


e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Anticoagulation therapy usage in atrial fibrillation patients and its relation to ischemic stroke severity

Monika Šerelytė¹, Džonardas Šleiteris², Prof. Antanas Vaitkus²

¹ *Lithuanian University of Health Science, Academy of Medicine, Faculty of Medicine*

² *Department of Neurology, Kaunas Clinics, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences*

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) is one of the most common clinically significant cardiac arrhythmias (CA) and a major modifiable factor associated with increased risk of acute ischemic stroke (AIS) and peripheral embolism.

Aim: investigate anticoagulation therapy (AT) usage in atrial fibrillation patients and its relation to ischemic stroke severity.

Methods: Retrospective study involved participants older than 18 years old, first AIS in life, AF, AT anamnesis, CHA2DS2VASc, National institutes of health stroke severity (NIHSS) scales results. Statistical analysis was performed by using SPSS statistics software package, Microsoft Excel 2010 and Microsoft Word 2010 programs.

Results: 67 cases, 26 (38.8%) men and 41 (61.2 %) women with AF and AIS diagnosis. AF first time in life 2 (3%), persistent AF 2 (3%), paroxysmal AF 19 (28.4%), permanent AF 44 (65.6 %) diagnosed cases. AT was applied by 11 (16.4 %), but 56 (83.6 %) cases AT was not used. AIS risk: moderate CHA2DS2VASc result in 59 (80.6%), severe in 3 (4.48 %) cases had AT indications and mild risk in 5 (7.46 %) cases had no AT indications. There were no group differences between AT and no – AT cases, except CHA2DS2VASc was higher in women ($p = 0.002$). CHA2DS2VASc women mean 4.07 SD 1.77, men mean 2.65 SD 1.65. Some non – parametrical correlation was found: age to CHA2DS2VASc ($r = -0.389$; $p = 0.001$), CHA2DS2VASc to NIHSS before ($r = -0.313$; $p = 0.01$) CHA2DS2VASc to NIHSS after thrombolysis ($r = -0.357$; $p = 0.003$) and CHA2DS2VASc to glycaemia ($r = -0.34$; $p = 0.005$).

Conclusions: More than half AF patients did not use anticoagulation therapy. We did not find any AIS severity statistically relevant differences between AF patient with or without AT. This study shows only tendencies that AT in AF remains still challenging in AIS prevention.

Keywords: acute ischemic stroke, atrial fibrillation, anticoagulants, therapy

Insulto prevencija antikoagulantais ir jos įtaka insulto sunkumui esant prieširdžių virpėjimui

Monika Šerelytė¹, Džonardas Šleiteris², Prof. Antanas Vaitkus²

¹Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Ligoninė Kauno klinikos, Neurologijos klinika

Santrauka

Įvadas: Prieširdžių virpėjimas (PV) viena dažniausių kliniškai reikšmingų širdinių aritmijų ir vienas svarbiausių modifikuojamų rizikos veiksnių, darančių įtaką ūminio išeminio insulto (ŪII) pasireiškimui.

Tikslas: Įvertinti insulto prevencijos antikoagulantais naudojimą ir jos įtaką ŪII sunkumui esant PV.

Metodai: Atlikta retrospektyvi duomenų analizė SPSS statistinių duomenų apdorojimo paketu, naudota Microsoft Excel 2010 ir Microsoft Word 2010 programos. Į tyrimą įtraukti atvejai: asmenys, vyresni nei 18 metų, duomenys apie ŪII iš paskutinės hospitalizacijos Neurologijos skyriuje – pirmas ŪII gyvenime, ligos anamnezėje PV, ŪII diagnozė, pateikta informacijai apie ŪII prevencijai naudotus antikoagulantus, ŪII rizika pagal CHA2DS2VASc, Nacionalinio sveikatos instituto insulto sunkumo (NIHSS) skalių rezultatai.

Rezultatai: Analizuoti 67 atvejai: vyrai 26 (38,8%), moterys 41 (61,2 %) su PV ir ŪII diagnozėmis. Pirmą kartą diagnozuotas PV 2 (3%), persistuojantis PV 2 (3%), paroksizminis PV 19 (28,4%), permanentinis PV 44 (65,6 %) atvejų. ŪII profilaktika antikoagulantais taikyta 11 (16,4 %), 56 (83,6 %) pacientų nurodė vaistų nevartojantys. ŪII rizika: CHA2DS2VASc vidutinė 59 (80,6 %) atvejų, didelė 3 (4,48 %), maža 5 (7,46 %) atvejais. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių su trombozių ir be trombozių profilaktikos nebuvo, išskyrus tai, kad CHA2DS2VASc didesnis moterims ($p = 0,002$). Rastos neparametrinės koreliacijos: vyresnis amžius su CHA2DS2VASc ($r = -0,389$; $p = 0,001$), CHA2DS2VASc su NIHSS prieš ($r = -0,313$; $p = 0,01$), CHA2DS2VASc su NIHSS po ($r = -0,357$; $p = 0,003$) trombolizės ir CHA2DS2VASc su glikemija ($r = -0,34$; $p = 0,005$).

Išvados: Daugiau nei pusė PV pacientų antikoagulantų nevartojo. Tarp PV pacientų su ŪII vartojusių ir nevartojusių antikoagulantus statistiškai reikšmingų skirtumų ŪII sunkumui nepastebėta. Šis tyrimas parodo tendenciją, kad ŪII profilaktika pacientų su PV gydyme vis dar kelia iššūkių.

Raktiniai žodžiai: išeminis insultas, prieširdžių virpėjimas, antikoagulantai, terapija

Įvadas

Prieširdžių virpėjimas (PV) – viena dažniausiai klinikinėje praktikoje pasitaikančių širdies aritmijų (ŠA) ir vienas svarbiausių modifikuojamų veiksnių, kuris nekoreguojamas didina ūmaus išeminio insulto riziką (ŪII) [1]. PV ir ŪII yra aktualios problemos: remiantis Lietuvos higienos instituto duomenimis, 2018 metais Lietuvoje buvo užregistruota 122584 ŠA ir 19448 ŪII atvejai [2]. Epidemiologiškai tiksliai nėra žinoma PV ir ŪII dažnis ir kiek Lietuvos gyventojų šios ligos diagnozuotos kartu. ŪII priežastimi nuo 17 % iki 30 % atvejų yra kardioembolija dėl PV [3,4]. Ši insulto priežastis asocijuojama su didesniu mirtingumu, sunkesniais insulto padariniais, taip pat „pravaikščiota“ išeminiais insultais [5,6]. PV diagnozuojamas apie 1 % suaugusiųjų bendrosios populiacijos [7], paplitimas didesnis vyresnėse amžiaus grupėse: nuo 6 % vyresniems negu 65 metai ir didėjant iki 9 % 80 – 89 metų amžiuje [8, 9]. ŪII paplitimo didėjimas amžiaus grupėse: 1,5 % 50-59 amžiaus grupėje ir 23,5 % 80-89 amžiaus grupėje. Su dramatiškai senstančia populiacija, didėja PV atvejų bei insultų skaičius [10]. Paplitimu nuo 9 iki 17,6 % asmenys, kurių amžius 80 metų ir daugiau, turi diagnozuotą PV [11, 13]. PV susijęs su blogesne gyvenimo prognoze ir didesniu mirtingumu vyresniems nei 75 metų asmenims [12, 16]. Atsižvelgiant į tai, kad asmenims vyresniems nei 65 metai, būdinga polifarmacija, poliligotumas, įskaitant širdies ir kraujagyslių, inkstų ligas, pažinimo sutrikimus, didesnę griuvimų riziką - antikoagulantai, esant CHA2DS2VASc 2 ir daugiau, kaip prevencinė priemonė nuo trombozių, turėtų būti skiriama ir naudojama atsakingai. Pastebėta, kad dalis pacientų vaistus vartoja nepakankamai ir nereguliariai [14]. Pagal atliktus tyrimus, antikoagulantų nevartojimas siejamas ne tik su didesne ŪII rizika bet ir su blogesnėmis ŪII išeitimis patyrus ŪII vertinant pagal NIHSS [15]. Remiantis šiais duomenimis, ŪII dėl PV išlieka aktualia problema, o antikoagulantų vartojimas dėl PV vis dar kelia iššūkius ŪII prevencijoje ir gydyme.

Darbo tikslas

Šio darbo tikslas – įvertinti antikoagulantų vartojimą ir ŪII sunkumo sąsajas PV sergantiems pacientams.

Tyrimo metodai

Šiam tyrimui atlikti buvo gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto bioetikos leidimas, numeriu BEC – MF – 37. Tyrimo pagrindinis metodas – retrospektyvi duomenų analizė. Tyrimas vykdytas 2019 metų rugsėjo – 2020 vasario mėnesiais. Tai trumpas pilotinio tipo tyrimas, skirtas galimoms tendencijoms nagrinėti. Kiekvieno atvejo konfidencialumui užtikrinti buvo suteikiamas unikalus kodas. Duomenų analizė atlikta SPSS statistinių duomenų apdorojimo paketu, duomenims paruošti ir susisteminti naudota Microsoft Excel 2010 ir Microsoft Word 2010 programos. Statistiniams grupių skirtumams palyginti buvo naudotas One – way ANOVA testas. Taip pat naudotas Kolmogorov – Smirnov testas nustatyti ar duomenys pasiskirstę pagal normalinę skirstinį, Spearman' o testas – neparimetrinių duomenų koreliacijoms įvertinti. Statistiškai reikšmingomis laikyti tie duomenys, pagal kuriuos $p < 0,05$.

Tiriamieji

Išanalizuoti retrospektyvūs 239 ŪII atvejai, bet tik 67 atitiko tyrimui suformuluotus įtraukimo kriterijus: asmenys, vyresni nei 18 metų, duomenys apie ŪII iš paskutinės hospitalizacijos Neurologijos skyriuje – pirmas ŪII gyvenime, ligos anamnezėje PV diagnozė, pateikta informacija apie ŪII prevencijai naudotus antikoagulantus, ŪII rizika vertina CHA2DS2VASc, ŪII sunkumas - Nacionalinio sveikatos instituto insulto sunkumo (NIHSS) skalių rezultatai. Atvejo neįtraukimo į tyrimą kriterijai: asmenys, jaunesni nei 18 metų, ligos istorijose neprieinama informacija apie PV ir ŪII diagnozes, antikoagulantų vartojimą ar nevartojimą, nėra NIHSS, CHA2DS2VASc skalių duomenų.

Rezultatai

Analizuoti 67 retrospektyvus atvejai, iš jų vyrai 26 (38,8%) ir moterys 41 (61,2%) su PV ir ŪII diagnozėmis. Amžiaus vidurkis 74,11; SN 10,99; SP 1,38; mediana 74; min 50; maks 95. Pirmą kartą diagnozuotas PV 2 (3%), persistuojantis PV 2 (3%), paroksizminis PV 19 (28,4%), permanentinis PV 44 (65,6%) atvejų. Antikoagulantai vartoti 11 (16,4%), nevirtoti 56 (83,6%) atvejų. Iš naudojusiujų antikoagulantus – visais atvejais naudoti naujieji antikoagulantai. Esant PV pagal CHA2DS2VASc rezultata >2 ir daugiau, dera apsvaistyti ir skirti prevencinę terapiją antikoagulantais. Vidutinė insulto rizika pagal CHA2DS2VASc nustatyta 59 (80,6%) atvejais, didelė rizika 3 (4,48%) – šiais atvejais antikoagulantų naudojimas turėtų būti apsvaistytas. CHA2DS2VASc 5 (7,46%) atvejams – ŪII rizika maža, antikoagulantams indikacijos nenustatytos. NIHSS prieš trombolizę vidurkis 11,12; SN 5,51; SP 0,68; mediana 11,5; min 1; maks 22. NIHSS po trombolizės vidurkis 8,02; SN 6,23; SP 0,77; mediana 6,5; min 0; maks 22. Trombolizė taikyta 58 (86,6%), netaikyta 9 (13,4%) atvejais, tačiau sąsajų su mirtimis,

antikoagulantų vartojimu ar nevartojimu nepastebėta. Mirtys 4 (6%), iš jų moterys 2 (50%), vyrai 2 (50%); pasveikę pacientai 63 (94%), iš jų moterys 39 (58,2%), vyrai 21 (31%). Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių su trombozių ir be trombozių profilaktikos antikoagulantais, taip pat pagal amžių, lytį NIHSS balus nebuvo, išskyrus tai, kad ŪII rizika pagal CHA2DS2VASc didesnė moterų ($p = 0,002$) tarpe. CHA2DS2VASc balų moterų vidurkis 4,07 SN 1,77, vyrų vidurkis 2,65 SN 1,65. Vertinta, ar duomenys pasiskirstę pagal normalinę skirstinį Kolmogorov-Smirnov testu: amžius, ŪII sunkumas pagal NIHSS prieš ir po gydymo trombolizė pasiskirstė pagal normalinę skirstinį, visi kiti duomenys pasiskirstę ne pagal normalinę skirstinį. Nustatytos dažniausios gretutinės ligos: arterinė hipertenzija 49 (73,13%), dislipidemija 11 (16,42%), 2 tipo cukrinis diabetas 12 (17,91%) atvejų. Rastos neparametris koreliacijos: vyresnis amžius koreliavo su CHA2DS2VASc ($r = -0,389$; $p = 0,001$), CHA2DS2VASc su NIHSS prieš ($r = -0,313$; $p = 0,01$), CHA2DS2VASc su NIHSS po ($r = -0,357$; $p = 0,003$) trombolizės ir CHA2DS2VASc su glikemija ($r = -0,34$; $p = 0,005$).

Bendras tiriamųjų skaičius		67
Antikoagulantų naudojimas	Vartojo	11 (16,4 %)
	Nevartojo	56 (83,6 %)
PV atvejai	Pirmą kartą	2 (3%)
	Paroksizminis	19 (28,4%)
	Persistuojantis	2 (3%)
	Permanentinis	44 (65,6 %)
CHA2DS2-VASc insulto rizika	Maža	5 (7,46 %)
	Vidutinė	59 (80,6%)
	Didelė	3 (4,48 %)
NIHSS	Lengvas	9 (13,43 %)
	Vidutinis	43 (64,1 %)
	Vidutinis - sunkus	12 (17,9 %)
	Sunkus	3 (4,47 %)
Dažniausios gretutinės ligos	AH	49 (73,13 %)
	2 tipo CD	12 (17,91 %)
	Dislipidemija	11 (16,42 %)

Lentelė Nr. 1. PV pacientų charakteristika. **Paiškinimai:** PV – prieširdžių virpėjimas, NIHSS – Nacionalinio sveikatos instituto insulto sunkumo balas, CD – cukrinis diabetas, AH – arterinė hipertenzija.

Insulto sunkumas

Vyresnis PV pacientų amžius koreliuoja su didesniu NIHSS prieš trombolizę ($r = 0,376$; $p = 0,002$), taip pat su didesniu NIHSS iškart po trombolizės; ($r = -0,334$; $p = 0,006$). Nerasta ŪII sunkumo statistiškai reikšmingų skirtumų pagal lytį, pagal NIHSS balą tarp antikoaguliantus vartojusių ir nevartojusių pacientų.

Rezultatų aptarimas

PV dažnai siejamas su sunkesniais ŪII padariniais ar netgi mirtinomis ŪII išėjimais [16], tad antikoaguliantų nutraukimas ir sąsajos su ŪII sunkumu kelia nemažai kontraversijų [17]. PV reikšmingai didina ŪII riziką: kiekvieno paciento ŪII rizikos faktoriai skirtingi [10]. CHADS2 ir CHADS2-VASc skalė yra viena iš patvirtintų klinikinių insulto rizikos priemonė pacientams, turintiems prieširdžių virpėjimą [19,24]. Jei CHADS2-VASc balas 2 ir daugiau, turėtų būti rekomenduotas antikoaguliantų vartojimas [19,20,21]. Pagal šio tyrimo rezultatus, tik 11 (16,4%) PV pacientų prieš paskutinį ŪII epizodą vartojo antikoaguliantus trombozių profilaktikai, naudoti turėtų daugiau negu pusė (CHA2DS2VASc rezultatas 2 ir daugiau). Remiantis literatūra, viena iš dažniausių priežasčių nutraukti krešumą veikiančių vaistų vartojimą - nepageidaujamas vaisto poveikis, gydytojo nurodymai dėl planuojamos chirurginės operacijos saugantis galimos kraujavimo rizikos. Krešumą veikiančių vaistų stabdymas ir sustabdymo laikotarpis priklauso nuo planuojamos chirurginės operacijos strategijos [15,25]. Taip pat krešumą veikiančių vaistų naudojimas atidedamas dėl įvairių pooperacinių komplikacijų. Kita priežastis – finansinės problemos, negalėjimas sau leisti tęsti medikamentų naudojimo bei kiti paciento asmeniniai įsitikinimai [22]. Viename iš atliktų tyrimų, buvo naudojama apklausa antikoaguliantų nutraukimo laikotarpiui bei priežastimis išsiaiškinti [22]. Mūsų tyrimas – retrospektyvus, tad tai riboja galimybes išsiaiškinti antikoaguliantų nutraukimo priežastis bei sužinoti, koks buvo nutraukimo laikotarpis. Kadangi visi duomenys buvo vertinami retrospektyviai, iš 239 atvejų tik 67 atvejais buvo minima visa tyrimui reikiama informacija: amžius, lytis, PV ir ŪII diagnozės, NIHSS, CHADS2-VASc balai, ŪII pirmą kartą gyvenime, antikoaguliantų vartojimas ar nutraukimas. Tyrimo grupės buvo mažos, tad nepavyko statistiškai reikšmingai palyginti skirtumų tarp kai kurių įmanomų grupių tarpusavyje: pavyzdžiui, kokie antikoaguliantai

naudoti - juos vartojo tik 11 (16,4%) PV pacientų su ŪII. Pagal mūsų tyrimą, palyginus grupes pagal lytį, amžių, antikoaguliantų vartojimą, NIHSS, CHADS2VASc balus, vienintelis skirtumas tarp grupių – insulto rizika didesnė moterims pagal CHADS2VASc balų: moterų vidurkis 4,07 SN 1,77 vs. vyrų vidurkis 2,65 SN 1,65. Moteriška lytis PV pacientams susijusi su didesne mirties rizika po ŪII [18], tačiau mūsų tyrime mirčių buvo tik 4, moterų 2 (50 %), vyrų 2 (50%). Antikoaguliantų nutraukimas kitų tyrimų duomenimis [23] siejamas su sunkesniu ŪII vertinant pagal NIHSS. Mūsų atveju, neradome reikšmingų sąsajų ar skirtumų ŪII sunkumui tarp grupių pagal NIHSS skalę. Remiantis kitais tyrimais [24], PV pacientams su ŪII didesnis CHADS2-VASc balas taip pat susijęs su sunkesniu ŪII ir didesniu NIHSS balu. Pagal mūsų tyrime tirtus atvejus, neradome statistiškai reikšmingų skirtumų ir didesnio sąsajų ŪII sunkumui bei CHADS2-VASc sąsajų su didesniu NIHSS balu tarp PV pacientų, taip pat skirtumų pagal šiuos kriterijus tarp vartojusių ir nevartojusių antikoaguliantus. Tokie rezultatai galimi dėl nedidelės imties – 67 atvejai. Tyrimą riboja ir laiko limitas. Tęsiant tyrimą ir surinkus didesnę imtį, įmanoma detalesnė rezultatų interpretacija. Dabartiniu atveju matome tik tendencijas, tad detalesni tyrimai apie antikoaguliantų nutraukimo priežastis ir sąsajas su ŪII sunkumu išlieka aktualiais.

Išvados

Remiantis gautais tyrimo metu rezultatais, galima teigti, kad PV galimų komplikacijų priežiūra išlieka neadekvati esamai situacijai. Žinoma, kad Lietuvoje sergamumas širdies ir kraujagyslių ligomis vienas didžiausių Europoje, tačiau vartojančių būtinus vaistus, t.y. antikoaguliantus, vis dar nepakankamas. Kas tai sąlygoja sunku įvardyti, nes klinikinėje praktikoje stebima tendencija, kad paskyrus juos, vartojimas po 4-6 mėn. pradeda mažėti, dozės nepakankamos. Suprantama, kad šiai dienai naujųjų antikoaguliantų skyrimo tvarka dėl kompensacijos sąlygų yra labai išžėsta, todėl galima, teigti, jog keičiantis reikalavimams vartojančių lengviau dozuojamų naujųjų antikoaguliantų skaičius turėtų didėti. Šis tyrimas patvirtino pateiktus pastebėjimus, nes tik 11 su PV pacientų (16,4%) prieš paskutinį ŪII epizodą vartojo antikoaguliantus trombozių profilaktikai, naudoti turėtų daugiau nei pusė pacientų (CHA2DS2VASc rezultatas 2 ir daugiau). PV pacientų tarpe insulto rizika pagal CHADS2VASc didesnė moterims. ŪII sunkumas (vertinant pagal NIHSS) tarp PV pacientų vartojusių ir nevartojusių antikoaguliantus statistiškai

reikšmingai nesiskyrė. Šis tyrimas parodo tendenciją, kad insulto profilaktikos laikymasis pacientams su PV vis dar išlieka problemiškas.

Literatūra

Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *New England Journal of Medicine*. 1982 Apr 29;306(17):1018-22.

Higienos instituto Sveikatos informacijos centro duomenys – sergančiųjų asmenų skaičius pagal diagnozių grupes, 2018. Prieiga per internetą: <http://www.hi.lt/lt/lietuvos-gyventoju-sveikata-ir-sveikatos-prieziuros-istaigu-veikla-2013-m.html>

Murtagh B, Smalling RW. Cardioembolic stroke. *Curr Atheroscler Rep*. 2006; 8:310–316

Khoo CW, Lip GY. Clinical outcomes of acute stroke patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009; 7:371–374.

5. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neuendorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001;32:2735-2740.

6. Bejot Y, Rouaud O, Durier J, et al. Decrease in the stroke case fatality rates in a French population-based twenty-year study: a comparison between men and women. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:439-444.

7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. 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

8. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:93-100

9. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N

10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.

11. 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 May 9;285(18):2370-5.

12. Shao XH, Yang YM, Zhu J, Zhang H, Liu Y, Gao X, Yu LT, Liu LS, Zhao L, Yu PF, Zhang H. Comparison of the clinical features and outcomes in two age-groups of elderly patients with atrial fibrillation. *Clinical interventions in aging*. 2014;9:1335.

13. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M, Primary Care Group in the Clinical Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2012 Jan 1;65(1):47-53.

14. Denoël P, Vanderstraeten J, Mols P, Pepersack T. Could some geriatric characteristics hinder the prescription of anticoagulants in atrial fibrillation in the elderly? *Journal of aging research*. 2014;2014.

15. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Zhang Z, Mohanty S, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Feb 12;61(6):651-8.

16. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham Study. *Stroke*. 1996 Oct;27(10):1760-4.

17. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004 Oct 19;110(16):2361-7.

18. Roquer J, Rodríguez-Campello A, Gomis M, Ois A, Martínez-Rodríguez JE, Munteis E, Conde JJ, Montaner J, Sabín JÁ. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of early death after stroke in women versus men. *Journal of neurology*. 2006 Nov 1;253(11):1484-9.

19. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical

classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama*. 2001 Jun 13;285(22):2864-70.

20. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb 1;137(2):263-72.

21. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Bmj*. 2011 Jan 31;342:d124.

22. Broderick JP, Bonomo JB, Kissela BM, Khoury JC, Moomaw CJ, Alwell K, Woo D, Flaherty ML, Khatri P, Adeoye O, Ferioli S. Withdrawal of antithrombotic agents and its impact on ischemic stroke occurrence. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2509-14.

23. Kim YD, Lee JH, Jung YH, Cha MJ, Choi HY, Nam CM, Yang JH, Cho HJ, Nam HS, Lee KY, Heo JH. Effect of warfarin withdrawal on thrombolytic treatment in patients with ischaemic stroke. *European journal of neurology*. 2011 Sep;18(9):1165-70.

24. Huang CS, Chen CI, Liu YT, Huang JH, Chen YJ. CHA2DS2-VASc Score and Heart Rate Predict Ischemic Stroke Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation. *Acta Cardiol Sin*. 2014;30(1):16–21.

25. Wagner ML, Khoury JC, Alwell K, Rademacher E, Woo D, Flaherty ML, Anderson AM, Adeoye O, Ferioli S, Kissela BM, Kleindorfer D. Withdrawal of antithrombotic agents and the risk of stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016 Apr 1;25(4):902-6.