

Kardioembolické cievne mozgové príhody

Prof. MUDr. Peter Mitro, PhD.

I. klinika kardiológie UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Košice

Kardioembolické cievne mozgové príhody sú častou príčinou infarktu mozgu. Práca sa zaoberá kardiálnymi príčinami embolizácie do CNS a ich manažmentom. K vyšetrovaciemu algoritmu patria zobrazovacie metódy mozgu (CT a MRI), zobrazenie extra- a intrakraniálnych mozgových artérií, 12-zvodový EKG záznam, monitorovanie srdcového rytmu dlhšie ako 24 hodín, echokardiografia a ďalšie vyšetrenia. V prevencii kardioembolizácie je indikovaná protidoštičková a antikoagulačná terapia.

Kľúčové slová: fibrilácia predsiení, cievna mozgová príhoda, ischemia mozgu, embolizácia, antikoagulačná liečba

Cardioembolic stroke

Cardioembolic stroke is a frequent cause of brain infarction. The article deals with cardiac causes of embolisation to central nervous system and their management. Diagnostic algorithm comprises brain imaging (CT and MRI), extra- and intracranial brain vessels imaging, 12 lead electrocardiography, echocardiography and other diagnostic procedures. In prevention of cardioembolism antiplatelet therapy and anticoagulation therapy is indicated.

Key words: atrial fibrillation, stroke, brain ischemia, embolisation, anticoagulation therapy

Via pract., 2020;17(1):7-10

Úvod

Ischemická cievna mozgová príhoda (mozgový infarkt) vzniká v dôsledku uzavretia intrakraniálnej alebo extrakraniálnej mozgovej tepny. V prípade embolických cievnych mozgových príhod (CMP) je príčinou ischemie mozgového tkaniva najčastejšie uzavretie cievy krvnou zrazeninou zanesenou do mozgu krvným prúdom, zriedkavejšie môže embolizovať iný materiál (aterómové masy, nádorové tkanivo a iné).

Kardioembolické CMP sú špecifickou formou ischemických CMP (iCMP). Inými príčinami iCMP môže byť ateroskleróza veľkých mozgových tepien (large vessel disease), oklúzia malých mozgových tepien (small vessel disease), iné príčiny (napríklad hyperkoagulačné stavy, migréna) alebo po vylúčení vyššie uvedených etiológií neznáme príčiny (tzv. kryptogénne iCMP) (tabuľka 1) (1).

Kardioembolické iCMP predstavujú asi 20 – 30 % všetkých iCMP. V súčasnosti pozorujeme trend poklesu výskytu vaskulárne podmienených iCMP a kardioembolické CMP sa v niektorých subpopuláciách stávajú najčastejšou príčinou CMP (2).

Príčiny

Z etiologického hľadiska nie sú kardioembolické iCMP homogénnou skupinou. Príčiny sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 1. TOAST klasifikácia ischemických cievnych mozgových príhod

Ateroskleróza veľkých tepien	Oklúzia alebo viac ako 50 % stenóza extrakraniálnej alebo intrakraniálnej mozgovej tepny, veľkosť infarktu viac ako 15 mm
Kardioembolizmus	Prítomnosť kardiálneho zdroja embolizácie Nie je prítomná významná ateroskleróza mozgových tepien
Oklúzia malých tepien (lakunárny infarkt)	Oklúzia penetrujúcich mozgových artérií, sú prítomné subkortikálne lézie menšie ako 15 mm Nie je prítomná ateroskleróza veľkých tepien ani kardiálne zdroje embolizácie, často je prítomná arteriálna hypertenzia alebo diabetes mellitus
Iné príčiny	Vazospazmy, koagulopatie, trombofilné stavy, vaskulitídy, disekcia mozgových artérií
Bez zjavnej príčiny (kryptogénne infarkty)	Nezistená príčina alebo koexistencia viacerých možných príčin

Tabuľka 2. Najčastejšie príčiny kardioembolických cievnych mozgových príhod

Fibrilácia a flutter predsiení
Chlopňové náhrady (mechanické, bioprotézy)
Endokarditída (infekčná a neinfekčná)
Ochorenia mitrálnej chlopne
Trombus v ľavej komore (stav po IM, zlyhanie srdca)
Nádory srdca
Abnormality predsieňového septa (defekty septa, foramen ovale patens, aneurizma septa)
Komplexné aterosklerotické lézie ascendentnej aorty, disekcia aorty

Klinický obraz

Kardioembolické iCMP majú väčšinou závažný klinický priebeh a následky. V závislosti od veľkosti embolu môže dôjsť k uzavretiu proximálnej časti mozgového riečiska a postihnutiu rozsiahlych oblastí mozgu. V prípade embolického uzavretia a. basilaris je priebeh takmer vždy fatálny.

Klinický obraz kardioembolických iCMP sa vyznačuje náhlym vznikom, s maximálnym neurologickým deficitom okamžite pri vzniku. V súvislosti s rozdrobením embolu a jeho ďalším posunom do periférnej časti cirkulácie môže dôjsť k pomerne rýchlej úprave alebo k zmenám v neurologickej symptomatológii.

Aj keď pri zobrazení mozgu neexistuje patognomický nález pre kardioembolickú iCMP, určité nálezy sú časté a zvyšujú podozrenie na kardioembolickú iCMP. Typickým je nález roztrúsených mozgových infarktov v mozgovej kôre (nelakunárne infarkty), často v povodiach viacerých mozgových artérií. Ďalším je nález klinovitého infarktu v kortiko-subkortikálnej oblasti vo veľkej časti povodia postihnutej artérie. Hemoragická transformácia ischemického ložiska ako následok reperfúzie po rekanalizácii cievy

je takisto častým prejavom embolickej iCMP. Mozgové infarkty vo vertebro-bazilárnom povodí sú takisto suspektné z embolickej genézy (3).

Diagnostický postup

Okrem anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia patria k základnému vyšetrovaciemu algoritmu zobrazovacie metódy mozgu (počítačová tomografia – CT, zobrazovanie magnetickou rezonanciou – MRI), zobrazenie extra- a intrakraniálnych mozgových artérií, 12-zvodový EKG (elektrokardiografický) záznam, monitorovanie srdcového rytmu dlhšie ako 24 hodín a echokardiografia.

Význam CT mozgu pri cievnej mozgovej príhode spočíva v prvom rade vo vylúčení intrakraniálneho krvácania, pretože pri jeho absencii je potrebné zvážiť podanie trombolytickej terapie. MRI mozgu má vyššiu citlivosť v porovnaní s CT a je schopné detegovať menšie ložiská ischemie, predovšetkým v oblasti zadnej lebečnej jamy.

Znázornenie mozgových artérií slúži na vylúčenie iných alternatívnych mechanizmov iCMP – stenotické postihnutie alebo nález aterosklerotických plátov, ktoré môžu byť zdrojom tzv. arterio-artériovej embolizácie. K dispozícii sú viaceré metodiky – katéetrová angiografia, CT angiografia, MRI angiografia, duplexná sonografia extrakraniálnych ciev a intrakraniálna dopplerovská sonografia.

Monitorovanie srdcového rytmu má význam predovšetkým pre diagnostiku fibrilácie predsiení ako častej príčiny kardioembolizmu. Je potrebné ho iniciovať vo včasnom období po vzniku CMP, pretože týmto sa zvyšuje jeho diagnostická výťažnosť. Môže ísť o monitorovanie pri lôžku, nemocničnú telemetriu, Holter EKG v trvaní 24 – 72 hodín, externé alebo implantovateľné slučkové rekordéry.

Transtorakálna echokardiografia sa zameriava na rozmery a funkciu srdca, prítomnosť intrakardiálneho trombu a skratových chýb (foramen ovale patens, defekt predsieňového septa). Pri pátraní po skratoch je vhodným doplnkom použitie kontraktnej echokardiografie, keď sa dokumentuje prienik kontrastnej látky cez septum. Ako kontrast možno použiť

drobné bubliny vo fyziologickom roztoke alebo špeciálne kontrastné látky. Pri negatívnom náleze je nutná trans-efozageálna echokardiografia, ktorá je presnejšou metodikou v zobrazení predsieňového septa, uška ľavej predsene, chlopni a oblúka aorty.

Z laboratórných vyšetrení má okrem bežného skríningu význam najmä vyšetrenie funkcie štítnej žľazy a vyšetrenie zamerané na prítomnosť hyperkoagulačných stavov.

Fibrilácia predsiení

Prítomnosť fibrilácie predsiení zvyšuje riziko kardioembolickej CMP 3 – 5-násobne. Najčastejším zdrojom embolizácie je uško ľavej predsene. Novšie pohľady na problematiku otvárajú otázku, či príčinou tvorby trombu je priamo fibrilácia predsiení (ktorá vedie k strate aktívnej kontrakcie predsiení a k spomaleniu vyprázdňovania predsiení) alebo tzv. atriálna kardiomyopatia. Je možné že fibrilácia predsiení a trombóza v ušku predsene sú spoločným dôsledkom morfológických a funkčných zmien srdcových predsiení (fibróza, endotelová dysfunkcia, dilatácia), ktoré vznikajú pôsobením faktorov ako hypertenzia, diabetes mellitus, porucha metabolizmu lipidov a ďalších (4).

CMP pri fibrilácii predsiení má dvojnásobnú mortalitu v porovnaní s CMP u pacienta bez fibrilácie predsiení a je spojená s výrazným funkčným deficitom. Fibrilácia predsiení môže byť klinicky nemá a fatálna CMP môže byť jej prvou manifestáciou. Včasná detekcia fibrilácie predsiení má preto zásadný význam a odporúčania ESC (European Society of Cardiology) presadzujú aktívny skrining asymptomatickej fibrilácie predsiení u pacientov vo veku nad 65 rokov (5). V súvislosti so starnutím populácie rastie i výskyt fibrilácie predsiení a v budúcich dekádach sa očakáva až stonásobenie výskytu kardioembolickej CMP.

Riziko vzniku iCMP u pacienta s FP je približne 5 % za rok. Toto riziko je závislé od rizikových faktorov, ktoré sú vyjadrené v tzv. CHA₂DS₂-VASc skóre – srdcové zlyhávanie, hypertenzia, vyšší vek, diabetes mellitus, stav po prekonanej CMP, tranzitórnom ischemickom

ataku alebo tromboembolizme, cievne ochorenia (infarkt myokardu, ochorenie periférnych artérií) a ženské pohlavie. Riziko CMP stúpa so stúpajúcou hodnotou skóre – dosahuje od 1,3 % (skóre 1) po 15,2 % (skóre 9) (3).

Muži s hodnotou skóre nad 2 a ženy s hodnotou skóre nad 3 vyžadujú preventívnu trvalú antikoagulačnú terapiu, ktorá sa ale môže zväziť aj pri hodnotách 1 u mužov a 2 u žien (5). Štandardným antikoagulanciom je warfarín, alternatívou sú tzv. nové antikoagulancia (NOAK) – dabigatran, rivaroxaban, apixaban a edoxaban. Účinnosť NOAK je minimálne rovnaká ako pri warfarine, v prípade dabigatranu a apixabanu sú doklady o ich vyššej efektívnosti v prevencii iCMP.

Výhodou NOAK oproti warfarínu je nižší výskyt hemoragických CMP, skutočnosť, že odpadá nutnosť monitorovania INR (international normalised ratio) a absencia vplyvu potravy na efektívnosť antikoagulácie. Ich nevýhodou je vyšší výskyt gastrointestiálnych krvácaní (s výnimkou apixabanu), nutnosť dávkovania 2-krát denne (pri dabigatrane a apixabane), čo znižuje compliance pacienta, a horšia dostupnosť antidot pri hemoragických komplikáciách (s výnimkou dabigatranu).

Pri kontraindikácii antikoagulačnej terapie je potrebné zvážiť katéetrový uzáver uška ľavej predsene oklúderom. Niektoré typy oklúderov však vyžadujú aj po zavedení trvalú protidoštičkovú terapiu, a teda neodstraňujú úplne riziko krvácania. V štúdiu PROTECT AF viedol uzáver uška k redukcii CMP v porovnaní s liečbou warfarínom, avšak redukovali sa prakticky výlučne hemoragické CMP, efekt na ischemické CMP nebol zjavný (6). Podľa výsledkov nedávno prezentovanej štúdie PRAGUE-17 prevencia CMP použitím oklúdera a NOAK viedla k podobným výsledkom. Postavenie katéetrovej oklúzie uška preto ostáva nejasné, je rezervovaná skôr pre vysokorizikových pacientov s absolútnou doživotnou kontraindikáciou antikoagulačnej terapie.

U pacientov s kryptogénnou CMP je klinicky asymptomatická fibrilácia predsiení detegovateľná pomocou dlhodobého monitorovania EKG u značnej časti pacientov (12 – 16 %) (7, 8). Pokiaľ ide o kryptogénnu embolickej CMP

(ESUS – embolic stroke of undetermined source), môže byť tento výskyt vyše 20 %. Napriek tomu paušálne podávanie antikoagulancií (rivaroxaban, dabigatran) u pacientov s ESUS sa neukázalo byť účinnejšie než podávanie aspirínu (9, 10). Ide zrejme o dôsledok patogenetickej heterogenity ESUS. Niektoré podskupiny pacientov (predovšetkým pacienti s fibriláciou predsieni) profitujú z podávania antikoagulancií, iné skupiny (napr. pacienti s embolizáciou z karotických plátov) naopak viac profitujú z podávania aspirínu, prípadne duálnej protidoštičkovej terapie.

Chlopňové chyby

U pacientov s mitrálnou stenózou a fibriláciou predsieni je indikované dlhodobé užívanie warfarínu. Warfarín je indikovaný aj u vybraných pacientov s mitrálnou stenózou a sínusovým rytmom. Ide o pacientov s dilatovanou ľavou predsieňou, nálezom trombu alebo výskytom spontánneho echokonstrastu v ľavej predsieni anamnézou tromboembolizmu (11).

Častejší výskyt iCMP bol opísaný u pacientov s prolapsom mitrálnej chlopne a u pacientov s kalcifikáciou mitrálného prstenca, príčinná súvislosť je ale nejednoznačná a názory na túto otázku sú kontroverzné.

Mechanické a bioprotetické chlopňové náhrady

Pacienti s mechanickými protézami chlopni majú vysoké riziko trombozy chlopne a embolizácie a vyžadujú doživotnú antikoaguláciu warfarínom. Pri prerušení warfarinizácie (napríklad pre plánovanú operáciu) je nutné premostenie (tzv. bridging) antikoagulačnej terapie podávaním nízkomolekulárneho heparínu v plnej antikoagulačnej dávke.

Riziko tromboembolizmu je vyššie u pacientov s protézou v mitrálnej pozícii v porovnaní s aortálnou pozíciou. Jednotlivé typy mechanických protéz sa líšia náchylnosťou na vznik trombu. Intenzita antikoagulačnej terapie je preto odlišná – pri aortálnych chlopniach je odporúčané INR 2,5 – 3,5, zatiaľ čo pri mitrálnych chlopniach 3,0 – 4,0 (v závislosti od výrobcu a typu protézy). Pridanie nízkych dávok aspirínu (75 – 100

mg) ďalej znižuje riziko tromboembolických príhod za cenu zvýšeného rizika tzv. malých krvácaní (minor bleeding) – epistaxa, hematúria, podkožné hematómy. Pridanie aspirínu je indikované, ak napriek warfarinizácii došlo k prejavom tromboembolizmu (11). NOAK u pacientov s mechanickou náhradou chlopne nie sú indikované, pretože nedosahujú v tejto indikácii účinnosť warfarínu (RE-ALIGN Study) (12).

Bioprotézy majú nižšie riziko tromboembolických príhod a prechodná antikoagulácia je odporúčaná po období 3 mesiacov u pacientov s bioprotézou v mitrálnej alebo trikuspidálnej pozícii. Pri aortálnych bioprotézach postačuje 3-mesačná terapia aspirínom.

Pri katétrovej implantácii aortálnej protézy (TAVI) je odporúčaná duálna protidoštičková terapia 3 – 6 mesiacov po implantácii, následne doživotné podávanie aspirínu (11).

Infekčná endokarditída

Infekcia chlopne sa spája s tvorbou infikovaných trombov na chlopni (vegetácií). Embolizácia častí vegetácií vedie k ischemickým mozgovým príhodám asi u 20 % pacientov s infekčnou endokarditídou. Dochádza súčasne k poškodeniu a infekcii cievnej steny (septická erozívna angitída, mykotická aneurizma) s rizikom zakrvácania do ischemického ložiska. Protidoštičková ani antikoagulačná terapia neznižuje riziko embolizácie, naopak zvyšuje riziko intrakraniálneho krvácania. V akútnej fáze ochorenia je preto vhodné zvážiť u pacientov užívajúcich dlhodobo warfarín jeho nahradenie nízkomolekulárnym heparínom – názory ale nie sú jednoznačné pre absenciu medicíny dôkazov (3).

Neinfekčná endokarditída

Najčastejšou príčinou tzv. marantickéj endokarditídy je hyperkoagulačný stav v terminálnych stavoch malígnych ochorení. Menej častou príčinou je systémový lupus erythematosus a antifosfolipidový syndróm. Tromby na chlopniach neobsahujú baktérie a sú značne fragilné. U pacientov s neinfekčnou endokarditídou na rozdiel od infekčnej endokarditídy sa v prevencii embolizácie do centrálnej nervovej sústavy (CNS) ru-

tinne odporúča antikoagulačná terapia (warfarín alebo heparín) (3).

Perzistujúce foramen ovale (PFO)

Foramen ovale je embryonálna štruktúra v interatriálnom septe, ktorá perzistuje do dospelosti asi u štvrtiny populácie. Riziko vzniku embolickej CMP súvisí s paradoxnou embolizáciou, keď sa trombus vznikajúci v systémovom obehú (najčastejšie vo vénach dolných končatín) dostáva cez septum s porušenou integritou do systémového obehú a mozgovej cirkulácie. Trombus tiež môže vzniknúť priamo v kanáli foramen ovale.

Riziko embolickej CMP pri PFO je nejednoznačné. PFO sa vyskytuje u značnej časti pacientov s kryptogénnou embolickou CMP (do 40 %), či ale ide o príčinnú súvislosť, nie je úplne jasné. V snahe o prevenciu recidívy CMP sa skúmal vplyv katérového uzavretia PFO. Výsledky niektorých štúdií (CLOSURE-I, PC-TRIAL) nedokázali benefit katérového uzavretia PFO oproti protidoštičkovej terapii aspirínom. Nová analýza štúdie RESPECT s predĺženým obdobím sledovania (5,9 rokov) však ukázala, že u pacientov s kryptogénnou CMP dochádza po katérovom uzavretí k menej častej recidíve CMP než pri antitrombotickej farmakoterapii (13). Uzatvorenie PFO je efektívnejšie v porovnaní s protidoštičkovou terapiou u pacientov s PFO a aneurizmou predsieňového septa alebo významným skratom medzi predsieňami (14). Antikoagulačná terapia je pravdepodobne efektívnejšia v prevencii CMP než protidoštičková terapia (14).

Neexistujú dôkazy podporujúce vhodnosť antitrombotickej terapie u pacientov s PFO bez anamnézy prekonanej CMP alebo tranzitórneho ischemického ataku.

Nádory srdca

Zdrojom embolizácie je trombóza vznikajúca na povrchu nádoru alebo môže embolizovať časť samotného nádoru. Najčastejšími nádormi srdca sú myxóm, papilárny fibroelastóm alebo lipóm. Myxóm je najčastejšie lokalizovaný na septálnej stene ľavej predsieni. Až polovica myxómov sa prejavuje embolizačnými príznakmi. Fibroelastóm a lipóm

sú zvyčajne lokalizované na chlopniach. Pokiaľ sa tumor prejavuje embolizáciou, je optimálnou terapiou jeho chirurgické odstránenie. Antikoagulačná liečba je indikovaná iba pri dôkaze intrakardiálnej trombózy.

Akútny infarkt myokardu

Akútny infarkt myokardu (AIM) prednej steny predisponuje na vznik trombu v ľavej komore (LK) v dôsledku relatívnej straty krvi, poškodenia endotelu a aktivácie zápalových a prokoagulačných mechanizmov. Riziko embolizácie z trombu v LK je po AIM až 20 %.

Prevenčia CMP spočíva v pridaní warfarínu k duálnej protidoštičkovej terapii (tzv. tripletná antitrombotická terapia) počas minimálne 3 mesiacov. Vzhľadom na vysoké riziko krvácania je táto terapia indikovaná iba pri echokardiografickom dôkaze trombu v dutine LK. Pri neefektívite warfarínu sú indikované NOAK.

Trombus môže vznikáť aj v stene LK (tzv. murálny trombus). Tento typ trombózy nie je dobre detegovateľný echokardiograficky, je možné ho ale diagnostikovať pomocou MRI srdca (15). Ostáva otvorenou otázkou, či snaha o detekciu a liečbu murálneho trombu po AIM vedie k redukcii výskytu CMP.

Systolické zlyhanie srdca

Dilatácia ľavej komory a spomalenie krvného prúdu vytvárajú podmienky pre vznik trombu v dutine LK. Ďalšími predisponujúcimi stavmi sú hyperkoagulácia a zvýšený výskyt fibrilácie predsiení často koexistujúce so srdcovým zlyhaním.

Pacienti so SZ majú 4 – 6-krát zvýšené riziko CMP oproti bežnej populácii (16). Podávanie warfarínu u tejto skupiny pacientov síce znižuje výskyt ischemických cievnych mozgových príhod, ale 2-krát zvyšuje riziko vzniku hemoragických CMP oproti aspirínu

(17). U pacientov so sínusovým rytmom a srdcovým zlyhaním preto warfarín v prevencii iCMP nie je indikovaný.

Ateroskleróza aorty

Aterómový plát v aorte môže byť zdrojom embolizácie predovšetkým v prípadoch, keď má hrúbku nad 4 mm, je nekalcifikovaný a obsahuje pohyblivé časti. Odporúčaná je prevencia CMP použitím antiagregancií, pretože chýbajú dôkazy o vyššej efektívite warfarínu v tejto indikácii. Chirurgický výkon sa z dôvodu prevencie CMP neodporúča. Vhodný je agresívny manažment rizikových faktorov aterosklerózy (18).

Záver

Kardioembolické CMP sú špecifickou formou ischemických CMP s narastajúcim výskytom a klinickou významnosťou. Aj keď je etiológia kardioembolických CMP rozmanitá, najčastejšou príčinou kardioembolických CMP je fibrilácia predsiení, po ktorej je potrebné pátrať po prekonanej mozgovej príhode v rámci sekundárnej prevencie CMP. Do popredia sa dostáva ale aj aspekt primárnej prevencie kardioembolických CMP aktívnym skríningom asymptomatickej fibrilácie predsiení, ktorá sa odporúča u osôb nad 65 rokov veku. Pri skríningu zohráva úlohu nielen lekár (opakované EKG záznamy, Holter monitoring), ale aj pacient (detekcia nepravidelností pulzu digitálnym tlakomerom pri meraní tlaku, použitie smartfónových aplikácií, smart hodínok a pod.).

Literatúra

1. Adams HP, Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35-41.
2. Geisler T, Mengel A, Ziemann U, et al. Management of Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS). *Drugs* 2018;78(8):823-831.
3. O'Carroll CB, Barrett KM. Cardioembolic Stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):111-132.

4. Goldberger JJ, Arora R, Green D, et al. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate. *Circulation* 2015;132(4):278-91.
5. Kirchhof P. Integrated care of patients with atrial fibrillation: the 2016 ESC atrial fibrillation guidelines. *Heart* 2017;103(10):729-731.
6. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 2013;127(6):720-9.
7. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2478-86.
8. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2467-77.
9. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906-1917.
10. Kasner SE, Lavados P, Sharma M, et al. Characterization of Patients with Embolic Strokes of Undetermined Source in the NAVIGATE ESUS Randomized Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(6):1673-1682.
11. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-2791.
12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *New England Journal of Medicine* 2013;369(13):1206-1214.
13. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1022-1032.
14. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1011-1021.
15. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):514-526.
16. Witt BJ, Brown RD, Jr., Jacobsen SJ, et al. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *Am Heart J*. 2006;152(1):102-9.
17. Kumar G, Goyal MK. Warfarin versus aspirin for prevention of stroke in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(8):1279-87.
18. Amarenco P, Davis S, Jones EF, et al. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke* 2014;45(5):1248-57.

Prof. MUDr. Peter Mitro, PhD.

I. klinika kardiológie UPJŠ LF a VÚSCH, a. s.
Ondavská 8, 040 01 Košice
peter.mitro@upjs.sk

