

Embolický iktus z neurčeného zdroje

MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO, MUDr. Anna Olšerová

Neurologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Embolický iktus z neurčeného zdroje (embolic stroke of undetermined source, ESUS) je nově vymezenou podskupinou kryptogenní cévní mozkové příhody. ESUS je definován jako nelakunární mozková ischemie bez proximální arteriální stenózy a bez významného zdroje kardioembolizace indikovaného k antikoagulační léčbě. Optimální léčba ke snížení rizika recidivy je podle současných doporučených postupů antiagregační léčba. Riziko recidivy je po ESUS vysoké, a proto je zkoušena alternativně léčba novými přímými antikoagulancii (DOAC). Tento článek hodnotí nedávné a probíhající klinické studie hodnotící DOAC u ESUS. Na základě dostupných výsledků navrhuje rozdělení ESUS na více definované podtypy – ESUS s kardiopatií, ESUS s nevýznamnou aterosklerózou velkých tepen a ostatní ESUS. Závěrem lze shrnout, že čas praktického využití konceptu ESUS ještě zcela nenastal. Nicméně již dostupná data nás mohou vést spolehlivěji v diagnostickém postupu u pacientů bez určené etiologie ischemické CMP.

Klíčová slova: kryptogenní CMP, ESUS, ischemická cévní mozková příhoda, DOAC.

Embolic stroke undetermined source

Embolic stroke of undetermined source (ESUS) is a recent subtype of cryptogenic ischemic stroke. ESUS is defined as non-lacunar brain infarct without proximal arterial stenoses or cardioembolic sources with a clear indication for anticoagulation. Optimal secondary prevention in ESUS according to the current guidelines is antiplatelet treatment. The risk of recurrence is relatively high and therefore the new direct oral anticoagulants (DOAC) are tested in clinical trials. The article reviews recently published and ongoing studies of DOACs in ESUS patients. Based on available results seems reasonable that the ESUS concept should be refined into three or more distinct categories: ESUS with cardiopathy, ESUS with stenoses of large arteries bellow 50 % and other ESUS patients. The time of using ESUS concept in daily clinical practice has not yet come, but currently available data could help us guiding in the diagnostic algorithm in patients with undetermined cause of stroke.

Key words: cryptogenic stroke, ESUS, ischemic stroke, DOAC.

Kryptogenní nebo neurčená etiologie?

Ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) bez určené etiologie (kryptogenní) je velmi heterogenní a neurčitě definovaná jednotka. Přitom představuje až třetinu všech ischemických cévních mozkových příhod a má poměrně vysoké riziko recidivy a celkové mortality (Saver, 2016; Li et al., 2015). Její četnost je pak relativně nejvyšší u mladších pacientů, celkově však s pokrokem v diagnostice v posledních letech klesá (Renna et al., 2014; Saver, 2016).

V úvodu je třeba vysvětlit terminologické nepřesnosti, které kryptogenní příhodu pro-

vázejí. Poprvé termín kryptogenní CMP použil profesor J. P. Mohr v roce 1988 v úvodníku New England Medical Journal ve spojitosti s paradoxní embolizací a foramen ovale patens. Pojem kryptogenní je od té doby používán v souvislosti s iCMP nejasné etiologie v literatuře velmi různorodě – někdy se týká jen PFO a někdy všech iCMP z nejasné příčiny. Většina údajů o kryptogenní iCMP pochází ze studií, které hodnotily etiologii podle původní klasifikace TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (více viz Tomek v tomto čísle Neurologie pro praxi). V klasifikaci TOAST je jeden z pěti základních

etiologických subtypů iCMP pojmenován – CMP neurčené etiologie (undetermined). Takto pojmenovaná CMP znamená buď žádnou zřejmou příčinu mrtvice po dokončeném vyšetření, nedokončené vyšetření etiologie nebo přítomnost více možných vysvětlujících etiologií (Adams et al., 1993). Správně bychom tedy měli používat pouze termín iCMP neurčené etiologie přesně podle klasifikace TOAST. Hlavní nevýhodou této kategorie iCMP je skutečnost, že není přesně stanoveno, jaká vyšetření musíme pacientovi udělat, abychom mohli stanovit závěr neurčené etiologie.

Vznik konceptu ESUS

V roce 2009 byly publikovány výsledky přelomové studie RE-LY, která porovnávala nové přímé perorální antikoagulans (DOAC) dabigatran s warfarinem u pacientů s fibrilací síní (Connolly et al., 2009). Krátce poté následovaly pozitivní výsledky studií s dalšími DOAC – rivaroxabanem, apixabanem a edoxabanem (Patel et al., 2011; Granger et al., 2011; Giugliano et al., 2013). Po tomto úspěchu si výzkumníci i farmaceutické firmy uvědomili, že možná nastal čas, aby se DOAC léčili i pacienti s iCMP neurčené etiologie.

Proč tato hypotéza? Musíme se vrátit skoro 20 let do minulosti, kdy byla publikována klíčová studie WARSS porovávající antiagregační a antikoagulační léčbu u pacientů s nekardioembolickou ischemickou CMP. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) neprokázala žádný významný rozdíl mezi warfarinem a aspirinem při snižování počtu dalších mozkových příhod a úmrtí u pacientů s nekardioembolizační CMP – 17,8% na léčbě warfarinem vs. 16,0% ($p=0,25$) na léčbě aspirinem během dvou let sledování (Mohr et al., 2001). Na základě těchto dat máme dodnes doporučené postupy, kdy léčíme antiagregační léčbou (Spence, 2018; Geisler et al., 2018). Zajímavá zjištění ale přinesly pozdější analýzy dat ze studie WARSS. Podle analýzy podskupiny WARSS warfarin významně snížil dvouleté riziko CMP nebo úmrtí u pacientů s kryptogenní mozkovou příhodou bez hypertenze ve srovnání s aspirinem (Sacco et al., 2006), a to zejména v podskupině s vyšší hladinou biomarkeru srdečního selhání amino-terminální pro-B-natriuretického peptidu, NT-proBNP (> 750 ng/dl) (Longstreth et al., 2013), což naznačuje úlohu antikoagulace alespoň u části pacientů.

Toto všechno se týkalo nekardioembolických CMP a CMP kryptogenních definovaných podle TOAST klasifikace, která, jak jsme ukázali

výše, je nedostatečně definována, zejména pokud jde o potřebný diagnostický postup (Hart et al., 2014; Nouh et al., 2016). Právě chybění jasně definovaného minimálního diagnostického panelu vedlo skupinu autorů vedených profesorem Hartem v roce 2014 k návržení konceptu ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source) – Embolická cévní mozková příhoda neurčeného zdroje (Hart et al., 2014).

Jak je ESUS definován

ESUS je definován jako nelakunární mozková ischemie bez proximální arteriální stenózy a bez významného zdroje kardioembolizace indikovaného k antikoagulační léčbě (Hart et al., 2014). Základní kritéria a nutný panel vyšetření pro stanovení diagnózy ESUS jsou uvedeny v tabulce 1.

Co víme o ESUS?

ESUS představuje z celkového počtu iCMP přibližně 17% (Hart et al., 2017). Pacienti s ESUS bývají relativně mladší s průměrným věkem 65 let a mají méně tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů (Geisler et al., 2018; Hart et al., 2017). Riziko recidivy v případě ESUS je vysoké, 4,5% pacientů s ESUS na antiagregační léčbě prodělalo další mozkovou příhodu již během průměrného sledování 2,7 let (Hart et al., 2017). Podle analýzy Athens Stroke Registry, je kumulativní pětiletá pravděpodobnost recidivy 29,0% (Ntaios et al., 2015). Věk, nikoliv pohlaví, zvyšuje riziko vzniku dalších iCMP, přičemž jedinci ve věku 60–80 let mají více než dvojnásobný nárůst recidivy mozkové příhody ve srovnání s pacienty mladšími 60 let. Starší pacienti (> 80 let) ve srovnání s jedinci mladšími 60 let mají riziko vyšší trojnásobně (Ntaios et al., 2017). Je zajímavé, že u pacientů s ESUS skóre CHA2DS2-VASc významně předpovídá riziko

recidivy mozkové příhody a úmrtí (Ntaios et al., 2016).

Co může být příčinou ESUS?

Mezi možné zdroje ESUS patří embolie pocházející z mitrální či aortální chlopně, tepny (aortální oblouk, nestenózuující plaky $< 50\%$ karotických nebo proximálních mozkových tepen), paradoxní embolizace; hyperkoagulační stavy; trombóza související s rakovinným onemocněním; infekční vaskulopatie a další (Geisler et al., 2018). Jiné kardiogenní zdroje zahrnují mírnou systolickou nebo diastolickou dysfunkci levé komory, abnormality kinetiky stěny levé komory po infarktu myokardu (IM), aneuryzma síňového septa a další (Hart et al., 2014) (schéma 1).

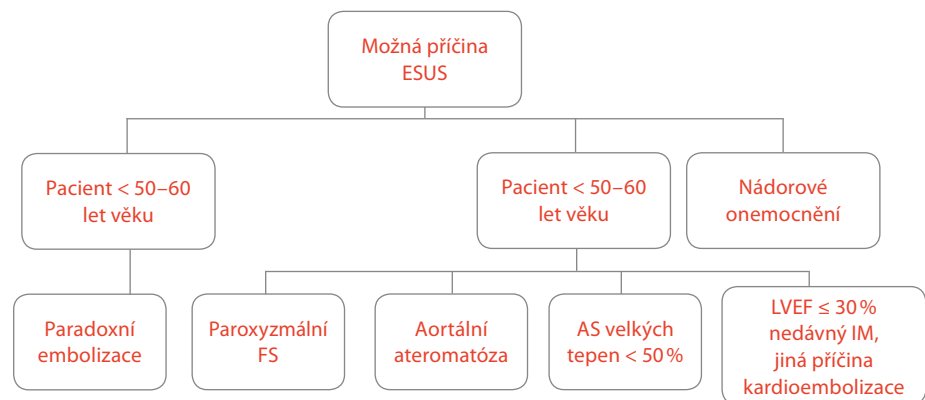
U pacientů s kryptogenní mozkovou příhodou je poměrně často odhalena paroxysmální fibrilace síní (FS). Největší míry detekce bylo dosaženo ve studii CRYSTAL-AF s implantabilním monitorem srdečního rytmu. Po 12 měsících byla u 12,4% pacientů ve věku ≥ 40 let s kryptogenní CMP zaznamenána FS trvající > 30 sekund, po třech letech sledování to bylo dokonce u 30% pacientů (Sanna et al., 2014). Obdobné výsledky dosáhla studie EMBRACE. Po 30 dnech zaznamenal zevně uložený monitor srdečního rytmu paroxysmy FS trvající > 30 sekund u 16,1% jedinců ve věku ≥ 55 let (Gladstone et al., 2014).

FS je hlavním rizikovým faktorem pro kardioembolickou CMP a je tedy vylučujícím kritériem ESUS. Dle současných doporučených postupů je vhodné dlouhodobé sledování rytmu po dobu nejméně 30 dnů, a to během období do šesti měsíců od indexové mozkové příhody (Kernan et al., 2014). Délka EKG monitorace je nepraktická jak pro pacienty, tak hlavně pro rozhodující diagnostiku na konci pacientovi hospitalizace. Proto autoři definice ESUS arbitrárně stanovili minimální délku monitorování EKG na 24 hodin.

Tab. 1. Diagnostický panel embolického iktu z neurčeného zdroje podle Hart et al., 2014

	Vyšetření	Výsledek
Nelakunární ischemie	MRI (event. CT) po 24–48 hodinách po iCMP	Subkortikální ischemie ≤ 15 mm (≤ 20 mm na DWI MR)
Bez významného zdroje kardioembolizace	Transtorakální echokardiografie	Není přítomen intrakardiální trombus či tumor, chlopní náhrada, mitrální stenóza, recentní (< 4 týdny) infarkt myokardu, ejekční frakce levé komory $\leq 30\%$, chlopní vegetace, infekční endokarditis
	12svodové EKG + Holterovská EKG monitorace ≥ 24 hodin s automatickou detekcí poruch rytmu	Není přítomna fibrilace/flutter síní, sick-sinus syndrom
Není přítomná symptomatická intra- nebo extrakraniální významná ($\geq 50\%$) stenóza	Jedno z následujících vyšetření: ultrazvuk extrakraniálních tepen + TCCS, CT angiografie, MR angiografie nebo digitální subtrakční angiografie	Není průkaz $\geq 50\%$ stenózy
Není jiná určená příčina iCMP	Vyšetření podle anamnézy pacienta, koagulační testy	Není průkaz vaskulitidy, disekce, abúzu léků/drog, reverzibilního mozkového vazospazmu atd.

Schéma 1. Možné příčiny ESUS



FS – fibrilace síní; AS – ateroskleróza; LVEF – ejekční frakce levé komory; IM – infarkt myokardu

Avšak v tomto období nemusí být paroxysmální FS odhalena (Hart et al., 2014).

Studie zkoumající antikoagulační léčbu u ESUS

Dle histologického nálezu bylo zjištěno, že tromby z kardioembolických a kryptogenních mozkových příhod mají vyšší obsah fibrinu ve srovnání s nekardioembolickými (Sporns et al., 2017). Při prevenci tvorby trombů vznikajících polymerací fibrinu jsou antikoagulantia účinnější než antiagregační terapie (Spence, 2018). Přímá perorální antikoagulantia (DOAC), která cílí na specifické části koagulační kaskády, prokázala podobnou nebo dokonce lepší účinnost s výrazně nižším počtem intrakraniálních krvácení (ICH) při FS (Hart et al., 2014; Geisler et al., 2018). V rámci sekundární prevence ESUS jsou DOAC v současné době zkoumány.

Studie s rivaroxabanem

Ve dvojité zaslepené studii NAVIGATE ESUS bylo randomizováno 7 213 pacientů s ESUS na skupinu léčenou rivaroxabanem (15 mg jednou denně) a skupinu léčenou aspirinem. Kritéria pro zařazení do studie zahrnovala nelakunární iCMP potvrzenou zobrazením během období šesti měsíců sledování. Vylučovací kritéria zahrnovala více než 50% stenózu symptomatické mozkové tepny a FS, přičemž tato kritéria byla založena na minimálně 20 hodinách sledování EKG. U pacientů ve věku 50–59 let byl pro zařazení vyžadován další rizikový faktor CMP, kterým je hypertenze nebo kouření. Střední doba od vzniku CMP po randomizaci byla 37 dní. Na počátku studie byl průměrný věk účastníků 67 let; průměrné skóre NIHSS (National Institutes of

Health Stroke Scale) bylo 1 bod. Foramen ovale patens (PFO) bylo přítomno u 7% pacientů a během studie s mediánem pěti měsíců byla u 3% pacientů zjištěna přítomnost FS, s podobnými počty jak ve skupině s rivaroxabanem, tak ve skupině kontrolní (Hart et al., 2018). Překvapivě nižší počty PFO jsou způsobeny skutečností, že pouze 1 382 pacientů ve studii bylo vyšetřeno transezofageální echokardiografií (TEE), která není podle kritérií ESUS potřebná. U pacientů vyšetřených TEE byla míra detekce PFO 27%. Při předem definované průběžné analýze (medián sledování 11 měsíců) byla studie ukončena v důsledku zvýšeného počtu zjištěných krvácení ve skupině léčené rivaroxabanem bez příznivého snížení rizika iCMP/systémové embolie (SE). Život ohrožující nebo smrtelné krvácení se vyskytlo u 1,0% pacientů léčených rivaroxabanem ve srovnání s 0,4% kontrol (P = 0,004). Symptomatické intrakraniální krvácení bylo také významně častější u rivaroxabanu, konkrétně u 0,6% ve srovnání s kontrolami 0,1% (P = 0,003). Nebyl zaznamenán žádný rozdíl v počtu iCMP, s výskytem 4,7% v obou skupinách (Hart et al., 2018).

Studie s dabigatranem

RE-SPECT ESUS je dvojité zaslepená, randomizovaná studie, která hodnotila dabigatran 150 nebo 110 mg dvakrát denně v porovnání s aspirinem v sekundární prevenci CMP. Vhodnými pacienty pro zařazení do studie byli pacienti po proběhlé iCMP – ESUS během předchozích tří měsíců nebo během šesti měsíců u pacientů ve věku ≥ 60 let se současně přítomným dalším rizikovým faktorem CMP. Dávka dabigatranu byla standardně redukována jako při prevenci

u FS. Pacienti ve věku ≥ 75 let nebo s clearance kreatininu (CrCl) 30–50 ml/min užívají dabigatran 110 mg dvakrát denně. Primárním cílem studie RE-SPECT ESUS byla doba do první recidivy CMP (ischemické, hemoragické nebo neznámé). Sekundární cíle zahrnovaly iCMP, invalidizující iCMP, celkovou mortalitu a kompozitní cíl neletální CMP, neletální infarkt myokardu a kardiovaskulární smrt. Primárním bezpečnostním cílem bylo závažné krvácení podle ISTH definice (Diener et al., 16–18 May 2018).

Výsledky studie RESPECT ESUS byly představeny zatím pouze v rámci kongresu World stroke congress v Montrealu v říjnu 2018, definitivní publikace ještě nevyšla. Primární výsledek recidiva CMP byl nevýznamně méně častý u pacientů léčených dabigatranem – 4,1% vs. 4,8% (95% konfidenční interval 0,69–1,03, p = 0,10). Velmi pozitivní je skutečnost, že dabigatran byl stejně bezpečný jako aspirin, závažných krvácení bylo u dabigatranu 1,7% vs. 1,4% u aspirinu ročně (95% konfidenční interval 0,85–1,66, p = 0,30). Nejslibnějším výsledkem z jednotlivých analýz podskupin je skupina nejrizikovějších pacientů starších 75 let, kteří byli léčeni dávkou 110 mg dvakrát denně. Zde byl dabigatran významně lepší než aspirin – s redukcí CMP o 37% (HR 0,63, 95% konfidenční interval 0,43–0,94). Dalším pozitivním výsledkem pro dabigatran byla také významná 41% redukce invalidizujících iCMP (HR 0,59, 95% konfidenční interval 0,36–0,96). Na další analýzy je třeba vyčkat definitivní publikace výsledků.

Studie s apixabanem

Poslední nedokončené studie probíhají s apixabanem: ATTICUS a ARCADIA.

ATTICUS, nezaslepená studie s plánovaným zařazením přibližně 500 jedinců, porovnává příjem apixabanu 5 mg dvakrát denně versus aspirin jednou denně, přičemž terapie musela být zahájena během sedmi dnů od diagnostiky ESUS. Pro účast ve studii musí mít pacient zaveden implantabilní monitor srdečního rytmu. Primárním výsledkem je výskyt alespoň jedné nové ischemické léze identifikované zobrazením magnetickou rezonancí po 12 měsících. Sekundární výsledky zahrnují CMP (ischemická, hemoragická), jinou systémovou embolizaci (SE), závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) a závažné krvácení. Dokončení se očekává v prosinci 2019 (Geisler et al., 2018).

ARCADIA, která začala zařazovat pacienty v lednu 2018, hodnotí apixaban 5 mg dvakrát denně versus aspirin u pacientů s nedávnou kryptogenní iCMP a průkazem síňové kardiopatie. Kardiopatie je definována jako přítomnost ≥ 1 z následujících tří rizikových faktorů: NT-pro BNP > 250 pg / ml, P vlna $> 5,000$ μ V/ ms v EKG svodu V1 nebo index průměru levé síně ≥ 3 cm/m². U pacientů, kteří mají dvě z následujících charakteristik: věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost ≤ 60 kg nebo L $\geq 1,5$ mg/dl, se podává snížená dávka (2,5 mg dvakrát denně). Primárním výstupem je recidiva CMP (ischemická, hemoragická nebo neznámá). Sekundární výstupy zahrnují recidivující ischemickou CMP/SE, symptomatickou ICH, závažné krvácení bez ICH a mortalitu z jakékoliv příčiny. Přibližně by do studie mělo být zařazeno 1 100 osob. Dokončení studie je odhadováno na rok 2022 (www.clinicaltrials.gov).

Jak zhodnotit přínos nových studií pro klinickou praxi?

Zásadním problémem studie NAVIGATE-ESUS bylo větší riziko krvácivých komplikací. Důvodem mohou být samotné vlastnosti léčiva, kdy při standardní dávce 20 mg víme, že rivaroxaban vykazuje nejméně příznivá data bezpečnosti ze všech NOAC v podskupině pro sekundární prevenci CMP (Katsanos et al., 2016). Musíme ovšem uvést, že relativní riziko také navýšilo překvapivě nízký výskyt intracerebrálních krvácení pozorovaný v kontrolní skupině léčené aspirinem oproti předchozím studiím na obdobných populacích. Celkově bylo závažné krvácení u skupiny s rivaroxabanem nízké při ročním počtu 1,8 % ve srovnání s 0,7 % u skupiny s aspirinem (Hart et al., 2018). Překvapením také byla nižší než očekávaná účinnost rivaroxabanu oproti aspirinu. V rámci studie NAVIGATE-ESUS existuje několik problémů, které mohly účinnost rivaroxabanu ovlivnit. Například, stále není jasné, zda dávka rivaroxabanu 15 mg jednou denně používaná v NAVIGATE-ESUS snižuje účinnost léku při snižování recidivy iCMP. V ROCKET AF byla standardní dávka rivaroxabanu 20 mg, přičemž 15 mg bylo

podáváno pacientům s CrCl 30–49 ml/min (Patel et al., 2011). V NAVIGATE-ESUS mělo 94 % pacientů skupiny užívající rivaroxaban normální renální funkce (Hart et al., 2018), a proto použití léku s nižší dávkou u pacientů s normálními renálními parametry mohlo výsledky ovlivnit. Kromě toho může být dalším ovlivňujícím faktorem jednodenní dávkovací režim s nižší dávkou, novější studie s rivaroxabanem na jiných populacích pacientů používají dávkování dvakrát denně k lepšímu zajištění 24 hodin stabilního efektu antikoagulace. Z podskupinových analýz jsou vysledovatelné trendy pro větší efekt rivaroxabanu, než aspirinu u pacientů s vyšším rizikem – u vyššího věku či nižších hodnot clearance kreatininu.

Ke komentování výsledků RESPECT ESUS ještě nemáme kompletní data, ale zdá se, že minimálně naznačuje správný směr svými významnými výsledky v nejrizikovějších podskupinách – věk nad 75 let, a dále také s náznakem lepšího efektu antikoagulace u pacientů s vyšším CHA₂DS₂-VASc, sníženými renálními funkcemi a anamnézou více než jedné ischemické CMP.

Co je tedy závěrem pro klinickou praxi?

Protože zatím nemáme jasný důkaz, že pacient pro ESUS profituje z antikoagulační léčby, tak musíme léčit podle doporučených postupů antiagregační léčbou v první linii. Z výsledků dokončených studií však vyplývá, že nastal čas koncept ESUS rozdělit na nejméně tři podjednotky, které by pak mohly být i různě ošetřeny v sekundární prevenci:

ESUS s prokázanou kardiopatií

Nedávno bylo v registru pacientů s akutní iCMP zjištěno, že zvýšené hladiny troponinu byly spojené s ESUS, nikoliv však s nekardioembolickými CMP (Merkler et al., 2017). Analýza výsledků a podskupin již ukončených studií může mít důsledky pro optimální antitrombotickou strategii při sekundární prevenci CMP. Důkazy, které mohou přinést výsledky studie ARCADIA, určitě poskytnou vhled do účinnosti strategie léčby založené na biomarkerech. Je možné, že doporučená diagnostika pro stanovení diagnózy

ESUS bude rozšířena tak, aby zahrnovala déle než 24hodinové monitorování EKG, biomarkery kardiopatie, jako je NT-proBNP či některé echo-kardiografické parametry. Pro tyto pacienty pak mohou být volbou DOAC.

ESUS s nevýznamnou aterosklerotickou stenózou velkých tepen

Další možnou podskupinou ESUS můžou být pacienti s arterogenní emboly. Je možné, že jiné zdroje ESUS, jako je subklinická ateroskleróza velkých cév nebo ateroskleróza oblouku aorty, nemusí na OAC dobře reagovat. V post-hoc analýze studie SOCRATES, která porovnávala novější antiagregační léčbu tikagrelor s aspirinem, pacienti s diagnózou ESUS a se subklinickou aterosklerózou ve velkých cévách randomizovaných do skupiny léčené ticagrelor vykázali významné snížení recidiv CMP ve srovnání s pacienty ve skupině s aspirinem (Amarenco et al., 2017). Vysvětlením může být, že antiagregační léčba je lepší sekundární preventivní strategií ke stabilizaci plaků a zabránění tvorbě trombů u těchto pacientů. Pro tuto podskupinu pak může být alternativou iniciální duální antiagregační léčba s následnou potentnější antiagregací – tikagrelor, event. výhledově prasugrel.

ESUS bez kardiopatie a nevýznamné stenózy velkých tepen

V rámci této „reziduální skupiny“ bude asi nejzajímavější podskupinou pacientů skupina s aktivním nádorovým onemocněním, kde jsou ostatně obecně v profylaxi tromboembolické nemoci DOAC již testovány. Jinak zřejmě v této skupině bude největší podíl těch opravdu vzácných příčin iCMP a sekundární prevence bude muset být mnohem více cílená i s použitím jiných léčebných strategií než izolovaná antitrombotická profylaxe (např. imunosupresivní léčba u vaskulitid atp.).

Závěrem lze shrnout, že čas praktického využití konceptu ESUS ještě dosud zcela nenastal. Nicméně již dostupná data nás mohou vést spolehlivěji v diagnostickém postupu u pacientů bez určené etiologie iCMP.

LITERATURA

- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment 1993; 24: 35–41.
- Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Hill MD, Jonasson J, Kasner SE, Ladenvall P, Minemat-

su K, Molina CA, Wang Y, Wong KSL, Johnston SC, Investigators SSCA. Ticagrelor Versus Aspirin in Acute Embolic Stroke of Undetermined Source. Stroke 2017; 48: 2480–2487.

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, Investigators RLSCA. Dabigatran

versus warfarin in patients with atrial fibrillation. The New England journal of medicine 2009; 361: 1139–1151.

- Diener HC, Easton JD, Granger CB. Dabigatran versus acetylsalicylic acid for secondary stroke prevention in patients with embolic stroke of undetermined source: rationale, design, and baseline data from RE-SPECT ESUS. Poster presentation at 4th European Stroke Organization Conference. 2018.

5. Geisler T, Mengel A, Ziemann U, Poli S. Management of embolic stroke of undetermined source (ESUS). *Drugs* 2018; 78(8): 823–831.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2013; 369: 2093–2104.
7. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Mamdani M. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. 2014; 370(26): 2467–2477.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JVV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, DIAZ R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gernaldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FWA, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011; 365: 981–992.
9. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke* 2017; 48(8): 867–872.
10. Hart RG, Diener HC, Coutts SB. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurology* 2014; 13: 429–438.
11. Hart RG, Sharma M, Mundl H. Rivaroxaban for Stroke Prevention after embolic stroke of undetermined source. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(23): 2191–2201.
12. Katsanos AH, Mavridis D, Parissis J, Deftereos S, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Chondrogianni M, SAFOURIS A, Filippatou A, Voumvourakis K, Triantafyllou N, Ellul J, Karapanayiotides T, Giannopoulos S, Alexandrov AW, Alexandrov AV, Tsvigoulis G. Novel oral anticoagulants for the secondary prevention of cerebral ischemia: a network meta-analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2016; 9: 359–368.
13. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SCC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA, American heart association stroke council, COC. ASN, Council on clinical cardiology, and council on peripheral vascular disease. 2014. 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. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236.
14. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, Rothwell PM. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *The Lancet Neurology* 2015; 14: 903–913.
15. Longstreth WT, Kronmal RA, Thompson JLP, Christenson RH, Levine SR, Gross R, Brey RL, Buchsbaum R, Elkind MSV, Tirschwell DL, Seliger SL, Mohr JP, Defilippi CR. Amino terminal pro-B-type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy. *Stroke* 2013; 44: 714–719.
16. Merkle AE, Gialdini G, Murthy SB, Salehi Omran S, Moya A, Lerario MP, Kamel H. Association between troponin levels and embolic stroke of undetermined source. *Journal of the American Heart Association* 2017; 6(9): 1–7.
17. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Pullicino P. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(20): 1444–1451.
18. Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic strokes of unknown source and cryptogenic stroke: implications in clinical Practice. *Frontiers in Neurology* 2016; 7: 1–16.
19. Ntaios G, Lip GYH, Vemmos K, Koroboki E, Manios E, Vemmos A, Papavasileiou V. Age – and sex-specific analysis of patients with embolic stroke of undetermined source. *Neurology* 2017; 86(6): 532–539.
20. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Makaritsis K, Vemmos A, Koroboki E, Vemmos K. Embolic strokes of undetermined source in the Athens Stroke Registry: an outcome analysis. *Stroke* 2015; 46(8): 2086–2093.
21. Ntaios G, Vemmos K, Lip GYH, Koroboki E, Manios E, Vemmos A, Papavasileiou V. Risk stratification for recurrence and mortality in embolic stroke of undetermined source. *Stroke* 2016; 47(9): 2278–2285.
22. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011; 365(10): 883–891.
23. Renna R, Pilato F, Profice P, Della Marca G, Broccolini A, Morosetti R, Frisullo G, Rossi E. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: e221–227.
24. Sacco RL, Prabhakaran S, Thompson JLP, Murphy A, Sciacca RR, Levin B, Mohr JP. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study. *Cerebrovascular Diseases* 2006; 22(1): 4–12.
25. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Brachmann J. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2014; 370(26): 2478–2486.
26. Saver JL. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2016; 374: 2065–2074.
27. Spence J. Cardioembolic stroke: everything has changed. *Stroke and Vascular Neurology* 2018; 3: 76–83.
28. Sporns PB, Hanning U, Schwindt W. Ischemic stroke: what does the histological composition tell us about the origin of the thrombus? *Stroke* 2017; 48 (8): 2206–2210.