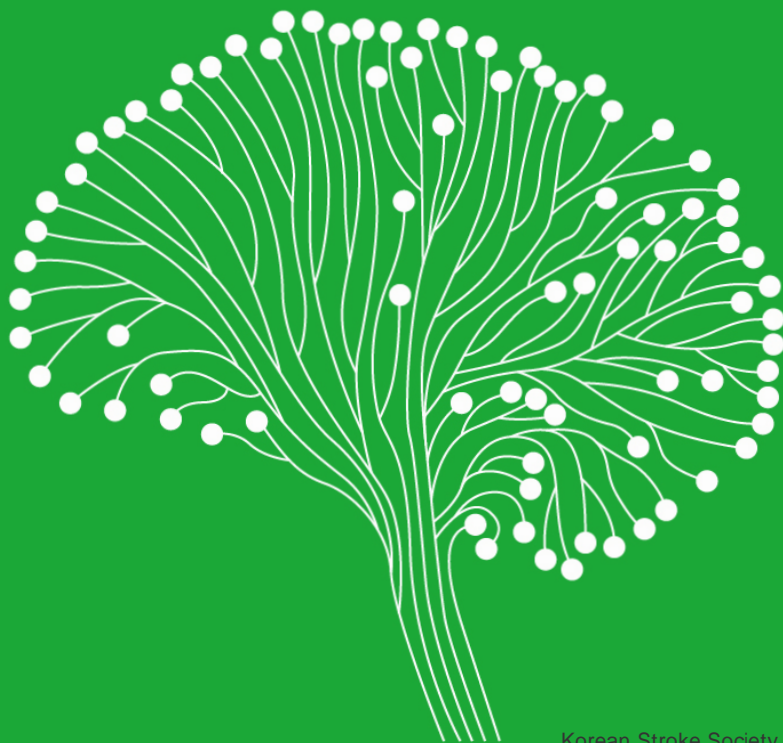


1 뇌졸중 일차예방 Primary prevention of stroke

1.2. 입증된 조절 가능한 위험인자 Well-documented and modifiable risk factors

1.2.4. 심방세동 Atrial Fibrillation



1.2. 입증된 조절 가능한 위험인자

Well-documented and modifiable risk factors

1.2.4. 심방세동 Atrial Fibrillation

서론

개정: 2012.12

심방세동은 뇌졸중의 주요 위험인자로 나이가 들수록 유병률이 급격하게 증가하여 80세 이상 인구에서는 약 10%에 이를 것으로 추정된다. 심방세동에 의한 뇌졸중의 경우, 뇌손상 범위가 크고 심한 신경학적 장애를 유발하여 다른 원인의 뇌졸중에 비해 사망이나 중증의 장애를 남길 위험이 높다. 그러나 심방세동에 의한 뇌졸중은 적절한 항혈전치료로 효과적으로 예방할 수 있어 뇌졸중 예방 측면에서 매우 중요하다. 최근 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증 예방을 위한 새로운 항혈전치료 효과를 평가한 대규모 임상시험들이 발표되어, 이 연구결과들을 바탕으로 심방세동 환자에서 뇌졸중 일차예방에 관한 2009년 진료지침의 권고안을 개정하였다.

기존의 국내의 권고사항

1. 판막질환이 동반된 - 특히 기계판막 치환술을 시행 받은 - 심방세동이 있는 환자에게는 뇌졸중의 일차예방을 위해 항응고치료를 해야 한다. (권고수준 A, 근거수준 Ia)
2. 비판막성 심방세동 환자에게 뇌졸중예방을 위해 항혈전치료 (와파린 또는 아스피린)를 해야 하는데, 이는 개개인의 위험도, 출혈가능성, 환자의 선호도 및 항응고효과 모니터링의 충실성을 고려하여 판단한다. (권고수준 A, 근거수준 Ia)
3. 항응고치료에 심각한 부작용증이 없는 고위험도 (1년 뇌졸중위험도 4% 이상) 심방세동 환자에서 와파린 (INR 2.0-3.0) 사용이 추천된다. (권고수준 A, 근거수준 Ia)
4. 75세 이상의 고령의 심방세동 환자에서도 뇌졸중의 일차예방목적으로 와파린 (INR 2.0-3.0) 사용이 추천된다. (권고수준 A, 근거수준 Ib)

최근 개정된 외국의 권고사항

1. ESC (2010) ¹

Combination therapy with aspirin 75-100 mg plus clopidogrel 75 mg daily, should be considered for stroke prevention in patients for whom there is patient refusal to take OAC therapy or a clear contraindication to OAC therapy (e.g. inability to cope or continue with anticoagulation monitoring), where there is a low risk of bleeding. (Class IIa, LOE B)

2. ASA/AHA (2011) ²

For high-risk patients with atrial fibrillation deemed unsuitable for anticoagulation, dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin offers more protection against stroke than aspirin alone but with increased risk of major bleeding and might be reasonable (Class IIb; LOE B)

3. ASA/AHA (2012) ³

- 1) Warfarin (Class I; LOE A), dabigatran (Class I; LOE B), apixaban (Class I; LOE B), and rivaroxaban (Class IIa; LOE B) are all indicated for the prevention of first and recurrent stroke in patients with nonvalvular AF. The selection of an antithrombotic agent should be individualized on the basis of risk factors, cost, tolerability, patient preference, potential for drug interactions, and other clinical characteristics, including time in INR therapeutic range if the patient has been taking warfarin.
- 2) Dabigatran 150 mg twice daily is an efficacious alternative to warfarin for the prevention of first and recurrent stroke in patients with nonvalvular AF and at least 1 additional risk factor who have CrCl >30 mL/min (Class I; LOE B).
- 3) On the basis of pharmacokinetic data, the use of dabigatran 75 mg twice daily in patients with AF and at least 1 additional risk factor who have a low CrCl (15-30 mL/min) may be considered, but its safety and efficacy have not been established (Class IIb; LOE C).

- 4) Because there are no data to support the use of dabigatran in patients with more severe renal failure, dabigatran is not recommended in patients with a CrCl <15 mL/min (Class III; LOE C).
- 5) Apixaban 5 mg twice daily is an efficacious alternative to aspirin in patients with nonvalvular AF deemed unsuitable for vitamin K antagonist therapy who have at least 1 additional risk factor and no more than 1 of the following characteristics: Age \geq 80 years, weight \leq 60 kg, or serum creatinine \geq 1.5 mg/dL (Class I; LOE B).
- 6) Although its safety and efficacy have not been established, apixaban 2.5 mg twice daily may be considered as an alternative to aspirin in patients with nonvalvular AF deemed unsuitable for vitamin K antagonist therapy who have at least 1 additional risk factor and >2 of the following criteria: Age \geq 80 years, weight \leq 60 kg, or serum creatinine \geq 1.5 mg/dL (Class IIb; LOE C).
- 7) Apixaban 5 mg twice daily is a relatively safe and efficacious alternative to warfarin in patients with nonvalvular AF deemed appropriate for vitamin K antagonist therapy who have at least 1 additional risk factor and no more than 1 of the following characteristics: Age \geq 80 years, weight \leq 60 kg, or serum creatinine \geq 1.5 mg/dL (Class I; LOE B).
- 8) Although its safety and efficacy have not been established, apixaban 2.5 mg twice daily may be considered as an alternative to warfarin in patients with nonvalvular AF deemed appropriate for vitamin K antagonist therapy who have at least 1 additional risk factor and >2 of the following criteria: Age \geq 80 years, weight \leq 60 kg, or serum creatinine \geq 1.5 mg/dL (Class IIb; LOE C).
- 9) Apixaban should not be used if the CrCl is <25 mL/min (Class III; LOE C).
- 10) In patients with nonvalvular AF who are at moderate to high risk of stroke (prior history of TIA, stroke, or systemic embolization or ≥ 2 additional risk factors), rivaroxaban 20 mg/d is reasonable as an alternative to warfarin (Class IIa; LOE B).
- 11) In patients with renal impairment and nonvalvular AF who are at moderate to high risk of stroke (prior history of TIA, stroke, or systemic embolization or ≥ 2 additional risk factors), with a CrCl of 15 to 50 mL/min, 15 mg of rivaroxaban daily may be considered; however, its safety and efficacy have not been established (Class IIb; LOE C).
- 12) Rivaroxaban should not be used if the CrCl is <15 mL/min (Class III; LOE C).
- 13) The safety and efficacy of combining dabigatran, rivaroxaban, or apixaban with an antiplatelet agent have not been established (Class IIb; LOE C).

4. ESC (2012)⁴

- 1) When adjusted-dose VKA (INR 2-3) cannot be used in a patient with AF where an OAC is recommended, due to difficulties in keeping within therapeutic anticoagulation, experiencing side effects of VKAs, or inability to attend or undertake INR monitoring, one of the NOACs, either a direct thrombin inhibitor (dabigatran) or an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban) is recommended. (Class I; LOE B)
- 2) Where OAC is recommended, one of the NOACs, either a direct thrombin inhibitor (dabigatran) or an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban) should be considered rather than adjusted-dose VKA (INR 2-3) for most patients with non-valvular AF, based on their net clinical benefit. (Class IIa; LOE A)
- 3) Where dabigatran is prescribed, a dose of 150 mg b.i.d. should be considered for most patients in preference to 110 mg b.i.d., with the latter dose recommended in elderly patients, age ≥ 80 , concomitant use of interacting drugs (e.g. verapamil), high bleeding risk (HAS-BLED score ≥ 3) or moderate renal impairment (CrCl 30-49 mL/min). (Class IIa; LOE B)
- 4) Where rivaroxaban is being considered, a dose of 20 mg o.d. should be considered for most patients in preference to 15 mg o.d., with the latter dose recommended in high bleeding risk (HAS-BLED score ≥ 3) or moderate renal impairment (CrCl 30-49 mL/min). (Class IIa; LOE C)
- 5) Baseline and subsequent regular assessment of renal function (by CrCl) is recommended in patients following initiation of any NOAC, which should be done annually but more frequently in those with moderate renal impairment where CrCl should be assessed 2-3 times per year. (Class IIa; LOE B)
- 6) NOACs (dabigatran, rivaroxaban, and apixaban) are not recommended in patients with severe renal impairment (CrCl < 30 mL/min). (Class III; LOE A)

근거

새로 발표된 근거와 기존의 근거를 종합한 개정의 필요성에 대한 근거는 다음과 같다.

1. 기존의 근거

심방세동은 단독으로 뇌졸중 발생위험도를 3-5배 증가시킨다.⁵ 뇌졸중 병력이 없는 심방세동 환자는 일년에 2-4%에서 허혈뇌졸중이 발생한다.^{6,7} 항혈전치료는 심방세동 환자의 뇌졸중 위험을 줄일 수 있는데, 용량을 조절한 와파린 치료는 62%, 아스피린은 22%의 위험도를 줄일 수 있으며,⁸ 아스피린에 비해 와파린은

45%의 위험도를 더 줄일 수 있다.⁷ 심방세동의 뇌졸중 위험도는 나이와 동반된 위험인자에 따라 약 20배의 차이가 있다. CHADS₂ 평가법은 2001년 ACC/AHA/ESC가 제안한 심방세동 환자의 뇌졸중 위험도 층화분류 방법으로 울혈성심부전, 고혈압, 75세 이상의 나이와 당뇨병이 있는 경우 1점을, 과거 뇌졸중이나 일과성 뇌허혈증이 있는 경우 2점을 부여한다. 이 방법은 코호트 연구를 통해 그 타당도가 입증되어 가장 많이 사용되고 있으며,^{6,9,10} CHADS₂ 점수에 따른 뇌졸중 위험도에 따라 뇌졸중 일차예방을 위한 아스피린이나 와파린 치료의 선택이 권장되고 있다. 한편 75세 이상 고령의 심방세동 환자에서도 항응고치료가 아스피린보다 우월한 효과를 보이는 연구결과가 발표된 바 있다.¹¹

표. Nonvalvular Atrial Fibrillation Risk Stratification and Treatment Recommendations:
Risk Stratification by CHADS₂ Scheme

CHADS ₂ Score	Risk Level	Stroke Rate	Treatment Recommendations Based on Risk Stratification
0	Low	1.0%/y	Aspirin (75-325 mg/d)
1	Low-moderate	1.5%/y	Warfarin INR 2-3 or aspirin (75-325 mg/d) †
2*	Moderate	2.5%/y	Warfarin INR 2-3 †
3	High	5.0%/y	Warfarin INR 2-3
≥4	Very high	>7%/y	Warfarin INR 2-3

Congestive heart failure, hypertension, age >75 y, or diabetes = 1 point. Stroke or TIA* = 2 points.

*All nonvalvular atrial fibrillation patients with prior stroke or transient ischemic attack should be considered high risk and treated with anticoagulants; the CHADS₂ scheme should be applied for primary prevention.

† Consider patient preferences, bleeding risk, and access to good INR monitoring. For those with a CHADS₂ Score=1, the number needed to treat to prevent 1 stroke over 1 y with warfarin is ≈100; excellent anticoagulation control is essential to achieve this benefit.

새로운 근거

1) 와파린과 새로운 항응고제의 비교

와파린은 심방세동 환자의 뇌졸중 예방효과가 매우 뛰어나지만 음식 및 약물과의 상호작용, 불안정한 약물효과, 정기적인 INR (international normal range) 모니터링의 필요성 등이 문제가 되었다. 이러한 약점을 극복하기 위해 혈액 모니터링이 필요 없고, 용량에 따라 일정한 약물효과를 기대할 수 있는 새로운 항응고제의 개발이 진행되었고, 2009-2011년 사이에 직접 트롬빈 억제제 (direct thrombin inhibitor)인 dabigatran,

혈액응고인자 Xa 억제제 (Factor Xa inhibitor)인 rivaroxaban 및 apixaban을 와파린과 비교한 대규모 임상시험인 RE-LY(Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)¹², ROCKET-AF(Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)¹³ 및 ARISTOTLE(Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation)¹⁴ 결과가 발표되어, 그 근거들을 바탕으로 새로운 항응고제들에 대한 권고안을 추가하였다.

RE-LY 임상시험에서 dabigatran 110 mg은 와파린(INR 2.0-3.0)에 비하여 일차결과변수(primary endpoint)인 뇌졸중 및 전신색전증 예방효과는 비슷하였지만 (1.53%/year vs. 1.69%/year; RR 0.91 [0.74-1.11]; $P < 0.001$ for non-inferiority), 주요 출혈부작용은 유의하게 감소시켰다 (2.71%/year vs. 3.36%/year; RR 0.80 [0.69-0.93]; $P = 0.003$). 반면에 dabigatran 150 mg은 와파린에 비해 뇌졸중 및 전신색전증 예방효과가 우월하였고 (1.11%/year vs. 1.69%/year; RR 0.66 [0.53-0.82]; $P < 0.001$ for superiority), 주요 출혈부작용은 비슷하였다 (3.11%/year vs. 3.36%/year; RR 0.93 [0.81-1.07]; $P = 0.31$). ROCKET-AF 임상시험은 다른 임상시험에 비해 상대적으로 고위험군 환자들이 많이 포함되었는데 rivaroxaban은 와파린에 비하여 뇌졸중 및 전신색전증 예방효과는 비슷하였으며 (1.7%/year vs. 2.2%/year; RR 0.79 [0.66-0.96]; $P < 0.001$ for non-inferiority), 주요 출혈 및 임상적으로 유의한 출혈부작용도 비슷하였다 (14.9%/year vs. 14.5%/year; HR 1.03 [0.96-1.11]; $P = 0.44$). ARISTOTLE 임상시험에서는 apixaban이 와파린에 비하여 뇌졸중 및 전신색전증 예방효과가 우월하였고 (1.27%/year vs. 1.60%/year; RR 0.79 [0.66-0.95]; $P < 0.001$ for non-inferiority; $P = 0.01$ for superiority), 주요 출혈부작용도 낮았다 (2.13%/year vs. 3.09%/year; HR 0.69 [0.60-0.80]; $P < 0.001$).

두개내출혈은 와파린군의 0.74%에 비해 dabigatran 110 mg군에서는 0.23%(RR, 0.31; 95% CI, 0.20 to 0.47; $P < 0.001$) dabigatran 150 mg군에서는 0.30%(RR, 0.40; 95% CI, 0.27 to 0.60; $P < 0.001$)로 두 용량 군 모두에서 와파린군보다 유의하게 적었다. ROCKET-AF 임상시험 결과 두개내출혈(0.7% vs. 0.5%; HR, 0.67; 95% CI 0.47 - 0.93; $P = 0.02$)은 rivaroxaban군에서 유의하게 적었다. ARISTOTLE 임상시험 결과 두개내출혈 발생은 와파린과 apixaban군 각각 0.80%와 0.33%로 apixaban군에서 유의하게 낮았다(HR, 0.42; 95% CI, 0.30 - 0.58; $P < 0.001$).

정리하면 dabigatran, rivaroxaban 및 apixaban 모두 와파린과 비교하여 유효성과 안전성에 대해 동등하거나 우월한 결과를 보였다. 다만 각 임상연구의 연구대상, 연구설계 및 통계분석 등이 차이가 있어 어떤 약제가 더 우월하거나 안전한 것으로 판단할 근거는 없다. 특이할 만한 것은 가장 심각한 부작용인 뇌출혈의 위험이 와파린에 비해 새로운 경구 항응고제들 모두에서 33-69% 정도로 유의하게 감소하였다는 것이

다. 한편 RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE 임상시험 모두 신장기능이 유의하게 저하된 환자들을 제외하였다. 따라서 비판막성 심방세동 환자에서 새로운 항응고제들이 와파린을 대체할 수 있으며 신기능장애를 고려하여 사용하도록 권고하였다. 두 가지 용량에 대해 연구된 dabigatran의 경우 위장출혈을 포함한 주요 출혈의 위험이 높은 환자의 경우 150 mg 보다는 110 mg 사용을 우선 고려하는 것을 권고하였다. 크레아티닌 청소율에 따른 제외 기준은 RE-LY와 ROCKET-AF 연구에서는 30 mL/min 미만, ARISTOTLE 연구에서는 25 mL/min 미만으로 차이가 있었다. 하지만 신장기능장애에 따른 새로운 항응고제 사용 제외기준의 통일성 및 안전성을 고려하여 제외기준을 30 mL/min 미만으로 통일하여 기술하였다.

2) 와파린 치료가 부적합 환자에서 아스피린과 새로운 항혈전 치료법의 비교

와파린 치료가 부적합한 심방세동 환자에서 아스피린 단독요법과 클로피도그렐과 아스피린 병합요법을 비교한 ACTIVE A (The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events), 아스피린과 apixaban을 비교한 AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment)¹⁵ 임상시험 결과에 근거하여 새로운 기술을 추가하였다.

ACTIVE A 임상시험에서 아스피린과 클로피도그렐 병용요법은 아스피린 단독요법에 비하여 일차결과변수인 주요심혈관사건 및 허혈뇌졸중의 발생을 유의하게 줄였다(6.8%/year vs. 7.6%/year; RR 0.89 [0.81-0.98]; P=0.01). 그러나 위장출혈, 두개내출혈, 두개외출혈 및 이를 모두 포함한 주요출혈과 심각하지 않은 출혈은 클로피도그렐과 아스피린 병합군에서 유의하게 증가하였다(2.0%/year vs. 1.3%/year; RR 1.57 [1.29-1.92]; P<0.001). 일반적으로 허혈뇌졸중보다 출혈뇌졸중이 더 치명적이고 예후가 불량하다는 점과 뇌졸중 발생과 주요 출혈 발생을 함께 고려할 경우 순수 이득이 없다는 점을 고려할 때 항응고치료가 부적절하다고 판단되는 비판막성 심방세동 환자들에서 병용요법이 아스피린 단독요법보다 우월하다고 단정할 수는 없다. 따라서 와파린 사용이 부적합한 환자에서 출혈위험이 높지 않은 경우에 한하여 병용요법의 사용을 신중하게 고려해 볼 수 있다. AVERROES 임상시험에서 apixaban은 아스피린에 비해 뇌졸중 및 전신색전증을 유의하게 감소시켰고(1.6%/year vs. 3.7%/year; HR 0.45 [0.32-0.62]; P<0.001) 주요출혈의 발생은 비슷하여(1.4%/year vs. 1.2%/year; HR 1.13 [0.74-1.75]; P=0.57), apixaban이 아스피린에 비해 안전성에 차이가 없고 효과는 우월하였다. 따라서 와파린 사용이 부적합한 비판막성 심방세동 환자에서 아스피린보다 apixaban 투여가 우선 권장된다.

정리하면 와파린 치료가 부적합한 비판막성 심방세동 환자의 경우 ACTIVE A와 AVERROES 연구 결과에 근거하여 apixaban (5 mg 1일 2회) 사용이 우선 권장되며, 출혈 위험이 높지 않은 경우에 아스피린 단독요법을

아스피린과 클로피도그렐 병용요법으로 대체하는 것을 신중히 고려할 수 있다. AVERROES 연구에서는 크레아티닌 청소율의 제외기준이 25 mL/min 미만이었지만, 새로운 항응고제 사용 제외기준의 통일성 및 안전성을 고려하고, 권고안에서 제외기준을 30 mL/min 미만으로 기술하였다.

개정된 국내의 권고사항

1. 판막질환이 동반된 - 특히 기계판막 치환술을 시행 받은 - 심방세동이 있는 환자에게는 뇌졸중의 일차 예방을 위해 와파린 항응고치료를 해야 한다. (권고수준 A, 근거수준 Ia)
2. 비판막성 심방세동 환자에게 뇌졸중예방을 위해 항혈전치료 (와파린, dabigatran, rivaroxaban, apixaban 또는 아스피린)가 필요하며, 이는 개개인의 위험도, 출혈가능성, 환자의 선호도 및 항응고효과 모니터링의 충실성을 고려하여 판단한다. (권고수준 A, 근거수준 Ia)
3. 항응고치료에 심각한 부작용증이 없는 고위험도 (1년 뇌졸중위험도 4% 이상) 비판막성 심방세동 환자에서 와파린 (INR 2.0 - 3.0) 사용이 권장된다. (권고수준 A, 근거수준 Ia) 이 경우 와파린의 대체제로 dabigatran, rivaroxaban 및 apixaban을 사용할 수 있다. (권고수준 A, 근거수준 Ib)
4. Dabigatran을 사용할 경우 150 mg 1일 2회 사용이 권장된다. 출혈위험이 높다고 판단되는 환자의 경우 110 mg 1일 2회 사용이 추천된다. (권고수준 A, 근거수준 Ib)
5. Rivaroxaban을 사용할 경우 20 mg 1일 1회 사용이 권장된다. 신장기능이 저하된 경우 (크레아티닌 청소율 30 - 49 mL/min) 15 mg 1일 1회 사용이 추천된다. (권고수준 A, 근거수준 Ib)
6. Apixaban을 사용할 경우 5 mg 1일 2회 사용이 권장된다. 신장기능 저하 (혈장 크레아티닌 ≥ 1.5 mg/dl, 고령 [80세 이상] 또는 체중 60 kg 이하 중 2가지 이상의 해당 사항을 가진 경우 2.5 mg 1일 2회 사용이 추천된다. (권고수준 A, 근거수준 Ib)
7. 항응고 치료가 필요한 비판막성 심방세동 환자에서 중등도 이상의 신장기능 장애가 동반된 경우 (크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만) dabigatran, rivaroxaban 및 apixaban 사용은 권장되지 않는다. (권고수준 B, 근거수준 IIa)
8. 와파린 치료가 부적합한 고위험도 (1년 뇌졸중위험도 4% 이상) 비판막성 심방세동 환자의 경우 아스피린 (권고수준 A, 근거수준 Ia), 아스피린과 클로피도그렐 병용요법 (권고수준 B, 근거수준 IIa) 또는 apixaban (권고수준 A, 근거수준 Ib) 사용이 권장된다. 이 중 apixaban 사용이 우선 권장되며 출혈 위험이 높지 않은 경우 아스피린 단독요법 보다 아스피린과 클로피도그렐 병용요법을 우선적으로 고려할 수 있다.

참고문헌

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-2429
2. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:517-584
3. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatrri P, Neyens R, Turakhia MP, et al. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2012;43:3442-3453
4. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. [First published online: August 24, 2012]. *Eur Heart J*. 2012;<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2012/2008/2024/eurheartj.ehs2253.short>. Accessed October 2022, 2012
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988
6. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*. 2003;290:2685-2692
7. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2441-2448
8. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131:492-501
9. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-2870
10. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*.

2004;110:2287-2292

11. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493-503
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992
15. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-817