

Preventiva ishemične možganske kapi s protitrombotičnimi zdravili

The prevention of ischemic stroke with antithrombotic drugs

Denis Perko, Marjan Zaletel

Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana

Korespondenca/

Correspondence:

dr. Denis Perko, dr. med., Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana
perkodeenis@yahoo.com

Ključne besede:

ishemična možganska kap, protitrombotična zdravila, protikoagulacijska zdravila

Key words:

ischemic stroke, antiplatelet drugs, anticoagulants

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81: 128–38

Prispelo: 3. dec. 2010,
Sprejeto: 17. avg. 2011

Izvleček

Protitrombotična zdravila, ki so v uporabi danes, zmanjšajo tveganje za možgansko kap, srčni infarkt in smrt zaradi žilnih bolezni za 25 % pri bolnikih z ishemičnim možganskim dogodkom, ki je posledica bolezni malih ali velikih možganskih arterij. V primarni preventivi Acetilsalicilna kislina (ASA) zmanjša tveganje za možgansko kap za 19 % pri ženskah, ne pa pri moških. Bolnikom z nevalvularno atrijsko fibrilacijo se tveganje za možgansko kap ob jemanju ASA zmanjša za 20 %. Peroralna protikoagulacijska zdravila še pomembneje zmanjšajo tveganje za možgansko kap zaradi nevalvularne atrijske fibrilacije, in sicer za 65–70 % v primerjavi s placebom in za 40 % v primerjavi z ASA, vendar pa povzročajo več krvavitev. V zadnjem času proučujejo nova protitrombotična in protikoagulacijska zdravila, ki bi lahko spremenila sedanj način zdravljenja. Potrebne so tudi raziskave o koristih in tveganjih ob uporabi kombinacije protitrombotičnih in protikoagulacijskih zdravil pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo in arterijskimi možganskožilnimi boleznimi.

Uvod

Pomemben sestavni del vodenja bolnikov z nedavnim prehodnim ishemičnim napadom (TIA) in ishemično možgansko kapjo (IMK) je zmanjšanje zelo velikega tveganja za ponovno IMK v prvih 3 mesecih,

Abstract

Current antithrombotic drugs reduce the risk of stroke, heart attack and death from vascular causes by 25 % in patients with cerebral ischemic events resulting from disease of small or large cerebral arteries. In the primary prevention, Acetylsalicylic acid (ASA) reduces the risk of stroke by 19 % in women but not in men. In patients with nonvalvular atrial fibrillation the risk of stroke treating with ASA is reduced by 20 %. Oral anticoagulants significantly reduce stroke risk due to nonvalvular atrial fibrillation by 65–70 % compared with placebo and by 40 % compared with ASA alone. At the same time they cause more major bleedings. Recently studied new antiplatelet drugs and anticoagulants might alter the current course of stroke prevention treatment. Research is also needed on the benefits and risks of combination antiplatelets and anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation in combination with arterial cerebral disease.

ki znaša približno 17 % (95-odstotni interval zaupanja (CI) 14–21 %).¹ Poleg tega imajo ti bolniki povečano skupno tveganje za ponavljajoče se IMK, srčni infarkt in smrt zaradi žilnih vzrokov (veliki žilni dogodki), ki znaša približno 44 % (95-odstotni CI 42–46 %) v desetih letih.² Strategija zmanjševanja tve-

ganja je odvisna od vzroka za TIA ali IMK ter vključuje karotidno revaskularizacijo, obvladovanje žilnih dejavnikov tveganja in protitrombotično zdravljenje. V zadnjih letih so bili objavljeni rezultati nekaterih največjih kliničnih raziskav o protitrombotičnem zdravljenju za preprečevanje pri bolnikih s TIA in z IMK.

Protitrombotična in protikoagulacijska zdravila imajo pomembno vlogo pri preprečevanju IMK, ki predstavlja 80 % vseh možganskih kapi. So le del preventivnih dejavnosti možganske kapi (antihipertenzivna zdravila, statini, hipoglikemiki, prenehanje kajenja, redno telesno udejstvovanje, karotidna angioplastika, kirurška trombendarterektomija).³ Preprečevanje možganske kapi je del globalne srčno-žilne preventive, saj so za IMK in srčni infarkt značilni povsem enaki dejavniki tveganja. Bolniki z IMK so prav tako dovzetni za srčni infarkt kot bolniki s srčnim infarktom za IMK. Vsa protitrombotična zdravila so povezana s povečanim tveganjem za krvavitve. Močnejše kot je protitrombotično zdravilo, večje je tveganje za krvavitve. V vsakem primeru pa ob predpisu protitrombotičnega zdravila presodimo tveganje za nastanek ishemije in krvavitve. Oba pojava sta poglaviti izhodni merili raziskav za preprečevanje ishemičnih dogodkov.

Pri preprečevanju IMK sta izbira protitrombotičnega sredstva in tveganje za krvavitve odvisna od bolezenskega stanja, ki je lahko:

- aterom v arteriji, ki je vzrok za 20–25 % IMK, pri čemer imajo trombociti poglavito vlogo pri nastanku strdka;
- embolično srčna bolezen, ki je vzrok za 20–25 % IMK, pri čemer ima poglavito vlogo koagulacija;
- bolezen malih možganskih arterij, ki je vzrok za 25–30 % IMK, pri čemer sta tako sestava strdka in njegova vloga nepojasnjeni, hkrati pa predstavlja tudi tveganje za znotrajmožgansko krvavitve (ZMK).

Študije o preprečevanju IMK s protitrombotičnimi zdravili torej zajemajo dve različni skupini bolnikov, in sicer skupino z arterijskimi boleznimi (ateromi velikih arterij in boleznimi malih možganskih arterij) in skupino z embolično srčno boleznijo.

Protitrombotična zdravila pri preprečevanju IMK, ki je posledice arterijske bolezni

Primarno preprečevanje

ASA je edino protitrombotično zdravilo, ki so ga velikokrat testirali pri primarnem preprečevanju. Podatki so zajeti v šestih velikih raziskavah (PHS, BDT, TPT, HOT, PPP in WHS) in metaanalizah, med drugim tudi v veliki študiji *Antithrombotic Trialists Collaboration* (ATTC).^{4–10} V prvih petih velikih raziskavah je bilo vključenih 55.580 ljudi, večinoma moških. Raziskave so pokazale, da je tveganje za nastanek srčnega infarkta manjše za 32 %, kar pa ne velja za možgansko kap, za katero so ugotovili, da je relativno tveganje (*angl.* relative risk, RR) 1,13 (95 % CI:0,96–1,33), ki pa statistično ni pomemben.⁹ Samo 7 % vseh možganskih kapi se je pojavilo pri ženskah. Kljub temu je podatkov o tem premalo.^{9,10} Raziskava WHS, v katero je bilo vključenih več žensk kot moških (39.876), je pokazala 6-krat več ishemičnih dogodkov.⁹ Rezultati so bili popolnoma v nasprotju z rezultati prejšnjih raziskav. ASA v odmerku 100 mg, ki so ga jemali vsaki drugi dan, ni zmanjšal tveganja za srčni infarkt, je pa zmanjšal tveganje za vse vrste možganske kapi za 17 % (RR = 0,83; 95 % CI:0,69–0,99). Ugotovili so za 24 % manj IMK (RR=0,76; 95 % CI:0,63–0,93) in za 24 % več ZMK. Metaanaliza raziskave WHS in podatki, ki so bili pridobljeni od preiskovank, vključenih v druge predhodne raziskave, so potrdili te rezultate z 19-odstotnim zmanjšanjem tveganja za možgansko kap.⁹ Razloga, da ASA prepreči srčni infarkt samo pri moških in možgansko kap samo pri ženskah, ne znamo razložiti. Zdi se, da je učinek povezan z vplivom spola na trombocitno odzivnost.^{11,12} Glede na omenjene podatke in stranske učinke ASA na prebavila je njegova uporaba pri zdravih ljudeh v primarnem preprečevanju še vedno nejasna in predmet mnogih razprav. Izračunali so, da je jemanje ASA v nizkem odmerku glede na stroške učinkovit pri moških, starejših od 55 let, in ženskah, starejših od 75 let, v primeru,

ko je srčno-žilno tveganje zmerno (tj. 10 % v 10 letih).^{13,14}

Sekundarno preprečevanje

Oralna protikoagulacijska zdravila

Do sedaj so v raziskavah o učinkih oralnih protikoagulacijskih zdravil v sekundarnem preprečevanju IMK arterijskega izvora preučevali samo antagonist vitamina K (AVK). Od vseh AVK je najbolj proučena učinkovitost varfarina. Štiri raziskave so primerjale AVK in ASA:

- SPIRIT, ki si je izbrala za ciljno vrednost mednarodno normalizirano razmerje (*angl.* international normalized ratio, INR) > 3 in je bila predčasno ukinjena zaradi velikega tveganja za ZMK;¹⁵
- WARSS, ki je primerjala varfarin s ciljno vrednostjo INR 1,4–2,8 in ASA v odmerku 325 mg pri 2206 bolnikih in ni pokazala razlike glede učinkovitosti obeh zdravil;¹⁶
- WASID, ki je primerjala varfarin s ciljno vrednostjo INR 2–3 in ASA v odmerku 1,3 g pri 569 bolnikih z ateromom v možganskih arterijah in ni pokazala razlike v učinkovitosti obeh zdravil;¹⁷
- ESPRIT, ki je bila odprta raziskava in je primerjala različne AVK s ciljno vrednostjo INR 2–3 ter ASA v odmerku 30–325 mg pri 1068 bolnikih¹⁸ ter prav tako pokazala razlike v učinkovitosti med varfarinom in ASA.

Zaključimo lahko, da omenjene študije niso pokazale znatne razlike v učinkovitosti AVK in ASA, vendar pa se je pokazalo, da je tveganje za krvavitev pri zdravljenju z AVK večje. AVK torej niso priporočljivi za uporabo pri sekundarnem preprečevanju IMK, ki je posledica arterijske bolezni. Prav tako niso priporočljivi pri bolnikih s TIA, ki je posledica bolezni majhnih in velikih možganskih arterij. Morebitna nova oralna protikoagulacijska zdravila bodo ponovno odprla pot raziskavam na področju sekundarnega preprečevanja arterijske IMK in TIA.

Protitrombocitna zdravila

Protitrombocitna zdravila so protitrombotična zdravila prve izbire pri sekundarnem preprečevanju arterijskega ishemične-

ga dogodka. Meta-analiza ATTC, v katero je bilo zajetih 135.000 bolnikov v 287 raziskavah, je pokazala, da protitrombocitna zdravila zmanjšajo skupno tveganje za možgansko kap, srčni infarkt in smrt zaradi žilnih dogodkov za 25 %.¹⁰ Ravno tako zmanjšajo tveganje po TIA in IMK za 22 %. Proučevali so delovanje štirih protitrombocitnih zdravil: ASA, tiklopidina, klopidogrela in dipiridamola, ki delujejo na dve najpomembnejši poti trombocitne agregacije tj. tvorbo tromboksana A₂ in adenzin difosfata (ADP). ASA zavira nastanek tromboksana A₂ preko nepovratnega zaviranja ciklooksigenaze tipa 1. Tiklopidin in klopidogrel sta tienopiridina, ki zavirata z ADP povzročeno trombocitno agregacijo preko nepovratnega zaviranja receptorjev P₂Y₁₂. Dipiridamol deluje preko povečanja cikličnega adenzin monofosfata (cAMP). Ker zaviranje le ene izmed dveh najpomembnejših protitrombotične agregacije ne onemogoči popolnoma delovanja trombocitov, so testirali kombinacije protitrombocitnih zdravil, npr. ASA in dipiridamol ter ASA in klopidogrel, da bi dosegli boljši protitrombotični učinek brez večjega tveganja za krvavitev. V zadnjem času potekajo raziskave, ki primerjajo tri nova protitrombocitna zdravila s placebom in z ASA. To so: triflusal, ki je zaviralec COX 1; cilostazol, ki je zaviralec tromboksana A₂; fosfodiesteraze 3; sarpogrelat, ki je antagonist receptorjev 5-HT.^{19–24} Zdi se, da so omenjena zdravila podobno učinkovita kot ASA, vendar bo to potrebno potrditi v tretji fazi klinične raziskave. Trenutno poteka velika raziskava tretje faze (tj. PERFORM), ki preučuje učinek terutrobana, antagonist TP receptorja, ki ima tudi protitrombotični, protisklerotični in protivazokonstriktivni učinek. Primerjajo terutroban z ASA pri več kot 19.000 bolnikih. Rezultat študije bi lahko doprinesel informacije o učinkovitosti terutrobana na zmanjšanje skupnega tveganja za možgansko kap, srčni infarkt ter žilno smrt, ki ni posledica krvavitve, demence in kognitivnega upada.²⁵

ASA

ASA je najbolj proučevano protitrombotično zdravilo. Po metaanalizi ATTC zmanjša skupno tveganje za možgansko kap, srčni

infarkt in žilno smrt za 23 %.¹⁰ Vendar, je manjša metaanaliza 12 raziskav pokazala le za 13 % manjše tveganje po TIA ali manjši IMK.²⁶ Klinični učinek glede na placebo so dokazali za odmerke 50 mg do 1,3 g. Vendar tveganje za težave na prebavilih (razjede, krvavitve) z večanjem odmerka narašča. Nekatera priporočila vztrajajo pri predpisovanju odmerkov do 80 mg, medtem ko druga priporočajo širši razpon odmerkov, in sicer 50–325 mg.^{27,28}

Klopidogrel

Klopidogrel uvrščamo med tienopiridine in je v veliki meri zamenjal tiklopidin zaradi boljše hematološke in kožne varnosti. V drugi in tretji fazi velike raziskave CAPRIE so dokazali, da je klopidogrel učinkovitejši od ASA v odmerku 325 mg pri zmanjšanju skupnega tveganja za IMK, srčni infarkt in žilno smrt z relativnim zmanjšanjem tveganja za 8,7 % pri analizi glede na začetek vključitve in 9,4 % pri analizi po koncu raziskave. Tveganje za krvavitve je bila pri obeh zdravilih podobna, pri čemer so bile krvavitve v zgornjih prebavilih pogostejše pri ASA, izpuščaji ter driska pa pri klopidogrelu.²⁹

Kombinacija ASA in klopidogrela

Kombinacijo ASA in klopidogrela so najprej proučevali po srčnem infarktu v raziskavi CURE. Ta je pokazala znatno, kar 20-odstotno zmanjšanje tveganja za srčni infarkt, možgansko kap in žilno smrt v primerjavi s samim ASA.³⁰ Vendar pa tega ni potrdila velika raziskava CHARISMA, v katero je bilo zajetih 15.603 bolnikov z velikim tveganjem za srčno-žilne bolezni, od katerih je 79 % bolnikov v zadnjih 5 letih imelo ishemični žilni dogodek, med drugim IMK ali TIA.³¹ Po 28-mesečni sleditvi je bilo pomembnejših žilnih dogodkov 6,8 % v skupini bolnikov, ki je prejela kombinacijo ASA in klopidogrela, in 7,3 % v skupini, ki je prejela le ASA (RR = 0,93; 95 % CI: 0,83–1,05). Vendar je v podskupini bolnikov s prebolelo IMK kombinacija ASA in klopidogrela zmanjšala tveganje za 22 % in sicer z 10,7 % na 8,4 % (RR = 0,78; 95 % CI: 0,62–0,98).³² Opazili so znatno povečanje zmernih krvavitvev pri zdravljenju s kombinacijo v primerjavi s samim ASA (2,1 % proti 1,3 %). Raziskava MATCH je primerjala kombinacijo ASA v

odmerku 75–162 mg in klopidogrela 75 mg s samim klopidogrelom v odmerku 75 mg pri 7599 bolnikih z visokim tveganjem, starih nad 40 let in z anamnezo nekardioembolične IMK ali TIA v zadnjih 3 mesecih.³³ Po 17,5 mesecih sledenja se je pokazalo, da ni pomembnega zmanjšanja tveganja za srčni infarkt, IMK, žilno smrt ali hospitalizacijo za žilni dogodek (15,7 % pri kombinaciji, 16,7 % pri samem klopidogrelu). Pokazalo pa se je znatno povečanje življenjsko ogrožajočih krvavitvev, in sicer 2,6 % pri kombinaciji in 1,3 % pri samem klopidogrelu. Zaključimo lahko, da dolgoročne ugodnosti od kombinacije pri sekundarnem preprečevanju nekardioembolične IMK ni, tveganje za krvavitve pa je večje.

Ostaja pa odprto vprašanje zelo zgodnjega sekundarnega preprečevanja. V ta namen je bila opravljena raziskava FASTER, v katero je bilo vključenih 392 bolnikov s TIA in z IMK.³⁴ Bolniki so prvi dan prejeli 300 mg klopidogrela in 162 mg ASA. Nato so nadaljevali s 75 mg klopidogrela in z 81 mg ASA. Raziskava je po 90 dneh pokazala, da je tveganje za ponovno IMK 7,1 % pri kombinaciji ASA in klopidogrela ter 10,8 % pri samo ASA (RR=0,7; 95 % CI: 0,3–1,2). Absolutno zmanjšanje tveganja je 3,8 %. Dva bolnika, ki sta prejela klopidogrel, sta imela ZMK, medtem ko od bolnikov, ki so prejeli samo ASA, ni nihče doživel ZMK. Manjša raziskava LOAD, v katero je bilo vključenih 40 bolnikov in je bila retrospektivna, je proučevala varnost začetnega odmerka kombinacije ASA in klopidogrela.³⁵ Vsi bolniki so v prvih 36 urah prejeli 375 mg klopidogrela in 325 mg ASA. V prvih 43 urah po začetku simptomov so ugotovili le en primer ZMK in zaključili, da je začetni odmerek kombinacije ASA in klopidogrela v prvih 36 urah verjetno varen. V tem trenutku dokončnega odgovora, ali je kombinacija ASA in klopidogrela bolj učinkovita kot sam ASA v prvi nekaj mesecih po ishemičnem dogodku, ko je tveganje za ponovno IMK največje, ni. V ta namen bo potekala raziskava POINT, s katero bi preverili varnost in učinkovitost kombinacije ASA in klopidogrela glede na ASA pri bolnikih z akutno TIA in IMK.³⁶

Dipiridamol in kombinacija ASA-dipiridamol

Dipiridamol je šibko protitrombotično zdravilo, ki se že več kot 30 let uporablja v kombinaciji z ASA pri sekundarnem preprečevanju ne kardioembolične IMK. V nasprotju z zgodnjimi študijami, ki niso pokazale ugodnosti kombinacije v primerjavi s samim ASA, sta novejši študiji ESPS₂ in ESPRIT pokazali, da je večji odmerek dipiridamola (400 mg) in dipiridamola s podaljšanim sproščanjem v kombinaciji z ASA bolj učinkovit v primerjavi s samim ASA (50 mg).^{37,38} Metaanaliza 6 študij, ki so preučevale kombinacijo ASA in dipiridamola, je pokazala, da je relativno tveganje resnih žilnih zapletov v primerjavi s samim ASA (RR=0,82; 95 % CI: 0,74–0,91) za 18 % manjše. Študija ESPS₂ je primerjala kombinacijo ASA s placebom. Pokazalo se je, da se tveganje za ponavljajočo se možgansko kap zmanjša za 37 % pri kombinaciji in 18 % pri uporabi samega ASA. Učinkovitost kombinacije je bila dosežena brez pomembnega porasta pogostosti krvavitev.

V začetku so raziskavo PROFESS načrtovali kot primerjalno raziskavo med dvema kombinacijama, in sicer ASA z dipiridamolom in ASA s klopidogetrelom.³⁹ Vendar so nato ASA glede na rezultate raziskave MATCH ukinili v kombinaciji ASA s klopidogetrelom. PROFESS je torej predvsem primerjava med kombinacijo ASA z dipiridamolom in s samim klopidogetrelom. V raziskavo je bilo vključenih 20.332 bolnikov z visokim tveganjem, starih v povprečju 66,1 leta, pri katerih je od TIA ali IMK minilo manj kot 90–120 dni. 28 % bolnikov je imelo aterom velikih arterij, 52 % bolezen malih možganskih arterij, pri drugih pa jasnega vzroka niso našli. Najpomembnejši izid je bila IMK. Kombinacija ASA in dipiridamola se ni pokazala kot manj učinkovita od samega klopidogetrela. Po 2,4 letih sledenja so se ponovne možganske kapi pojavile pri 9 % bolnikov v obeh skupinah, skupen izid IMK, srčni infarkt in žilna smrt pa sta v obeh skupinah nastopila pri 13 % bolnikov.³⁹ Kombinacija ASA in dipiridamola s podaljšanim sproščanjem je torej enako učinkovita kot sam klopidogetrel pri sekundarnem preprečevanju IMK.

Malo je znanega o najboljšem načinu protitrombotičnega zdravljenja takoj po IMK ali TIA. Zato so v raziskavi EARLY preučevali kombinacijo ASA z dipiridamolom s podaljšanim sproščanjem, ki so jo uvedli 24 ur po ishemičnem dogodku in po sedmih dneh od dogodka, pri čemer so bolniki pred tem prejeli samo ASA.⁴⁰ Ugotovili so, da je zgodnje uvajanje kombinacije varno in učinkovito pri preprečevanju invalidnosti.

Lahko povzamemo, da sekundarno preprečevanje bolnikov z ne kardioembolično TIA ali IMK temelji na protitrombotičnih zdravilih. Monoterapija z ASA (50–325 mg), kombinacija ASA in dipiridamola s podaljšanim sproščanjem ter monoterapija s klopidogetrelom (75 mg) pridejo v poštev pri nevarnosti za ponovno IMK.²⁸ Klopidogetrel je primerno zdravilo za bolnike, preobčutljive na ASA.²⁸ Kombinacija ASA in klopidogetrela je priporočljiva v določenih razmerah, kot sta vstavev znotrajžilne opornice (koronarne, karotidne ali znotrajlobanjske) in akutni koronarni sindrom.

Kljub učinkovitosti omenjenih načinov zdravljenja pri sekundarnem preprečevanju IMK ali TIA pa imajo obstoječa protitrombotična zdravila omejitve in ne izpolnjujejo vseh medicinskih zahtev, zato se kaže želja po razvoju novih zdravil.⁴¹

Naraščajoči problem predstavlja neodzivnost na ASA in klopidogetrela. Čeprav je znano, da običajni odmerki pri nekaterih bolnikih ne spremenijo trombocitnega delovanja, trenutno še ne moremo povezati biološke neodzivnosti s klinično neučinkovitostjo tako, da bi s tem postavili izhodišča za raziskave trombocitnega delovanja med protitrombotičnim zdravljenjem. Vseeno nekatere raziskave nakazujejo, da je lahko do 50 % bolnikov, ki se zdravijo z nizkim odmerkom ASA, lahko odpornih na zdravljenje.⁴² V prihodnosti bi morali protitrombotično zdravljenje prilagoditi vsakega bolniku. Slednje bi lahko bilo koristno v primeru, ko imajo bolniki ponavljajoče se ishemične dogodke kljub preventivnemu zdravljenju z ASA ali klopidogetrelom. Zdravila, ki povzročijo bolj predvidljivo zaviranje z ADP sprožene trombocitne agregacije, lahko premostijo problem neodzivnosti na klopidogetrel. Vendar pa prvega izmed pri-

hodnjih zdravil, prasugrel, še niso razvili za uporabo pri bolnikih z IMK. Pri bolnikih s koronarno boleznijo so poročali celo o povečanem tveganju za krvavitev.⁴³ Prihodnost bo pokazala tudi, kakšna je vloga novih protitrombotičnih sredstev, kot so triflusal, cilostazol, sarparelat in terutroban.

Protitrombotična sredstva pri preprečevanju kardioembolične ishemične možganske kapi

Iz dosedanjih raziskav je znano, da je pri 17–46 % IMK vzrok kardioembolizem. Pri polovici primerov je vzrok atrijska fibrilacija, predvsem nevalvularna atrijska fibrilacija (NVAf). Pogostost NVAf narašča s starostjo. Po 75. letu jo ima 10 % ljudi. Tveganje za IMK pri NVAf se giblje med 1 in 15 % na leto glede na pridružene dejavnike tveganja.^{44,45} Čim večje je embolično tveganje, tem večja je koristnost protitrombotičnega zdravljenja, pri čemer moramo upoštevati, da tveganje za krvavitev ni preveliko.

Nevalvularna atrijska fibrilacija

Klasično protitrombotično zdravljenje

Več raziskav in metaanaliz je pokazalo, da so oralna protikoagulacijska zdravila učinkovitejša kot placebo in protitrombotična zdravila pri NVAf. Ena izmed zadnjih metaanaliz, v katero je bilo zajetih več kot 28.000 bolnikov, je pokazala, da varfarin zmanjša relativno tveganje za IMK za 64 % v primerjavi s placebom, medtem ko ASA zmanjša tveganje le za 22 %. Neposredna primerjava med varfarinom in protitrombotičnimi zdravili je pokazala za 39 % manjše relativno tveganje v prid varfarinu. Kljub temu je tveganje za krvavitev večje, vendar brez razlike v umrljivosti. Raziskava sekundarnega preprečevanja EAFT je pokazala za 65 % manjše tveganje pri varfarinu in za 14 % pri ASA v primerjavi s placebom.⁴⁶ Enoletno tveganje pri placebu je 10 %, pri ASA 7,7 % in varfarinu 3,1 %. Večvrednost varfarina se je ponovno pokazala v zadnjih dveh raziskavah: v raziskavo BAFTA je bilo zajetih 973 bolnikov, starejših od 75 let, raziskava Active-W pa je primerjala varfarin s kombinaci-

jo ASA in klopidogetrela. Omenjeno raziskavo so končali prezgodaj zaradi pomembno večje učinkovitosti varfarina ($p = 0,003$).^{47,48}

Rezultati raziskav so privedli do enakih priporočil glede zdravljenja NVAf kot pri Evropski organizaciji za možgansko kap (ESO).⁴⁹ Če ni škodljivo, priporočajo uporabo AVK z INR med 2 in 3 bolnikom, starejšim od 75 let, in mlajšim bolnikom z žilnimi dejavniki tveganja, kot so arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen. Pri bolnikih, mlajših od 65 let in brez dejavnikov tveganja za žilne bolezni, priporočajo tudi ASA. Bolnikom, starim 65–75 let in brez dejavnikov tveganja za žilne bolezni, priporočajo AVK ali ASA.

Pri ocenjevanju ogroženosti za kardioembolične zaplete in ustreznosti uvedbe antikoagulacijskega zdravljenja v največji meri uporabljamo točkvalni sistem CHADS₂.⁵⁰ Postavke ocenjujemo z 0–6 točkami, odvisno od prisotnosti ali odsotnosti hkratnih bolezni. V primeru večjega letnega tveganja za možgansko kap je potrebno antikoagulacijsko zdravljenje. Pri letnem tveganju, ki je manjše od 2 %, so tveganja, povezana z jemanjem AVK, večja od tveganj za možgansko kap, zato antikoagulacijskega zdravljenja v tem primeru ne priporočajo. Leta 2010 je izšel dopolnjeni sistem CHADS-VASC.⁵¹ Med drugim v novem točkvalnem sistemu upoštevamo še ženski spol, anamnezo žilne bolezni in starost 65–74 let. Tako s točkovnikom na novo dodeljujemo od 0–10 točk.

Vsekakor ne moremo prezreti slovenskih priporočil o antikoagulacijskem zdravljenju pri NAVF.⁵²

Uporaba kombinacije ASA in klopidogetrela

7554 bolnikom z NVAf, pri katerih zdravljenje z AVK ni primerno (50 % po presoji zdravnikov, 23 % zaradi specifičnega tveganja za krvavitve in 27 % bolnikov zaradi nepripravljenosti jemanja AVK), so naključno dali 75 mg klopidogetrela in ASA v odmerku 75–100 mg. Rezultat je bilo zmanjšanje primarnega izida, tj. možganski kapi, srčnega infarkta, sistemske embolije in smrti zaradi žilnih vzrokov, po 3,6 leta spremljanja v primerjavi s placebom in z ASA (6,8 % v primerjavi z 7,6 % letno; RR=0,89; 95 % CI:0,81–0,98).⁵³ Vendar je bilo pomembnih

krvavitev več med bolniki, ki so prejeli kombinacijo ASA in klopidozola v primerjavi s tistimi, ki so prejeli le ASA (2,0 % v primerjavi z 1,3 % letno; RR=1,57; 95 % CI:1,29–1,92). Ti podatki kažejo, da zdravljenje 1000 bolnikov z NVAF v enem letu s klopidozola in z ASA prepreči osem večjih ishemičnih dogodkov in povzroči sedem večjih krvavitev v primerjavi s samim ASA.⁵³ Vendar pa še ni jasno, kako bi ugotovili, katerim bolnikom zdravljenje koristi, katerim pa škodi.

Nova protikoagulacijska sredstva

Kljub znani učinkovitosti imajo AVK številne slabosti: počasen nastop učinkovanja, ozko terapevtsko okno z INR 2–3, potreba po pogostem testiranju stopnje antikoagulacije, interakcije z drugimi zdravili in tveganje za krvavitev.⁵⁴ Vse to je vodilo v razvoj novih oralnih protikoagulacijskih zdravil, kot so rivaroksaban, neposredni oralni trombinski zaviralci (ximelagatran in dabigatran) in podkožni pentasaharidi (idraparinuks).

Rivaroksaban, peroralni zaviralec faktorja Xa, so primerjali z varfarinom v randomizirani in dvojno slepi raziskavi ROCKET-AF, v katero je bilo vključenih več kot 14.000 bolnikov z NVAF in dodatnimi dejavniki tveganja za možgansko kap.⁵⁵ Od tega je 7111 bolnikov prejelo rivaroksaban v odmerku 20 mg na dan, 7.125 bolnikov pa varfarin s ciljnimi INR med 2,0 in 3,0. Povprečna starost bolnikov je bila 73 let, od tega je bilo 44 % bolnikov starejših od 75 let. Več kot polovica je imela pozitivno anamnezo prebolele možganske kapi in TIA. Bolnike so vključevali v raziskavo od decembra 2006 do maja 2010, povprečno sledenje je trajalo 19 mesecev. V primerjavi z varfarinom so imeli bolniki, ki so prejeli rivaroksaban, manjše število možganskih kapi in tromboembolizmov. Pokazala pa se je tudi manjša umrljivost v skupini, ki je jemala rivaroksaban, vendar razlika ni bila statistično značilna. Statistično značilno manj pa je bilo znotrajlobanjskih krvavitev (55 v skupini z rivaroksabanom, 84 v skupini z varfarinom; $p = 0,019$). Vendar moramo poudariti, da so bili bolniki, zdravljeni z varfarinom, 57,8 % časa v ciljnem INR, 11,9 % časa nad ciljnem

INR, 19,7 % časa pa pod tem območjem. Rezultati ROCKET-AF so torej spodbudni.

Ximelagatran so primerjali z varfarinom v dveh velikih raziskavah tretje faze, SPORTIF III in V, v kateri so zajeli 3407 oziroma 3922 bolnikov z NVAF in dodatnim dejavnikom tveganja. Metaanaliza obeh raziskav ni pokazala razlike v učinkovitosti ali večjem tveganju za krvavitev med ximelagatranom in varfarinom, vendar pa se je varfarin pri 6 % bolnikov izkazal kot hepatotoksičen z znatnim porastom jetrnih encimov, zato so ga nehali proizvajati in ga umaknili iz prometa.⁵⁶

Idraparinuks (ena podkožna injekcija na teden) so primerjali z varfarinom v raziskavi AMADEUS, v katero so vključili 6000 bolnikov z NVAF. Raziskava je bila predčasno ustavljena zaradi velikega števila krvavitev po 10,7-mesečnem sledenju in vključitvi 4576 bolnikov.⁵⁷ V novi študiji BOREALIS trenutno testirajo biotinizirani idraparinuks, katerega učinek lahko v primerjavi z učinkom idraparinuksa hitro izničimo s 100 mg Avidina.⁵⁸

Omeniti moramo tudi dobro zastavljeno raziskavo RE-LY, ki je preučevala učinkovanje neposrednega oralnega trombinskega zaviralca dabigatrana. V raziskavo je bilo naključno vključenih 18113 z NVAF in dejavniki tveganja za možgansko kap.

Ugotovili so, da so imeli bolniki z NVAF, ki so prejeli dabigatran v odmerku 110 dvakrat dnevno, primerljivo število možganskih kapi in sistemskih embolij kot bolniki, zdravljeni z varfarinom. Poleg tega so imeli manjše število pomembnih krvavitev. Skupina bolnikov, ki so jo zdravili z dabigatranom v odmerku 150 mg, je v primerjavi z varfarinom doživela manj možganskih kapi, a podobno število pomembnih krvavitev.⁵⁹

Še vedno pa ostajajo AVK z INR 2–3 glavni preprečevalci IMK pri bolnikih z NVAF. ASA uporabljamo le pri bolnikih z manjšim tveganjem ali ob kontraindikaciji za AVK.

Druge srčne bolezni

V primeru hkrati prisotne revmatske bolezni zaklopk ali umetne zaklopke in AF mora biti INR 2–3 ali celo 2,5–3,5. Če je embolično tveganje še toliko višje, lahko AVK

dodamo ASA.⁶⁰ AVK priporočamo tudi pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem in z zmanjšanim iztisnim deležem, predvsem pri tistih po prvi možganski kapi ali v primeru znotrajprekatnega strdka.⁶¹ Učinek ASA in varfarina pri takšnih bolnikih primerjajo v raziskavi WARCEF, ki še vedno poteka.⁶² Kar se tiče nenormalnosti atrijskega pretina, kot sta npr. odprto ovalno okence ali anevrizma pretina, zaenkrat ni smernic glede najboljših protitrombotične zaščite in indikacij za zapiranje odprtega ovalnega okenca. Nekateri raziskave so pokazale, da so AVK morebiti boljši od ASA, vendar je ena izmed teh študij metodološko vprašljiva, druga pa ni značilna.^{63,64}

Protitrombotična zdravila pri bolnikih z NVAF in aterotrombozo

Protitrombotična zdravila so torej izbirno zdravljenje pri preprečevanju IMK pri bolnikih z arterijsko boleznijo, oralna protikoagulacijska zdravila pa pri bolnikih z NVAF. Čedalje pogosteje uporabljamo kombinacijo protitrombotičnih in protikoagulacijskih zdravil pri starejših, ki imajo hkrati NVAF in arterijsko bolezen. Vendar pa zaenkrat še ni bilo velike študije tretje faze, ki bi takšno kombinacijo podpirala. Vemo, da kombinacija ASA in AVK poveča tveganje za krvavitev za 2- do 3-krat, krvavitev iz prebavil pa celo za 3- do 9-krat.⁶⁵⁻⁶⁷

Razloga za dolgoročno predpisovanje take kombinacije torej ni. Pri bolnikih z NVAF, ki imajo stabilno žilno bolezen, ni zanesljivih dokazov, ki bi kazali, da je dodajanje ASA (ali klopidogrela) varfarinu varno in učinkovito v primerjavi s samim varfarinom. Poleg tega je varfarin učinkovito zdravilo pri stabilnih koronarnih in možgansko-žilnih boleznih.⁶⁸

Zaključek

Vloga protitrombotičnih zdravil pri preprečevanju možganske kapi je dobro znana. Protitrombotična zdravila, ki jih uporabljamo danes, so predvsem ASA, klopidogrel in kombinacija ASA z dipiridamo-

lom s podaljšanim sproščanjem. Relativno tveganje za možgansko kap, srčni infarkt in žilno smrt pri bolnikih z možgansko-žilnim dogodkom zaradi bolezni velikih in malih možganskih arterij zmanjšajo za 25 %. V primarni preventivi ASA zmanjša tveganje za možgansko kap pri ženskah za 19 %, vendar pa ne pri moških. Še vedno ni jasno, kako naj začnemo z uvajanjem protitrombotičnih zdravil. ASA pri bolnikih z NVAF zmanjša tveganje za IMK za 20 %. Protikoagulacijska zdravila (trenutno AVK) zmanjšajo tveganje za IMK pri NVAF za 65–70 % v primerjavi s placebom in za 40 % v primerjavi z ASA. Študije novih protitrombotičnih zdravil bodo verjetno spremenile sedanjo podobo zdravljenja. Posebno obetavni so oralni neposredni zaviralci trombina (dabigatran) in zaviralci faktorja Xa (rivaroksaban). Potrebne pa so še raziskave glede tveganja in učinkovitosti kombinacij protitrombotičnih in protikoagulacijskih zdravil pri bolnikih, ki imajo NVAF in arterijsko bolezen.

Literatura

- Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1063–72.
- van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. LiLAC study group. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *Lancet* 2005; 365: 2098–104.
- Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts 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. *Stroke* 2006; 37: 577–617.
- Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians health study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129–35.
- Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 313–6.
- The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233–41.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
- Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89–95.
- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293–304.
- Levin RI. The puzzle of aspirin and sex. *N Engl J Med* 2005; 352: 1366–8.
- Becker DM, Segal J, Vaidya D, Yanek LR, Herrergaleano JE, Bray PF. Sex differences in platelet reactivity and response to lowdose aspirin therapy. *JAMA* 2006; 295: 1420–7.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- Greving JP, Buskens E, Koffijberg H, Algra A. Cost effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender and varying cardiovascular risk. *Circulation* 2008; 117: 2875–83.
- Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl S. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease. A systematic review. *JAMA* 2007; 297: 2018–24.
- The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomised trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42: 857–65.
- Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444–51.
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305–16.
- ESPRIT Study Group: Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 115–24.
- Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, Torres F, Jiménez MD, Lago A, et al. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction. The TACIP study: a randomised, double-blind, multicenter trial. *Stroke* 2003; 34: 840–8.
- Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Domínguez R, Abiusi G, Famulari A, et al. Triflusal vs. aspirin for prevention of cerebral infarction. A randomised stroke study. *Neurology* 2004; 62: 1073–80.
- Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Stroke* 2006; 37: 2193–5.
- Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral ischemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 147–57.
- Huang Y, Cheng Y, Wu J, Li Y, Xu E, Hong Z, et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised double blind pilot study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 494–9.
- Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, Terashi A, Handa S, Hirai S, et al. Sarpogrelate-aspirin comparative clinical study for efficacy and safety in secondary prevention of cerebral infarction (S-ACCESS). *Stroke* 2008; 39: 1827–33.
- Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox K, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, parallel-group study of terutroban 30 mg/day versus aspirin 100 mg/day in stroke patients: the Prevention of Cerebrovascular and Cardiovascular Events of Ischemic Origin with Terutroban in Patients with a History of Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (PERFORM) Study. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 509–18.
- Algra A, Van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 197–9.
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Circulation* 2008; 118: 1894–909.

28. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and TIA. *Stroke* 2008; 39: 1647–52.
29. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
30. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) 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.
31. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. CHARISMA investigators: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
32. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1982–8.
33. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in highrisk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–7.
34. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst K, Eliasziw M, Demchuk A, Buchan AM. FASTER investigators: Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 961–9.
35. Meyer DM, Albright KC, Allison TA, Grotta JC. LOAD: a pilot study of the safety of loading of aspirin and clopidogrel in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 26–9.
36. Platelet-Oriented Inhibition in New Transient Ischemic Attack (TIA) (POINT) trial. NCT00991029. Dosegljivo na: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00991029>.
37. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1–13.
38. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–73.
39. Diener HC, Sacco R, Yusuf S, Steering Committee of PROFESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomised, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with stroke: The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 368–80.
40. Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M, Schumacher H, Machnig T, et al; EARLY Investigators. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 159–66.
41. Weitz JI, Hirsch J, Samama MM. New antithrombotic drugs. *Chest* 2008; 133: 234S–56S.
42. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, Van der Born JG, Mertens BJ, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 2007; 153: 175–81.
43. Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, Weerakkody G, Morocutti G, Huber K, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 2473–9.
44. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236–41.
45. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent strokes in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
46. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1555–62.
47. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (The Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.
48. Connolly S, Progue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. ACTIVE Writing Group 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.
49. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
50. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results of the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–70.
51. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.
52. Vene N. Atrijska fibrilacija in udulacija. In: Mavri A, Vene N, eds. *Smernice za vodenje antiko-*

- agulacijskega zdravljenja. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo – sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri združenju za žilne bolezni; 2009.
53. ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–78.
 54. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, Bonito AJ, Lux LJ, Witter DM, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med* 2000; 160: 967–73.
 55. Califf R. LBCT I, Abstract 21839. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions 2010; 2010 Nov. 13–17; Chicago.
 56. Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, Newman D, Spitzer SG, Diener HC, et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007; 38: 874–80.
 57. The AMADEUS investigators: Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 315–21.
 58. Gross PL, Weitz JI. New antithrombotic drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86: 139–46.
 59. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139–51.
 60. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114: 700–52.
 61. Pulerwitz T, Rabbani LE, Pinney SP. A rationale for the uses of anticoagulation in heart failure management. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 87–93.
 62. Pullicino P, Thompson JL, Barton B, Levin B, Graham S, Freudenberger RS. WARCEF investigators: Warfarin versus aspirin in patients with reduced ejection fraction (WARCEF): rationale, objectives and design. *J Card Fail* 2006; 12: 39–46.
 63. Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. *South Med J* 2001; 94: 699–703.
 64. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP; PFO in Cryptogenic Stroke Study (PI-CSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. *Circulation* 2002; 105: 2625–31.
 65. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004; 35: 2362–7.
 66. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease. A prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008; 39: 1740–5.
 67. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population-based case-control study. *BMJ* 2006; 333: 726–8.
 68. Lip GYH. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ* 2008; 336: 614–5.