
Dėl prieširdžių virpėjimo kilusio galvos smegenų insulto atokios pasekmės

Heinrich P. Mattle

Neurologijos skyrius,
Inselspital, Berno universitetas,
Bernas, Šveicarija

Santrauka. Prieširdžių virpėjimas (PV) yra dažniausias širdies ritmo sutrikimas. PV būna paroksizminis ar nuolatinis, o tampa lėtiniu, kai sinusinis ritmas neatsistato savaime arba kardioversijos pagalba. Ligtumas PV sudaro 0,4% bendro gyventojų skaičiaus ir didėjant amžiui pasiekia 6–8% tarp aštuoniasdešimtmečių. Ligtumas priklauso nuo amžiaus – vyrų paprastai yra didesnis nei moterų. PV metu darni mechaninė prieširdžių veikla sutrinka ir dėl to sutrinka hemodinamika. Šie sutrikimai gali lemti trombų susidarymą ir jų patekimą į sisteminę kraujotaką. Su PV susiję trombai dažniausiai susidaro kairiojo prieširdžio ausytėje. Smegenų kraujagyslių embolai PV sergantiems ligoniams dažniausiai sukelia praeinančius smegenų išemijos priepuolius arba išeminius insultus. Bendras sergamumas išeminiu insultu tarp ligonių, sergančių nereumatinės kilmės PV, vidutiniškai sudaro 5% per metus, tačiau didėjant amžiui sergamumas taip pat didėja. PV sergantiems ligoniams yra didesnė visų priežasčių smegenų kraujagyslių komplikacijų išsivystymo rizika. Vienas iš šešių galvos smegenų insultų išsivysto PV sergantiems ligoniams. Įskaitant praeinančius smegenų išemijos priepuolius ir besimptomius galvos smegenų insultus, kurie nustatomi atliekant radiologinius tyrimus, bendras sergamumas visomis smegenų kraujagyslių ligomis tarp PV sergančių ligonių padidėja daugiau nei 7% per metus, nors maždaug vieną jų trečdalį sukelia priežastys, kurios tik antriniai ar atsitiktinai susijusios su PV ar gydymu antikoaguliantais. Antiaritminis gydymas PV atveju koreguoja širdies susitraukimų dažnį ir pagerina jos funkciją. Tačiau užkertant kelią naujų ir pakartotinių embolų susidarymui, svarbiausias yra antitrombozinis gydymas. Kelių atsitiktine tvarka suskirstytų ligonių klinikinių antitrombozinio gydymo tyrimų rezultatai parodė, kad, vartojant titruotos dozės varfarino, pirmojo ar pakartotinio galvos smegenų insulto išsivystymas, palyginti su placebo, yra apie 60% mažesnis. Kai nevožtūvinės kilmės PV sergantys ligoniai gydomi antikoaguliantais, galimybė, kad išeminis insultas ir intrakranijinis kraujavimas neišsivystys, yra didžiausia, kai TNS (Tarptautinis normalizuotas santykis) (angl. *International Normalized Ratio, INR*) reikšmė yra tarp 2,0 ir 3,0. PV sergantiems ligoniams acetilsalicilo rūgštis yra mažiau veiksminga ir insulto riziką sumažina apie 20%, todėl šio trombocitų agregaciją slopinančio vaisto turėtų vartoti tik mažos rizikos grupės PV sergantys ligoniai. Šiuolaikiniu didėles arba vidutinės rizikos grupių PV sergančių ligonių gydymo metodu laikomas gydymas antikoaguliantais. Šiems ligoniams priskiriami praeinančių smegenų išemijos priepuoliu arba galvos smegenų insultu persirgę, vyresni nei 65 metų, arterine hipertenzija, cukriniu diabetu, širdies nepakankamumu, vožtuvų liga ar didelio laipsnio sistoline disfunkcija sirgę ligoniai. Dvigubo trombocitų agregaciją slopinančio PV sergančių ligonių gydymo nauda nėra žinoma, todėl skirtingo veikimo mechanizmo trombocitų agregaciją slopinančių vaistų derinimas yra svarbi sritis tolesniems tyrimams.

Raktažodžiai: prieširdžių virpėjimas, prognozė, galvos smegenų insultas
Neurologijos seminarai 2003; Priedas Nr. 3: 7–11

Autorinė teisė © 2003 S. Karger AG,
Basel

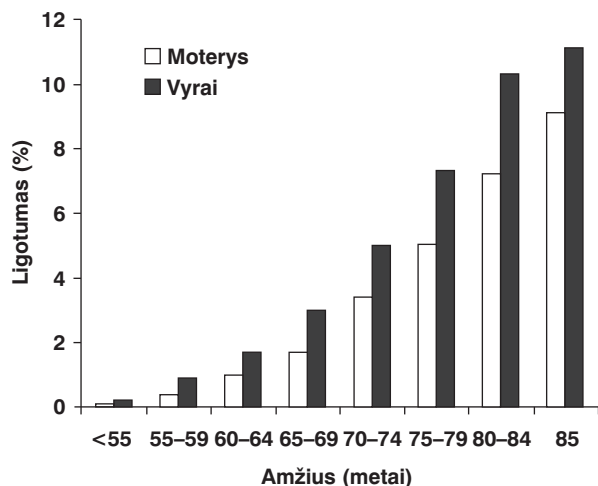
ĮVADAS

Prieširdžių virpėjimas (PV) yra dažniausias širdies ritmo sutrikimas. Jis dažniau pasireiškia ne atskirai, o kartu su struktūrine širdies liga. Maždaug 16% galvos smegenų insultu sergančių ligonių serga ir PV, o 10% visų insultu priežastis yra PV. Apskaičiuota, kad JAV 2,2–2,3 milijono žmonių serga PV [1, 2]. Atsižvelgiant į tai, kad Europoje ligotumas PV sudaro 0,95%, apytikriai apskaičiavus, 8,3 milijono iš 874 milijonų rytų ir vakarų Europoje gyvenančių žmonių serga PV.

Sergamumas ir ligotumas PV didėja didėjant amžiui (1 pav.) [2]. Iš tikrųjų, nuo 55 metų ligotumas kas dešimt

metų padvigubėja. Visoje populiacijoje ligotumas PV sudaro 0,4% ir, didėjant amžiui, padidėja iki 6–8% aštuoniasdešimtmečiams. Nuo amžiaus priklausomas ligotumas tarp vyrų paprastai yra didesnis nei tarp moterų, tačiau PV sergančių moterų yra daugiau, nes ilgesnė jų gyvenimo trukmė. Manoma, kad sergamumas ir ligotumas PV per atėinančius dešimtmečius gerokai padidės dėl didėjančio vyresnio amžiaus žmonių skaičiaus – manoma, kad jų per 50 metų padaugės 2,5 karto.

Duomenys apie tipiškas galvos smegenų insultu persirgusio ir PV sergančio ligonio savybes paimti iš tarptautinio insulto tyrimo (angl. *International Stroke Trial, IST*). IST – tai didelės apimties, atsitiktine tvarka suskirstytų



1 pav. Ligotumas PV pagal amžių ir lytį [perspausdinta leidus, 2]

ligonių antitrombozinio gydymo tyrimas. Jame dalyvavo 19 000 ūminiu išeminiu insultu sergančių ligonių, iš kurių 3169 sirgo ir PV. Galvos smegenų insultu ir PV sergantys ligoniai turėjo polinkį būti vyresnio amžiaus (galimybių santykis, $GS=7,2$; 95% pasikliautinasis intervalas, $PI\ 6,9-7,6$), moteriškos lyties ($GS=1,6$; 95% $PI\ 1,5-1,7$), prislopintos sąmonės ($GS=2,4$; 95% $PI\ 2,2-2,6$) ir kad išsivystys didelės apimties galvos smegenų insultas (pilnas priekinio baseino sindromas (angl. *total anterior circulation syndrome*) ($GS=2,1$; 95% $PI\ 2,0-2,3$), nei tie, kurių širdies ritmas sinusinis [4].

PV sergantys ligoniai turi didelę tromboembolijų išsivystymo riziką. Virpant prieširdžiams, sutrinka kairiojo prieširdžio susitraukimai, dėl to sutrinka tiek prieširdžio, tiek skilvelio hemodinamika. Tai sukelia stažę ir trombų susidarymą, ypač kairiojo prieširdžio ausytėje (2 pav.). Galiausiai dėl to atsiranda distalinės embolijos į sisteminę kraujotaką rizika ir išsivysto besimptomis galvos smegenų infarktas, praeinantis smegenų išemijos priepuolis arba išeminis insultas.

PV PROGNOZĖ

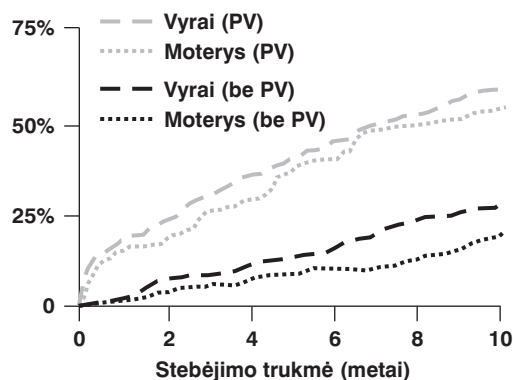
PV yra nepriklausomas pirmojo insulto prognostinis veiksnys, kuris riziką padidina iki 5 kartų [5]. Remiantis Framinghamo širdies tyrimo (angl. *Framingham Heart Study*) atokaus išgyvenamumo duomenimis, PV sergančių vyrų ir moterų mirtingumas buvo patikimai didesnis, nei tų, kurie nesirgo PV [6]. Po 10 metų stebėjimo 61,5% 55-74 metų amžiaus PV sirgusių vyrų buvo mirę, palyginti su 30% nesirgusių PV. Po 10 metų iš PV sirgusių moterų buvo mirusios 57,6%, palyginti su 20,9%, kurios nesirgo PV (3 pav.). Panašūs rezultatai buvo nustatyti ir tarp 75-94 metų amžiaus asmenų. Be to, antrinėje daugiavariacinėje analizėje, kuri buvo atlikta tik ligoniams, kurie pradžioje nesirgo širdies ir kraujagyslių bei širdies vožtuvų ligomis, PV buvo nepriklausomai susijęs su apytikriai dvigubai didesniu ir vyrų, ir moterų mirtingumu (vyrų $GS=2,4$; 95% $PI\ 1,8-3,3$; moterų $GS=2,2$; 95% $PI\ 1,6-3,1$) [6].



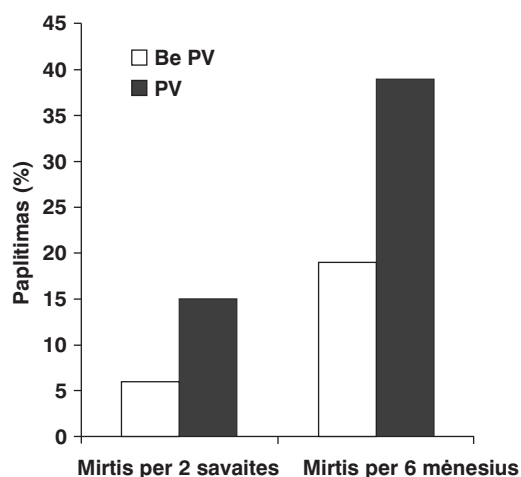
2 pav. Trombas 73 metų amžiaus PV sergančios moters kairiojo prieširdžio ausytėje [perspausdinta leidus Prof. Thomas Schaffner, Patologijos skyrius, Berno universitetas]

PV sergantiems ligoniams buvo nustatytas tam tikras nepriklausomų išeminio insulto prognostinių veiksnių skaičius. Prieširdžių virpėjimo tyrėjų grupė (angl. *Atrial Fibrillation Group*) išanalizavo penkių atsitiktine tvarka suskirstytų ligonių pirminės prevencijos tyrimų kontrolinių grupių duomenis. Atlikus daugiavariacinę analizę, buvo nustatyti šie rizikos veiksniai: anksčiau buvęs galvos smegenų insultas arba praeinantis smegenų išemijos priepuolis, $GS=2,5$; arterinė hipertenzija, $GS=1,6$; cukrinis diabetas, $GS=1,7$; amžius, $GS=1,6$ per 10 metų [7]. Trijų iš šių tyrimų echokardiogramų analizė vėliau parodė, kad vidutinė ir sunki kairiojo skilvelio disfunkcija taip pat buvo prognostinis galvos smegenų insulto veiksnys ($GS=2,5$) [8]. Hart ir kt. [9] pateikė labai panašius duomenis, kurie buvo paremti acetilsalicilo rūgšties vartojančių ligonių duomenimis, gautais SPAF (angl. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*) I, II ir III tyrimuose. Atlikus transezofaginę echokardioskopiją, taip pat buvo nustatyti galvos smegenų insulto prognostiniai veiksniai PV sergantiems ligoniams. Tarp jų yra trombai kairiojo prieširdžio ausytėje, spontaniškas kontrastavimas ir aortos lanko plokštelės [10].

IST tyrime galvos smegenų insultu ir PV sergantys ligoniai turėjo kiek didesnę polinkį pakartotinio išeminio insulto arba intrakranijinės kraujosruvos išsivystymui ir net du kartus didesnę polinkį mirti per 2 savaites nei nesergan-



3 pav. 55-74 metų asmenų, sergančių ir nesergančių PV, kumuliacinis mirtingumas ilgalaikio stebėjimo metu, atliekant Framinghamo širdies tyrimą (*Framingham Heart Study*) [perspausdinta leidus, 6]



4 pav. Letalumas dėl galvos smegenų insulto po 2 savaičių ir 6 mėnesių tarp PV sergančių ligonių, dalyvavusių tarptautiniame insulto tyrime (*International Stroke Trial*) [perspausdinta leidus, 4]

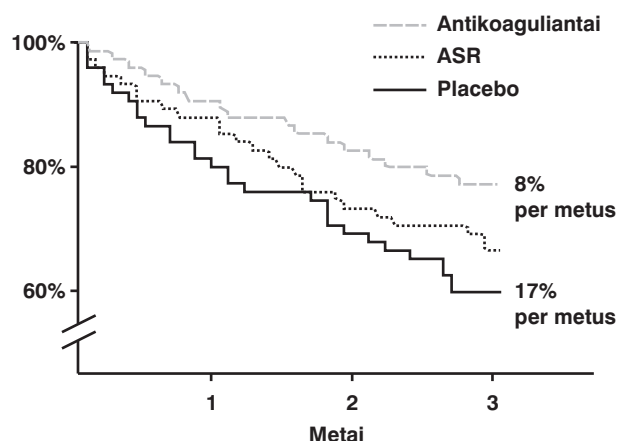
tys PV (4 pav.). Panaši PV įtaka mirtingumui taip pat buvo nustatyta praėjus 6 mėnesiams.

Atokių pasekmių duomenys buvo pateikti Europos prieširdžių virpėjimo tyrime (angl. *European Atrial Fibrillation Trial*, EAFT [11] (5 pav.).

Apskritai metinis pirminių rezultatų (kraujagyslių ligų sukeltos mirties, nemirtino galvos smegenų insulto, nemirtino miokardo infarkto ar sisteminės embolijos) dažnis šio tyrimo placebo grupėje sudarė 17%. Metinis sergamumas visų priežasčių galvos smegenų insultu ir mirtingumas atitinkamai sudarė 12 ir 9%.

PV SERGANČIŲ LIGONIŲ INSULTO PROFILAKTIKA

Aiškiai įrodyta, kad antitrombozinis gydymas sumažina sunkių kraujagyslinių išeminių komplikacijų išsivystymo PV sergantiems ligoniams riziką [12]. Atlikus šešių atsitiktine tvarka suskirstytų ligonių tyrimų, kuriuose dalyvavo 2900 asmenų, lyginančių titruoto varfarino ir placebo poveikį, metaanalizę, buvo nustatytas 62% akumuliacinės santykinės rizikos sumažėjimas (95% PI 48–72) visų priežasčių galvos smegenų insultų pasekmėms [13]. Šiuose tyrimuose absoliutus rizikos sumažėjimas, skiriant pirminę profilaktiką, sudarė 2,7% per metus (5 tyrimų duomenys), o antrinę – 8,4% per metus (vieno tyrimo duomenys (EAFT)). Vartojant varfarino padaugėjo sunkių ekstrakranijinių kraujosruvų (absoliučios rizikos padidėjimas 0,3% per metus, santykinė rizika = 2,4, 95% PI 1,2–4,6). Šešiuose tyrimuose buvo palyginta ASR su placebo, skiriant jų PV sergančių ligonių galvos smegenų insulto profilaktikai [13]. Šių tyrimų akumuliacinės rizikos apskaičiavimas parodė bendrą 22% (95% PI 2–38%) visų priežasčių galvos smegenų insulto išsivystymo rizikos sumažėjimą. Penkių tyrimų, lyginančių titruotos dozės varfariną, vartojamą kartu su ASR, su ASR monoterapija, duomenų akumuliacinė analizė parodė, kad vaistų derinys buvo veiksmingesnis nei ASR monoterapija.



5 pav. Pirminių pasekmių (kraujagyslių ligų sukeltos mirties, nemirtino insulto, nemirtino miokardo infarkto ar sisteminės embolijos) išgyvenamumo analizė, atliekant Europos prieširdžių virpėjimo tyrimą (*European Atrial Fibrillation Trial*) [11]. Antikoagulantų vartojimas sumažino pirminių pasekmių metinį dažnį nuo 17 iki 8%. Metinis sergamumas galvos smegenų insultu (neparodytas) buvo sumažintas nuo 12 iki 4% [perspausdinta leidus, 11]

Vaistų derinys buvo susijęs su 36% (95% PI 14–52%) santykinės visų priežasčių galvos smegenų insulto išsivystymo rizikos sumažėjimu. Sunki ekstrakranijinė kraujosruva dažniau išsivystė vartojusiems varfarino nei ASR (santykinė rizika = 2,0, 95% PI 1,2–3,4) [13].

EAFT tyrime gydymas antikoagulantais buvo veiksmingesnis nei gydymas ASR, siekiant užkirsti kelią sunkių kraujagyslinių komplikacijų išsivystymui, o tai sumažino pirminių rezultatų išsivystymo dažnį nuo 17% per metus, vartojant placebo, ir iki 8% per metus, vartojant antikoagulantų, o metinį sergamumą visų priežasčių galvos smegenų insultu – nuo 12 iki 4%.

Didžiausias geriamųjų antikoagulantų vartojimo trūkumas yra siaura terapinė platumas. Buvo nustatyta, kad nereumatinės kilmės PV sergantiems ligoniams galvos smegenų insulto rizika staiga ima didėti, kai TNS < 2,0. Taigi, kai TNS yra 1,7, pritaikytas insulto galimybių santykis, palyginti su rizika, kai TNS yra 2,0, sudaro 2,0 (95% PI 1,6–2,4) [14]. Kai TNS reikšmė > 4,0, intrakranijinės kraujosruvos išsivystymo rizika didėja eksponentiškai [15]. Todėl, sergant nereumatinės kilmės PV, TNS reikšmė nuo 2,0 iki 3,0 insulto profilaktikos rizikos ir naudos santykį padaro optimalų [12]. Ligoniams, sergantiems vožtuvinės kilmės PV, reikėtų siekti didesnių TNS reikšmių (3,0–3,5).

PV sergantys ligoniai gali būti suskirstyti pagal insulto riziką, kuriai turi įtakos tam tikras kintamųjų skaičius ir į kurią reikia atsižvelgti pradedant antitrombozinį gydymą (1 lentelė). PV sergančių ligonių, kurie anksčiau persirgo galvos smegenų insultu ar praeinančiu smegenų išemijos priepuoliu, rizika susirgti galvos smegenų insultu yra didžiausia ir sudaro apie 12% per metus. Mažiausios rizikos grupės ligonių (<65 metų amžiaus, neturinčių rizikos veiksnių) metinė galvos smegenų insulto rizika tesudaro 1%, todėl jiems tinka gydymas ASR. Vartojant varfariną, ligonių, kuriuos reikėjo gydyti, siekiant užkirsti kelią vie-

1 lentelė. PV sergančių ligočių rizikos grupės

Rizikos grupė	Rizikos veiksniai	Metinė insulto rizika	Ligočių, kuriuos reikėjo gydyti, skaičius
Didžiausia	Anksčiau buvęs GSI arba praeinantis smegenų išemijos priepuolis	12%	14 (varfarinas prieš placebo)
Didelė	Amžius >75 metų Arterinė hipertenzija Kairiojo skilvelio disfunkcija Transezofaginės echokardioskopijos metu nustatytas rizikos veiksnys Reumatinės ar vožtuvinės kilmės širdies liga >1 vidutinės rizikos veiksnio	~6%	28 (varfarinas prieš placebo)
Vidutinė	Amžius 65–75 metai Cukrinis diabetas Koronarinė širdies liga Jokių didelės rizikos veiksmų	~3,5%	48 (varfarinas prieš placebo)
Maža	Amžius <65 metų Jokių didelės rizikos veiksmų	~1%	~500 (ASR prieš placebo) ~250 (varfarinas prieš ASR)

nam galvos smegenų insultui per metus, skaičius svyravo nuo 14 – didžiausios rizikos grupėje, iki 48 – vidutinės rizikos grupėje. Mažiausios rizikos grupėje ligočių, kuriuos reikėjo gydyti, skaičius, lyginant ASR su placebo, sudarė apie 500, o varfariną su ASR – apie 250.

Tromboembolijos rizika, sergant prieširdžių plazdėjimu, yra tokia pat kaip ir sergant PV. Todėl sergant prieširdžių plazdėjimu taip pat reikėtų vartoti antikoagulantų.

Kita svarstoma problema sergantiems PV yra širdies susitraukimų dažnio ir ritmo kontrolė. Keli tyrimai parodė, kad sinusinio ritmo atstatymas pagerina širdies funkciją ir fizinio krūvio toleranciją, tačiau iš esmės nesumažina kraujagyslių ligų sukeltos mirties arba tromboembolijos rizikos [16–18]. Jaunesniems ligočiams sinusinio ritmo atstatymas ir palaikymas vis dar išlieka siektinas tikslas, tačiau didžiajai daliai PV sergančių ligočių širdies ritmo palaikymas nėra pranašesnis už širdies susitraukimų dažnio palaikymą. Vyresnio amžiaus ligočiams, staziniu širdies nepakankamumu ir vainikinių arterijų liga sergantiems ligočiams ritmo palaikymas netgi buvo susijęs su didesne mirties rizika [17]. Atliekant AFFIRM tyrimą, per vidutiniškai 3,5 stebėjimo metus bendras sergamumas išeminiu insultu sudarė 6,3%, mirtingumas buvo 26,3%. Širdies susitraukimų dažnio ir ritmo tyrimų prasmė yra tokia: pirminis PV gydymo tikslas yra dažnio normalizavimas; ritmo atstatymas, jeigu atliekamas ir nėra visiškai patenkinamai palaikomas, gali būti anksti nebenaudojamas; visiems PV sergantiems ligočiams ir galvos smegenų insulto rizikos veiksmų turintiems ligočiams turi būti užtikrintas nuolatinis gydymas antikoagulantais, net ir tuo atveju, jei atstatomas ir palaikomas sinusinis ritmas.

NEATSAKYTI KLAUSIMAI IR ATEITIES PERSPEKTYVOS

PV sergantiems ligočiams būtų naudingas antitrombozinis gydymas, kuris yra pranašesnis už ASR, yra toks pat veiksmingas kaip ir geriamieji antikoagulantai, jį lengva nau-

doti, jis yra labai saugus. Todėl kyla klausimas, ar dvigubas gydymas trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais būtų antikoaguliacinio gydymo alternatyva, o gal jis būtų net pranašesnis. Yra rimtas pagrindas įvertinti klopidogrelį vartojimą kartu su ASR PV sergantiems ligočiams, kadangi: (1) tipiškas PV sergantis ligočis, kuriam reikalingas antitrombozinis gydymas, turi ir daugybę arterinės kraujagyslių ligos bei kairiojo prieširdžio trombozės susidarymo rizikos veiksmų; (2) remiantis CURE [19] ir CREDO [20] tyrimų rezultatais, logiška tikėtis, kad klopidogrelis kartu su ASR vartojimas šioje ligočių populiacijoje galėtų būti pranašesnis už ASR monoterapiją, ir (3) tik viename tyrime (vainikinių kraujagyslių stentavimo), kuriame buvo lyginamas ADF receptorių antagonistas ir tromboksano slopinančios ASR vartojimas su varfarino ir ASR vartojimu, tiklopidinas kartu su ASR reikšmingai sumažino mirties ir MI išsivystymo riziką iki 49%, palyginti su varfarinu ir ASR; be to, vartojant tiklopidino su ASR, sunkaus kraujavimo rizika buvo gerokai mažesnė [21]. Atsakymas į klausimą, ar dvigubas gydymas trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais bus pranašesnis ar palyginamas su antikoaguliaciniu gydymu, greičiausiai bus pateiktas, atliekant ACTIVE tyrimą. ACTIVE tyrime planuojama palyginti PV sergančių ligočių klopidogrelį ir ASR vartojimą su varfarino vartojimu. Kita neišspręsta problema yra varfarino naudos ir rizikos santykis tarp gerokai vyresnio amžiaus (>80 metų) PV sergančių ligočių, turint galvoje padidėjusią kraujavimo riziką šioje populiacijoje. Nesant patikimų duomenų šioje srityje, šiuos ligočius pagrįstai reikia gydyti kaip ir kiek jaunesnius ligočius.

Mechaniniai prietaisai endovaskulinei kairiojo prieširdžio ausytės okliuzijai, siekiant užkirsti kelią trombozės susidarymui ir embolijai, kol kas yra kuriami ir tobulinami. Paskutiniame eksperimentiniame tyrime 15-ai didelės rizikos grupės PV sergančių ligočių, kuriems gydymas varfarinu buvo kontraindikuotinas, kairiojo prieširdžio ausytės okliuzijai sėkmingai buvo implantuoti išsiplečiantys prietaisai [22]. Tačiau reikalingi tolesni tyrimai, įrodantys šių priemonių ilgalaikį veiksmingumą ir saugumą, siekiant

užkirsti kelią trombų susidarymui PV sergančių ligonių prieširdžiuose.

IŠVADOS

PV yra svarbus galvos smegenų insulto ar kitų kraujagyslinių komplikacijų rizikos ir insulto sunkumo bei mirtingumo prognostinis veiksnys. Taigi PV sergančių ligonių antitrombozinis gydymas yra ypač svarbus, siekiant užkirsti kelią pirmajai ar pakartotinei embolijai. Didelės rizikos grupės ligoniams varfarinas turi pranašesnę naudą ir rizikos santykį nei ASR. Tačiau ligoniams, turintiems mažiausią insulto riziką (~1 % per metus), bendra gydymo varfarinu nauda yra labai maža, jeigu ji iš viso yra, ir todėl ASR dabar yra tinkamiausias pasirinkimas. PV sergančių ligonių dvigubo gydymo trombotišką agregaciją slopinančiais vaistais, pavyzdžiui, klopidogrelis kartu su ASR, įvertinimas gali pateikti naujų įrodymų apie varfarinui alternatyvų gydymą, galintį sumažinti tromboembolijų išsivystymą didelės arba vidutinės rizikos grupės ligoniams.

Literatūra

- Freinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation: Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469–473.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
- International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569–1581.
- Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PAG, Koudstaal PJ, for the International Stroke Trial Collaborative Group. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3,169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke trial. *Stroke* 2001; 32: 2333–2337.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946–952.
- Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–1457.
- Atrial Fibrillation Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: A prospective study of 1,066 patients from three clinical trial. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1316–1320.
- Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW on behalf of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: Analysis of 2,012 participants in the SPAF I-III clinical trials: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999; 30: 1223–1229.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639–647.
- EAFIT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255–1262.
- Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119: 194S–206S.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492–501.
- 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: 540–546.
- Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511–520.
- Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J, for the PIAF Investigators. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 1789–1794.
- The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–1833.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JL, Timmermans AJM, Tijssen JGP, Crijns HJGM, For the Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834–1840.
- The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
- Steinhuyl SR, Berger PB, Mann JT III, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KKL, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665–1671.
- Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Bella PD, Nakai T, Reisman M, Di Mario C, Block P, Kramer P, Fleschenberg D, Krumdorf U, Scherer D. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 1887–1889.