https://doi.org/10.38109/2225-1685-2014-1-90-94

Check for updates

Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Хусанов Ш.С.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНО СУЩЕСТВУЮЩИМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Республиканский специализированный центр кардиологии
Ташкент, Республика Узбекистан

Kurbanov R.D., Zakirov N.U., Irisov D.B., Khusanov Sh.S.

PREDICTION OF THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH LONG-LASTING ATRIAL FIBRILLATION

Republican Specialized Center of Cardiology
Tashkent, Uzbekistan

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сравнительный анализ оценки риска тромбоэмболических осложнений по шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc, изучение профилактической эффективности различных антитромботических препаратов у больных с длительно существующей фибрилляцией предсердий (ФП) в течение 1 года наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 108 больных в возрасте от 38 до 78 лет с постоянной или персистирующей ФП, средний возраст 62,6±8,4лет. У 93,5% пациентов диагностирована ИБС и/или ГБ, у 6,5% – некоронарогенная патология сердца. Риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) оценивался по шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc.

Результаты. Больные с низким риском развития ТЭО по шкале CHADS2 составили 2.8%, при их отсутствии по шкале CHA2DS2-VASc. Больные со средним риском развития ТЭО, определяемым согласно используемым шкалам, составили 63,9% и 7,4% ($\chi 2$ =72.653; p=0,000), соответственно, а с высоким риском – 33,3% и 92,6% ($\chi 2$ =78.796; p=0,000). В зависимости от путей профилактики ТЭО больные были разделены на 2 группы. В 1 группе больных, принимающих Варфарин (n=90), конечные точки наблюдались в 5,6% случаях. Во 2 группе (n=18), получавших ацетилсалициловую кислоту (АСК), конечные точки наблюдались у 27,8% больных.

Заключение. Внедрение новой шкалы CHA2DS2-VASc привело к увеличению лиц, нуждающихся в обязательной антикоагулянтной терапии в 2,8 раза. В группе больных с ФП, получавших Варфарин, в сравнении с группой лиц, принимавших АСК, случаи ишемического инсульта (ИИ) развивались реже, а их клинические проявления менее выражены и характеризуются более благоприятным течением.

Ключевые слова: *фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, CHADS2, CHA2DS2-VASc, варфарин, ацетилсалициловая кислота.*

SUMMERY

The aim of the study. Comparative analysis of the risk assessment of thromboembolism by CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores, and to study the preventive effectiveness of different antithrombotic agents in patients with long-lasting atrial fibrillation (AF) at 1 year follow-up.

Materials and methods. The study included 108 patients aged 38 to 78 years old (mean age 62,6±8,4 years) with persistent or permanent AF. In 93.5% of patients revealed coronary artery disease and / or arterial hypertension, in 6.5% – non-coronary heart diseases. The risk of tromboembolism assessed by CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores.

Results. Patients at low risk of tromboembolism, according to CHADS2 score was 2.8%, in their absence, on a CHA2DS2-VASc score. Patients with moderate risk of tromboembolism, in these scores were 63.9% and 7,4% ($\chi 2$=72.653; p=0.000) respectively, and a high risk of tromboembolism – 33,3% and 92,6% ($\chi 2$=78,796, p=0.000) respectively. Depending on the ways to prevent tromboembolism, patients were divided into 2 groups. 1st group included patients treated with warfarin (n=90), and the endpoints were observed in 5.6% of patients. 2nd group included patients (n=18) treated with acetylsalicylic acid (ASA) and the end point was observed in 27.8% of patients.

Conclusion. The introduction of a new CHA2DS2-VASc score led to an increase number of patients, who need mandatory anticoagulant therapy by 2.8 times. In the group of patients with atrial fibrillation treated with warfarin compared with a group of patients treated with aspirin, where cases of ischemic stroke have developed less often, and their clinical manifestation are less pronounced and are characterized by a benign course.

Keywords: *atrial fibrillation, thromboembolism, CHADS2, CHA2DS2-VASc warfarin, acetylsalicylic acid.*

Контактная информация:

Курбанов Равшанбек Давлетович	Директор Республиканского специализированного центра кардиологии, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: (+99871) 237-38-16
Закиров Нодир Узуевич	Главный научный сотрудник лаборатории «Аритмий сердца» Республиканского Специализированного Центра Кардиологии, доктор медицинских наук. Тел.: (+99871) 234-16-29
Ирисов Джамшид Баходирович (ответственный за переписку с редакцией)	Младший научный сотрудник лаборатории “Аритмий сердца” Республиканского Специализированного Центра Кардиологии E-mail: doktoruz@mail.ru Тел.: (+99893) 553-83-50
Хусанов Шухрат Суннатович	Заведующий отделением «Аритмий сердца» Республиканского Специализированного Центра Кардиологии. Тел.: (+99890) 178-19-88

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции составляет 1-2%, и этот показатель, вероятно, увеличится в 2-3 раза в ближайшие 50 лет [1,2]. ФП ассоциируется с увеличением риска смертности, тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в частности ишемического инсульта (ИИ), сердечной недостаточности, ухудшением качества жизни и снижением переносимости физических нагрузок. Установлено, что частота развития ИИ у пациентов с ФП неревматической этиологии в среднем составляет 5% в год, что в 2-7 раз выше, чем у лиц без ФП. Каждый пятый ИИ происходит у больного с ФП, кроме того инсульт при ФП часто протекает тяжело и приводит к стойкой инвалидизации и смерти [3,4]. Поскольку наличие ФП повышает риск развития инсультов и ТЭО, пациентам показан прием антитромботических препаратов – антикоагулянтов непрямого действия (АКНД) или антиагрегантов (ацетилсалициловой кислота, клопидогрел). В последние годы разработаны и внедрены в клиническую практику новые антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан), превосходящие Варфарин по ряду клинических показателей [5]. Однако дороговизна этих препаратов препятствует их широкому применению даже в экономически развитых странах. В связи с чем особое место в решении вопросов профилактики ТЭО с позиции цена-эффект принадлежит АКНД Варфарину. В настоящее время существуют несколько алгоритмов стратификации риска ишемического инсульта (ИИ) у больных с ФП, разработанных по результатам проспективных контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность антитромботической терапии. Выделены критерии, позволяющие разделить пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска развития ТЭО. Среди различных шкал, наиболее популярной считалась шкала CHADS2 – аббревиатура, состоящая из первых букв ниже перечисленных факторов риска на английским языке (C – сердечная недостаточность, H – артериальная гипертензия, A – возраст более 75 лет, D – сахарный диабет 2 типа, S – ишемический инсульт или ТИА в анамнезе), вошедшая в рекомендации ESC/AHA 2006 г. [6-8]. Европейским обществом кардиологов в 2010 г. была представлена новая шкала, направленная на ужесточение требований к обязательной АКТ, с включением некоторых дополнительных параметров (наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, возраст 65-74 лет, женский пол по 1 баллу, возраст ≥75 лет 2 балла). Название шкалы также составлена из первых букв факторов риска – CHA2DS2-VASc [9].

Цель настоящего исследования – сравнительный анализ оценки риска тромбоэмболических осложнений по шкалам CHADS2 и CHA2DS2VASc, а также изучение профилактической эффективности различных антитромботических препаратов у больных с длительно существующей ФП в течение 1 года наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 108 больных обоих полов (77,8% мужчин) в возрасте от 38 до 78 лет с постоянной (81.5%) или персистирующей (18.5%) формой ФП неклапанной этиологии, средний возраст которых составил 62,6±8,4 лет. Продолжительность ФП составляла в среднем 3,45±4,8 лет. У 101 (93,5%) пациента этиологическим фактором возникновения ФП являлась ИБС и/или ГБ, у 7 (6,5%) больных – некоронарогенная патология сердца, в том числе: у 5 (4,6%) – ДКМП и у 2 (1,8%) – миокардит. Функциональный класс сердечной недостаточности и контроль частоты сердечного ритма определяли по результатам теста 6 минутной ходьбы (ТШХ). Риск ТЭО оценивался по шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc, рекомендованным Европейской ассоциацией кардиологов (ESC) в 2006 и 2010 гг.

Наряду с базисной терапией основного заболевания и стандартной пульс уряжающей терапией (ПУТ), больным с целью профилактики ТЭО назначалась антитромботическая терапия. При назначении антитромботической терапии учитывались результаты шкал CHADS2 и CHA2DS2-VASc, а также возможность больного контролировать в динамике показатели международного нормализованного отношения (МНО) на амбулаторном этапе. В зависимости от этого больные были разделены на 2 группы: 1 группу составили 90 пациентов, принимавшие с антитромботической целью Варфарин, а 2 группу составили 18 больных, принимавшие ацетилсалициловую кислоту (АСК). Во второй группе больных АСК назначена в дозе 75-150 мг/сут, регулярно без контроля каких либо

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Признаки	Общая группа	I группа	II группа
Количество больных	108	90	18
Длительность ФП (лет)	3,45±4,78	3.3+5,0	4.2+2,9
Средний возраст (лет)	62,6±8,4	62,3±7,7	64,4±11,2
Мужчина	84 (77,8%)	71 (78.9%)	13 (72,2%)
ИБС и/или ГБ	100 (92,6%)	84 (93,3%)	16 (88,9%)
ДКМП	6 (5,6%)	5 (5,6%)	1 (5,6%)
Миокардит	2 (1,8%)	1 (1,1%)	1 (5,6%)
ОИМ в анамнезе	27 (25%)	22 (24,4%)	5 (27,8%)
Сахарный диабет 2 тип	12 (11,1%)	10 (11,1%)	2 (11,1%)
ТИА/ОНМК в анамнезе	22 (20,4%)	18 (20%)	4 (22,2%)
ХСН ФК I- II по NYHA (%)	57 (52,8%)	47 (52,2%)	10 (55,6%)
ХСН ФК III- IV по NYHA (%)	51 (47,2%)	43 (47,8%)	8 (44,4%)
CHADS2 (балл)	2,37±1,16	2,37±1,14	2,38±1,28
CHA2DS2-VASc (балл)	3,97±1,5	3,93±1,5	4,16±1,6

показателей, в отличие от первой группы, где Варфарин был назначен в стартовой дозе 2,5-5,0 мг/сут под контролем МНО. МНО контролировалось согласно рекомендациям ESC (2010 г). Доза варфарина расценивалась как подобранная, если она обеспечивала стабильный уровень терапевтической гипокоагуляции (МНО 2-3) в течении последовательных 2-3 замеров. Чрезмерную гипокоагуляцию констатировали при МНО более 3,0 [7]. (таблица №1).

Базисная медикаментозная терапия включала β-блокаторы, амиодарон, иАПФ/БАР, мочегонные, в т.ч. верошпирон, блокаторы «Са» каналов недигидропиридиновых групп, сердечные гликозиды и статины (таблица №2).

В исследование не включались больные с сопутствующими заболеваниями, выраженность симптомов которых преобладала над клиническими явлениями ФП, а также имевшие противопоказания к назначению варфарина или аспирина: гематологические заболевания, заболевания печени или почек в стадии декомпенсации, тяжелая артериальная гипертензия, эрозивно-язвенные болезни ЖКТ, кровоизлияние в головной мозг, другие какие-либо кровотечения в течении последних 6 месяцев до включения в исследование.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью стандартного пакета анализа данных «Microsoft Excel 2007» и программы «Biostat» на персональном компьютере «Pentium IV». С помощью методов параметрической и непараметрической статистики определяли среднее арифметическое±стандартное отклонение, критерий Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (P). За статистическую достоверность различий принимали p<0,05.

Исследование состояло из 2х этапов:

I этап (исходное обследование) – сравнительный анализ оценки риска ТЭО по шкалам CHADS2 (ESC 2006г) и CHA2DS2-VASc (ESC 2010г) для выявления показаний к антитромботической терапии (таблица 1).

II этап (через год) – сравнительная оценка частоты развития конечных точек в зависимости от способа фармакологической профилактики ТЭО. В качестве первичных конечных точек анализировались ТЭО: ТИА, ОНМК, а в качестве вторичных конечных точек рассматривались такие параметры как смерть, в т.ч. ВСС и несердечная смерть.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам первого этапа исследования выявлено, что количество больных с низким риском развития ТЭО, в частности ИИ, по шкале CHADS2 составило 3 (2.8%), при отсутствии этой категории больных по шкале CHA2DS2-VASc. Количество больных со средним риском развития ТЭО, опре-

Таблица 2. Базисная терапия

	β-блокаторы	Амиодарон	иАПФ/БАР	Диуретики	Антагонист альдостерона	Ант Са++	Сердечные гликозиды	Статины
I гр n 90	70 (77,8%)	51 (56,7%)	72 (80,0%)	27 (30,0%)	54 (60,0%)	22 (24,4%)	35 (38,9%)	36 (40%)
II гр n 18	12 (66,7%)	8 (44,4%)	13 (72,2%)	6 (33,3%)	8 (44,4%)	3 (16,7%)	9 (50%)	5 (27,8%)

Таблица 3. Сравнительный анализ CHADS2 и CHA2DS2-VASc

Шкала	Низкий риск «0» балл	Средний риск «1-2» балл	Высокий риск «3» и более баллов
CHADS2	3 (2.8%)	69 (63.9%)	36 (33.3%)
Средний балл	0	1,76±0,42	3,7±0,8
	Низкий риск «0» балл	Средний риск «1» балл	Высокий риск «2» и более баллов
CHA2DS2-VASc	0 (0%)	8 (7.4%)	100 (92.6%)
Средний балл	0	1,0±0	4,18±1,3
χ^2	χ^2 =1.352; p=0.245	χ^2 =72.653; p=0,000	χ^2 =78.796; p=0,000

деляемым согласно используемым шкалам составило 63,9% и 7,4%, соответственно, (средний балл 1,76±0,42 и 1,0±0; χ^2 =72.653; p=0,000). Удельный вес больных с высоким риском ТЭО по шкале CHADS2 составил 33,3%, тогда как по новой шкале удельный вес больных с высоким риском был достоверно выше и достиг 92,6% (средний балл 3,7±0,8 и 4,18±1,3; χ^2 =78.796; p=0,000, таблица 3).

Таким образом, сравнительная оценка двух шкал показывает, что по шкале CHA2DS2-VASc число больных, нуждающихся в обязательной антикоагулянтной терапии, достоверно возросло по сравнению со шкалой CHADS2 в 2,8 раза.

Для решения задачи II этапа исследования, как описывалось выше, больные были разделены на 2 группы в зависимости от путей профилактики ТЭО (Варфарин – 1 гр. и АСК – 2 гр.). Установлено, что межгрупповые различия по полу, основному и сопутствующим заболеваниям, а также по базисной терапии, кроме профилактики ТЭО, не выявлены (табл. 1 и 2).

В 1 группе больных (83,3%), принимающих Варфарин, конечные точки наблюдались в 5,6% случаях: из них в 2 (2,2%) случаях – ТЭО (по одному случаю ТИА и ОНМК), а у остальных 3 (3,3%) наблюдалась внезапная сердечная смерть (ВСС). Конечные точки во 2 группе наблюдались у 27,8% больных: у 1 (5,6%) больного развился фатальный ИИ, в 2-х (11,1%) случаях – ОНМК и у двоих – летальных исход, в т.ч. в одном случае несердечная смерть. Таким образом, частота конечных точек во второй группе оказалась в 4,9 раза больше, чем в 1 группе (p=0,01). Такие осложнение как ИИ в группе больных, принимавших АСК, встречались в 7,6 раз чаще, чем в группе больных, принимающих Варфарин (16,7% против 2,2%, соответственно, p=0,04). В целом баллы по шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc у больных с тромбоэмболическими событиями показали высокий риск ТЭО и составили 3,2±1,3 и 5,0±1,0, соответственно, а внутри групп: 2,0±0 и 4,5±0,7 баллов в 1 группе, 4,0±1,0 и 5,3±1,2 баллов во 2 группе, соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, одним из наиболее эффективных путей предупреждения ТЭО при ФП, является назначение АКНД, в частности Варфарина [10-14]. Установлено, что частота инсультов увеличивается пропорционально возрастанию количества баллов по шкале CHADS2 и составляет, например, 2,8% в год при наличии одного балла, 8,5% в год при наличии 4 баллов, и достигает более 18% при наборе 6 баллов [6-8]. Согласно шкале CHADS2, по совокупности баллов различают низкий (0 балл), средний риск (1-2 балл) и высокий риск ТЭО (более 2 баллов). По результатам ряда исследований у больных с «низким» и «средним» риском развития ТЭО, согласно шкале CHADS2, которым можно было не рекомендовать Варфарин, случаи развития ТЭО оказались неожиданно высокими [15,16]. При этом предсказывающая ценность шкалы CHADS2 в развитии ИИ составила всего 0,58 [9], то есть почти у половины (42%) больных с ФП и развившимся инсультом, используя эту шкалу, не удалось своевременно определить вероятность ТЭО. Это обстоятельство привело к критическому пересмотру шкалы CHADS2, разработке и внедрению новой шкалы прогнозирования риска развития ТЭО CHA2DS2-VASc [17]. Согласно шкале CHA2DS2- VASc, низким риском ТЭО обладают больные, не имеющие ни одного факторов риска (0 балл), пациенты, имеющие 1 балл, оцениваются как средний, и при 2 и более баллов – как высокий риск. Сравнение шкал CHADS2 и CHA2DS2-VASc по распределению факторов риска в нашем случае привело к достоверному увеличению больных, нуждающихся в обязательной терапии АКНД, в частности Варфарином, при отсутствии противопоказаний (33,3% и 92,6% больных (p=0,000)), за счет снижения группы больных со средним риском ТЭО. Таким образом, подтвердилось положение о том, что практическое значение новой шкалы CHA2DS2-VASc заключается в дополнительном выявлении лиц, нуждающихся в назначении АКНД, но имеющих низкий и средний риск ТЭО по результатам CHADS2.

Профилактика ТЭО у больных с ФП остается краеугольным камнем при ведении больных из-за сложности подбора поддерживающих доз Варфарина, необходимости постоянного контроля МНО при терапии Варфарином и меньшей эффективности при назначение антиагрегантов.

В нашем наблюдение в группе больных, получавших Варфарин, наблюдалось более благоприятное течение заболеваний, чем в группе больных получавших АСК. ТЭО наблюдались реже и протекали клинически более благоприятно. В обеих группах больные с развитием ТЭО относились к исходно высокому риску ТЭО (2,0±0 и 4,5±0,7 баллов в 1 группе, 4,0±1,0 и 5,3±1,2 баллов во 2 группе по шкалам CHADS2 и CHA2DS2-VASc, соответственно), что требовало обязательного назначения АКНД.

Таким образом, наше исследование подтвердило, что у больных с длительно существующей ФП Варфарин эффективен в отношении профилактики ТЭО в сравнении с антиагрегантами.

Следовательно, для профилактики ТЭО у больных с длительно существующими формами ФП при возможности кон-

троля МНО и отсутствии противопоказаний к назначению АКНД целесообразно рекомендовать длительный прием Варфарина.

ВЫВОДЫ

1. У больных с длительно существующей ФП внедрение новой шкалы CHA2DS2-VASc привело к увеличению лиц, нуждающихся в обязательной антикоагулянтной терапии в 2,8 раза в сравнении с аналогичным показателем при использовании шкалы CHADS2.
2. В группе больных с ФП, получавших для профилактики ТЭО Варфарин, в сравнении с группой лиц, принимавших АСК, случаи ИИ развивались реже, а их клинические проявление менее выражены и характеризуются более благоприятным течением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001;86: 516–521.*
2. *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.*
3. *Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al.Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J 2007;28:2803–2817.*
4. *Knecht S, Oelschlager C, Duning T. et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. Eur Heart J 2008;29 2125–2132.*
5. *Довгалевский Я.П., Кувшинова Л.Е., Грайфер И.В., Фурман Н.В., Довгалевский П.Я. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: современные подходы и ближайшие перспективы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011;7(5): 628-636.*
6. *ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. European Heart J 2001;22:1852–1923.*
7. *ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. JACC, 2006; 48: 149–246.*
8. *Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. Americal Colledge of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in Atrial Fibrillation: Americal Colledge of Chest Physicians evidence–based clinical practice guidelines (8th edition). Chest, 2008; 133: 546S–592S.*
9. *ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of Atrial Fibrillation. European Heart Journal (2010) 31, 2369–2429.*
10. *Hylek E.M., M.D., M.P.H., Yuchiao Chang, Ph.D., Nancy G. Jensvold, M.P.H. et al Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. N Engl J Med, 2003; 349: 1019–1026.*
11. *Gullov A.L., Koefoed B.G., Petersen P. et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted–dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Arch Intern Med, 1998; 158: 1513–1521.*
12. *Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J. et al. Placebo–controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study, Lancet, 1989; 1: 175–179.*
13. *EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation and transient ischemic attack or minor stroke. Lancet 1993; 342: 1255–1262.*
14. *The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low–dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. NEJM, 1990; 323: 1505–1511.*
15. *Lee B.H., Park J.H., et al. The effect and safety of the Antithrombotic therapies in patients with atrial fibrillation and CHADS2 score 1. J Cardiovasc Electrophysiol, 2010; in press.*
16. *Gorin I., Fauchier L., Nonin et al. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score =1. Thromb Haemost, 2009; 103: 833–840.*
17. *Lip G.Y. H.MD, Nieuwlaat R., PhD, Pisters R, MD et al 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; 137: 263–272.*