Jukka Putaala
dosentti, neurologian erikoislääkäri,
HYKS neurologian klinikka

Eteisvärinä ja aivohalvaus neurologin näkökulmasta

Eteisvärinään liittyvä aivoinfarktiriski on 2–7-kertainen sinusrytmissä olevien riskiin verrattuna. Eteisvärinään liittyvä aivoinfarkti on useimmiten kookas, altis hemorragisoitumaan ja se aiheuttaa vaikea-asteista toimintakyvyn heikkenemää.Hyvin toteutetulla antikoagulaatiohoidolla voidaan tehokkaasti pienentää eteisvärinään liittyvää aivoinfarktiriskiä, mutta antikoagulaation varjopuolena on vuotokomplikaatioiden – erityisesti aivojen sisäisten verenvuotojen – riskin suurentuminen. Uusilla oraalisilla antikoagulanteilla voidaan pienentää aivoinfarktiriskiä ei-läppäperäisessä eteisvärinässä vähintään varfariinin veroisesti. Kaikkia oraalisia antikoagulantteja käytettäessä ilmenee kallonsisäisiä vuotoja, eivätkä varfariinin ja uusien antikoagulanttien vuodot eroa profiililtaan toisistaan, mutta oleellinen seikka kaikkien uusien antikoagulanttien eduksi on niiden helpompi annostelu ja pienempi vuotoriski varfariiniin verrattuna. Uusien antikoagulanttien teho ja turvallisuus on osoitettu myös aivoinfarktin ja TIA:n sekundaaripreventiossa.

Eteisvärinä on yleisin pitkäkestoinen rytmihäiriö ja hoitamattomana se altistaa aivoinfarktille, systeemiselle embolisoitumiselle sekä sydämen vajaatoiminnalle (1). Yli 90 % eteisvärinään liittyvistä embolioista hakeutuu luonnollista reittiään aivovaltimoon, tyypillisesti keskimmäiseen aivovaltimoon, jonka läpimitta on keskimäärin vain 3 mm. Embolinen aivoinfarkti aiheuttaa useimmiten vaikea-asteiset neurologiset oireet, altistaa aivoinfarktin jälkeisille komplikaatioille ja muodostaa haasteen kuntoutukselle. Hyvin toteutetulla antikoagulaatiohoidolla voidaan tehokkaasti pienentää eteisvärinään liittyvää aivohalvausriskiä, mutta antikoagulaation varjopuolena on vuotokomplikaatioiden – erityisesti aivojen sisäisten verenvuotojen – suurentunut riski.

Varfariini on ollut yli 50 vuotta ainoa vaihtoehto eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoidoksi. Varfariiniin tunnettuja ongelmia ovat mm. kapea terapeuttinen ikkuna, lukuisat lääke- ja ruoka-aineinteraktiot, monitoroinnin tarve ja sen käytännön vaikeus sekä usein huonoksi jäävä hoitomyöntyvyys (2,3).Uudet oraaliset antikoagulantit ovat vihdoin tuoneet teholtaan ja haittavaikutusprofiililtaan varfariinia tehokkaampia ja turvallisempia vaihtoehtoja eteisvärinään liittyvän aivohalvauksen estoon.

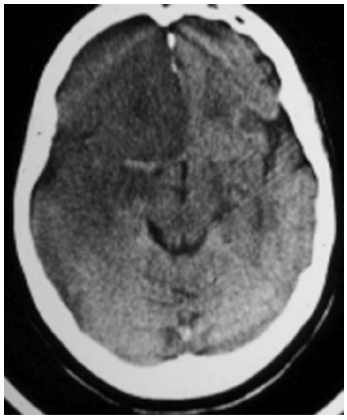
Iskeemisten aivoverenkiertohäiriöiden ja eteisvärinän ilmaantuvuus

Aivoinfarktin ja ohimenevän iskeemisen aivoverenkiertohäiriön (TIA) ilmaantuvuus alkaa kasvaa jyrkästi heti keski-iän kynnyksellä ja saavuttaa huippunsa 75:nnen ikävuoden paikkeilla (4,5). Osa ilmaantuvuuden jyrkästä kasvusta liittyy eteisvärinän ilmaantuvuuden lisääntymiseen iän myötä. 55-vuotiaalla eteisvärinän ilmenemisen riski elinaikana on molemmilla sukupuolilla suurusluokkaa 22–24 % (6,7). Länsimaiden väestön ikääntyessä voidaan olettaa eteisvärinän ilmaantuvuuden ja esiintyvyyden kasvavan.

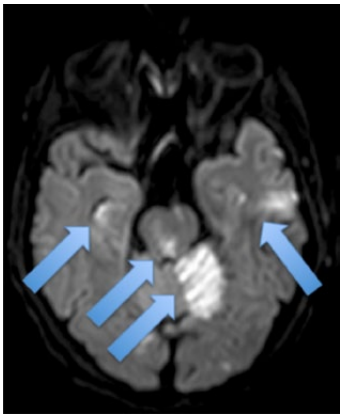
Eteisvärinä ja aivoinfarktiriski

Eteisvärinään liittyvä aivoinfarktiriski on muista vaaratekijöistä riippuen 2–7-kertainen sinusrytmissä olevien riskiin verrattuna, ja kohtauksellisen ja pysyvän eteisvärinän aiheuttama riski on yhtä suuri. Riskiin vaikuttavat keskeisesti ikä, sukupuoli, kohonnut verenpaine, diabetes, todettu ateroskleroottinen valtimotauti, mitraaliläpän ahtauma ja tekoläppä sekä aiemmin sairastettu aivoinfarkti tai TIA (1).

Laajassa ja hyvin tutkitussa saksalaisessa sairaala-aineistossa 26 % aivoinfarkteista johtui sydänperäisestä syystä ja näistä vähintään puolella syynä oli eteisvärinä (8) Lisäksi lähes kolmanneksella löytyi useampi sa-



Kuva 1A: Oikeanpuoleisen keskimmäisen ja etummaisen aivovaltimon sydänperäisen embolian aiheuttamat tukokset eteisvärinäpotilaalla ja laaja iskeeminen vaurio oikeassa aivopuoliskossa. Keskimmäinen aivovaltimo näkyy tromboosin vuoksi tiiviinä pitkältä matkalta TT-natiivikuvauksessa .



Kuva 1B: Eteisvärinäpotilaan usean eri suonitusalueen ja suonihaarojen pienet tai keskisuuret infarktit sekä aivojen etu- että takaverenkierron alueella diffuusiopainotteisessa magneettikuvassa.

Kuva 1C: Eteisvärinäpotilaan molempien takimmaisten aivovaltimoiden embolisten tyvitukosten aiheuttamat infarktit, joissa erityisesti vasemmalla näkyy infarktialueen hemorragisoituminen TT-kuvassa.

Kuva 1D: TT-kuvassa kookas verenvuoto aivojen kuorikerrokseen varfariinia käyttävällä potilaalla, jonka INR oli hoitotasolla.

manaikainen syy (kuten merkitsevä sisemmän kaulavaltimon ateroskleroottinen ahtauma infarktin puolella ja eteisvärinä) tai aivoinfarktin syy jäi salasyntyiseksi. Jälkimmäisessä tapauksessa aivoinfarktin kliiniset ja radiologiset piirteet sopivat usein emboliaan, mikä herättää epäilyn piilevästä kohtauksellisesta eteisvärinästä, jos mitään rakenteellista syytä ei sydämestä tai valtimopuustosta löydy. Voidaan siis arvioida, että jopa joka kolmas aivoinfarkti voisi aiheutua joko tiedossa olevasta tai diagnosoimattomasta eteisvärinästä.

Eteisvärinään liittyvän aivoinfarktin erityispiirteet

Eteisvärinään liittyvä aivoinfarkti on useilla mittareilla mitattuna vaikeaoireisempi ja se aiheuttaa pitkäkestoista ja vaikeampaa toimintakyvyn heikkenemää eloon jääneille kuin muuhun etiologiaan liittyvä aivoinfarkti (9,10). Ennen antikoagulaation aseman vakiintumista tehdyissä tutkimuksissa havaittiin sydänperäisten aivoinfarktien kuolleisuuden ja aivohalvauksen uusiutumisen riskin olevan suurempi kuin muissa aivoinfarktin alaryhmissä (11,12) Eteisvärinään liittyvä aivoinfarkti aiheuttaa tyypillisesti tukoksia suurten suonten tyvessä (useimmiten keskimmäisen tai takimmaisen aivovaltimon) ja siten kookkaita leesioita (Kuva 1A). Usein embolus fragmentoituu valtimon haarautumiskohdassa, jolloin todetaan useita eri suonihaarojen tai suonitusalueiden infarkteja (Kuva 1B).

Lähes joka viidennessä aivoinfarktissa tapahtuu hemorragisoitumista (tihkuvuotoa tai selvä parenkyymivuoto) (13). Infarktin hemorragisoitumisen (Kuva 1C) riskiä suurentavat vaurion suuri koko, trombolyysihoito ja suuri veren glukoosipitoisuus. Eteisvärinään liittyvät aivoinfarktit ovat hemorragisoitumiselle alttiimpia kuin muuhun etiologiaan liittyvät aivoinfarktit potilaan iästä riippumatta (14). Kookas, hemorragisoitunut aivoinfarkti edustaa taudin (ja eteisvärinän komplikaation) vaikeinta muotoa, jossa kuntoutuminen on usein hidasta ja antikoagulaation aloitusta joudutaan lykkäämään vähintään useilla viikoilla potilaan altistuessa samalla uusille embolisille komplikaatioille.

Uudet oraaliset antikoagulantit

Kolme uutta oraalista antikoagulanttia on saanut myyntiluvan käyttöaiheella ”aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä” (Taulukko). Näistä dabigatraania (suora trombiinin estäjä) tutkineen ei-kaksoissokkoutetun tutkimusasetelman (RE-LY) tulokset julkaistiin ensimmäisenä, ja lääkkeestä on pisin käyttökokemus ja näyttö turvallisuudesta tässä käyttöaiheessa yli neljän vuoden ajalta (15,16). Dabigatraania annostellaan 150 mg (tai 110 mg munuaisten

vajaatoiminnassa) kahdesti päivässä, rivaroksabaania (faktori Xa:n estäjä) 20 mg (tai 15 mg) kerran päivässä ja apiksabaania (faktori Xa:n estäjä) 5 mg (tai 2,5 mg) kahdesti päivässä.

Rivaroksabaanin ja apiksabaanin tehoa selvitettiin kaksoissokkoutetusti (17,18). Tutkimusasetelmissa oli muitakin huomioitavia eroavaisuuksia. Esimerkiksi rivaroksabaania tutkineessa ROCKET-AF-tutkimuksessa potilailla oli keskimäärin enemmän emboliariskiä suurentavia tekijöitä ja useammin aiempi iskeeminen aivoverenkiertohäiriö (CHADS2 -pistemäärä 3,5) verrattuna RE-LY (CHADS2 2,1) tai apiksabaania tutkineeseen ARISTOTLE-tutkimuksiin (CHADS2 2,1) (17,18). Turvallisuuden suhteen keskeistä kaikkien tutkimusten tuloksissa on tilastollisesti merkitsevästi pienempi kallonsisäisten vuotojen riski varfariiniin verrattuna (suhteellinen riskin pienenemä 33–70 %). Dabigatraani 150 mg kahdesti päivässä pienensi merkitsevästi myös aivoinfarktiriskiä (suhteellinen riskin pienenemä 24 %), kun taas apiksabaanilla suhteellinen kuolleisuuden riskin pienenemä (11 %) oli juuri ja juuri tilastollisesti merkitsevä.

Antikoagulaatiohoidon valinta

Tehtäessä päätöstä antikoagulaatiohoidosta primaaripreventiossa on arvioitava vuotoriski ja valtimotaudin riskitekijäprofiili sekä annostelussa on huomioitava mm. ikä, munuaisten ja maksan vajaatoiminta sekä muu samanaikainen lääkehoito. Vaikka käyttökokemusta on vasta kohtalaisen lyhyeltä ajalta, kaikkien uusien oraalisten antikoagulanttien lääke- ja ruoka-aineinteraktioprofiili näyttäisi varfariinia suotuisammalta (19). Lääkeinteraktioissa on kuitenkin huomioitava mm. CYP3A4:n ja P-gp:n estäjät.

Ongelmallisen potilasryhmän ovat muodostanet suuren emboliariskin potilaat, joille varfariini ei syystä tai toisesta sovellu. AVERROES-tutkimuksessa verrattiin 5599:llä potilaalla kaksoissokkoutettuna apiksabaanin (5 mg kahdesti päivässä) tehoa aspiriiniin (81–324 mg kerran päivässä) (20). Tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti, koska apiksabaani esti yli 50 % tehokkaammin aivohalvauksia ja systeemisiä embolioita (vaarasuhde 0,45; 95 %:n luottamusväli 0,32–0,62), mutta ei lisännyt kallonsisäisiä verenvuotoja eikä muitakaan merkittäviä vuototapahtumia. Varfariinin käytön esteiksi katsottiin mm. heittelehtivä INR-arvo, huono hoitomyöntyvyys tai kieltäytyminen varfariinista, ongelmat säännöllisessä laboratorioseurannassa ja annostelun säädössä, vakava varfariinihoidon aikainen vuoto tai hoitavan lääkärin pieneksi arvioima tromboemboliariski (CHADS2 pistemäärä 1). Yli puolella potilaista oli useita syitä olla käyttämättä varfariinia. Apiksabaani syrjäyttänee aspiriinin tämän potilasryhmän lääkehoitoa valittaessa.

Taulukko:
Uusien oraalisten antikoagulanttien tutkimusasetelmien vertailua

	Dabigatraani (RE-LY)	**Rivaroksabaani (ROCKET-AF)**	**Apiksabaani (ARISTOTLE)**
Potilaita tutkimuksessa	18111	14264	18201
Annos	150 mg / 110 mg	20 mg	5 mg
Annostelu	2:sti päivässä, p.o.	Kerran päivässä, p.o.	2:sti päivässä, p.o.
Mekanismi	Suora trombiinin esto	Suora faktori Xa:n esto	Suora faktori Xa:n esto
Huippupitoisuus	3 h	3 h	3 h
Puoliintumisaika	12–17 h	5–13 h	9–14 h
Eritys	80 % munuaisten kautta	2/3 maksametabolian, 1/3 munuaisten kautta	25 % munuaisten kautta, 75 % erittyy ulosteeseen
Annos munuaisten vajaatoiminnassa	110 mg x 2	15 mg x 2	2,5 mg x 2
Kaksoissokko- asetelma	Ei	Kyllä	Kyllä
Seuranta-aika	2 v.	1,9 v.	1,8 v.
Aiempi aivoinfarkti tai TIA	19,9 % / 20,3 %	54,9 %*	19,2 %*
CHADS2 pisteet (keskiarvo)	2,1	3,5	2,1
Aiempi varfariinin käyttö	50 %	62,5 %	57 %
Aika (ka), jonka INR hoitotasolla (TTR-aika)	64 %	55 %	62 %

*Sisältää systeemiset emboliat.

Uudet oraaliset antikoagulantit sekundaaripreventiossa

Kaikkien kolmen uuden antikoagulantin tehoa ja turvallisuutta on jo tutkittu myös aivoinfarktin tai TIA:n saaneilla eli sekundaaripreventiossa. Dabigatraanin, rivaroksabaanin ja apiksabaanin, suhteellinen teho ja haittavaikutusprofiili eivät eronneet aivoinfarktin tai TIA:n sairastaneilla niistä, joilla ei tutkimukseen tullessa tällaista tautihistoriaa ollut (21–23).

Meta-analyysi (24), joka yhdisti kolmen uutta oraalista antikoagulanttia varfariiniin verranneet tutkimukset, totesi sekä aivohalvauksen (suhteellinen riskin pienenemä 14 %; NNT 134) että vakavien vuototapahtumien (suhteellinen riskin pienenemä 13 %; NNT 125) riskin tilastollisesti merkitsevästi pienemmäksi uusia oraalisia antikoagulantteja käyttäneillä TIA:n tai aivoinfarktin sairastaneilla. Vakavien vuototapahtumien riskin pienenemän todettiin johtuvan pääasiassa aivojensisäisten verenvuotojen riskin huomattavasta pienenemisestä varfariiniin verrattuna (suhteellinen riskin pienenemä 57,9 %; NNT 139).

Aloitettaessa uutta oraalista antikoagulanttia sekundaaripreventioon aivoinfarktin tai TIA:n jälkeen on huomioitava, että missään tutkimusasetelmassa ei tutkittu äskettäin aivotapahtuman saaneita. Varoajat vaihtelivat 7–14 vuorokauteen, ja kolmen tai kuuden kuukauden pitempää varoaikaa sovellettiin kahdessa tutkimuksessa vaikeaoireisen aivoinfarktin kohdalla. Ei siis vielä tarkoin tiedetä, kuinka varhaisessa vaiheessa iskeemisen aivotapahtuman jälkeen on turvallista aloittaa jokin uusista antikoagulanteista, mutta järkeenkäypiä turvamarginaaleja on syytä soveltaa tietäen lyhyen viiveen, joilla lääkkeillä saavutetaan riittävä antikoagulaatioteho (25). Mikäli potilas on saanut laskimoon annosteltua tai paikallista suonensisäistä trombolyysihoitoa, selkeä turvamarginaali lienee tarpeellinen silloinkin, kun oireet korjaantuvat nopeasti täysin ja vuorokauden kuluttua tehtävässä aivojen kontrollikuvauksessa ei nähdä iskeemistä vauriota.

Antikoagulaatio ja kallonsisäiset vuodot

Kallonsisäisiä vuotoja ilmenee kaikkia antikoagulantteja käytettäessä. HYKS:n 1 013 aivojensisäisen verenvuodon saaneen potilaan aineistossamme 13 %:lla oli käytössään varfariini (26). Tällaisten potilaiden vuodot olivat kookkaampia (Kuva 1D), kohtaustappavuus suurin ja kuolleisuus myös pitkäaikaisseurannassa suurin verrattuna antikoagulaatiota käyttämättömien vuotoihin. Viiden vuoden kuluttua tästä ryhmästä oli elossa enää vajaa kolmannes.

RE-LY-tutkimuksessa kallonsisäiset vuodot eivät kooltaan tai vaikeusasteeltaan eronneet dabigatraania tai varfariina saaneiden välillä (27). Aspiriinia ja apiksabaania vertailleessa AVERROES-tutkimuksessa vuotojen sijainti oli samankaltainen kummassakin lääkeryhmässä (28). Kummassakin tutkimuksessa samanaikainen ei-tutkimuksellinen aspiriinin käyttö suurensi vuotoriskiä entisestään.

Kallonsisäisen vuodon sattuessa varfariinivaikutus on totunnaisesti kumottu suonensisäisesti annetulla K-vitamiinilla ja jääplasmalla. Koska näiden vaikutus ilmenee aivan liian hitaasti kallonsisäisen vuodon satuttua, on viime vuosikymmenen aikana ryhdytty käyttämään hyytymistekijäkonsentraattia antikoagulaatiovaikutuksen kumoamiseksi nopeasti (29). Tieteellistä näyttöä hoidon tehosta ei vielä ole, mutta tuoreiden havaintojen valossa hyytymistekijäkonsentraatin käyttö näyttäisi liittyvän pienempään kuolleisuuteen – joskin eloonjäämisen todennäköisyys vuoden seurannassa on silti pieni sekä hoitoa saaneilla (43,3 %) että sitä saamattomilla (30,6 %) (30). Uusille antikoagulanteille ei toistaiseksi ole tarjolla spesifistä vastalääkettä.

Antikoagulaation uudelleen aloittamista voidaan potilaskohtaisesti harkita syvän (so. tyypillisesti tyvitumaketasolta purkautuvan) aivojen sisäisen verenvuodon jälkeen, mikäli emboliariski katsotaan suureksi ja keskeinen tällaisen vuodon riskitekijä, verenpainetauti, on erittäin hyvässä hoitotasapainossa. Lobaarisen, aivojen kuorikerrokseen paikallistuvan vuodon jälkeen sen sijaan antikoagulaatiota ei tule jatkaa suuren uusintavuotoriskin vuoksi (29). Tällainen vuoto liittyy useimmiten amyloidiin angiopatiaan, jolloin uusintavuotojen riski on suuri ilman lisäaltisteitakin (31). Eteisvärinäpotilaalle, jonka antikoagulaatiota ei voida jatkaa, voidaan harkita uutena mutta vielä vakiintumattomana hoitona eteiskorvakkeen katetrisulkua (32).

Lopuksi

Eteisvärinään liittyvä aivoinfarkti ja antikoagulaatioon liittyvä aivojensisäinen verenvuoto edustavat kumpikin omassa alaryhmässään taudin vaikeinta muotoa aiheuttaen suurta inhimillistä kärsimystä ja merkittäviä kustannuksia. Viimeaikaiset tutkimustulokset alaryhmäanalyyseineen puoltavat vahvasti uusien oraalisten antikoagulanttien asemaa ei-läppäperäiseen eteisvärinään ja toisaalta antikoagulaatioon liittyvien komplikaatioiden ehkäisemisessä niin primaari- kuin sekundaaripreventiossakin (33). Hyvin toteutunutta varfariinihoitoa ei ehkä ole syytä lähteä ehdoin tahdoin muuttamaan, mutta uusissa eteisvärinätapauksissa ja sekundaaripreventiossa uudet antikoagulantit pitäisi lääkehoitoa valittaessa asettaa etusijalle.

Kirjallisuutta

1. Eteisvärinä [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2012. [päivitetty 10.1.2012]. www.kaypahoito.fi.
2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS ym. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2011;123:e269-367.
3. Lehto M, Raatikainen P, Mäkynen H ym. Eteisvärinän hoito Suomessa – FinFib-tutkimus. Suom Lääkäril 2011;66:3401–7.
4. Putaala J, Metso AJ, Metso TM ym. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. Stroke 2009;40:1195–203.
5. Meretoja A. Aivohalvaus – kallis kansansairautemme. Duodecim 2012;128:139–46.
6. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A ym. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006;27:949–53.
7. Frost L, Vukelic Andersen L, Godtfredsen J, Mortensen LS. Age and risk of stroke in atrial fibrillation: evidence for guidelines? Neuroepidemiology 2007;28:109–15.
8. Grau AJ, Weimar C, Buggle F ym. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. Stroke 2001;32:2559–66.
9. Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. Neuroepidemiology 2003;22:118–23.
10. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M ym. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke 1996;27:1760–4.
11. Petty GW, Brown RD,Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. Stroke 2000;31:1062–8.
12. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer 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;32:2735–40.
13. transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. Stroke 2008;39:2249–56.
14. Mustanoja S, Haapaniemi E, Putaala J, Strbian D, Kaste M, Tatlisumak T. Haemorrhagic transformation of ischaemic stroke in young adults. Int J Stroke 2012; Sep 27. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00904.x. [julkaistu verkossa].
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S ym. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139–51.
16. Southworth MR, Reichman PDM, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. N Engl J Med 2013;368:1272–4.
17. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J ym. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883–91.
18. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ ym. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981–92.
19. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. J Thromb Thrombolysis 2011;31:326–43.
20. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C ym. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806–17.
21. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD ym. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Lancet Neurol 2010;9:1157–63.
22. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR ym. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. Lancet Neurol 2012;11:315–22.
23. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC ym. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. Lancet Neurol 2012;11:503–11.
24. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2012;43:3298–304.
25. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. Thromb Haemost 2012;107:838–47.
26. Meretoja A, Strbian D, Putaala J ym. SMASH-U: A proposal for etiologic classification of ICH. Stroke 2012;43:2592–7.
27. Hart RG, Diener HC, Yang S ym. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. Stroke 2012;43:1511–7.
28. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O ym. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. Stroke 2012;43:3291–7.
29. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C ym. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2010;41:2108–29.
30. Huhtakangas J, Tetri S, Juvela S ym. Improved survival of patients with warfarin-associated intracerebral haemorrhage: a retrospective longitudinal population-based study. Int J Stroke 2012 Dec 11. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00926.x. [julkaistu verkossa].
31. Biffi A, Halpin A, Towfighi A ym. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. Neurology 2010;75:693–8.
32. Ukkonen H, Lund J, Saraste A. Voidaanko aivoverenkierron häiriöitä estää sydämen katetritoimenpiteillä? Duodecim 2013;129:295–301.
33. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R ym. 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. Eur Heart J 2012;33:2719–47.