

• 专家论坛 •



赵仙先 博士, 教授、主任医师, 博士生导师, 海军军医大学(第二军医大学)长海医院心血管内科主任, 中华医学会心血管病分会结构性心脏病学组委员、中国医师协会心血管内科医师分会先心病工作委员会副主任委员、国家卫生健康委员会脑卒中防治专家委员会心房颤动脑卒中防治专业委员会副主任委员、军队心血管病介入治疗质控委员会副主任委员、上海市医学会心血管病分会委员和结构性心脏病学组组长、欧洲心脏病学会委员(FESC)。先后负责国家高技术研究发展计划(“863”计划)重大科技攻关课题子课题1项、国家自然科学基金2项、上海市科委研究课题3项、军队研究课题1项。主编专著4部, 副主编专著5部; 发表论文105篇, 其中SCI收录36篇。先后获国家科技进步奖二等奖2项、上海市科技进步奖一等奖1项、上海市医学科技奖一等奖1项、教育部科学技术进步奖一等奖1项、上海医学科技奖(成果推广)1项。长期工作于临床第一线, 擅长心血管内科危重病抢救和心血管疾病的介入治疗; 每年开展经皮冠状动脉介入治疗(PCI)超过500例, 左心耳封堵术近百例。

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.09.0965

心房颤动所致心源性脑卒中的早期二级预防

赵仙先*, 黄松群

海军军医大学(第二军医大学)长海医院心血管内科, 上海 200433

[摘要] 心房颤动所致心源性脑卒中是危害最大的脑卒中类型, 严重增加社会负担。心源性脑卒中的预防和治疗往往需要脑血管科医师和心内科医师的共同决策。发病后14 d内是早期阶段, 此时既是脑卒中再发的高危时段, 同时也是发生脑出血的高危时段。在这个栓塞与出血均高危的矛盾时期, 如何进行脑卒中的二级预防, 是临床亟待解决的问题。本文总结了心房颤动所致心源性脑卒中二级预防的主要手段, 并探讨早期二级预防的可能性。

[关键词] 心房颤动; 心源性脑卒中; 二级预防; 左心耳封堵术; 抗凝疗法

[中图分类号] R 743.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)09-0965-05

Early secondary prevention of cardiogenic stroke caused by atrial fibrillation

ZHAO Xian-xian*, HUANG Song-qun

Department of Cardiovasology, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Cardiogenic stroke caused by atrial fibrillation is the most harmful type of stroke, causing great social burden. Prevention and treatment of cardiogenic stroke often require the joint decision by the cerebrovascular physicians and cardiologists. Within 14 d after onset, the early stage of stroke, is a high-risk period of stroke recurrence and also a high-risk period of cerebral hemorrhage. In this period, how to prevent stroke recurrence is an urgent problem to be solved. This paper summarizes the main ways of secondary prevention for cardiogenic stroke caused by atrial fibrillation and discusses the possibility of early secondary prevention.

[Key words] atrial fibrillation; cardiogenic stroke; secondary prevention; left atrial appendage closure; anticoagulant therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(9): 965-969]

脑卒中是中国居民首位死亡原因^[1], 心房颤动所致心源性脑卒中作为其中发病率高且危害巨大的

一个类型, 严重危害国民健康, 增加社会负担。对心源性脑卒中的预防和治疗往往需要脑血管科医师

[收稿日期] 2018-07-26

[接受日期] 2018-08-20

[作者简介] 赵仙先, 博士, 教授、主任医师, 博士生导师。

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161265, E-mail: chrfa@163.com

和心内科医师共同决策。心房颤动所致心源性脑卒中发病后 14 d 内的早期阶段,既是脑卒中再发的高危时段,也是脑出血发生的高危时段。在这个栓塞与出血均高危的矛盾时期,如何进行脑卒中的二级预防是临床亟待解决的问题。

1 心房颤动所致心源性脑卒中早期再发

根据《中国心血管病报告 2017》^[1],中国脑卒中疾病负担居高不下,甚至呈上升趋势。脑卒中病因被分为 5 个类型:大动脉粥样硬化、心源性栓塞、小动脉闭塞、其他病因、病因不明。其中心源性栓塞是导致缺血性脑卒中的主要原因之一,在所有缺血性脑卒中的比例高达 26%,且致残和致死率均明显高于非栓塞性脑血管事件。

心房颤动是临床上最常见的心律失常类型之一,全球患者超过 3 000 万,中国患者约 800 万。该疾病以高致死率、高致残率为特点,是心源性脑卒中常见的病因。非瓣膜性心房颤动患者发生脑卒中的风险约为无心房颤动患者的 5 倍。据统计,76% 的心源性脑卒中患者伴有心房颤动^[1]。在心房颤动人群中,脑卒中病史是脑卒中再发的高危因素,在 CHADS₂ [Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (doubled)] 和 CHA₂DS₂VASc [Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years (doubled), Diabetes mellitus, prior Stroke or transient ischemic attack (doubled), Vascular disease, Age 65-74 years, and Sex category] 评分中权重系数均最高。心源性脑卒中的特点是早期复发率高、死亡率更高。根据中国脑卒中大会上张澍教授的汇总报告,心源性脑卒中 30 d 复发率为 5.3%,死亡率为 30.3%^[2]。Kolominsky-Rabas 等^[3]对 583 例不同类型脑卒中患者随访 2 年发现,心源性脑卒中患者复发率最高,达 22%。而中国国家卒中注册(China National Stroke Registry, CNSR)研究发现脑卒中合并心房颤动患者,脑卒中发病后 1 年复发率、致残率、致死率均较高,分别为 32.35%、51.58%、34.23%^[4]。伴心房颤动的脑卒中患者,脑卒中再发风险较无心房颤动患者增加 3.7 倍^[5-7]。实际上,心源性脑卒中患者再发脑卒中多数发生在脑卒中发病后 2 周内,心房颤动所致

的缺血性脑卒中在 14 d 内的复发率为 8%^[8],这些早期脑卒中再发患者的死亡率更高^[9]。

2 心房颤动所致心源性脑卒中的二级预防

静脉溶栓、介入取栓以及营养神经等治疗是挽救心源性脑卒中患者生命、改善其生活质量的重要手段,但这不能预防下一次的脑血管事件发生。心源性脑卒中二级预防的目的是预防心源性脑卒中患者的脑卒中再发,找到心源性脑卒中的病因是二级预防的关键。心房颤动虽然是最常见的心源性脑卒中病因,但起病隐匿,往往得不到及时诊断和治疗。提高心房颤动检出率对于心房颤动所致心源性脑卒中的二级预防至关重要。近年,文献报道隐源性脑卒中负担严重,在首次发生缺血性脑卒中/短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者中,32% 为隐源性脑卒中^[10]。因此,对于脑卒中病因的筛查尚需更多关注。

心房颤动的筛查手段有无创检查和有创检查两类。无创检查包括体格检查、体表常规心电图、24 h 动态心电图(Holter)、延长 Holter 监测、心电遥测监护等,有创检查包括心腔内心电图、心脏植入式电子装置(cardiac implantable electronic device, CIED;包括起搏器、植入式体内除颤器、三腔起搏器等)、皮下可植入式心电图记录设备(insertable cardiac monitor, ICM)等。随着筛查手段的进步,心房颤动检出率也大幅提升。既往有研究评估了心脏植入式电子设备对隐源性脑卒中心房颤动的检出能力。隐源性脑卒中及潜在心房颤动试验(Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation, CRYSTAL AF)研究^[11-12]纳入 441 例患者,比较心脏植入式电子设备的连续性长期监测与常规随访的效果差异。该研究纳入了年龄 ≥ 40 岁、既往 90 d 内诊断脑卒中/TIA、经全面检查(包括 12 导联心电图、延长 Holter 监测和经食管超声心动图)后被归为隐源性脑卒中的患者。研究结果显示,和对照组相比,心脏植入式电子设备在 6 个月至 3 年内使心房颤动诊断率提高了 5~7 倍。次要终点方面,在 12 个月随访时,检出心房颤动的患者中有 97% 接受了口服抗凝药物治疗;纳入研究所有患者中仅 2.4% 术后因并发症移除心脏植入式电子设备且未发生远期并发症,随访 12 个月时 96.6% 的患者仍保留监测设备。

脑卒中患者一旦筛查到心房颤动发作,并推测为心源性脑卒中,应积极进行二级预防。心房颤动所致心源性脑卒中的二级预防包括药物治疗和左心耳封堵术。在药物治疗方面,早在1993年欧洲心房颤动试验(European Atrial Fibrillation Trial, EAFT)^[13]即在缺血性脑卒中合并心房颤动人群中探讨了抗凝治疗预防脑卒中再发的疗效和安全性。这项随机、双盲、对照研究由全球18个国家108个医疗中心合作,纳入1 007例非风湿性心房颤动伴近期TIA/无症状性缺血性脑卒中患者,平均随访2.3年,研究结果表明对于TIA/无症状性缺血性脑卒中患者,抗凝药物比抗血小板药物能更有效地减少复发和血管事件。这一研究奠定了抗凝药物在心房颤动所致心源性脑卒中二级预防中的地位。但是,中国心房颤动患者抗凝治疗现状堪忧。2004年,中国仅1.7%的心房颤动患者接受华法林抗凝治疗,37.9%接受阿司匹林治疗,而60.4%未接受任何抗凝治疗^[14]。2011年,仅10%的心房颤动患者接受抗凝治疗^[15]。2013年,CARFIRD中国亚组心房颤动抗凝比例为28.7%,虽逐渐改善,但抗凝比例仍严重不足;中国接受抗凝治疗的心房颤动患者,即使是接受华法林治疗的患者,抗凝达标率[国际标准化比值(international normalized ratio, INR) 2.0~3.0]也仅为36%,大多维持在 $INR < 2.0$ ^[2]。新型口服抗凝药的上市和应用简化了抗凝过程,国内可使用的用于非瓣膜性心房颤动的抗凝药物有达比加群酯和利伐沙班(分别为II因子和X因子的抑制剂),多项研究证实了新型口服抗凝药的有效性和安全性^[15-17]。但是由于这些药物费用高等问题在临床使用方面仍有限。因此,在目前国内实际情况下,心房颤动患者一旦发生心源性脑卒中,二级预防中的抗凝治疗情况依然不容乐观,特别是脑卒中发病后14 d内的早期二级预防,启动率极低。

为改善心房颤动患者的抗栓治疗,左心耳封堵术应运而生,WATCHMAN封堵器、ACP/Amulet封堵器、Lambre封堵器等相继投入临床使用。欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)2016指南对左心耳封堵系统推荐级别为II b级^[18]。其适应证为心房颤动患者 CHA_2DS_2VASc 评分 ≥ 2 分,同时具有下列情况之一:不适合长期口服抗凝药物者;口服华法

林,INR达标但仍发生脑卒中或栓塞事件;HAS-BLED评分 ≥ 3 分。目前,中国左心耳封堵器植入量居全球前3位,手术成功率达99%。目前WATCHMAN封堵器在全球55个国家批准上市,植入总量超过25 000台,研究显示该技术可显著降低心房颤动患者的脑卒中风险和脑出血风险,是目前应用最广泛的左心耳封堵器^[19]。

对于心房颤动的治疗,过去20年导管消融在全球掀起热潮。2016年亚太地区导管消融与心房颤动消融现状统计显示,中国大陆地区居首位,中国成为心房颤动导管消融大国^[1]。既往临床试验认为导管消融仅能改善患者症状,不能预防脑卒中和减少死亡事件;并且对于脑卒中高危的患者,建议即使在射频消融之后仍然需要长期口服抗凝药物^[15-17]。但这一观点目前正受到挑战。近期一项研究公布了5年随访结果,证实脑卒中后心房颤动射频消融可明显减少脑卒中再发^[20]。该研究共纳入971例既往有脑卒中的患者,根据1:3:3的比例分为3组,分别为心房颤动接受第1次射频消融组($n=139$)、心房颤动未消融组($n=416$)以及无心房颤动组($n=416$)。其中对于 $CHADS_2$ 评分 ≥ 2 的心房颤动患者无论是否射频消融,均长期接受华法林抗凝治疗;对于无心房颤动的脑卒中患者,根据专家建议服用抗栓药物。消融后随访5年,观察各组患者的脑卒中再发率、心力衰竭住院率及死亡率,发现无心房颤动组脑卒中再发率为20.3%,心房颤动未消融组为31.0%,心房颤动接受第1次射频消融组为17.8%,且3组间比较差异有统计学意义($P < 0.000 1$)。可见,脑卒中后筛查到心房颤动并行射频消融治疗可有效预防脑卒中再发。对于射频消融后长期维持窦性心律、无心房颤动再发的患者,是否仍需抗凝治疗目前仍无定论,有待进一步研究证实。由于心房颤动导管消融后必须有效抗凝至少2个月,所以对心源性脑卒中患者早期实施射频消融并不现实,导管消融不能作为心源性脑卒中早期二级预防的一线治疗。

3 二级预防的时机选择

《卒中及短暂性脑缺血发作二级预防指南(第一部分)》推荐:对于伴有心房颤动的缺血性脑卒中/TIA患者,应根据缺血的严重程度和出血转化的风险选择抗凝时机,建议出现神经功能症状

14 d 内给予抗凝治疗以预防脑卒中复发^[21]。但是,很多医师会较晚开展或不开展抗凝治疗,因为一旦发生缺血性脑卒中后出血转化,患者死亡或致残率高达 50%^[22]。一项前瞻性研究发现,缺血性脑卒中早期出血转化发生率为 8.7%,其中心源性栓塞是出血转化的独立预测因素^[23]。脑卒中发病 14 d 内既是脑卒中再发的高峰期,又是出血转化的高峰期,抗凝药物何时启用是一个两难的选择。

抗凝药物启动时机的选择受多种因素的制约,如栓塞风险、出血风险、药代动力学、药理学、药物作用机制、药物费用等。2007 年一项 meta 分析探讨了脑卒中发病 48 h 内启动肝素类药物抗凝的安全性和有效性,结果发现对于缺血性脑卒中合并心房颤动患者,发病 48 h 内启动肝素类抗凝治疗未显著降低脑卒中早期再发风险,而颅内出血发生率显著增高^[24]。这一研究基本否定了 48 h 内应用肝素类抗凝药物的安全性。2015 年 *Stroke* 杂志发表了一项伴心房颤动急性缺血性脑卒中患者启动抗凝治疗早期再发与出血风险 (Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation, RAF) 的前瞻性多中心队列研究结果,共纳入 29 家中心 1 029 例急性脑卒中伴心房颤动的连续病例,结果发现缺血性脑卒中伴心房颤动患者接受单纯低分子肝素治疗的预后不佳,而接受单纯新型口服抗凝药治疗预后最佳,启用抗凝治疗可降低脑卒中后终点事件的最佳时间是脑卒中后 4~14 d^[25]。其后多项临床研究证实,对于心房颤动所致心源性脑卒中患者早期应用新型口服抗凝药不增加出血风险^[26-27]。鉴于以上临床试验证据,2016 年 ESC/欧洲心胸外科协会 (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS) 心房颤动管理指南建议,心房颤动合并缺血性脑卒中/TIA 患者需根据美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health stroke scale, NIHSS) 评分进行抗凝治疗 (1-3-6-12 原则): TIA 患者发病后 1 d 启动抗凝;轻度脑卒中 (NIHSS 评分 < 8 分) 患者发病后 3 d 启动抗凝;中度脑卒中 (NIHSS 评分为 8~15 分) 患者发病后 6 d 启动抗凝;重度脑卒中 (NIHSS 评分 ≥ 16 分) 患者发病后 12 d 启动抗凝^[18]。

即使指南如此推荐,心房颤动所致心源性脑卒中的早期抗凝治疗仍困难重重,主要原因是脑血

管科医师顾忌脑出血风险;另外,部分患者接受了静脉溶栓或动脉取栓治疗,但这些治疗之后早期抗凝的有效性和安全性问题仍未得到满意答案。左心耳封堵术等介入手段的出现为心房颤动所致心源性脑卒中的早期二级预防开辟了新的思路,心房颤动所致心源性脑卒中发病 14 d 内脑卒中再发风险高,出血风险也高,正是左心耳封堵的最适时机,但其有效性和安全性需进一步临床试验证实。

综上所述,心房颤动所致心源性脑卒中早期脑卒中再发率高,危害巨大。抗凝药物作为脑卒中二级预防的有效手段,其应用的时机选择需根据 NIHSS 评分并结合患者病情决定。左心耳封堵术在心房颤动所致心源性脑卒中的早期二级预防中展现出广阔前景,但其安全性和有效性仍需进一步研究证实。

[参考文献]

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,朱曼璐,王文,王拥军,等.《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志,2018,33:1-8.
- [2] 国际循环编辑部. CNSStroke2018 | 中国心源性卒中的现状与发展——房颤与卒中的新进展[EB/OL]. (2018-05-08)[2018-07-26]. http://www.medsci.cn/article/show_article.do?id=1e8013e611d5.
- [3] KOLOMINSKY-RABAS P L, WEBER M, GEFELLER O, NEUNDOERFER B, HEUSCHMANN P U. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study[J]. *Stroke*, 2001, 32: 2735-2740.
- [4] WANG Y, CUI L, JI X, DONG Q, ZENG J, WANG Y, et al. The China National Stroke Registry for patients with acute cerebrovascular events: design, rationale, and baseline patient characteristics[J]. *Int J Stroke*, 2011, 6: 355-361.
- [5] LI S Y, ZHAO X Q, WANG C X, LIU L P, LIU G F, WANG Y L, et al. One-year clinical prediction in Chinese ischemic stroke patients using the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores: the China National Stroke Registry[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18: 988-993.
- [6] WANG W J, LU J J, WANG Y J, WANG C X, WANG Y L, HOFF K, et al; China National Stroke Registry (CNSR). Clinical characteristics, management, and functional outcomes in Chinese patients within the first year after intracerebral hemorrhage: analysis from China National Stroke Registry[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18: 773-780.
- [7] WANG Y, LIAO X, ZHAO X, WANG D Z, WANG

- C, NGUYEN-HUYNH M N, et al; China National Stroke Registry Investigators. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR)[J]. *Stroke*, 2011, 42: 1658-1664.
- [8] KERNAN W N, OVBIAGELE B, BLACK H R, BRAVATA D M, CHIMOWITZ M I, EZEKOWITZ M D, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. 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[J]. *Stroke*, 2014, 45: 2160-2236.
- [9] HÅLLMARKER U, ÅSBERG S, MICHAËLSSON K, ÄRNLÖV J, HELLBERG D, LINDBÄCK J, et al. Risk of recurrent stroke and death after first stroke in long-distance ski race participants[J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4: e002469[2018-07-26]. doi: 10.1161/JAHA.115.002469.
- [10] LI L, YIIN G S, GERAGHTY O C, SCHULZ U G, KUKER W, MEHTA Z, et al; Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 903-913.
- [11] THIJS V N, BRACHMANN J, MORILLO C A, PASSMAN R S, SANNA T, BERNSTEIN R A, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: results from CRYSTAL AF[J]. *Neurology*, 2016, 86: 261-269.
- [12] SINHA A M, DIENER H C, MORILLO C A, SANNA T, BERNSTEIN R A, DI LAZZARO V, et al. Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): design and rationale[J]. *Am Heart J*, 2010, 160: 36-41.
- [13] EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke[J]. *Lancet*, 1993, 342: 1255-1262.
- [14] 周自强,胡大一,陈捷,张仁汉,李奎宝,赵秀丽,等. 中国心房颤动现状的流行病学研究[J]. *中华内科杂志*, 2004,43:491-494.
- [15] OLDGREN J, HEALEY J S, EZEKOWITZ M, COMMERFORD P, AVEZUM A, PAIS P, et al; RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry[J]. *Circulation*, 2014, 129: 1568-1576.
- [16] PATEL M R, MAHAFFEY K W, GARG J, PAN G, SINGER D E, HACKE W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-891.
- [17] CAMM A J, AMARENCO P, HAAS S, HESS S, KIRCHHOF P, KUHLS S, et al; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37: 1145-1153.
- [18] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHA D, AHLSSON A, ATAR D, CASADEI B, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2893-2962.
- [19] 李响,沈向前. 左心耳封堵术在预防心房颤动患者脑卒中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2011,32:715-718.
- [20] BUNCH T J, MAY H T, BAIR T L, CRANDALL B G, CUTLER M J, DAY J D, et al. Five-year impact of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with a prior history of stroke[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2017, 29: 221-226.
- [21] 鲍欢,杨玉梅,郝俊杰,陆静,王选,徐嗣漪,等. 卒中及短暂性脑缺血发作二级预防指南(第一部分)[J]. *中国卒中杂志*, 2014,9:679-685.
- [22] PACIARONI M, AGNELLI G, COREA F, AGENO W, ALBERTI A, LANARI A, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study[J]. *Stroke*, 2008, 39: 2249-2256.
- [23] TAN S, WANG D, LIU M, ZHANG S, WU B, LIU B. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis[J]. *J Neurol*, 2014, 261: 905-912.
- [24] PACIARONI M, AGNELLI G, MICHELI S, CASO V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Stroke*, 2007, 38: 423-430.
- [25] PACIARONI M, AGNELLI G, FALOCCHI N, CASO V, BECATTINI C, MARCHESELLI S, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF study[J]. *Stroke*, 2015, 46: 2175-2182.
- [26] LASEK-BAL A, URBANEK T, PUZ P, PIEKARSKI M. Rivaroxaban in secondary cardiogenic stroke prevention: two-year single-centre experience based on follow-up of 209 patients[J]. *Kardiol Pol*, 2016, 74: 418-424.
- [27] GIOIA L C, KATE M, SIVAKUMAR L, HUSSAIN D, KALASHYAN H, BUCK B, et al. Early rivaroxaban use after cardioembolic stroke may not result in hemorrhagic transformation: a prospective magnetic resonance imaging study[J]. *Stroke*, 2016, 47: 1917-1919.