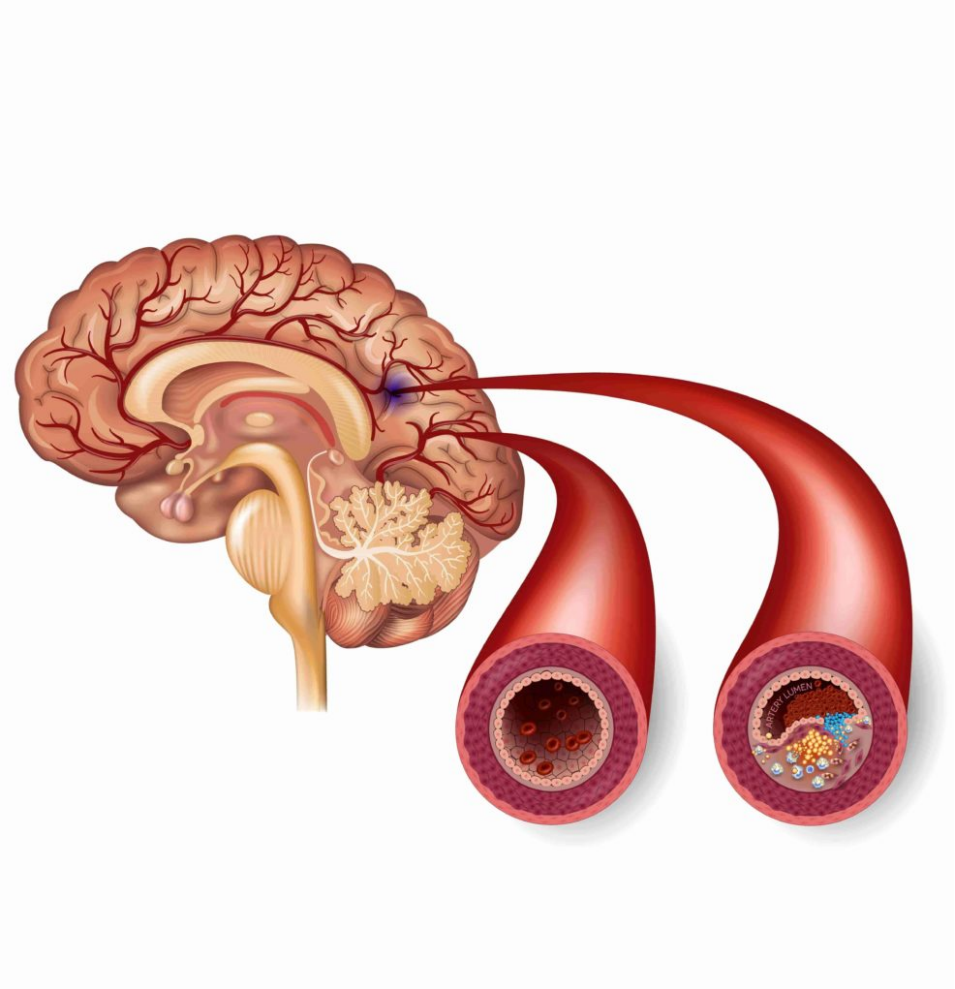
Jak došetřovat a léčit pacienty po prodělané ischemické cévní mozkové příhodě

MUDr. Miroslav Škorňa
Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Úvod

Ischemickou cévní mozkovou příhodu (iCMP) definujeme jako epizodu neurologické dysfunkce způsobenou fokálním mozkovým infarktem. Infarkt mozku (tj. **nekrózu způsobenou ischemií) verifikujeme obvykle pomocí zobrazovacího vyšetření a odpovídajícího náhle vzniklého neurologického deficitu**.[1,2] Pojmem *minor stroke* označujeme iCMP s lehkým neurologickým deficitem, který je obvykle definován na základě NIHSS ≤ 3 (*National Institutes of Health Stroke Scale*).[3] Tranzitorní ischemická ataka (TIA) patří do skupiny iCMP se všemi možnými konsekvencemi včetně požadavku na urgentní diagnostiku a léčbu. Označujeme tak přechodný ložiskový neurologický deficit předpokládaného cévního původu, který odezní většinou do 1 hodiny, maximálně pak do 24 hodin. Současně by měl být vyloučen pomocí MR (magnetická rezonance) akutní infarkt.[4,5]



S incidencí 211 hospitalizovaných na 100.000 obyvatel v České republice (ČR)[6] je iCMP velmi častým onemocněním. CMP se významně podílejí na morbiditě a invalidizaci především starší populace a v ČR jsou druhou nejčastější příčinou kardiovaskulárních úmrtí.[7] Pokud pacient prodělá TIA nebo neinvalidizující iCMP, je nutná důsledná sekundární prevence, protože právě recidiva iCMP je často zodpovědná za trvalé invalidizující následky.[8] Základním předpokladem pro správnou sekundární prevenci je znalost vlastní příčiny iCMP.

Etiologie iCMP a její došetření

Literatura popisuje velké množství jednotlivých příčin iCMP, proto je třídíme do několika skupin se společnými charakteristikami, včetně přístupu k sekundární prevenci. V klinické praxi je nejčastěji používanou klasifikací etiologická klasifikace SSS-TOAST, která třídí pacienty podle etiologie do pěti kategorií – ateroskleróza velkých tepen, kardioembolizace, onemocnění malých tepen, jiná příčina a neurčená příčina.[9,10]

Pro jasnou aterosklerotickou etiologii iCMP je nutný průkaz okluze nebo alespoň 50 % stenózy (event. stenózy pod 50 % s ulcerovaným plátem či trombem) velké mozkové tepny. Nezbytné je provedení zobrazovacího vyšetření extra- i intrakraniálních mozkových tepen alespoň jednou modalitou (DSA, CT angiografie, MR angiografie či ultrazvukové vyšetření).

Pro kardioembolickou etiologii svědčí přítomnost hlavního kardioembolizačního zdroje (tabulka 1). Dominantní postavení má mezi kardioembolickými ikty jednoznačně fibrilace síní. Fibrilace síní je jednak nejčastější jednotlivou příčinou iCMP (dle některých prací je souvislost iCMP s fibrilací síní odhadována až ve 39 % případů[11]) a jednak je zodpovědná za ikty s těžším neurologickým deficitem a vyšší mortalitou

oproti iktům bez fibrilace síní.[12] Základním diagnostickým algoritmem je 12svodové EKG, alespoň 24hodinová holterovská EKG monitorace a transtorakální echokardiografie (TTE).

Onemocnění malých tepen je přítomno, pokud prokážeme drobný subkortikální infarkt (tzv. lakunu, na DWI MR měří v největším rozměru max. 20 mm) v teritoriu penetrujících tepen (odstupují z proximálních větví Willisova okruhu, bazilární tepny nebo distálních částí vertebrálních tepen), difuzní postižení bílé hmoty (leukoaraiózu) či mikrokrvácení. Optimální zobrazovací modalitou je MR.

***Tab. č. 1**: Hlavní (vysoce rizikové) kardioembolizační zdroje*

Hlavní (vysoce rizikové) kardioembolizační zdroje
trombus v levé síni/komoře
fibrilace/flutter síní
recentní infarkt myokardu
chlopenní náhrada (bioprotéza, mechanická)
chronický IM s EF LK < 28 %
symptomatické srdeční selhání s EF LK < 30 %
neischemická dilatovaná kardiomyopatie
infekční endokarditida
papilární fibroelastom
myxom levé síně

Kategorie „jiná příčina“ tvoří menšinu a představuje heterogenní skupinu vzácnějších onemocnění (např. tepenné disekce, trombofilie, vaskulitidy a řada dalších). K verifikaci daného onemocnění je nutné provedení pokročilého panelu vyšetření, který realizujeme především v případě anamnestického či klinického podezření a u pacientů mladších (cca do 55 let věku) s absencí „klasických“ cévních rizikových faktorů.

Za pojmem „neurčená příčina“ se skrývají pacienti s kryptogenní CMP, nekompletně vyšetření a pacienti s více než jednou jasnou příčinou iktu.

Kryptogenní ikty tvoří přibližně 1/3 všech iCMP a nejsou jednoznačně definovány.[13,14] Podíl kryptogenních iktů na celkové populaci pacientů s iCMP je ovlivněn řadou faktorů, významnou roli hraje především kvalita a rozsah došetření a věk. U pacientů mladších 50 let přesahuje podíl kryptogenních iktů 50 %.[14]

***Tab. č. 2**: Prediktory záchytu fibrilace síní*

Prediktory záchytu fibrilace síní
věk nad 60 let
embolický charakter iktu
500 – 1000 supraventrikulárních extrasystol za 24 hodin
zvětšení levé síně
snížená kontraktilita síní
elevace NT-proBNP, troponinu
vyšší CHA_2DS_2VASc skóre
vyšší Brown-ESUS AF skóre
C_2HEST skóre ≥ 4

Specifickou podskupinou kryptogenních iktů jsou tzv. ESUS (*Embolic Strokes of Undetermined Source*) ikty, které tvoří přibližně šestinu všech iCMP.[15,16] Koncept ESUS vychází z předpokladu, že většina nelakunárních iktů je embolického původu. Pro zařazení iktu do kategorie ESUS je potřeba potvrdit na zobrazovacím vyšetření infarkt, který je nelakunární, vyloučit významnou stenózu (≥ 50 %) relevantní extra- i intrakraniální mozkové tepny, vyloučit hlavní kardioembolický zdroj a jinou specifickou příčinu.

Diagnostickým minimem je zobrazení mozku a mozkových tepen alespoň jednou modalitou a kardiologické vyšetření (TTE, EKG monitorace ≥ 24 hodin). Takhle definovaná podskupina iktů je stále vysoce heterogenní a pro nasazení správné sekundární prevence je nutné další došetření.[14,15,17] Asymptomatická paroxysmální fibrilace síní je nejčastější příčinou ESUS iktů (více než 35 %), a proto je jedním z nejdůležitějších vyšetření dlouhodobá EKG monitorace.

Provedení dlouhodobé EKG monitorace pomocí externích nebo implantabilních záznamníků u selektované skupiny pacientů po iCMP zdůrazňuje i doporučení Evropské kardiologické společnosti pro fibrilaci síní z roku 2020.[18] Superioritu dlouhodobé EKG monitorace oproti standardnímu 24hodinovému holterovskému monitoringu dokumentovala řada studií a záchyt fibrilace síní při 30denním monitoringu můžeme očekávat přibližně u 15 % pacientů po kryptogenní iCMP.[19,20] Obecně platí, že čím déle budeme pacienta monitorovat, tím je větší pravděpodobnost záchytu fibrilace síní. Ve studii CRYSTAL-AF (implantabilní záznamník) došlo za 3 roky monitorace k záchytu fibrilace síní u 30 % pacientů.[21] Dlouhodobá EKG monitorace by měla být provedena zejména u pacientů s vyšší pravděpodobností záchytu fibrilace síní (tabulky 2, 3, 4).[13,14,22,23]

Tab. č. 3: *Brown ESUS AF skóre*

Brown ESUS AF skóre	
Parametr	**Počet bodů**
věk 65 – 74 let	1
věk ≥ 75 let	2
středně těžké/těžké zvětšení levé síně	2
Celkem max.	**4 body**
celkové skóre	**pacienti s fibrilací síní (%)**
0	4,1
1	14,5
2	20,8
3	22,2
4	55,6

Tab. č. 4: *C_2HEST skóre*

C_2HEST skóre	
Parametr	**Počet bodů**
***C**oronary artery disease*	1
***C**hronic obstructive pulmonary disease*	1
***H**ypertension*	1
***E**lderly* (věk ≥ 75 let)	2
***S**ystolic heart failure*	2
***T**hyroid disease*	1
Celkem max.	**8 bodů**

Přehled sekundární prevence iCMP

Sekundární prevence iCMP by měla vycházet ze zjištěné etiologie a zahrnuje režimová opatření, farmakologické, chirurgické či endovaskulární postupy.

Z modifikovatelných cévních rizikových faktorů je to důsledná kompenzace arteriální hypertenze, diabetu mellitu a hyperlipidémie; eliminace kouření, vysoké konzumace alkoholu, nedostatečné fyzické aktivity, obezity a nevhodných stravovacích návyků; a léčba obstrukční spánkové apnoe.[2,3]

Základním specifickým farmakologickým postupem je terapie antitrombotická – antiagregační, antikoagulační či kombinovaná.

U všech pacientů, kteří nevyžadují antikoagulační terapii, je indikována terapie antiagregační. Na základě doporučení a dostupnosti v ČR je indikována acetylsalicylová kyselina (ASA) v dávce 100 mg denně nebo klopidogrel 75 mg denně.[2,24,25]

Antikoagulační terapie je jednoznačně indikována u pacientů s fibrilací síní (i paroxysmální), intrakardiálním trombem, mechanickou chlopenní náhradou, středně těžkou až těžkou mitrální stenózou a prokázanou intrakraniální žilní trombózou.[14,24,26,27] U pacientů s mechanickou chlopní a mitrální stenózou lze použít pouze warfarin.[26] Warfarin je preferován i u pacientů s intrakardiálním trombem. V případě fibrilace síní lze nasadit warfarin nebo preferenčně NOAK (*non–vitamin K antagonist oral anticoagulants*).[18,26,28-30] U pacientů s PFO (patentní foramen ovale) je antikoagulační terapie indikována v případě současného průkazu hluboké žilní trombózy/plicní embolie. Dále lze zvažovat její nasazení u pacientů s prokázanou trombofilií a antifosfolipidovým syndromem, zejména v případě recidivující iCMP.[24] V ostatních případech (těžká dilatační kardiomyopatie s EF LK ≤ 35 %, extrakraniální disekce arteria carotis interna nebo arteria vertebralis, významná ateroskleróza ascendentní aorty a aortálního oblouku) nebyl jasně prokázán benefit antikoagulační terapie oproti terapii antiagregační, proto by mělo být u těchto pacientů postupováno individuálně.[14,24,25] Benefit antikoagulační terapie (rivaroxabanu a dabigatranu) oproti ASA u pacientů po ESUS iktu nebyl prokázán.[31,32] V současnosti však probíhají další dvě studie (ARCADIA a ATTICUS) porovnávající účinnost apixabanu proti ASA u pacientů po prodělaném ESUS iktu s kardiálními rizikovými faktory.[33,34]

Nasazení duální antiagregační terapie (DAPT) je indikováno časně po prodělané iCMP/TIA a její podávání by mělo být krátkodobé. Prospěšnost dlouhodobé a odložené DAPT nebyla prokázána. DAPT nasazujeme ve specifických situacích, jako je současný infarkt myokardu, implantace stentu a uzávěr PFO nebo ouška levé síně.[2,35,36] Kombinace ASA a klopidogrelu je dále indikována na 3 měsíce u pacientů po prodělaném iktu nebo TIA (v posledních 30 dnech) způsobeném těžkou stenózou intrakraniální tepny (70 – 99 %).[37] Vyšší účinnost kombinace ASA a klopidogrelu/ticagreloru byla oproti samostatné ASA prokázána u pacientů s rizikovou TIA a minor stroke (NIHSS ≤ 3 resp. ≤ 5). DAPT by měla být zahájena co nejdříve od příhody (do 24 hodin) a měla by být podávána po dobu 3 týdnů až maximálně 3 měsíců (studie CHANCE, POINT, THALES).[38-40]

U stavů, kdy je indikována trvalá antikoagulační terapie (fibrilace síní), mohou vzniknout situace, kdy je nutné přidání antiagregační terapie na přechodnou dobu. Především jde o pacienty se současnou implantací stentu či akutním koronárním syndromem.[25] Kombinovaná antikoagulační a antiagregační terapie by měla být zvážena i u pacientů po chlopenní náhradě při selhání monoterapie.[24]

Kombinace ASA a tzv. vaskulární dávky rivaroxabanu 2 x 2,5 mg je relativně novým terapeutickým přístupem u pacientů se stabilním aterosklerotickým onemocněním. Tento postup lze použít i u pacientů po prodělané iCMP za předpokladu splnění indikačních kritérií studie COMPASS.[41,42]

Z nefarmakologických intervencí se v sekundární prevenci iCMP uplatňuje především karotická endarterektomie, implantace stentu do přívodných mozkových tepen, uzávěr PFO a uzávěr ouška levé síně (LAAC).

Karotická endarterektomie (CEA) je indikována u pacientů se symptomatickou (do 6 měsíců od CMP) 70 – 99 % stenózou vnitřní karotidy, u některých nemocných i v případě 50 – 69 % stenózy. Alternativou ke karotické endarterektomii je implantace stentu. Stenting upřednostňujeme u pacientů s kontraindikací CEA, lokalizací stenózy v chirurgicky nepřístupné oblasti, s restenózou po předchozí CEA a poradiační

stenózou. Je nutno zdůraznit, že revaskularizace by měla být provedena do 2 týdnů po TIA a *minor stroke* a před i po operaci musí být ponechána antiagregační terapie. V případě implantace stentu je nutné nasazení duální antiagregační terapie (ASA + klopidogrel) před výkonem a v této léčbě má být pokračováno nejméně měsíc po stentingu.[2,24]

Benefit uzávěru PFO oproti konzervativní terapii prokázala řada studií.[36,43,44] Usvědčit PFO za příčinu, resp. cestu pro paradoxní embolizaci bývá vzhledem k vysoké incidenci PFO v obecné populaci (až 30 %) mnohdy obtížné, proto bychom neměli indikovat uzávěr PFO paušálně, ale měli bychom postupovat individuálně.[45] Stavy, které podporují uzávěr PFO, shrnují tabulky 5 a 6.[46,47]

Tab. č. 5: *Stavy podporující uzávěr PFO*

Stavy podporující uzávěr PFO
nález zdroje paradoxní embolizace v žilním řečišti
dispozice k žilnímu trombembolismu
mladší pacienti (cca do 60 let) s absencí "klasických" rizikových faktorů
(recidivující) kryptogenní iktus embolického charakteru
současná přítomnost aneurysmatu septa síní
velké zkraty
prokázaný trombus v kanále PFO
Valsalvův manévr při vzniku iCMP
RoPE skóre nad 6

U pacientů s fibrilací síní, kteří mají závažnou kontraindikaci k antikoagulační terapii (např. prodělali lobární intracerebrální hematom), by měl být zvážen uzávěr ouška levé síně, (LAAC).[18] Randomizované studie prokázaly noninferioritu LAAC oproti warfarinu[48] i NOAK.[35]

Tab. č. 6: *RoPE skóre*

RoPE skóre	
Parametr	**Počet bodů**
Bez arteriální hypertenze	1
Bez diabetu mellitu	1
Bez anamnézy TIA/CMP	1
Nekuřák	1
Kortikální lokalizace infarktu	1
Věk	
18 - 29	5
30 - 39	4
40 - 49	3
50 - 59	2
60 - 69	1
≥ 70	0
Celkem max.	**10 bodů**

Závěr

CMP představují komplexní problematiku s přesahem do řady oborů. Na péči o pacienta po CMP se podílí řada subspecializací, proto je důležité, aby byly participující odbornosti obeznámeny se základními principy vyšetřování a léčby CMP. Kvalitní mezioborová spolupráce je cestou ke zlepšení prognózy pacientů po prodělané CMP.

Literatura

1. *Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century:*
   a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(7):2064-89.
2. *Škoda O, Herzig R, Mikulík R, Neumann J, Václavík D, Bar M, et al. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou a s tranzitorní ischemickou atakou – verze 2016. Cesk Slov Neurol N. 2016;79/112(3):351-63.*
3. *Škorňa M, Neumann J, Peška S, Mikulík R. Management tranzitorní ischemické ataky a minor stroke. Cesk Slov Neurol N. 2016;79/112(2):178–87.*
4. *Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH. The definition of stroke. J R Soc Med. 2017;110(1):9-12.*
5. *Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack:*
   a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on

Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke. 2009;40(6):2276-93.

6. *Sedova P, Brown RD, Zvolsky M, Kadlecova P, Bryndziar T, Kubelka T, et al. Incidence of Hospitalized Stroke in the Czech Republic: The National Registry of Hospitalized Patients. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017;26(5):979-86.*
7. *Bruthans J. Epidemiologie a prognóza cévních mozkových příhod. 2009;19(2).*
8. *Coutts SB, Modi J, Patel SK, Aram H, Demchuk AM, Goyal M, et al. What causes disability after transient ischemic attack and minor stroke?: Results from the CT and MRI in the Triage of TIA and minor Cerebrovascular Events to Identify High Risk Patients (CATCH) Study. Stroke. 2012;43(11):3018-22.*
9. *Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. Ann Neurol. 2005;58(5):688-97.*
10. *Tomek A. Základní algoritmus vyšetření etiologie ischemické cévní mozkové příhody. Neurol praxi. 2019;20(1):12-6.*
11. *Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruíz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(4):377-87.*
12. *Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, (J-MUSIC) JMSIC. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(5):679-83.*
13. *Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. Front Neurol. 2016;7:37.*
14. *Šaňák D, Hutyra M, Král M, Špaček M, Bártková A. Soumrak kryptogenní ischemické CMP – kardioembolizace je nejčastější příčina. Cesk Slov Neurol N. 2018;81/114(3):290–7.*
15. *Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014;13(4):429-38.*
16. *Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. Stroke. 2017;48(4):867-72.*
17. *Tomek A, Olšerová A. Embolický iktus z neurčeného zdroje. Neurol praxi. 2019;20(1):28–32.*
18. *Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020.*
19. *Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. N Engl J Med. 2014;370(26):2467-77.*
20. *Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke(Find-AF$_{RANDOMISED}$).Lancet Neurol. 2017;16(4):282-90.*
21. *Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Di Lazzaro V, Diener HC, Bernstein RA, et al. Uncovering Atrial Fibrillation Beyond Short-Term Monitoring in Cryptogenic Stroke Patients: Three-Year Results From the Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation Trial. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016;9(1):e003333.*
22. *Ricci B, Chang AD, Hemendinger M, Dakay K, Cutting S, Burton T, et al. A Simple Score That Predicts Paroxysmal Atrial Fibrillation on Outpatient Cardiac Monitoring after Embolic Stroke of Unknown Source. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(6):1692-6.*
23. *Li YG, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Grammatico-Guillon L, Joung B, et al. C$_2$ HEST Score and Prediction of Incident Atrial Fibrillation in Poststroke Patients: A French Nationwide Study. J Am Heart Assoc. 2019;8(13):e012546.*
24. *Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. 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(7):2160-236.
25. *Magerová H. Indikace antitrombotické terapie v sekundární prevenci ischemické CMP. Neurol praxi. 2019;20(1):17–20.*
26. *Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39(16):1330-93.*
27. *Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42(4):1158-92.*
28. *Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Stroke. 2017;12(6):589-96.*
29. *Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. Eur Heart J. 2017;38(12):860-8.*
30. *Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. Eur Heart J. 2017;38(12):852-9.*
31. *Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med. 2019;380(20):1906-17.*
32. *Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med. 2018;378(23):2191-201.*
33. *Kamel H, Longstreth WT, Jr., Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, et al. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. Int J Stroke. 2019;14(2):207-14.*
34. *Geisler T, Poli S, Meisner C, Schreieck J, Zuern CS, Nägele T, et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): Rationale and study design. Int J Stroke. 2017;12(9):985-90.*
35. *Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2020;75(25):3122-35.*
36. *Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. N Engl J Med. 2017;377(11):1011-21.*
37. *Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. Lancet. 2013.*
38. *Wang Y, Johnston SC. Clopidogrel with aspirin in minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2013;369(14):1376-7.*
39. *Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. N Engl J Med. 2018;379(3):215-25.*
40. *Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. N Engl J Med. 2020;383(3):207-17.*
41. *Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Ng KKH, et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. Circulation. 2019;139(9):1134-45.*
42. *Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. New England Journal of Medicine. 2017;377(14):1319-30.*
43. *Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. N Engl J Med. 2017;377(11):1033-42.*
44. *Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, et al. Long-Term Outcomes of*

Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. N Engl J Med. 2017;377(11):1022-32.
45. *Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc. 1984;59(1):17-20.*
46. *Šrámek M. Kdy uzavírat perzistující foramen ovale? Neurol praxi. 2019;20(1):25-7.*
47. *Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Neurology. 2013;81(7):619-25.*
48. *Holmes DR, Jr., Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 2015;65(24):2614-23.*