

Stroke-prevenció stroke után pitvarfibrillációban – eseten alapuló áttekintés

Kovács Tibor dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Budapest

A nem valvularis eredetű pitvarfibrilláció az embóliás agyi infarktuskok egyik legfontosabb kockázati tényezője. Kezelésében a K-vitamin-antagonisták mellett az elmúlt években megjelenő új típusú orális antikoagulánsok egyre nagyobb teret kapnak. A dabigatran, a rivaroxaban és az apixaban a klinikai gyakorlatban elérhető új típusú orális antikoagulánsok. Az összefoglaló ezek alkalmazásának irányelveit, tulajdonságaikat tekinti át ischaemiás stroke szekunder prevenciójában, hipotetikus esetismertetés kapcsán felmerülő kérdéseket tárgyalva. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(42), 1655–1660.

Kulcsszavak: apixaban, dabigatran, rivaroxaban, warfarin, stroke, pitvarfibrilláció

Stroke prevention after stroke in patients with atrial fibrillation: A case-based review

Non-valvular atrial fibrillation is one of the most important risk factor for embolic cerebral infarcts. Besides vitamin K antagonists, recently developed novel oral anticoagulants are gaining an increasing role in its treatment. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban are novel oral anticoagulants available in the routine clinical practice. This review summarizes their use and the corresponding guidelines in the secondary prevention of ischemic stroke, by answering questions raised in relation of a hypothetical case report.

Keywords: apixaban, dabigatran, rivaroxaban, warfarin, stroke, atrial fibrillation

Kovács, T.: [Stroke prevention after stroke in patients with atrial fibrillation: A case-based review]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(42), 1655–1660.

(Beérkezett: 2014. augusztus 25.; elfogadva: 2014. szeptember 17.)

Rövidítések

AAN = American Academy of Neurology; AHA = American Heart Association; ARISTOTLE = Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; ASA = acetilszalicilsav; ASA = American Stroke Association; AVERROES = Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment; ESC = European Society of Cardiology; KVA = K-vitamin-antagonista; NOAK = új típusú (non-KVA) orális antikoaguláns; NVPF = nem valvularis eredetű pitvarfibrilláció; RELY = Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy; ROCKET-AF = Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

Az agyi ischaemiás érbetegségek körülbelül 20%-át kardiális embólia okozza [1], amikor a stroke általában súlyosabb, ismétlődésének esélye nagyobb mind a korai, mind a késői poststroke időszakban. Az embólia leggyakrabban az arteria cerebri mediába sodródik, mérete annak teljes ellátási területétől a csak diffúziós MR-vizsgálattal látható apró corticalis infarktuszig terjedhet. Az embóliás eredetre a tünetek ütésszerű, teljes súlyú, gyakran tudatzavarral kísért megjelenése, majd gyakran azok gyors javulása jellemző. Embóliára utal a többszörös érterületi infarktuskok kialakulása, a hemiparesissel nem járó lebenytünet, a stroke ismétlődése különböző érterületekben, illetve az infarktus másodlagos bevezése (az elzáródást követő spontán rekanalizáció okozta reperfüzió

következményeként) is [2, 3]. Az embólia miatt elzáródott értörzs CT-vizsgálattal látható hiperdenzitásának első leírása magyar neurológus érdeme [4].

A kardioembóliás stroke egyik legfontosabb oka a nem billentyűeredetű pitvarfibrilláció (NVPF) [5], amely gyakori betegség, prevalenciája Magyarországon a teljes populációra vonatkoztatva 2,95% [6]. Emellett az életkorral egyre nő az előfordulása. Az NVPF a stroke független kockázati tényezője, a stroke kockázatát ötszörösére emeli [7]. Fontos, hogy a kockázat nem különbözik a paroxysmalis és a permanens NVPF között [8].

A mindennapi gyakorlatban gyakori terápiás dilemmát jelentenek az ismételt stroke-ot szenvedett pitvarfibrilláló betegek, akiknek kezelése ellentmondásos vagy elégtelen lehet. Jelen hipotetikus eseten alapuló összefoglaló tárgyalja a felmerülő kérdéseket.

Hipotetikus eset ismertetése

Betegünk 64 éves taxisofőr, akinek 62 éves korában enyhe bal oldali hemiparesist okozó jobb féltekei corticalis, arteria cerebri media területi, kisméretű infarktusa alakult ki, ennek kapcsán igazolódott paroxysmalis pitvarfibrillációja. Kezelésként K-vitamin-antagonistát (KVA) kapott, azonban annak beállítása nem sikerült, INR-értékei erősen ingadoztak, illetve a beteg sem vállalta a rendszeres vérvételt és diétát, emiatt a warfarint elhagyták, helyette napi 100 mg ASA-t kapott a stroke után egy évvel. Emellett hypertonia és gastrooesophagealis reflux betegség is ismert. Protonpumpagátlót, ASA-t, ACE-gátlót és béta-blokkolót szed.

Jelenlegi sürgősségi felvételére előző napon kialakult, fél óráig tartó átmeneti szótalálási zavar, töredezett beszéd, jobb oldali végtaggyengeség miatt került sor. Felvételekor neurológiai tünete már nincs, az EKG-n pitvarfibrilláció jelei láthatók. Koponya-MR-vizsgálattal friss laesio nem látszik (a korábbi jobb oldali arteria cerebri media ellátási terület apró corticalis laesiója mellett). A beteg panasza bal oldali arteria cerebri media területi tranziens ischaemiás attacknak (TIA) felelt meg.

Mekkora a pitvarfibrilláló beteg stroke-kockázata, illetve szükséges-e antitrombotikus terápia?

NVPF-ben a stroke-kockázat becslésére a CHADS₂ (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke) -pontszám meghatározása terjedt el, ahol a megelőző stroke vagy TIA 2 pontot ér, a többi tényező pedig 1–1 pontot. A stroke-kockázat évente 1,9%-tól 18,2%-ig terjed [7]. A CHADS₂ azonban nem bizonyult elég pontosnak a 0–1 ponttal bíró betegek stroke-kockázatának becslésére, emiatt terjedt el módosítása, a CHA₂DS₂VASc-pontozás: C: pangásos (congestive) szívelégtelenség: 1 pont; H: hypertonia: 1 pont; A: életkor (age) 75 év vagy a felett: 2 pont; D: diabetes: 1 pont;

S: stroke/TIA/tromboembóliás esemény az anamnézisben: 2 pont; V: érbetegség az anamnézisben (myocardialis infarctus, perifériás verőérbetegség vagy aortaplakk): 1 pont; A: életkor (age) 65–74 év között: 1 pont; Sc: nő nem (sex category): 1 pont. Egy év alatt a stroke-kockázata a 2%-tól (50 közül egy) (CHA₂DS₂VaSc-érték 1) a 20% körüli értékig (5 közül 1) (CHA₂DS₂VASc-érték 6–9) terjed [9].

Az ESC (European Society of Cardiology) [9] és az American Heart Association-American Stroke Association (AHA-ASA) [10] irányelvek alapján a 2 vagy annál magasabb pontszám esetén antikoaguláns kezelés ajánlott, illetve az antikoagulálás előnyben részesítendő 1 pontnál is. A neurológiai gyakorlatban általában a stroke miatt kerülnek a pitvarfibrilláló betegek ellátásra (tehát CHA₂DS₂VASc-pontszámuk minimum 2), így a pitvarfibrilláló stroke-betegekben eleve antikoagulálás javallt, hacsak nincs annak kontraindikációja (például aktív gastrointestinalis vérzés).

A PF a fokozott stroke-kockázat mellett a stroke súlyosságát is rontja. A PF miatti stroke súlyosabb, nagyobb eséllyel alakul ki vérzéses transzformáció és magasabb a betegek halálózása is, mint nem PF eredetű stroke-ban [11]. A stroke a pitvarfibrilláló betegek 60%-ában rokkantsághoz, 20%-ában halálhoz vezet [12].

Milyen antitrombotikus terápia javasolt a szekunder stroke-prevenció céljára?

A KVA-k (warfarin, illetve acenocumarol) hatékonysága többszörösen igazolt [13]: a stroke relatív kockázatát 64%-kal csökkentik, azaz jóval hatékonyabbak a thrombocytaaggregáció-gátlóknál (TAG) (az aszpirin 19%-os csökkenést okoz). A KVA-k használata azonban számos jól ismert ok miatt nehézkes: szűk a terápiás ablak (INR 2–3 között), nagyfokú a dózis-hatás variabilitás, kiterjedtek az interakciók (az étrend K-vitamin-tartalmával, illetve más gyógyszerekkel), illetve hatásuk lassan alakul ki és lassan is múlik [14]. Emellett a terápiás tartományban (INR 2–3 között) töltött idő jelentősen befolyásolja a stroke-kockázatot. Azoknak a betegeknek, akiknek INR-értéke legalább 70%-ban a terápiás tartományban volt, 79%-kal kisebb volt a stroke-kockázata, mint azoknak, akiknek az 30% vagy az alatti érték volt. Ehhez hasonlóan a halálózási arány is körülbelül 70%-kal volt kisebb [15]. A warfarin szedése mellett szükséges diétás korlátozások, illetve a rendszeres INR-kontroll jelentősen rontja a betegek gyógyszereszedési hajlandóságát, így egy év alatt a kezelt pitvarfibrilláló betegek 30%-a elhagyta a warfarint [16]. Stroke után két évvel a betegek 74,2%-a szedte az antihipertenzív gyógyszereit, 56,1%-a a statinokat, 63,7%-a a thrombocytaaggregáció-gátlókat és csak 45%-uk a warfarint [17]. Emellett az antikoaguláns kezelés akár az arra alkalmas betegek 50%-ában is hiányzik vagy elégtelen [11, 18].

Mindezek mellett az elégtelen KVA-kezelés preventív hatása jelentősen rosszabb, ugyanakkor mellékhatásai lé-

nyegében változatlanok [15]. Wallentin és mtsai [19] vizsgálata szerint azoknál a betegeknek, akiknél a terápiás tartományban töltött idő 60% alatt volt, a stroke kockázata 2,5-szeres volt azokhoz képest, akiknek a terápiás tartományban töltött ideje 70% vagy a feletti volt, miközben a major vérzések aránya csak 2%-kal volt kisebb.

A KVA-k kedvezőtlen tulajdonságainak nagy részét az új típusú (non-KVA) orális antikoagulánsok (NOAK) kiküszöbölik: hatásuk gyorsan kialakul, fél életidejük rövidebb, stabilabb dózisfüggő antikoaguláns hatással bírnak a warfarinhoz képest, ugyanakkor nem szükséges diéta tartása és a hatás laboratóriumi monitorizálása [20]. A trombininhibitor dabigatran és az Xa faktort gátló rivaroxaban és apixaban már elérhető a mindennapi gyakorlatban.

Az NVPF-betegekben végzett nagy NOAK-vizsgálatok (RELY: dabigatran [21], ROCKET-AF: rivaroxaban [22]; ARISTOTLE: apixaban [23]) a warfarinnal azonos vagy annál jobb hatás/mellékhatás profilt igazoltak a stroke és a szisztémás embolisatio megelőzésében.

A RELY-vizsgálatban a napi 2×150 mg dabigatran szignifikánsan csökkentette az összes embóliás eseményt (stroke+szisztémás embolisatio) és az ischaemiás stroke előfordulását is a warfarinhoz képest, azzal azonos major vérzéses kockázattal. A napi 2×110 mg dabigatran hatása a warfarinnal azonosnak bizonyult az ischaemiás stroke megelőzésében, ugyanakkor a warfarinhoz képest szignifikánsan kevesebb major vérzést okozott. A vérzéses stroke és az intracranialis vérzések előfordulása mindkét dózis esetében szignifikánsan kisebb volt a warfarinhoz képest. A napi kétszer adott 150 mg-os dabigatran esetében azonban a major gastrointestinalis vérzések előfordulása szignifikánsan nagyobb volt a warfarinsoportban előfordulónál [21]. A vizsgálat nyílt felépítése azonban megnehezíti az eredmények interpretációját [24, 25].

A ROCKET-AF-vizsgálatban a rivaroxaban a stroke + szisztémás embolisatio végpont és a major vérzések esetében is a warfarinhoz hasonló hatással és biztonságossággal bírt, ugyanakkor szignifikánsan csökkentette az intracranialis vérzések és a vérzéses stroke kialakulását [22].

Az ARISTOTLE-vizsgálatban az apixaban a warfarinnal összehasonlítva szignifikánsan csökkentette az elsődleges hatásossági végpontot (stroke + szisztémás embolisatio), illetve a major vérzések kialakulását. A vérzéses stroke és az intracranialis vérzések mellett szignifikánsan csökkentette a (bármely okból bekövetkező) halálozást is [23].

A NOAK-ok tehát minimum a warfarinnal egyenértékűek (noninferioritás), illetve néhány esetben (súlyos vérzések előfordulása vonatkozásában a dabigatran 110 mg és az apixaban), illetve a stroke és szisztémás embolisatio tekintetében (dabigatran 150 mg és az apixaban) felül is múlták azt. A korábban stroke-ot szenvedett betegek al csoportjának vizsgálatában, szekunder prevencióban az ischaemiás stroke tekintetében a warfarinhoz

hasonló hatással bírnak (kedvező trend az apixaban esetében), a vérzéses stroke tekintetében a warfarinnal jobbak (a rivaroxaban esetében csak kedvező trend), míg a major vérzések vonatkozásában az apixaban és a kis dózisú dabigatran jobb, a többi a warfarinhoz hasonló hatású [26].

Jelentős szempont lehet a gastrointestinalis vérzés kockázata is, amely az orális antikoagulálás egyik leggyakoribb szövődménye. A nagy NOAK-vizsgálatok [21, 22, 23] eredményei szerint a 150 mg dabigatran és a rivaroxaban esetében szignifikánsan több súlyos gastrointestinalis major vérzés fordult elő, mint a warfarin esetében; a 110 mg dabigatran és az apixaban esetében nem volt szignifikáns különbség.

A TAG-kezelés az ESC- és az AHA-ASA-ajánlások szerint csak akkor jön szóba, ha orális antikoagulálás nem lehetséges/javasolt [9, 10]. Clopidogrel hozzáadása az ASA-hoz csökkenti a stroke-kockázatot [10] (3,3% versus 2,4% évente, az Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events [ACTIVE A] eredményei szerint, azonban szignifikánsan nagyobb a vérzéses szövődmények előfordulása [27]), de csak akkor javasolható, ha semmiféle egyéb lehetőség nem áll rendelkezésre [28]. Pitvarfibrilláló betegekben az ASA-kezelés stroke-prevenációs hatására gyengék a bizonyítékok; fennáll a káros hatás lehetősége is, mivel az adatok szerint az ASA, illetve az orális antikoaguláns kezelés során fellépő major és intracranialis vérzések kockázata nem tér el szignifikánsan egymástól, különösen idős betegekben [9]. Az ASA szerepét NVPF-ben az AVERROES-vizsgálat tisztázta [29], ennek alapján az ASA-nak „nincs helye” az NVPF kezelésében [10]. Az AVERROES vizsgálatot a tervezettnél korábban megszakították, mivel az apixabankezelés egyértelműen előnyösebbnek bizonyult az ASA-nál, 55%-os relatív kockázatcsökkenést (1,6 vs. 3,7%) elérve, miközben a major vérzések aránya nem tért el szignifikánsan egymástól. Mindez azt jelenti, hogy 1000 pitvarfibrilláló beteg egyéves kezelése során az apixaban 21 stroke-ot/szisztémás embolisatiót, 33 cardiovascularis betegség miatti kórházi kezelést és 9 halálesetet előz meg az ASA-kezeléshez képest, miközben 2 major vérzéssel okoz többet. A különbség a stroke/szisztémás embolisatio és a cardiovascularis betegségek miatti kórházi kezeléseket tekintve szignifikáns ($p < 0,001$), a halálozás ($p = 0,07$) és a major vérzések ($p = 0,57$) esetében pedig nem [29]. Az előny még markánsabb volt az AVERROES alcsoportjában, ahol a betegek korábban sikertelen KVA-kezelést kaptak [30].

Mikor szükséges elkezdeni az antikoaguláns kezelést NVPF miatt kialakult stroke után?

A kérdés megválaszolásához egyszerűen nincs elég információ, az irányelvek csak részben válaszolják meg a kérdést. Az embóliás stroke korai ismétlődése nem túl gyakori a korai szakaszban, az az első héten 0,3–0,5% körüli

kockázattal bír naponta [31, 32, 33]. Egyértelmű, hogy 24 órán belül, thrombolysist követően nem ajánlott antikoaguláció [34]. Ezt követően azonban csak tapasztalati adatok ismertek, eszerint kisméretű infarktus esetében 3 nap után, közepes infarktusnál egy hét után, nagy kiterjedésű infarktust követően két hét után biztonságos az antikoaguláció bevezetése, a másodlagos bevérzés elkerülésének céljából [35, 36, 37]. TIA-t követően (tehát amikor nincs MRI-vel bizonyítható agyi infarktus) az azonnali antikoaguláció biztonságosnak tűnik [35]. A nagy NOAK-vizsgálatokból a kérdésre nem lehet választ kapni, mivel általában a stroke/TIA után minimum 7–14 nappal lehetett a betegeket a vizsgálatba bevonni.

Tesznek-e különbséget a szekunder stroke-prevenációs irányelvek a KVA és a NOAK-ok között, illetve az egyes NOAK-ok között?

A NOAK-okat a legújabb stroke-prevenációs irányelvek a warfarinnal azonosként vagy annál előnyösebbként ajánlják a stroke-kockázat csökkentésére NVPF-ben, de nem vagy alig tesznek különbséget az egyes gyógyszerek között [9, 10, 28]. Ennek oka, hogy csak indirekt összehasonlítások léteznek a három hatóanyag között, illetve igen valószínűtlen, hogy a jövőben lenne olyan vizsgálat, amely direkt (head-to-head) összehasonlítást végezne minimum 50000 betegen csupán ahhoz, hogy két hatóanyag közül az egyik superioritását igazolja [38]. Indirekt összehasonlítások [39, 40, 41, 42] alapján úgy tűnik, az alábbi összehasonlítások tehetők a NOAK-ok között [38]: a dabigatran 150 mg és az apixaban egymáshoz hasonló, de jobb, mint a dabigatran 110 mg és a rivaroxaban a stroke/szisztémás embolisatio megelőzésében; az apixaban és a dabigatran 110 mg egymáshoz hasonló, de jobb, mint a dabigatran 150 mg és a rivaroxaban a jelentős vérzések vonatkozásában (a ROCKET-AF-vizsgálatban a vérzések felosztása a másik két vizsgálattól eltérő módon történt); a myocardialis infarctus kialakulásának kockázata kisebb apixabannal és rivaroxabannal, a dabigatran mindkét dózisével összehasonlítva.

A vérzéses szövődmények tekintetében a 110 mg dabigatran és az apixaban emelendő ki, míg a dabigatran 150 mg az ischaemiás stroke vonatkozásában túl a warfarint, bár a TIA-t, ischaemiás stroke-ot vagy kis vérzést elszenvedett betegeket nagyobb arányban zárták ki a dabigatranscsoportból, mint a warfarincsoportból [24, 25].

Az ESC irányelvei [9] a NOAK-okat javasolják előnyben részesíteni a warfarinnal szemben. Az irányelv megjegyzi, hogy közöttük biztos különbségeket nem lehet kiemelni, de a major vérzések tekintetében biztonságosabbnak tartja a dabigatran 110 mg-os adagját és az apixabant.

Az AAN ajánlása szerint a dabigatran, a rivaroxaban és az apixaban valószínűleg legalább a warfarinnal azo-

nos hatású a stroke-prevenációban NVPF-ben, miközben az intracranialis vérzés kockázata kisebb [28]. Az AVERROES-vizsgálat adataira támaszkodva ASA helyett apixabant javasol olyan betegeknek, akik NVPF-ben szenvedve korábban aszpirint kaptak volna [28]. Akinek antikoagulálás szükséges, és nem esik az alábbi speciális csoportok egyikébe, első vonalban bármilyen orális antikoaguláns adható. Aki már warfarinon van jól kontrollált INR-rel, annak a warfarin folytatása ajánlott. Ha fokozott a tápcsatornai vérzési kockázat, apixaban javasolt. Ha fokozott az intracranialis vérzési kockázat vagy nem lehetséges az INR-monitorozás, a NOAK-okat kell javasolni. Akiknek a warfarin valamilyen okból nem megfelelő vagy azt visszautasítja, az alábbi sorrend javasolt: 1. Első helyen apixabant kell javasolni. 2. Ahol az apixaban valamilyen okból nem áll rendelkezésre, egyéb NOAK (dabigatran, rivaroxaban) javasolható. 3. Ha semmilyen orális antikoaguláns nem áll rendelkezésre, akkor ASA + clopidogrel kombinációját lehet javasolni. Végül közepes stroke-kockázat és nagy vérzési kockázat esetén, ha a beteg valamiért nem tud vagy nem akar NOAK-ot szedni, triflusal és acenokumarin (INR 1,25–2,0) kombinációja javasolható [28].

Az AHA/ASA közös irányelve [10] szerint a KVA (IA. szintű evidencia), az apixaban (IA. szintű evidencia) és dabigatran (IB. szintű evidencia) mindegyike javasolt NVPF-ben (permanens és paroxysmalis egyaránt) stroke-prevenációra. Az antikoaguláns választása egyénre szabott legyen, a kockázati tényezők, a kezelési költség, a tolerabilitás, a beteg választása, a lehetséges gyógyszer-interakciók és más klinikai jellemzők (így a vesefunkció és amennyiben a beteg warfarinnal kezelt, az INR-érték terápiai tartományban töltött ideje) megfontolásával. Ebben az ajánlásban a rivaroxaban IIA. szintű evidenciával szerepel, eszerint az indokolt („reasonable”) gyógyszerek közé tartozik NVPF-betegek stroke-prevenációjában. Az ajánlás indokaként említik, hogy a ROCKET-AF-vizsgálatban a warfarinkaron a terápiai tartományban töltött idő 55% volt.

Következtetések

A dabigatran, a rivaroxaban és az apixaban egyaránt hatékony és biztonságos alternatívája a K-vitamin-antagonistáknak az NVPF-ben kialakuló stroke-kockázat csökkentésében. Indirekt összehasonlítás alapján a három készítmény tulajdonságai különböznek egymástól, amelyet az egyénre szabott terápia kiválasztásánál lehet figyelembe venni.

Betegünknel NOAK-terápia mérlegelendő a KVA-val szemben a nagyobb nettó klinikai hasznuk alapján. Stroke-prevenációs hatásukat tekintve az apixaban és a nagy dóziszú dabigatran, míg vérzési biztonságosságukat tekintve az apixaban és a kis dóziszú dabigatran mutatkozik előnyösebbnek a warfarinnál. Az apixaban tehát mindkét irányban „tágítja” a KVA-k szűk terápiai ablakát. Európában a NOAK-okat tárgyaló neurológiai vo-

natkozású irányelv nincs. Az ESC általánosságban preferálja a NOAK-okat a KVA-val szemben a nettó klinikai hasznuk alapján. Az EHRA szekunder prevencióban nem tesz különbséget, de a szekunder prevenció betegek csoportban – KVA-kezelésre alkalmatlan betegek – az apixaban szuperioritására alapozva zárja ki az aszpirint a terápiás opciók közül (AVERROES). A tengerentúlon két neurológiai vonatkozású terápiás irányelv látott napvilágot 2014-ben, amelyek általában nem részesítik előnyben a NOAK-okat a KVA-val szemben, ugyanakkor különbséget tesznek a NOAK-ok csoportján belül, az apixabant (AAN), illetve az apixabant és a nagy dózisú dabigatrant (AHA-ASA) preferálva.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerző előadásokat tartott a Pfizer/BMS és Boehringer cégek felkérésére.

Irodalom

- [1] *Palacio, S., Hart, R. G.*: Neurologic manifestations of cardio-genic embolism: an update. *Neurol. Clin.*, 2002, 20(1), 179–193.
- [2] *Ferro, J. M.*: Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol.*, 2003, 2(3), 177–188.
- [3] *Kittner, S. J., Sharkness, C. M., Sloan, M. A., et al.*: Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank: neurologic examination. *Neurology*, 1992, 42(2), 299–302.
- [4] *Gács, G., Fox, A. J., Barnett, H. J., et al.*: CT visualization of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke*, 1983, 14(5), 756–762.
- [5] *Wolf, P. A., Abbott, R. D., Kannel, W. B.*: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991, 22(8), 983–988.
- [6] *Tomcsányi, J., Bózsik, B., Rokszin, G., et al.*: The prevalence of atrial fibrillation in Hungary. [A pitvarfibrilláció prevalenciája Magyarországon.] *Orv. Hetil.*, 2012, 153(9), 339–342. [Hungarian]
- [7] *Gage, B. F., Waterman, A. D., Shannon, W., et al.*: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001, 285(22), 2864–2870.
- [8] *Holmloser, S. H., Pajitnev, D., Pogue, J., et al.*: Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50(22), 2156–2161.
- [9] *Camm, A. J., Lip, G. Y., De Caterina, R., et al.*: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 2012, 14(10), 1385–1413.
- [10] *Kernan, W. N., Ovbiagele, B., Black, H. R., et al.*: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45(7), 2160–2236.
- [11] *Saposnik, G., Gladstone, D., Raptis, R., et al.*: Atrial fibrillation in ischemic stroke. Predicting response to thrombolysis and clinical outcomes. *Stroke*, 2013, 44(1), 99–104.
- [12] *Gladstone, D. J., Bui, E., Fang, J., et al.*: Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*, 2009, 40(1), 235–240.
- [13] *Hart, R. G., Pearce, L. A., Aguilar, M. I.*: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146(12), 857–867.
- [14] *Weitz, J. I.*: Meeting the unmet needs in anticoagulant therapy. *Eur. J. Haematol.*, 2010, (Suppl. 72), 1–28.
- [15] *Gallagher, A. M., Setakis, E., Plumb, J. M., et al.*: Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb. Haemost.*, 2011, 106(5), 968–977.
- [16] *Gallagher, A. M., Rietbrock, S., Plumb, J., et al.*: Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J. Thromb. Haemost.*, 2008, 6(9), 1500–1506.
- [17] *Glader, E. L., Sjölander, M., Eriksson, M., et al.*: Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke*, 2010, 41(2), 397–401.
- [18] *Nieuwlaat, R., Capucci, A., Lip, G. Y., et al.*: Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur. Heart. J.*, 2006, 27(24), 3018–3026.
- [19] *Wallentin, L., Lopes, R. D., Hanna, M., et al.*: Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*, 2013, 127(22), 2166–2176.
- [20] *Cairns, J. A.*: Which oral anticoagulant for which atrial fibrillation patient: recent clinical trials and evidence-based choices. *Can. J. Cardiol.*, 2013, 29(10), 1165–1172.
- [21] *Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., et al.*: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361(12), 1139–1151.
- [22] *Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., et al.*: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365(10), 883–891.
- [23] *Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J., et al.*: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365(11), 981–992.
- [24] *Cohen, D.*: Concerns over data in key dabigatran trial. *Br. Med. J.*, 2014, 349, g4747.
- [25] Pradaxa FDA Medical Review, 25 Aug. 2010. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000MedR.pdf
- [26] *Capranzano, P., Micciché, E., D'Urso, L., et al.*: Personalizing oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2013, 11(8), 959–973.
- [27] *Connolly, S. J., Pogue, J., Hart, R. G., et al.*: Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. ACTIVE Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360(20), 2066–2078.
- [28] *Culebras, A., Messé, S. R., Chaturvedi, S., et al.*: Summary of evidence-based guideline update: prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2014, 82(8), 716–724.
- [29] *Connolly, S. J., Eikelboom, J., Joyner, C., et al.*: Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364(9), 806–817.
- [30] *Coppens, M., Synhorst, D., Eikelboom, J. W., et al.*: Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in patients who previously tried but failed treatment with vitamin K antagonists: re-

- sults from the AVERROES trial. *Eur. Heart J.*, 2014, 35(28), 1856–1863.
- [31] CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*, 1997, 349(9066), 1641–1649.
- [32] The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*, 1997, 349(9065), 1569–1581.
- [33] Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA*, 1998, 279(16), 1265–1272.
- [34] *Jauch, E. C., Saver, J. L., Adams, H. P. Jr., et al.*: Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013, 44(3), 870–947.
- [35] *Mandzia, J. L., Hill, M. D.*: Acute stroke management in patients with known or suspected atrial fibrillation. *Can. J. Cardiol.*, 2013, 29(7 Suppl), S45–S53.
- [36] Immediate anticoagulation of embolic stroke: brain hemorrhage and management options. Cerebral Embolism Study Group. *Stroke*, 1984, 15(5), 779–789.
- [37] Cardioembolic stroke, early anticoagulation, and brain hemorrhage. Cerebral Embolism Study Group. *Arch. Intern. Med.*, 1987, 147(4), 636–640.
- [38] *Rosanio, S., Keyhani, A. M., D'Agostino, D. C., et al.*: Pharmacology, benefits, unaddressed questions and pragmatic issues of newer oral anticoagulants for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation and proposal of a management algorithm. *Int. J. Cardiol.*, 2014, 174(3), 471–483.
- [39] *Lip, G. Y., Larsen, T. B., Skjoth, F.*: Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, 60(8), 738–746.
- [40] *Mantha, S., Ansell, J.*: An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thromb. Haemost.*, 2012, 108(3), 476–484.
- [41] *Harenberg, J., Marx, S., Diener, H. C., et al.*: Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network metaanalysis. *Int. Angiol.*, 2012, 31(4), 330–339.
- [42] *Baker, W. L., Phung, O. J.*: Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.*, 2012, 5(5), 711–719.

(Kovács Tibor dr.,
 Budapest, Balassa u. 6., 1083
 e-mail: kovacs.tibor@med.semmelweis-univ.hu)

MEGHÍVÓ

A Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak Tudományos Bizottsága

tisztelettel meghívja az érdeklődőket a következő tudományos ülésére.

Időpont: 2014. október 30. (csütörtök) 14 óra

Helyszín: Szent János Kórház Auditórium – 1125 Budapest, Diós árok 1–3.

Téma: Aktualitások a traumatológiában és a gyermeksebészetben

Üléselnök: Prof. Dr. Jánosi András

Program

<i>Dr. Merényi Gábor</i> : Új eljárások alkalmazása a Traumatológiai Osztályon	20 perc
<i>Dr. Popik Ervin, Dr. Merényi Gábor</i> : Vacuum sealing technika alkalmazása a légyszívó kezelésben	6 perc
<i>Dr. Detre Zoltán</i> : Gerontotrauma – egy új szemlélet	6 perc
<i>Dr. Mona Tamás</i> : Minimál invazív technikák a gyermeksebészetben	20 perc
<i>Dr. Pászti Ildikó Mária</i> : Heveny gasztroenterológiai kórképek ellátása csecsemő- és gyermekkorban	10 perc

Minden érdeklődőt szeretettel várunk.