuçlar (RRA %53.9, ARR %1.0, NNT 98) yine belirgin farklılık göstermektedir. Ayrıca fatal seyreden veya sekel bırakan inme oranlarında da varfarin kullananlara göre azalma eğilimi gözlenmektedir. Sekonder profilaksi olguları, majör gastrointestinal kanama açısından karşılaştırıldığında; rivaroksaban kullananlarda bu veri mevcut değildir; buna karşılık apiksaban ve dabigatran kullanan hastalar birlikte değerlendirildiğinde, varfarin kullanımına göre, gastrointestinal kanamada artma eğilimi izlenmekteyse de bunun daha çok dabigatranın yüksek doz kullanımı ile ilişkili olduğu görülmektedir.<sup>[30]</sup>

Atriyum fibrilasyonlu hastalar içinde bilinen kont-

rendikasyonları (ileri böbrek yetersizliği gibi) olanlar, protez kapak gibi antikoagülasyon gereken bir nedenle inme geçirenler dışında kimler yeni oral antikoagülanları kullanmalıdır sorusuna, iskemik inme ve GİA geçiren hastalar, varfarin ile optimal antikoagülasyon kontrolü sağlanamayan hastalar ve intrakraniyal kanama riski yüksek olan hastalar diye cevap verilebilir, ancak serebral küçük damar hastalığı gibi kanama riski yüksek olan hastaların büyük randomize çalışmalara alınmadığı da not edilmektedir.<sup>[31]</sup>

Bu grup ilaçların, varfarine göre daha kısa ömürlü olmaları, özellikle uyumu az olan hastalarda, dezavantaj sayılabilir. Doz atlanması tromboemboli riskini artırabilir, buna karşılık ilaç kesilmesi gereken bazı durumlarda (cerrahi gerekliliği, kanama komplikasyonu gibi) kolaylık sağlayabilir. Yeni grup ilaçların varfarinden belirgin olarak daha pahalı olması önemli bir dezavantajdır. Ancak yapılan maliyet çalışmaları primer korumada olduğu kadar sekonder korumada da maliyet yarar oranını yeterli bulmaktadır.<sup>[30]</sup> Daha önce GİA veya inme geçirmiş AF'li hastalarda dabigatran (150 mg), varfarin ile karşılaştırıldığında, dabigatranın maliyet yarar oranı varfarine göre iyi bulunmaktadır.<sup>[32]</sup>

Yeni oral antikoagülan çalışmalarında, inme geçiren AF'li hastalara sekonder profilaksi amacıyla ilaç başlanırken, erken dönemde ortaya çıkabilecek kanama komplikasyonundan korunmak amacıyla, yedi gün ile dört hafta arasında bir süre beklenmesi uygun bulunmuştur. Ancak bu süre içinde yeni bir inme atağı gelişme riski mevcuttur. Bu nedenle bu uygulama rutin bir uygulama olarak kabul edilmemelidir. Yeni oral antikoagülan ilaç verilmesi planlanan hastalarda ilk hafta (veya ilk ay) ilaç verilmeden beklenmesi genelleştirilemez. Hastalar bu süre içinde varfarin veya aspirin kullanıp daha sonra yeni oral antikoagülan ilaca geçebilirler.<sup>[20]</sup> En doğrusu, antikoagülan ilaç başlama zamanını hekimin, hastasının risk faktörlerine, klinik ve radyolojik özelliklerine göre belirlemesidir.

Atriyum fibrilasyonlu hastalarda eşlik eden risk faktörlerine göre inme riskinin ve kanama riskinin hesaplanması, bu amaçla CHADS<sub>2</sub> ve CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ve HAS-BLED skorlarının kullanımı yaygınlaşmaktadır.<sup>[33-35]</sup> Kuşkusuz inme geçiren hastalarda da inme riski ve kanama riski iyi hesaplanmalıdır, ancak bu skorlarının akut dönemde kullanıma uygun olup olmadığı belirsizdir. Gradient echo MR inceleme ile iskemi alanında peteşiyal kanamaların varlığı araştırılabilir. Geniş embolik infarktı olan hastalarda, he-



morajik transformasyon, mevcut defisiti daha da kötüleştirebileceği için, inme geçirmiş hastalarda tedavi başlanırken dikkatli olunmalıdır. Akut dönemde, yeni grup ilaçlarla bile olsa, hemen antikoagulan tedavi başlanmamalıdır. Akut dönemde yapılan heparin çalışmalarını ile, erken iskemik inme rekürrensini azalttığı ancak, daha çok serebral hemorajiye yol açtığı için net yarar sağlanamadığı hatırlanmalıdır. Eğer hastada inme tekrarlama riski yüksek ve kanama riski düşük ise inmeden sonraki birkaç gün ile birkaç hafta içinde ilaç başlanabilir.<sup>[20]</sup>

Yeni kılavuzlarda, AF hastalarında inme tekrarını önlemek için, sınıf 1A düzeyinde önerilen varfarin yanı sıra değişik kanıt düzeylerinde olmak üzere, sekonder profilaksi, dabigatran, apiksaban ve rivaroksaban öneriler içine girmiştir.<sup>[7,17]</sup> Antitrombotik ajan seçimi inme geçiren hastada, hastanın eşlik eden risk faktörlerine, maliyete, tolere edilebilmeye, hasta tercihine, olası ilaç etkileşimlerine, varfarin kullanırken INR düzeyinin terapötik sınırlarda olma oranına, yani pek çok klinik özelliğe dikkat ederek yapılmalıdır.

**İlgi çakışması (Conflict of interest):** Yazar çeşitli çalışmalarda Boehringer-Ingelheim İlaç Tic. A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

## KAYNAKLAR

1. Sacco RL, Adams R, Albers G, Albers MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
2. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
3. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Albers MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40:2276-93.
4. Uludüz D, İnce B. İskemik inmede medikal profilaksi. İçinde: Emre M, editör. *Nöroloji Temel Kitabı*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. s. 747-52.
5. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989;46:727-43.
6. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2011;42:227-76.
7. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Turakhia MP, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:3442-53.
8. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517-84.
9. Béjot Y, Ben Salem D, Osseby GV, Couvreur G, Durier J, Marie C, et al. Epidemiology of ischemic stroke from atrial fibrillation in Dijon, France, from 1985 to 2006. *Neurology* 2009;72:346-53.
10. Uludüz D, İnce B. Kardiyembolik inmelerin ikincil korunması. İçinde: Kumral E, editör. *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011. s. 1055-66.
11. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255-62.
12. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
13. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD000185.
14. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:651-745.
15. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540-6.

16. Diener HC, Albers GW. Secondary prevention. In: Branin M, editor. Stroke medicine. New York: Cambridge University Press; 2010. p. 272-83.
17. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:601S-36S.
18. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1903-12.
19. Moser M, Bode C, Nitschmann S. Clopidogrel and aspirin in patients with atrial fibrillation : ACTIVE A study (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events). [Article in German] Internist (Berl) 2010;51:100-2. [Abstract]
20. Alberts MJ, Bernstein RA, Naccarelli GV, Garcia DA. Using dabigatran in patients with stroke: a practical guide for clinicians. Stroke 2012;43:271-9.
21. Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, Caldwell CB, Norris JW. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke. Stroke 1997;28:1198-202.
22. Lou M, Al-Hazzani A, Goddeau RP Jr, Novak V, Selim M. Relationship between white-matter hyperintensities and hematoma volume and growth in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke 2010;41:34-40.
23. Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. Neurology 2009;72:171-6.
24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
25. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-92.
26. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91.
27. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Lancet Neurol 2010;9:1157-63.
28. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. Lancet Neurol 2012;11:315-22.
29. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. Lancet Neurol 2012;11:503-11.
30. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2012;43:3298-304.
31. Diener HC, Eikelboom J, Granger CB, Hacke W. The king is dead (warfarin): direct thrombin and factor Xa inhibitors: the next Diadochian War? Int J Stroke 2012;7:139-41.
32. Kamel H, Johnston SC, Easton JD, Kim AS. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. Stroke 2012;43:881-3.
33. Benbir G, Ince B. Prognostic value of atrial fibrillation in patients with recurrent ischemic stroke. Eur Heart Journal, March, 2013. (<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2012/09/27/eurheartj.ehs314/reply>).
34. Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, Yusuf S, Lip GY, Dorian P, et al. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. Eur Heart J 2013;34:170-6.
35. Erdogan O. Risk assessment and therapy decision in patients at low risk for stroke: CHA2DS2-VASc vs. CHADS2? Eur Heart J 2013;34:168-9.