

ARTYKUŁ ORYGINALNY/ORIGINAL PAPER

Otrzymano/Submitted: 13.06.2014 • Zaakceptowano/Accepted: 11.09.2014

© Akademia Medycyny

Optymalny czas włączenia doustnego leczenia antykoagulacyjnego u pacjentów po niedokrwiennym udarze mózgu z migotaniem przedsionków***The optimal timing of oral anticoagulation therapy initiation in ischemic stroke patients with atrial fibrillation*****Tomasz Grzegorski, Tomasz Łukomski, Mikołaj A. Pawlak, Radosław Kaźmierski**

Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, SP ZOZ MSW w Poznaniu im. prof. L. Bierkowskiego

Streszczenie

Wstęp. Migotanie przedsionków (MP) jest istotnym czynnikiem ryzyka pierwotnego i nawrotowego udaru niedokrwiennego mózgu. W profilaktyce wtórnej udaru według międzynarodowych wytycznych u pacjentów z MP, należy zastosować doustne leczenie antykoagulacyjne (DLA). Jednak zalecenia odnośnie optymalnego czasu włączenia DLA u tych pacjentów są nieprecyzyjne i oparte na nielicznych badaniach obserwacyjnych. Przyjmuje się, że przy braku przeciwwskazań leczenie takie powinno być włączone do 14 dni od wystąpienia udaru. Teoretycznie, wcześniejsze włączenie tej terapii powinno być związane ze skuteczniejszą profilaktyką nawrotowego udaru mózgu. **Cel pracy.** Celem pracy było stwierdzenie czy wcześniejsze włączenie DLA jest bezpieczne w obserwacji krótko i długoterminowej. **Materiał i metody.** Grupa badana liczyła w sumie 162 pacjentów z MP hospitalizowanych w naszej klinice w latach 2009-2012 z powodu niedokrwiennego udaru mózgu. Z tej grupy ostatecznie do badania zakwalifikowano 80 osób. Liczbę i ciężkość wtórnych powikłań krwotocznych (definiowanych wg kryteriów badania ROCKET AF) określono na podstawie rocznej obserwacji. **Wyniki.** Doustne leczenie antykoagulacyjne zostało włączone w ciągu 2 dni od udaru u 7 (9%), 3-7 dni u 47 (59%), 8-14 dni u 25 (31%) chorych oraz po 14 dniach u 1 chorego (1%); mediana – siódmy dzień. Wystąpiły 4 duże powikłania krwotoczne (w tym 3 wczesne duże powikłania). **Wnioski.** Włączenie DLA u pacjentów po udarze mózgu z MP przed upływem 14 dni było bezpieczne w badanej populacji. Przy uwzględnieniu przeciwwskazań, włączenie go w ciągu 7 dni także wydaje się bezpieczne. Konieczne są dalsze badania na większych populacjach chorych. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 264-270.*

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, udar nawrotowy, doustna terapia antykoagulacyjna, powikłania krwotoczne

Abstract

Background. Atrial fibrillation (AF) is a significant primary and recurrent ischemic stroke risk factor. According to international guidelines for patients with ischemic stroke (IS) with AF, oral anticoagulation therapy (OAT) is recommended as secondary stroke prevention. However, guidelines on the optimal OAT initiation time are imprecise and based on few observational studies. The OAT is considered to be initiated within 14 days from the stroke onset in patients without contraindications. Earlier OAT initiation should theoretically be associated with better secondary stroke prevention. **Aim of the study** was to determine whether earlier OAT initiation is safe in short- and long-term observation. **Material and methods.** The examined group was comprised of 162 ischemic stroke patients

with AF treated in our department between 2009 and 2012. Finally, eighty patients were qualified to the study. Number and severity of secondary hemorrhage complications (defined according to ROCKET AF study criteria) were assessed with one-year follow-up. **Results.** The oral anticoagulation therapy was initiated within 2 days from the stroke onset in 7 (9%), 3-7 days in 47 (59%), 8-14 days in 25 (31%) and over 14 days in 1 patient (1%) of OAT treated patients, median – seventh day. We found 4 major bleeding complications (including 3 early major complications). **Conclusions.** The OAT introduction in IS patients with AF within 14 days from stroke onset was safe in selected population. When the contraindications are considered, the introduction up to 7 days also seems to be safe. There is a need to perform further studies on larger groups. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 264-270.*

Keywords: atrial fibrillation, recurrent stroke, oral anticoagulation therapy, hemorrhagic complications

Wstęp

Migotanie przedsionków (MP) stanowi najczęstszą tachyarytmię nadkomorową, która występuje u 1-2% osób dorosłych, częściej u mężczyzn [1,2]. Jego rozpowszechnienie wzrasta z wiekiem, osiągając od 9% do 11% w przedziale wiekowym 80-89 lat [1,2].

Migotanie przedsionków jest istotnym i niezależnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwinnego mózgu pochodzenia zatorowego i zwiększa 4-5 krotnie ryzyko jego wystąpienia [2,3]. Stanowi najczęstszą przyczynę udaru kardiogennego, odpowiadając za 50% jego przypadków [4].

Jest ono także wiodącą, poddającą się oddziaływaniom profilaktycznym, przyczyną udaru nawrotowego [5-7]. Fakt ten stanowi ważny problem kliniczny z kilku powodów. Po pierwsze, MP stwierdza się u 6-26% pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru mózgu [4]. Po drugie, udar nawrotowy cechuje się cięższym przebiegiem, większym ryzykiem zgonu i poważniejszymi następstwami w porównaniu z pierwszym udarem [3,4,8]. Po trzecie, udar kardiogeny (w tym także nawrotowy) wiąże się z gorszym ogólnym wynikiem po leczeniu i większą śmiertelnością niż udar o innej etiologii [9].

Powyższe fakty powodują, że zagadnienie optymalnej profilaktyki wtórnej udaru koncentruje uwagę neurologów i kardiologów. W zgodnej opinii ekspertów profilaktyczne stosowanie doustnego leczenia antykoagulacyjnego (DLA) jest konieczne u chorych po przebytym udarze niedokrwinnym mózgu, którzy dodatkowo cierpią na MP [4,6,10-12]. Warto wspomnieć, że po epizodzie zatorowości mózgowej przy braku stosowania DLA, ryzyko ponownego zatoru mózgowego sięga około 12% w ciągu dwóch tygodni od udaru [12].

W wielu badaniach (np. ACTIVE W) stwierdzono, że doustne antykoagulanty cechują się znacznie

wyższą skutecznością w profilaktyce wtórnej udaru niedokrwinnego u chorych z MP niż leki antyagregacyjne [4,6,7,10,11,13]. Z tego względu, jeśli nie ma przeciwwskazań do DLA, jest ono leczeniem z wyboru u pacjentów z MP, którzy przebyli udar niedokrwenny. Zalecany docelowy zakres międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalized Ratio, INR) wynosi 2,0-3,0 [4,14].

Przedmiotem intensywnych dyskusji jest optymalny czas włączenia DLA u pacjentów po udarze mózgu z MP. Niestety, nie ma wielu badań i danych definiujących taki czas. Wiadomo, że DLA należy włączyć możliwie jak najszybciej po incydencie naczyniowym, gdyż postępowanie takie zmniejsza ryzyko kolejnego takiego incydentu o 80% oraz redukuje o ponad połowę liczbę udarów nawrotowych [15]. Z drugiej jednak strony, zbyt wczesne jego włączenie może być przyczyną wtórnego ukrwotoczenia ogniska zawałowego (dotyczy to zwłaszcza pacjentów z rozległym udarem) [4,11]. W badaniu przeprowadzonym w 1993 r. przez European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group, DLA włączano w ciągu 14 dni od udaru [13]. Przyjmuje się, że dla większości pacjentów jest to górna czasowa granica włączenia DLA. Obecnie klinicysta włącza je w czasie indywidualnym dla każdego chorego, kierując się ryzykiem kolejnego udaru (skala CHADS₂/VASC [4]), ryzykiem krwawienia (skala HAS-BLED [4]) oraz szeroko pojętym własnym doświadczeniem. Dlatego wysoce pożądane jest ściślejsze określenie optymalnego czasu włączenia DLA.

Cel pracy

Celem pracy jest stwierdzenie czy wcześniejsze włączenie DLA (przed upływem 14 dni od wystąpienia udaru) u pacjentów z MP po udarze niedokrwinnym mózgu jest bezpieczne w obserwacji krótko- i długoterminowej.

Materiał i metody

Badaniem objętych zostało 162 kolejnych chorych (w tym 88 kobiet, 54,3%; średni wiek populacji – 74,1 ± 11,5 lat) z udarem niedokrwiennym mózgu, spełniających warunki włączenia do badania i przyjętych do Kliniki Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego UM w Poznaniu w okresie od 6.10.2009 r. do 31.12.2012 r.

Kryterium kwalifikacji do badanej grupy stanowiło włączenie DLA u chorych z rozpoznaniem udarem niedokrwiennym mózgu (kody ICD-10 – I63 lub I64) przy jednoczesnej obecności MP. Wykluczono chorych, u których nie włączono DLA lub nie przeprowadzono odpowiedniej obserwacji. Chorzy ci spełniali jedno z poniższych kryteriów wyłączenia:

1. Zgon przed planowanym włączeniem doustnego antykoagulantu – wykluczono 13 chorych.

2. Stwierdzono przeciwwskazania do DLA (Tabela I) – wykluczono 52 chorych (w tej grupie dodatkowo posługiwano się analizą ryzyka powikłań według skal CHADS₂VASc i HAS-BLED – jeśli ryzyko w skali HAS-BLED przewyższało potencjalne korzyści oceniane w skali CHADS₂VASc, odstępowano od włączenia leczenia w warunkach szpitalnych).
3. Zgon w czasie krótszym niż miesiąc od włączenia DLA z przyczyny innej niż powikłanie krwotoczne, gdy nie stwierdzono powikłań krwotocznych od czasu włączenia DLA – wykluczono 3 chorych.
4. Niemożność uzyskania danych kluczowych dla badania (np. trudności w kontakcie z chorym, odmowa udzielenia informacji) – wykluczono 14 chorych (Rycina 1).

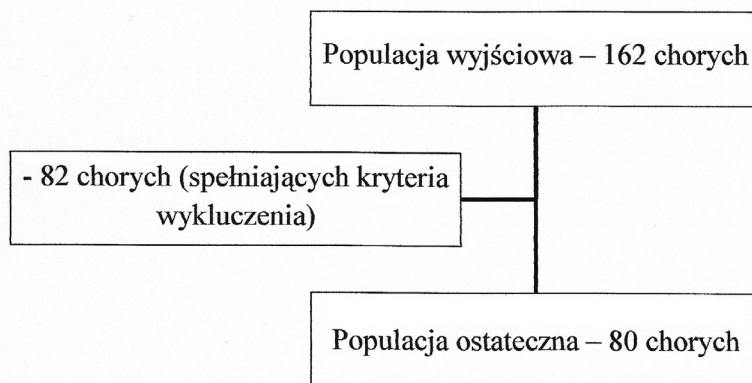
Tabela I. Najczęstsze przeciwwskazania do DLA w badanej populacji*

Table I. The most common contraindications to oral anticoagulation therapy in the examined population

Przeciwwskazanie	Liczba chorych	Odsetek chorych, u których nie włączono DLA z powodu przeciwwskazań (52)
Zwiększone ryzyko krwawienia śródczaszkowego**	25	48
Zwiększone ryzyko krwawienia w lokalizacji pozaczaszkowej	18	35
Zaburzenia poznawcze (spowodowane leukoarajozą, otępieniem lub innymi przyczynami)	10	19
Inne	20	38

* U niektórych chorych stwierdzono kilka przeciwwskazań do DLA

** W tym także duże ryzyko wtórnego ukrwotoczenia ogniska zawałowego (definiowane jako udar obejmujący ponad 1/2 obszaru unaczynienia tętnicy środkowej mózgu lub rozległy udar w tylnej jamie czaszki) lub ocena w skalach CHADS₂VASc i HAS-BLED)



Rycina 1. Populacja wyjściowa i ostateczna

Figure 1. The primary and the final population

Tabela II. Kryteria krwawienia wg badania ROCKET AF
Table II. The bleeding criteria according to ROCKET AF study

DUŻE	NIEDUŻE	MAŁE
– krwotok zakończony zgonem lub – uchwytne klinicznie krwotok w zakresie lokalizacji istotnych anatomicznie: śródczaszkowej, rdzeniowej, ocznej, osierdziowej, stawowej, zaotrzewnowej, mięśniowej i/lub – powodujący zmniejszenie stężenia Hb o minimum 2 g/dl i/lub – wymagający przetoczenia co najmniej 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub krwi pełnej	– uchwytne klinicznie krwotoki niespełniające kryteriów krwotoków „dużych”, ale wymagające interwencji medycznej (pozaplanowa konsultacja lekarska – telefoniczna lub osobista) lub – powodujące przerwę w stosowaniu leku lub – powodujące ból lub – zaburzające czynności dnia codziennego	– krwotoki niespełniające kryteriów powyższych „dużych i niedużych” (z reguły małe krwotoki z działań przy myciu zębów, po skaleczeniu, z nosa – łatwe do zahamowania niewymagające interwencji medycznej itp.)

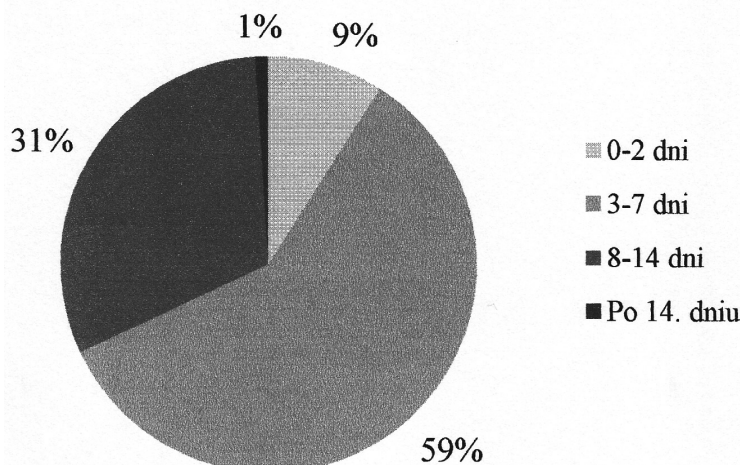
Populacja ostateczna składała się z 80 chorych (w tym 41 kobiet) o średnim wieku $70,6 \pm 10,0$ lat.

Przeprowadziliśmy roczną obserwację chorych (follow-up) (licząc od dnia wystąpienia pierwszych objawów udaru), w której kontaktując się z pacjentami telefonicznie lub bezpośrednio, określiliśmy liczbę i ciężkość powikłań krwotocznych (Tabela II). Przyjęliśmy kryteria wykorzystane w badaniu ROCKET AF [16].

Spośród ciężkich powikłań krwotocznych wyodrębniliśmy grupę tych, które wystąpiły w ciągu miesiąca od momentu włączenia DLA (powikłania wczesne).

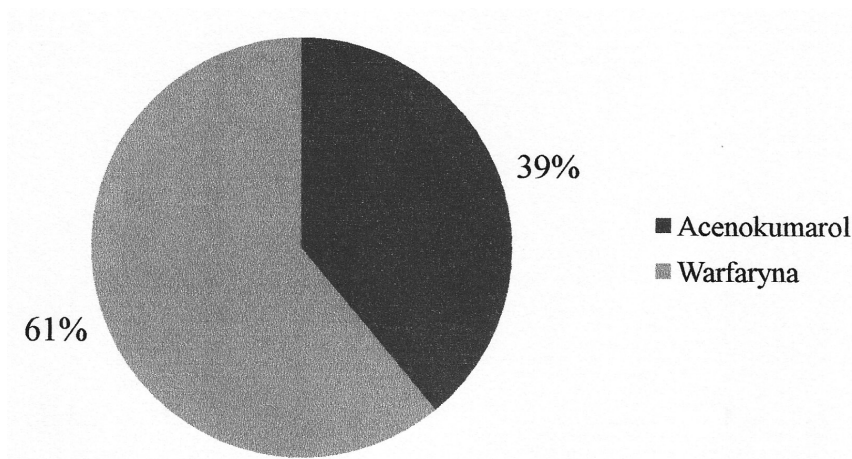
Wyniki

Doustne leczenie antykoagulacyjne zostało włączone w ciągu 2 dni od udaru u 7 (9%), 3-7 dni u 47 (59%), 8-14 dni u 25 (31%) chorych oraz po 14 dniach u 1 chorego (1%) spośród wszystkich leczonych DLA (rycina 2). Średni czas włączenia wynosił $6,5 \pm 3,0$ dni, mediana – siódmy dzień. W naszym badaniu stosowaliśmy acenokumarol u 31 (39%) chorych spośród leczonych DLA oraz warfarynę u pozostałych – 49 (61%) chorych (Rycina 3). Za docelowy zakres INR przyjęliśmy 2,0-3,0.



Rycina 2. Czas włączenia DLA w naszym badaniu (dni od udaru)

Figure 2. The OAT initiating time in our study (days after stroke)



Rycina 3. Leiki stosowane w DLA w badanej populacji
Figure 3. Drugs used in OAT in the examined population

Obserwacja wykazała wśród pacjentów leczonych DLA 4 duże powikłania (5 dużych powikłań na 100 osoboat stosowania DLA, 5% roczne ryzyko) (Tabela III), 3 nieduże oraz 11 małych.

Trzy spośród powikłań dużych to powikłania wczesne (3,75% chorych leczonych DLA, 3,75 powikłania na 100 osoboat). Żadne z powikłań krwotocznych nie było przyczyną zgonu.

Omówienie

Nasze badanie jest badaniem obserwacyjnym, gdyż z oczywistych przyczyn etycznych badanie randomizowane z użyciem placebo nie jest w tej sytuacji klinicznej możliwe. Czas włączenia DLA ściśle zależał od ryzyka powtórnego udaru i krwawienia oraz był ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta. Niewątpliwe trudności metodologiczne związane z tą sytuacją są możliwym

Tabela III. Powikłania duże
Table III. Large complications

Lp.	Wynik w skali NIH przy przyjęciu do szpitala	Wynik w skali NIH w siódmej dobie od udaru	Czas włączenia DLA od udaru mózgu (dni)	Stosowany antykoagulant	Rodzaj powikłania	Czas wystąpienia powikłania od dnia włączenia DLA (tygodnie)
1*	16	18	13	Warfaryna	Obfite krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	2
2*	12	8	8	Warfaryna	Masywny krwiomocz	< 4
3	8	8	8	Warfaryna	Udar krwotoczny	6
4*	4	2	10	Acenokumarol	Obfite wybroczyny krwawe na plecach oraz krwotok do jam ciała	< 1

* Powikłanie wczesne (w przeciągu 1 miesiąca do włączenia DLA)

powodem małej liczby publikowanych badań i braku ścisłych zaleceń dotyczących optymalnego czasu włączenia DLA.

W wielu obszernych badaniach wspomina się jedynie o powikłaniach krwotocznych dużych i tylko na ich podstawie wyciąga się wnioski. Postąpiliśmy w analogiczny sposób, przy czym podaliśmy powyżej także liczbę krwawień niedużych i małych w badanej populacji.

Aby wykazać, że nasza populacja chorych jest podobna do populacji wcześniejszych dużych, międzynarodowych badań, przeprowadziliśmy porównanie przedstawione w Tabeli IV [13,16,17]. Zwraca uwagę stosowanie we wszystkich analizach jedynie klasycznych doustnych antykoagulantów, podobny docelowy zakres INR oraz zbliżone roczne ryzyko dużych krwawień.

DLA określenia bezpieczeństwa DLA największe znaczenie ma liczba, ciężkość i następstwa krwawień wczesnych. Z uwagi na ich małą liczbę oraz fakt, że żadne z nich nie było przyczyną zgonu, można uznać ich znaczenie kliniczne w naszym badaniu za niewielkie.

Należy zauważyć, że wystąpiły one u pacjentów, u których włączono DLA odpowiednio w ósmym, dziesiątym oraz trzynastym dniu od udaru. Tymczasem mediana naszego czasu włączenia DLA to 7. dzień. Co więcej, u 68% chorych z badanej populacji, DLA włączono najpóźniej 7. dnia. Jedynie u jednego z pacjentów (1%) DLA zostało włączone po 14 dniu. Fakty te sugerują, że w naszej populacji włączenie DLA było bezpieczne nie tylko w ciągu dwóch tygodni, lecz nawet w ciągu tygodnia od początku udaru. Ma to bardzo istotne znaczenie kliniczne, gdyż, jak wspomniano powyżej, możliwie jak najwcześniejsze włączenie DLA wiąże się z lepszą profilaktyką wtórną udaru mózgu u pacjentów z MP.

Z kolei mała całkowita liczba krwawień w badanej populacji oraz fakt, że żadne z nich nie doprowadziło do zgonu pozwalają stwierdzić, że w obserwacji długoterminowej włączanie DLA w ciągu dwóch oraz w ciągu jednego tygodnia także jest bezpieczne.

Niewątpliwym ograniczeniem naszego badania jest to, że prezentujemy jednoośrodkową analizę, z mniejszą niż w cytowanych powyżej dużych badaniach wieloośrodkowych liczbą badanych. Zatem w prezentowanej pracy pojedynczy epizod krwawienia w sposób bardziej istotny wpływa na wynik badania. Należy jednak zauważyć, że liczba badań podejmujących tą tematykę jest nadal znikoma (pracy o metodologii zbliżonej do prezentowanej w naszym badaniu nie znaleźliśmy w dostępnej literaturze), a wiedza na temat korelacji czasu włączenia DLA i ryzyka powikłań w znacznej mierze opiera się na doświadczeniu pojedynczego lekarza. Ponadto podjęliśmy się indywidualnej rocznej obserwacji każdego chorego, co niewątpliwie zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników. Naturalnie istnieje jednak potrzeba przeprowadzenia dalszych badań na większej populacji chorych.

Wnioski

1. Włączanie DLA w ciągu 14 dni od udaru było bezpieczne.
2. Włączanie DLA w ciągu 7 dni od udaru także było bezpieczne w prezentowanym badaniu.
3. Dobry profil bezpieczeństwa leków włączanych do 7. dnia od wystąpienia udaru stwierdzono zarówno w obserwacji krótko-, jak i długoterminowej.
4. Grupa badana była podobna do populacji biorących udział w dużych badaniach poświęconych tematyce profilaktyki wtórnej udaru mózgu, co zwiększa wiarygodność przedstawionych wyników.

Tabela IV. Porównanie naszego i innych badań dotyczących profilaktyki wtórnej udaru mózgu (Stosowano jedynie klasyczne doustne antykoagulanty)

Table IV. Comparison of our study with others connected with secondary stroke prevention (only classic oral anticoagulants were used)

	Nasze badanie	ROCKET AF [16]	EAFT [13]	Evans A i wsp; 2000 r. [17]
Liczebność populacji leczonej DLA	80 (40 kobiet, 45,3%)	3714 (1448 kobiet, 39%)	225 (45% kobiet)	288 (52% kobiet)
Średni wiek (w latach)	70,6 ± 10	71 (64-77)	71 ± 7	76 ± 12
Docelowy zakres INR	2,0–3,0	2,0–3,0	2,5–4,0	2,0–3,0
Roczne ryzyko dużych krwawień (w tym śródczaszkowych)	5,0% powikłania wczesne – 3,75% leczonych DLA	3,22%	3%	3%

Podziękowania/Acknowledgement

Projekt badawczy finansowany ze środków własnych autorów. Środki Mikołaja A. Pawlaka pochodziły z projektu Narodowego Centrum Nauki 2011/01/D/NZ4/05801.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Radosław Kaźmierski

Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

SP ZOZ MSW w Poznaniu im. prof. L. Bierkowskiego
ul. Dojazd 34; 60-631 Poznań

☎ (+48 61) 846 45 89

✉ rkazmierski@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Khan MA, Ahmed F, Neyses L, Mamas MA. Atrial fibrillation in heart failure: The sword of Damocles revisited. *World J Cardiol* 2013;26(5):215-27.
2. Kannel WB, Benjamin EJ. Final Draft Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Med Clin North Am* 2008;92:17-40. ix.
3. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Survival and recurrence following stroke. The Framingham study. *Stroke* 1982;13:290-5.
4. Postępowanie w udarze mózgu. Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Neurol Neurochir Pol* 2012;46(1 supl. 1):S1-S114.
5. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Math M. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2014;370:2467-77.
6. Åsberg S, Eriksson M, Henriksson KM, Terént A. Reduced risk of death with warfarin – results of an observational nationwide study of 20442 patients with atrial fibrillation and ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2013;8:689-95.
7. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. 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.
8. Rosamond W, Flegal K, Furie K i wsp. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee. *Circulation* 2008;117:e25-e146.
9. Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T. Analysis of 16,922 Patients with Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Japan. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:47-56.
10. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH i wsp. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360-420.
11. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, i wsp. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.
12. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: brain hemorrhage and management options. *Stroke* 1984;15:779-89.
13. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255-62.
14. Alsheikh-Ali AA, Estes NAM. Anticoagulation Control in Atrial Fibrillation: Optimizing Risks and Benefits. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:72-3.
15. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marguardt L, Geraghty O, Redgrave JNE i wsp. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-42.
16. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet* 2012;11:315-22.
17. Evans A, Perez I, Yu G, Kalra L. Secondary Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Lessons From Clinical Practice. *Stroke* 2000;31:2106-11.