

บทความพิเศษ

เอเทรียลฟิบริเลชันและการป้องกันโรคหลอดเลือดสมอง: จากประสิทธิภาพในงานวิจัยสู่ประสิทธิผลในเวชปฏิบัติทั่วไป

สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล*

ประวิทย์ ทวีแสงสุขสกุล*

Jitapunkul S, Taweangsaksakul P. Atrial fibrillation and stroke prevention: from efficacy in clinical trials to effectiveness in general practice. *Chula Med J* 1995 Nov;39(11):791-797

Atrial fibrillation is a common cardiac dysrhythmia of the elderly, and stroke is its most devastating complication. Atrial fibrillation can be seen today not only as a marker of a patient's risk of stroke but also as a valuable opportunity for effective clinical intervention. Several recent randomized clinical trials of anticoagulation treatments in atrial fibrillation cases demonstrated significant reduction in stroke rates with a small incidence of bleeding complications. However, the remaining challenge is to translate the efficacy of warfarin in the trials into effectiveness in practice. Choice of optimal antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation is recommended. Unanswered questions regarding atrial fibrillation and stroke and the implications for patients in Thailand are raised.

Key words: Atrial fibrillation, Stroke, Thailand.

Reprint request: Jitapunkul S, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. September 15, 1995.

Atrial fibrillation (AF) เป็นความผิดปกติของการเต้นของหัวใจที่พบได้บ่อยในคนสูงอายุ^(1,2) และเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิด cerebral embolism อันก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพที่เป็นปัญหาสำคัญในคนสูงอายุ⁽³⁾ นอกจากนี้อัตราการตายในผู้ที่มี AF ยังสูงกว่าประชากรทั่วไป โดยที่สาเหตุการตายส่วนหนึ่งเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของความผิดปกติของหัวใจที่ทำให้เกิด AF อีกส่วนหนึ่งเกิดจาก cerebral embolism ผลการศึกษาระยะยาวของ Framingham study^(1,2) แสดงให้เห็นชัดเจนว่าอุบัติการณ์ของ AF จะสูงขึ้นตามอายุ โดยพบว่าอัตราของอุบัติการณ์ในคนที่มียุ 25-34 ปีเท่ากับ 2 ต่อ 1,000 คน ในขณะที่อุบัติการณ์ในคนอายุ 80-89 ปีเท่ากับ 39 ต่อ 1,000 คน โดยที่อัตราการเพิ่มสูงสุดจะเกิดหลังจากอายุ 60 ปีไปแล้ว ประมาณว่าผู้สูงอายุที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไปในชุมชนจะมีความชุกของ AF รวบรวมร้อยละ 10.4 ในขณะที่อัตราความชุกของ AF ในคนอายุเดียวกันนี้ที่อยู่ในโรงพยาบาลเท่ากับร้อยละ 21.6

สาเหตุ

Atrial fibrillation สามารถจำแนกออกได้ตามสาเหตุหรือความผิดปกติที่พบร่วมกันเป็น 3 กลุ่ม^(1,4) ได้แก่ กลุ่มที่พบร่วมกับโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดชัดเจน อาทิ ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคลิ้นหัวใจผิดปกติ โรคหลอดเลือดหัวใจและกล้ามเนื้อหัวใจตาย อาการ intermittent claudication และโรคหลอดเลือดสมอง เป็นต้น รวบรวมร้อยละ 50-70 ของผู้ป่วยที่มี AF จะอยู่ในกลุ่มนี้ กลุ่มที่สองเป็นผู้ป่วยที่พบความผิดปกติทางระบบหัวใจและหลอดเลือดบางประการร่วมด้วยแต่ยังไม่มีอาการทางคลินิก อาทิ left atrial dilatation, left ventricular hypertrophy, abnormal left ventricular wall motion, abnormal ejection fraction, subclinical valvular heart diseases (mitral stenosis, mitral regurgitation, aortic regurgitation), หลอดเลือดแดงคาโรติดข้างใดข้างหนึ่งตีบร้อยละ 25 หรือมากกว่า และความหนาเฉลี่ยของผนังชั้นในของหลอดเลือดแดงอินเทอร์นัลการอดิต (internal carotid mean intimal

medial thickness) มากกว่าเปอร์เซนไทล์ที่ 80 (เป็นลักษณะของ atherosclerosis) และกลุ่มสุดท้ายเป็นกลุ่มที่ไม่พบความผิดปกติใดๆ ร่วมด้วย ซึ่งเรียกความผิดปกติกลุ่มนี้ว่า Lone or isolated atrial fibrillation⁽⁵⁾ โดยพบได้ประมาณร้อยละ 6-30^(1,4) ของผู้ป่วย AF ทั้งหมด ถึงแม้จะเคยเชื่อว่า Lone atrial fibrillation มีการพยากรณ์โรคที่ดี⁽⁵⁾ แต่เป็นที่แน่ชัดในปัจจุบันแล้วว่าราวร้อยละ 50 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเกิดโรคหลอดเลือดสมอง หัวใจล้มเหลว หรือพบความผิดปกติทางหัวใจและหลอดเลือดได้ในภายหลัง⁽¹⁾ ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสงสัยว่าภาวะ Lone atrial fibrillation มีจริงหรือไม่ โดยเฉพาะในกลุ่มคนสูงอายุ ในการศึกษาผู้ป่วยสูงอายุในโรงพยาบาลล่าสุด⁽⁴⁾ พบว่าร้อยละ 9.1 ของผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดมีภาวะ AF ร่วมด้วย ผู้ป่วยที่พบความผิดปกติทางระบบหัวใจและหลอดเลือดบางประการร่วมด้วย แต่ยังไม่มียาอาการทางคลินิกมีอัตราของ AF ร้อยละ 4.6 และพบ AF ในผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติของโรคหัวใจและหลอดเลือดเพียงร้อยละ 1.6

อาการทางคลินิกและผลแทรกซ้อน

อาการและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจาก AF พบได้บ่อยโดยอาการที่เกิดขึ้นมีตั้งแต่เล็กน้อยได้แก่ ใจสั่น เวียนศีรษะ เหนื่อยง่าย หรือมีภาวะหัวใจล้มเหลว แต่สิ่งที่เป็นปัญหาสำคัญในผู้ป่วยเหล่านี้โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุ^(2,6) คือการเกิดโรคหลอดเลือดสมองจาก thromboembolism โดยมีอัตราการเกิดในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปถึง 82.4 ต่อ 1,000 คน⁽²⁾ โดยอัตราเสี่ยง (95% confidence interval) ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองจากภาวะ AF ในคนอายุ 60-69, 70-79 และ 80-89 ปีเท่ากับ 7.3 (2.8-11.8), 16.5 (9.8-23.2) และ 30.8 (15.1-46.5) ตามลำดับ⁽²⁾ กล่าวโดยสรุปคือตลอดช่วงชีวิตของผู้สูงอายุที่มี AF จะมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ถึง 1/3 ของทั้งหมด⁽²⁾ นอกจากนี้ อัตราเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำยังสูงถึง 13.5 เท่า โดยผู้ป่วย AF ที่มีสาเหตุจาก mitral stenosis จะ

มีอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองถึง 17.6 เท่า สำหรับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปีจะพบว่าอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองต่ำมากในคนอายุน้อยกว่า 50 ปีและมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นอย่างมากเมื่อมีอายุมากกว่า 50 ปี (พบ 55 ต่อ 1,000 คนในกลุ่มอายุ 50-59 ปี)⁽²⁾ ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปีที่เป็น Lone atrial fibrillation จะมีอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองต่ำมาก⁽⁶⁾ โดยพบอุบัติการณ์เพียงร้อยละ 1.3 เมื่อติดตามไปในระยะเวลา 15 ปี

การป้องกันภาวะ thromboembolism

ดั่งที่ข้อมูลต่างๆ ได้แสดงให้เห็นชัดเจนถึงผลเสียของโรคหลอดเลือดสมองที่มีอัตราการเกิดสูงมากในผู้ป่วยที่มี AF จึงทำให้เกิดความจำเป็นในการรักษาและการป้องกันเพื่อไม่เกิดภาวะ thromboembolism ในการรักษามีจุดมุ่งหมายที่จะเปลี่ยนภาวะ atrial fibrillation กลับให้เป็นการเต้นปกติ (sinus rhythm) โดยวิธี cardioversion ร่วมกับการใช้ quinidine⁽⁷⁾ หรือ amiodarone⁽⁸⁻¹¹⁾ เพื่อป้องกันการกลับมาเป็นใหม่ แต่มีความเหมาะสมที่จะทำในสองกรณีคือ เป็น acute/paroxysmal AF หรืออยู่ในภาวะ hemodynamic unstable อันเนื่องมาจาก AF^(12,13) สำหรับ persistent และ chronic AF ซึ่งพบในผู้ป่วยส่วนใหญ่โดยเฉพาะที่เป็นมานานกว่า 12 เดือนหรือมีขนาด left atrium ใหญ่กว่าปกติและไม่มีภาวะ hemodynamic unstable ไม่ควรจะทำ cardioversion แต่ควรพิจารณาในแง่การให้การป้องกันการเกิด thromboembolism

ในระหว่างปีพ.ศ. 2532-2536 ได้มีรายงานการศึกษาเพื่อทดสอบประสิทธิภาพของการใช้ warfarin และ aspirin ในการป้องกันการเกิด thromboembolism ในผู้ป่วยที่มี chronic AF ที่ไม่ได้มีสาเหตุจากโรคหัวใจรั่วหาคิด⁽¹⁴⁻¹⁹⁾ การศึกษาทั้งหมดได้ถูกรังับลงกลางคันเนื่องจากผลการวิเคราะห์ interim analysis ที่ทำในระหว่างทำการศึกษาแสดงให้เห็นชัดเจนถึงประสิทธิภาพของ warfarin ในการป้องกันภาวะ thromboembolism จากข้อมูลการศึกษาเหล่านี้บ่งว่า

warfarin สามารถป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prevention) ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ 20-30 ครั้งต่อ 1,000 ผู้ป่วย-ปี (patient-year) โดยมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดการตกเลือดร้ายแรงจากการใช้ warfarin เพียง 6-8 ครั้งต่อ 1,000 ผู้ป่วย-ปี และสามารถป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prevention) ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ 30-80 ครั้งต่อ 1,000 ผู้ป่วย-ปี^(18,19) ผลการศึกษาเหล่านี้สอดคล้องกันเป็นอย่างดีว่า warfarin มีประสิทธิภาพเหนือกว่า aspirin อย่างชัดเจน⁽¹⁴⁻²⁰⁾ และรายงานการศึกษาประสิทธิภาพของ aspirin ในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองก็มีความแตกต่างกันอย่างยิ่ง^(14,15,20) อย่างไรก็ตามขนาดของ aspirin และประเภทผู้ป่วยอาจเป็นตัวแปรสำคัญต่อประสิทธิภาพของ aspirin ในการป้องกัน โดยขนาด aspirin ที่น่าจะใช้ได้ควรเป็นขนาด 300 มิลลิกรัม^(15,21) และการใช้ในผู้ป่วยที่มีอายุ 75 ปีหรือมากกว่าจะได้ประสิทธิภาพไม่แตกต่างไปจากการใช้ warfarin⁽²¹⁾

การใช้ warfarin มีโอกาสทำให้เกิดการตกเลือดแทรกซ้อนได้ค่อนข้างมาก โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุมากกว่า จากการศึกษาข้างต้นพบว่าโอกาสเกิดการตกเลือดที่ไม่รุนแรงประมาณร้อยละ 19 และเกิดการตกเลือดรุนแรงได้ร้อยละ 2 ถ้าควบคุมระดับ international normalize ratio (INR) ของ prothrombin time (PT) อยู่ที่ 2.8-4.2⁽¹⁴⁾ และมีแนวโน้มของการตกเลือดลดลงถ้าค่า INR ของ PT มีระดับลดลงเรื่อยๆ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ จนมีโอกาสนี้ไม่แตกต่างกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ใช้ warfarin ถ้าควบคุมค่า INR ของ PT ไว้ที่ระดับ 1.5-2.7 ในขณะที่ประสิทธิภาพในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองของ warfarin ยังเท่าเทียมกับการใช้ warfarin ในขนาดสูง⁽²²⁾

การป้องกันในเวชปฏิบัติทั่วไปและคำถามที่ยังต้องการคำตอบ

ถึงแม้รายงานการศึกษาข้างต้นจะชี้ชวนเป็นอย่างดีว่าการใช้ warfarin ในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองมีประโยชน์และน่าจะนำมาใช้ได้⁽²²⁻²⁷⁾ แต่จะต้อง

สำเนียงกว่าในการศึกษาเหล่านี้ที่อยู่ภายใต้การควบคุมอย่างใกล้ชิดของคณะกรรมการจริยธรรมของสถาบันต่างๆ ที่ควบคุมการศึกษาวิจัยอยู่ การคัดเลือกผู้ป่วยจึงต้องมีความพิถีพิถันยิ่งและผู้ป่วยที่ถูกรวบรวมเข้าร่วมการศึกษาจะเป็นผู้ป่วยที่มีแนวโน้มของการเกิดการตกเลือดแทรกซ้อนจาก warfarin ต่ำกว่าผู้ป่วยโดยทั่วไป นอกจากนั้นการศึกษาเหล่านี้ถูกระงับลงกลางคันหลังจากทราบผล interim analysis ทำให้โอกาสรวบรวมข้อมูลอัตราการเกิดการตกเลือดแทรกซ้อนไม่สมบูรณ์และน่าจะต่ำกว่าที่ควรจะเป็นจริง มีรายงานหลายรายงานที่แสดงให้เห็นว่าการตกเลือดจาก warfarin ที่ใช้ในกรณีอื่นๆ มีอัตราสูงกว่าที่รายงานในการศึกษาข้างต้นโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า⁽²⁸⁻³³⁾ ดังนั้นการจะนำความรู้ที่ได้จากการวิจัยเหล่านี้มาใช้ทันทีในเวชปฏิบัติทั่วไปจึงน่าคิดเป็นอย่างยิ่ง⁽³⁴⁻³⁷⁾

เป็นที่ทราบในปัจจุบันว่าโอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย chronic AF ที่ไม่ได้มีสาเหตุจากโรคหัวใจรูห์มาติกแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมีทั้งปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยจากการตรวจ echocardiogram⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ (ตาราง) การนำเอาความรู้นี้มาใช้จะช่วยให้สามารถคัดเลือกผู้ป่วยและยาที่นำมาใช้ป้องกันได้ดียิ่งขึ้น ในกรณีที่ไม่มีข้อห้ามต่อการใช้ยาการเลือกใช้ warfarin โดยควบคุมระดับ INR ของ PT ที่ 1.5-2.7 ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 75 ปีที่มีปัจจัยเสี่ยงน่าจะเป็นสิ่งที่เหมาะสม แต่ถ้าเป็นผู้ป่วยที่มีอายุ 75 ปีหรือมากกว่า หรือเป็นผู้ป่วยที่มีข้อห้ามหรือมีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิดการตกเลือดจากการใช้ warfarin อาจพิจารณาใช้ aspirin ขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวันแทนการใช้ warfarin สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงใดๆ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 60 ปีจะมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองต่ำ การใช้ aspirin ในการป้องกันน่าจะเพียงพอ

ตาราง ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย chronic AF ที่ไม่ได้มีสาเหตุจากโรคหัวใจรูห์มาติก

ปัจจัยทางคลินิก

- previous thromboembolism
- clinical heart disease
- hypertension
- diabetes
- elderly (age 60 or over)

ปัจจัยจากการตรวจ echocardiogram

- left atrial enlargement
- left ventricular impairment
- mitral valvular calcification

ข้อมูลทั้งหมดที่ได้รวบรวมมาสำหรับบทความนี้เป็นข้อมูลการศึกษาในต่างประเทศทั้งสิ้น การจะนำผลสรุปดังกล่าวมาใช้กับผู้ป่วยไทยยังต้องให้ความระมัดระวังสูง เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับ AF ในคนไทย โดยเฉพาะ AF ที่ไม่ได้เกิดจากโรคหัวใจรูห์มาติก (ข้อมูลการศึกษาเหล่านี้ไม่สามารถจะนำมาประยุกต์ใช้กับ AF ที่เกิดจากโรคหัวใจรูห์มาติก ซึ่งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย) ขาดข้อมูลของปัญหาจากการใช้ warfarin ในผู้ป่วยไทยหลายประการ อาทิ ขนาดยา อัตราการตกเลือดแทรกซ้อน ตลอดจนความสม่ำเสมอในการใช้ยาและการติดตามการรักษาของผู้ป่วย ผู้ป่วยส่วนมากโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุมากมักจะมีโรคร่วมหรือมีข้อห้ามต่อการใช้ warfarin ทำให้การตัดสินใจให้ยาเป็นไปได้ลำบาก นอกจากนี้การตรวจระดับ INR ของ PT ยังทำได้ในสถาบันใหญ่ๆ เท่านั้นโดยที่ยังมีความยุ่งยากในขั้นตอนของการส่งตรวจ และความล่าช้าของการรายงานผลทำให้การให้การป้องกันโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยไทยที่มี chronic AF ที่ไม่ได้มีสาเหตุจากโรคหัวใจรูห์มาติกมีความเสี่ยงสูงและไม่สามารถปฏิบัติได้จริงในเวชปฏิบัติทั่วไป คำตอบของคำถามเหล่านี้และการดำเนินการแก้ไขอุปสรรคต่างๆ ควรที่จะได้รับการดำเนินการจากผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้อง สำหรับการให้การป้องกันดังกล่าวในประเทศไทยในปัจจุบัน โดยเฉพาะในกรณีที่ใช้ warfarin ควรที่จะอยู่

ในการดูแลของแพทย์เฉพาะทางที่สามารถติดตามระดับ
INR ของ PT ได้อย่างดีเท่านั้น

อ้างอิง

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, Mc Namara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation : the Framingham study. *Engl J Med* 1982 Apr 29;306(17):1018-22
2. Woft PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987 Sep;147(9): 1561-4
3. Jitapunkul S, Kamolratanakul P, Chandra-prasert S, Bunnag S. Disability among Thai elderly living in Klong Toey slum. *J Med Assoc Thai* 1994 May ;77(5): 231-8
4. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautahrju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994 Aug 1;74(3): 236-4
5. Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *Br Heart J* 1954 Apr;16:189-94
6. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, Frys RL. The natural history of lone atrial fibrillation: A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987 Sep 10;317(11):669-74
7. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintainance of sinus rythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990 Oct;82(4):1106-16
8. Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, Hillige H, Weisfeld AC, Lie KI. Low-dose amiodarone for maintainance of sinus rythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992 Jun 24;267(24):3289-93
9. Graboys TB, Podrid PJ, Lown B. Efficacy of amiodarone for refractory supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1983 Oct;106(4 pt 2):870-6
10. Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM, Mintz GS, Morganroth J, Brown R, Brady PM, Kay HR. Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985 Dec; 6(6):1402-7
11. Gold RL, Haffajee CI, Charos G, Sloan K, Baker S, Alpert JS. Amiodarone for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1986 Jan 1;57(1):124-7
12. Myerberg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Recognition, clinical assessment, and management of arrhythmias and conduction disturbance. In: Schlant RC, Alexander RW (eds). *The Heart*. 8th ed. New York: McGraw-Hill 1994: 705-58
13. Zipes DP. Management of cardiac arrhythmias: pharmacological, electrical, and surgical techniques. In: Braunwald E ed. *Heart Diseases: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 4th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1992 :628-67

14. Petersen P, Godfredsen J, Boysen G, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complication in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989 Jan 28;1(8631):175-9
15. The Boston Area Anticoagulant Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990 Nov 29; 323(22):1505-11
16. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. The stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Circulation* 1991 Aug;84(2):527-39
17. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Robert RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation anticoagulant (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991 Aug;18(2): 349-55
18. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Garnick CC, Krause - Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazerian SM. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992 Nov 12;327(20):1406-12
19. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993 Nov 20;342(882):1255-62
20. Singer DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Blewett DR, Rosner B, Kistler JP. The effect of aspirin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The BAATAF Study. *Am Heart J* 1992 Dec; 124(6):1567-73
21. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994 Mar 19;343(8899):687-91
22. Dunn M, Blackburn T. Anticoagulant treatment of atrial fibrillation in the elderly. *Prograd Med J* 1992;68 Supp 1:S 57-S 60
23. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized control trials. *Arch Intern Med* 1994 Jul 11;154(13):1449-57
24. McMurray J, Rankin A. Cardiology-II: treatment of heart failure and atrial fibrillation and arrhythmias. *BMJ* 1994 Dec 17;309(6969):1631-5
25. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke. Revisiting the dilemmas. *Stroke* 1994 Jul;25(7):1337-41
26. Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med* 1994 Jul 11;154 (13):1443-8
27. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. I. Clinical

- feature of patients at risk. *Ann Intern Med* Jan 1; 1992;116(1):1-5
28. Hussain A, Cox JGC. Anticoagulation for nonrheumatic atrial fibrillation: the dilemma (letter to editor). *Stroke* 1995 Jan; 26(1):138
29. Kase CS, Robinson RK, Stein RW, Dewitt LD, Hien DB, Harp DL, Williams JP, Caplan LR, Mohr JP. Anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1985 Jul;35(7):943-8
30. Wintzen AR, de Jonge H, Loeliger EA, Bots GT. The risk of intracerebral hemorrhage during oral anticoagulant treatment: a population study. *Ann Neurol* 1984 Nov;16(5):553-8
31. Alberts GW. Intensity of anticoagulant treatment and risk of intracerebral hematoma. *Stroke* 1990 Dec;21(12):1758
32. Levine M, Hirsh J, Landefeld S, Raskop G. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1992;102(Suppl): 352S-363S
33. Kelton JG, Hirsh J. Bleeding associated with antithrombotic therapy. *Semin Hematol* 1980 Oct;17(4):259-91
34. Gottlieb LK, Salem-Schatz S. Anticoagulation in atrial fibrillation: Does efficacy in clinical trials translate into effectiveness in practice? *Arch Intern Med* 1994 Sep 12;154(17):1945-53
35. Bath PMW, Prasad A, Brown MM, Mac Gregor. Survey of use of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *BMJ* 1993 Oct 23;307(6911):1045
36. McCrory DC, Matchar DB, Samsa G, Sanders LL, Pritchett ELC. Physician attitudes about anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation in the elderly. *Arch Intern Med* 1995 Feb 13;155(3):277-81
37. Ramsay LE. Cardiovascular: warfarin in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1993 May 29;341(8857):1376-77
38. Caro JJ, Groome PA, Flegel KM. Atrial fibrillation and anticoagulation: from randomised trials to practice. *Lancet* 1993 Aug 29;341(8857):1381-4
39. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992 Jan 1;116(1):6-12
40. Flegel KM, Hanley J. Risk factors for stroke and other embolic events in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1989 Aug;20(8):1000-4