

NGHIÊN CỨU CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG TRÊN BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO CÓ RUNG NHĨ

Đỗ Minh Chi*, Cao Phi Phong**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Xác định được các yếu tố tiên lượng kết cục sau đột quy có thể giúp phòng tránh được kết cục xấu bằng cách kiểm soát tốt các yếu tố tiên lượng này.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu các yếu tố nguy cơ trước đột quy, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đột quy, điều trị và kết cục lúc xuất viện của 236 trường hợp bệnh nhân đột quy thiếu máu não có rung nhĩ. Kết cục 3 tháng đánh giá được ở 213 bệnh nhân. Các yếu tố tiên lượng kết cục xấu thời điểm 3 tháng được xác định nhờ phương pháp phân tích thống kê đơn biến và hồi quy đa biến logistic.

Kết quả: Đa số các bệnh nhân ≥ 65 tuổi lúc khởi phát nhồi máu não, nữ chiếm ưu thế hơn nam (53,4% so với 46,6%). Bệnh nhân có nguy cơ nhồi máu não thấp thật sự chỉ chiếm 2,1%, còn lại đa số là bệnh nhân có nguy cơ cao (59,7% đến 81,4% tùy đánh giá theo CHADS2 hay CHA2DS2-VASc), thể nhưng chỉ có 40,4% đang dùng kháng đông uống, và tỉ lệ có INR (International Normalised Ratio) 2 – 3 lúc khởi phát nhồi máu não còn thấp (9,7%). Tuổi ≥ 65 , giới nữ, mạch nhanh, suy giảm ý thức lúc nhập viện, NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ≥ 11 , rung nhĩ có bệnh van tim, nhồi máu não diện rộng, có tắc mạch lớn, có chuyển dạng xuất huyết, viêm phổi là các yếu tố có liên quan với kết cục 3 tháng khi phân tích đơn biến. Tuy nhiên, sau khi đưa vào phân tích hồi quy logistic, chỉ còn yếu tố giới nữ, NIHSS lúc nhập viện ≥ 11 và viêm phổi có giá trị tiên lượng độc lập kết cục xấu 3 tháng.

Kết luận: Có thể dùng 1 số yếu tố lâm sàng như giới nữ, NIHSS ≥ 11 và biến chứng viêm phổi để tiên lượng kết cục xấu 3 tháng sau nhồi máu não ở bệnh nhân rung nhĩ.

Từ khóa: yếu tố tiên lượng, kết cục, nhồi máu não, rung nhĩ.

ABSTRACT

PREDICTORS OF POOR OUTCOME AFTER ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Background: Awareness of the predictors of poor outcome after stroke can help us to prevent poor outcome.

Methods: Risk factors, clinical features, therapy and 3-month outcome of ischemic stroke in 236 patients with atrial fibrillation were studied. Independent

* Bác Sĩ BV. Nhân Dân 115 ĐT: 0906672882, email: chikkova@yahoo.com

** Phó Giáo Sư Tiến Sĩ, bộ môn Thần Kinh Đại Học Y Dược TP.HCM

predictors of 3-month outcome were determined by using univariable and binary logistic regression analyses.

Results: Most of the patients were over 65 and female outnumbered male (53.4% vs 46.6%). True low risk patients were 2.1% while most of the others are high risk patients (59.7% or 81.4% according to CHADS2 or CHA2DS2-VASc). 40.4% of all patients were using oral anticoagulants before stroke onset and only 9.7% of all patients using OACs got target INR. Age over 65, female, high heart rate, disorder of consciousness and NIHSS ≥ 11 on admission, valvular atrial fibrillation, large infarction, occlusion of major arteries, hemorrhagic infarctions and pneumonia were related with 3-month outcome in univariable analysis. However, after binary logistic regression analysis, only female, NIHSS ≥ 11 on admission and pneumonia are independent predictors of poor outcome.

Conclusion: We can use female, NIHSS ≥ 11 on admission and pneumonia as predictors of poor outcome in stroke patients with atrial fibrillation.

Key words: predictors, poor outcome, ischemic stroke, atrial fibrillation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rung nhĩ là rối loạn nhịp tim thường gặp nhất và được xác định là một yếu tố nguy cơ quan trọng của nhồi máu não. Ở mọi nhóm tuổi, bệnh nhân rung nhĩ có nguy cơ nhồi máu cao gấp 5 lần bệnh nhân không rung nhĩ⁽²¹⁾. Tại Hoa Kỳ, 15 – 20% các trường hợp đột quỵ được ghi nhận là có liên quan đến rung nhĩ⁽¹⁾. Mặt khác, so với bệnh nhân không rung nhĩ, nhồi máu não xảy ra trên bệnh nhân rung nhĩ thường nặng hơn, tỉ lệ biến chứng, tỉ lệ tử vong và nguy cơ tàn phế nặng đều cao hơn^(11,17,20). Tuy vậy, đến nay, việc điều trị dự phòng nhồi máu não cho bệnh nhân rung nhĩ lại chưa được bác sĩ quan tâm đúng mức. Ngay cả ở các nước phát triển, hơn 1/3 bệnh nhân rung nhĩ có chỉ định kháng đông uống chưa dùng kháng đông, và gần một nửa số bệnh nhân đang dùng kháng đông (loại kháng vitamin K) không đạt mục tiêu điều trị⁽²⁾

Ở nước ta, một số nghiên cứu về nhồi máu não do các nguyên nhân khác nhau có rút ra nhận xét liên quan đến nhồi máu não trên bệnh nhân rung nhĩ nhưng chưa có nghiên cứu nào khảo sát riêng đối tượng này, cũng như chưa có số liệu về các yếu tố tiên lượng kết cục chức năng cho đối tượng này. Nếu xác định được các yếu tố tiên lượng, ngoài việc có thể dự đoán kết cục chức năng, ta còn có thể hy vọng làm giảm kết cục xấu thông qua việc tích cực phòng ngừa, chẩn đoán sớm và điều trị tốt các yếu tố này.

Mục tiêu nghiên cứu

Khảo sát tần suất các yếu tố nguy cơ nhồi máu não và thuốc dự phòng nhồi máu não trước nhập viện của bệnh nhân nhồi máu não có rung nhĩ.

Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị và kết cục 3 tháng của nhồi máu não ở bệnh nhân rung nhĩ.

Xác định các yếu tố có giá trị tiên lượng phục hồi chức năng kém hoặc tử vong tại thời điểm 3 tháng sau nhồi máu não ở bệnh nhân rung nhĩ.

ĐỐI TƯỢNG – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân nhập viện vì nhồi máu não cấp thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán của Tổ Chức Y tế Thế Giới. Tất cả phải có CT scan hoặc MRI não lúc nhập viện, chụp nhắc lại khi có chỉ định. Các bệnh nhân này hoặc đã được chẩn đoán rung nhĩ trước nhập viện hoặc mới được chẩn đoán trong thời gian nằm viện (ít nhất 1 điện tim trong lúc nằm viện ghi nhận có rung nhĩ), không phân biệt rung nhĩ mãn tính hay rung nhĩ cơn kịch phát.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đột quỵ xuất huyết, huyết khối tĩnh mạch nội sọ. Bệnh nhân khiếm khuyết chức năng nặng (điểm Rankin hiệu chỉnh (mRS: modified Rankin Scale) >2) trước đột quỵ lần này. Bệnh nhân có bệnh nặng khác có thể ảnh hưởng đánh giá kết cục như suy tim độ III – IV, ung thư giai đoạn cuối, suy thận mạn giai đoạn cuối...

Thiết kế nghiên cứu

Tiền cứu có phân tích.

Dân số chọn mẫu

Bệnh nhân nhồi máu não cấp có kèm rung nhĩ thỏa tiêu chuẩn chọn – loại nhập khoa Bệnh lí mạch máu não Bệnh viện Nhân Dân 115 trong thời gian từ 21/05/2013 đến 10/01/2014.

Cỡ mẫu

Cỡ mẫu ước lượng tối thiểu là 112 bệnh nhân theo dõi được đến thời điểm 3 tháng.

Phương pháp thu thập số liệu

Các bệnh nhân được khám lâm sàng, ghi nhận bệnh sử, tiền căn, sinh hiệu, dấu hiệu tổng quát và thần kinh, diễn tiến trong thời gian nằm viện, tình trạng lúc xuất viện. Trong thời gian nằm viện, các bệnh nhân được làm các cận lâm sàng: CT scan não hoặc MRI não lúc nhập viện và các ngày sau đó nếu hình ảnh học não lúc đầu không rõ ràng, điện tâm đồ lúc nhập viện và điện tâm đồ lúc ghi nhận có rung nhĩ, các xét nghiệm sinh hóa, huyết học thường quy, các cận lâm sàng chẩn đoán và theo dõi biến chứng trong lúc nằm viện. Sau 3 tháng, các bệnh nhân được đánh giá lại kết cục chức năng (90 ± 7 ngày) qua thăm khám trực tiếp hoặc phỏng vấn qua điện thoại, với kết cục xấu được định nghĩa là điểm mRS ≥ 3 .

Xử lí và phân tích số liệu

Các dữ liệu sẽ được xử lí và phân tích bằng phần mềm SPSS for Windows phiên bản 22.0 và Microsoft Exel 2010. Phân tích đơn biến: dữ liệu được xử lí bằng phép kiểm χ^2 đối với biến định tính hay định lượng có phân nhóm. Nếu giá

trị mong đợi nhỏ nhất < 1 hoặc số ô trong bảng 2×2 có tần suất mong đợi < 5 chiếm $> 20\%$ thì dùng kiểm định chính xác Fisher. Biến định lượng được kiểm định bằng phép kiểm student độc lập. Các biến có liên quan có ý nghĩa thống kê với kết cục khi phân tích đơn biến sẽ được đưa vào mô hình hồi quy đa biến logistic nhằm tìm ra biến có giá trị tiên lượng độc lập.

KẾT QUẢ

Đặc điểm dân số nghiên cứu

Trong 3561 bệnh nhân được chẩn đoán nhồi máu não cấp nhập khoa bệnh lý mạch máu não bệnh viện Nhân dân 115 từ 21/5/2013 đến 10/01/2014 có 236 trường hợp (6,63%) rung nhĩ thỏa tiêu chuẩn chọn – loại được đưa vào nghiên cứu. Nữ (53,4%) chiếm ưu thế hơn nam. Tuổi trung bình của mẫu là $67,93 \pm 28,44$, nhóm ≥ 65 tuổi chiếm 58,9%. Những bệnh nhân có nguy cơ nhồi máu não thấp thật sự (CHA2SD2-VASc = 0) chỉ có 2,1%, còn lại đa số là nguy cơ cao (59,7% theo CHADS2 ≥ 2 , 81,4% theo CHA2DS2-VASc ≥ 2). Các yếu tố nguy cơ nhồi máu não: tăng huyết áp (74,6%), đái tháo đường (15,7%), rối loạn chuyển hóa lipid máu (20,8%), bệnh mạch vành (30,1%), suy tim (25%), bệnh van tim (18,2%), tiền căn nhồi máu não hoặc tiền căn có cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) (23,3%). Trong số các bệnh nhân đưa vào nghiên cứu, 17,3% đang dùng kháng đông uống (toàn bộ là kháng vitamin K), và chỉ có 9,76% đang dùng kháng đông uống đạt INR 2 – 3 lúc nhập viện.

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhồi máu não có rung nhĩ và kết cục 3 tháng

Thời điểm nhập viện, NIHSS trung bình là 13,92, với NIHSS 0 – 5: 23%, NIHSS 6 – 15: 35,7%, NIHSS > 15 : 41,3%. Bệnh nhân có rối loạn ý thức (điểm Glasgow < 14): 42,1%.

Vị trí tổn thương nhồi máu não cũng đa dạng: vùng vỏ (15,3%), vùng dưới vỏ (49,6%), cả vùng vỏ và dưới vỏ (49,6%), tuần hoàn sau (5,9%), nhiều ổ trên và dưới lều (4,75), không rõ tổn thương (4,2%). 38% bệnh nhân bị nhồi máu não diện rộng. Tỷ lệ nhồi máu chuyển dạng xuất huyết trên CT scan não khoảng 14,4% với tất cả các dạng HI-1 (3,4%), HI-2 (3,8%), PH-1 (5,5%), PH-2 (1,7%).

Viêm phổi là biến chứng thường gặp nhất trong thời gian nằm viện (35,6%).

Thời điểm 3 tháng, trong 213 ca theo dõi được, kết cục xấu (mRS ≥ 3) chiếm 77%, với tỷ lệ tử vong là 33,8%. Trong số bệnh nhân còn sống, thuốc kháng đông uống được dùng ở 68,1% (kháng vitamin K 46,8%, kháng đông uống mới 21,3%), và chỉ có 25,8% số bệnh nhân dùng kháng vitamin K có theo dõi INR thường xuyên và INR lần cuối đạt 2 -3.

Các yếu tố tiên lượng kết cục

Kết quả phân tích mối tương quan giữa một số yếu tố và kết cục 3 tháng như bảng 1.

Bảng 1 Liên quan giữa 1 số biến và kết cục 3 tháng

		Kết cục 3 tháng theo mRS		p
		Tốt	Xấu	
Tuổi ≥ 65		19 (38,8%)	111 (67,7%)	0,00027
Giới nữ		17 (34,7%)	97 (59,1%)	0,003
Tiền căn	Tăng huyết áp	38 (77,6%)	124 (75,6%)	0,78
	Đái tháo đường	7 (14,3%)	28 (17,1%)	0,644
	RL lipid máu	11 (22,4%)	35 (21,3%)	0,869
	Bệnh mạch vành	14 (28,6%)	52 (31,7%)	0,677
	Suy tim	9 (18,4%)	44 (26,8%)	0,229
	Bệnh van tim	11 (22,4%)	25 (15,2%)	0,238
	Nhồi máu não và TIA	13 (26,5%)	34 (20,7%)	0,39
CHA2DS2-VASc ≥ 2		37 (75,5%)	138 (84,1%)	0,166
CHADS2 ≥ 2		24 (49%)	106 (64,6%)	0,049
Thuốc chống huyết khối trước nhập viện	Không	30 (61,2%)	107 (65,2%)	0,868
	Có kháng đông	9 (18,4%)	28 (17,1%)	
	Chỉ có kháng kết tập tiểu cầu	10 (20,4%)	29 (17,7%)	
Lâm sàng	Mạch nhanh	6 (12,2%)	53 (32,5%)	0,005
	Huyết áp $\geq 140/90$	22 (44,9%)	88 (54%)	0,264
	GCS ≤ 13 điểm	5 (10,2%)	86 (52,8%)	< 0,0001
	NIHSS ≥ 11	6 (12,2%)	120 (73,6%)	< 0,0001
Rung nhĩ có bệnh van tim		17 (37%)	29 (21,8%)	0,043
Cận lâm sàng	Nhồi máu diện rộng	1 (2%)	81 (49,4%)	< 0,0001
	Tắc mạch lớn	4 (8,5%)	48 (36,1%)	< 0,001
	EF $< 40\%$	0 (0%)	3 (2,4%)	0,568
	Giảm động/vô động thành thất	5 (10,9%)	19 (14,5%)	0,536
	Huyết khối/cản âm tự phát tim trái	5 (10,9%)	14 (10,7%)	1
Biến chứng	Chuyển dạng xuất huyết	1 (2%)	29 (17,7%)	0,006
	Viêm phổi	1 (2%)	78 (47,6%)	< 0,0001
	Biến chứng liên quan tim mạch	0 (0%)	9 (5,5%)	0,122
	Xuất huyết tiêu hóa	1 (2%)	8 (4,9%)	0,688

Bảng 2 Các yếu tố có giá trị tiên lượng độc kết cục xấu sau phân tích đa biến

	B	p	OR	CI 95% của OR	
				Dưới	Trên
Nữ	1,368	0,012	3,927	1,358	11,354

NIHSS ≥ 11	2,563	0,00036	12,969	3,174	52,999
Viêm phổi	2,95	0,014	19,114	1,829	199,773

Từ phân tích đơn biến, 11 yếu tố có liên quan kết cục 3 tháng (tuổi ≥ 65, giới nữ, CHADS2 ≥ 2, mạch nhanh, giảm ý thức, NIHSS nhập viện ≥ 11, rung nhĩ có bệnh van tim, nhồi máu não diện rộng, tắc mạch lớn, nhồi máu chuyển dạng xuất huyết, viêm phổi) được đưa vào phân tích hồi quy Binary Logistic theo phương pháp Enter (bảng 2). Theo bảng 2, giới nữ, NIHSS ≥ 11 lúc nhập viện và có biến chứng viêm phổi bệnh viện là các yếu tố tiên lượng độc lập kết cục xấu 3 tháng.

BÀN LUẬN

Có thể do bỏ lỡ nhiều ca rung nhĩ cơn mà tỉ lệ bệnh nhân có rung nhĩ trong số bệnh nhân nhồi máu não trong nghiên cứu của chúng tôi (6,63%) thấp hơn so với tỉ lệ từ các nghiên cứu khác trên thế giới (15 – 20%)^(3,13,17). Tuy vậy, đặc điểm nhồi máu não trên các bệnh nhân này khá phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới.

Từ trước đến nay, nam vẫn được xem là yếu tố nguy cơ đột quỵ nhồi máu não, nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi, nữ chiếm ưu thế hơn nam. Có 2 lí do giải thích điều này. Thứ nhất, trong dân số rung nhĩ (chưa dùng kháng đông), nguy cơ tắc mạch hệ thống do huyết khối từ tim nói chung và nhồi máu não do huyết khối từ tim nói riêng cao hơn ở nữ^(15,15,18). Thứ hai, tuổi thọ của nữ cao hơn nam, do đó, một dân số già như dân số rung nhĩ thì tỉ lệ nữ trội hơn nam là phù hợp⁽⁴⁾. Khi phân tích đơn biến, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới tính giữa 2 nhóm kết cục. Sau khi đưa vào phân tích đa biến, giới nữ vẫn là yếu tố tiên lượng độc lập kết cục.

Tuổi trung bình của mẫu là 67,93 ± 28,44, thấp hơn một số nghiên cứu ở châu Âu (trên 70)^(3,8,14,19). Sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu 1 trung tâm, trên đối tượng người châu Á, đưa luôn những bệnh nhân rung nhĩ có kèm bệnh van tim vào mẫu (những bệnh nhân này tuổi phát hiện rung nhĩ đa số thấp hơn bệnh nhân rung nhĩ không van tim), còn các nghiên cứu tại châu Âu là nghiên cứu đa trung tâm, trên đối tượng người châu Âu và hầu hết đều có tiêu chí chọn mẫu là bệnh nhân rung nhĩ không bệnh van tim. Tuy có mối liên hệ đơn biến giữa kết cục 3 tháng và tuổi ≥ 65, nhưng mối liên hệ này không còn sau khi đưa vào phân tích đa biến, tương tự như trong nghiên cứu của tác giả Giralt-Steinhauer⁽⁶⁾.

Các yếu tố nguy cơ nhồi máu não khác được đề cập trong 2 thang CHA2DS-VASc và CHADS2 như tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa lipid máu, bệnh mạch vành, suy tim, bệnh van tim, tiền căn nhồi máu não hoặc có TIA đều được khảo sát nhưng không yếu tố nào có liên quan với kết cục, ngay cả

yếu tố CHADS2 ≥ 2 cũng không là yếu tố tiên lượng độc lập sau phân tích đa biến dù trước đó có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm kết cục về tỉ lệ CHADS2 ≥ 2 . Mặc dù vậy, nguy cơ nhồi máu não của các bệnh nhân lượng giá theo điểm CHA2DS2-VASc và CHADS2 đều cho thấy nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao nhồi máu não chiếm tỉ lệ cao (59,7% đến 81,4% tùy đánh giá theo CHADS2 ≥ 2 hay CHA2DS2-VASc ≥ 2). Trong khi đó, tồn tại 1 vấn đề đáng lo ngại hơn: tỉ lệ bệnh nhân được điều trị dự phòng với thuốc kháng đông ở nước ta còn rất thấp so với các nước phát triển^(6,7,9), có lẽ do điều kiện kinh tế nước ta còn khó khăn, hiểu biết của bệnh nhân và thân nhân còn kém, bác sĩ tuyến cơ sở chưa tự tin cũng như chưa chú trọng đúng mức vai trò thuốc kháng đông ở những đối tượng nguy cơ cao này.

Ngoài các yếu tố về dân số và tiền căn bệnh lí kể trên, còn khá nhiều các yếu tố về lâm sàng và cận lâm sàng có liên quan kết cục 3 tháng như mạch nhanh ≥ 100 lần/phút, suy giảm ý thức (GCS < 14), NIHSS ≥ 11 lúc nhập viện, rung nhĩ có bệnh van tim, nhồi máu não diện rộng, tắc mạch lớn, nhồi máu chuyển dạng xuất huyết, viêm phổi bệnh viện, nhưng sau phân tích đa biến, chỉ còn NIHSS ≥ 11 và viêm phổi bệnh viện là yếu tố tiên lượng độc lập kết cục. Một số nghiên cứu khác cũng nhận được kết quả tương tự của chúng tôi^(6,10,12,16). Kết quả này cũng dễ hiểu. Ngày nay, thang điểm NIHSS được dùng rộng rãi để đánh giá thiếu sót thần kinh trên bệnh nhân nhồi máu não. NIHSS chú trọng nhiều nhất vào các yếu tố vận động. NIHSS càng cao, khiếm khuyết thần kinh càng nặng. Còn đối với viêm phổi, đây là biến chứng nhiễm trùng bệnh viện thường gặp và nguy hiểm nhất. Do đặc thù của bệnh, bệnh nhân đột quỵ thường khó xoay trở, kèm theo rối loạn nuốt, rối loạn phản xạ ho, sặc, các thủ thuật đặt nội khí quản (có hoặc không có kèm thở máy), nuôi ăn qua thông mũi – dạ dày, dinh dưỡng kém... càng làm cho biến chứng viêm phổi dễ xảy ra và nặng nề hơn. Viêm phổi kéo dài thời gian nằm viện. Những trường hợp viêm phổi nặng có thể dẫn đến suy hô hấp, choáng nhiễm trùng, và trực tiếp làm tăng tỉ lệ tử vong trên bệnh nhân đột quỵ.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Nhồi máu não cấp trên bệnh nhân rung nhĩ thường là nhồi máu não nặng, nhiều biến chứng nguy hiểm. Sau giai đoạn cấp, kết cục chức năng 3 tháng cũng rất xấu với tỉ lệ tàn phế nặng và tử vong cao. Giới nữ, NIHSS lúc nhập viện ≥ 11 và có biến chứng viêm phổi bệnh viện là các yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập kết cục xấu. Chính vì vậy, chúng tôi kiến nghị:

- Bệnh nhân rung nhĩ, nhất là bệnh nhân nữ, cần được bác sĩ tư vấn kỹ về nguy cơ nhồi máu não và các biến cố tắc mạch để họ hợp tác tốt hơn trong điều trị dự phòng.

- Cập nhật thường xuyên kiến thức điều trị dự phòng các biến cố tắc mạch trên bệnh nhân rung nhĩ cho bác sĩ tuyến cơ sở.

- Bác sĩ phải quan tâm hơn đến chỉ định vật lý trị liệu hô hấp sớm cho bệnh nhân nhồi máu não cấp để phòng viêm phổi bệnh viện. Không lạm dụng nuôi ăn qua thông mũi – dạ dày nhưng phải cảnh giác với rối loạn nuốt để chỉ định đặt thông mũi – dạ dày kịp thời, tránh hít sặc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA(2013), "The Prevalence, Impact and Economic Implications of Atrial Fibrillation in Stroke: What Progress Has Been Made?",*Neuroepidemiology*, 40 (4), pp. 227-239.
2. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT (2000), "Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin?", *Archives of Internal Medicine*, 160 (1), pp. 41-46.
3. Candelise L, Pinardi G, Morabito A (1991), "Mortality in acute stroke with atrial fibrillation. The Italian Acute Stroke Study Group",*Stroke*, 22 (2), pp. 169-174.
4. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG (1995), "Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications",*Archives of Internal Medicine*, 155 (5), pp. 469-473.
5. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY (2012), "Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study", *BMJ*, 344, pp. e3522.
6. Giralt-Steinhauer E, Cuadrado-Godia E, Ois A, Jimenez-Conde J, Rodriguez-Campello A, et al. (2012), "CHA2DS2-VASc score and prognosis in ischemic strokes with atrial fibrillation". *Journal of Neurology*, 259 (4), pp. 745-751.
7. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, et al. (2009), "Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated", *Stroke*, 40 (1), pp. 235-240.
8. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, et al. (2003), "Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice?",*The Journal of the American Medical Association*, 290 (20), pp. 2685-2692.
9. Haeusler KG, Konieczny M, Endres M, Villringer A, Heuschmann PU (2012), "Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival",*International Journal of Stroke*, 7 (7), pp. 544-550.
10. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, et al. (1998), "Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators",*Stroke*, 29 (2), pp. 447-453.
11. Jorgensen HS, Nakayama, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS (1996), "Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study",*Stroke*, 27 (10), pp. 1765-1769.

12. Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, Dawson NV, Baker DW (2003), "The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke", *Neurology*, 60 (4), pp. 620-625.
13. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, Japan Multicenter Stroke Investigators Collaboration (2005), "Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15831 patients with acute ischaemic stroke", *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76 (5), pp. 679-683.
14. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, et al. (2001), "Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project)", *Stroke*, 32 (2), pp. 392-398.
15. Lane DA, Lip GY (2009), "Female gender is a risk factor for stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients", *Thrombosis and Haemostasis*, 101 (5), pp. 802-805.
16. Li S, Zhao X, Wang C, Liu L, Liu G, et al. (2013), "Risk factors for poor outcome and mortality at 3 months after the ischemic stroke in patients with atrial fibrillation", *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22 (8), pp. e419-425.
17. Lin S, Wu B, Hao ZL, Kong FY, Tao WD, et al. (2011), "Characteristics, treatment and outcome of ischemic stroke with atrial fibrillation in a Chinese hospital-based stroke study", *Cerebrovascular Diseases*, 31 (5), pp. 419-426.
18. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ (2010), "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*, 137 (2), pp. 263-272.
19. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, et al. (2004), "Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry", *European Heart Journal*, 25 (19), pp. 1734-1740.
20. Thygesen SK, Frost L, Eagle KA, Johnsen SP (2009), "Atrial fibrillation in patients with ischemic stroke: A population-based study", *Clinical Epidemiology*, 1, pp. 55-65.
21. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB (1978), "Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study", *Neurology*, 28 (10), pp. 973-977.