

心源性栓塞相关缺血性卒中抗凝治疗启动时机的研究进展与临床共识

潘晓璇¹, 李军涛^{2*}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²邯郸市中心医院神经内二科, 河北 邯郸

收稿日期: 2026年1月3日; 录用日期: 2026年1月27日; 发布日期: 2026年2月4日

摘要

心源性栓塞(Cardioembolic, CE)后抗凝治疗的启动时机是神经心脏病学领域的核心争议点, 其核心矛盾在于平衡早期卒中复发风险与出血转化风险。传统“经验性延迟”策略已被近年来高质量临床研究颠覆, 形成“基于影像分层的个体化早期抗凝”新范式。本文系统梳理2022年以来的关键随机对照试验(RCT)与荟萃分析证据, 结合2024年欧洲心脏病学会心房颤动管理指南(2024 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation)、2024年美国心脏协会/美国卒中协会卒中一级预防指南(2024 Guideline for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association)等最新推荐, 从历史演变、核心证据、分层管理、特殊人群处理及未来方向五个维度, 全面阐述CE后抗凝治疗时间窗的研究进展与临床实践共识, 为临床决策提供循证依据。

关键词

心源性栓塞, 缺血性卒中, 抗凝治疗, 启动时机, 临床共识

Research Progress and Clinical Consensus on the Timing of Anticoagulation Therapy Initiation in Ischemic Stroke Related to Cardioembolic Embolism

Xiaoxuan Pan¹, Juntao Li^{2*}

¹Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

²The Second Department of Neurology, Handan Central Hospital, Handan Hebei

*通讯作者。

文章引用: 潘晓璇, 李军涛. 心源性栓塞相关缺血性卒中抗凝治疗启动时机的研究进展与临床共识[J]. 医学诊断, 2026, 16(1): 100-107. DOI: 10.12677/md.2026.161014

Received: January 3, 2026; accepted: January 27, 2026; published: February 4, 2026

Abstract

The timing of anticoagulation therapy initiation after Cardiogenic Embolism (CE) is a core controversy in the field of neurocardiology, with the central contradiction being balancing the risk of early stroke recurrence against the risk of hemorrhagic transformation. The traditional “empirical delayed” strategy has been overturned by high-quality clinical studies in recent years, forming a new paradigm of “image-based stratified individualized early anticoagulation”. This paper systematically reviews the key Randomized Controlled Trials (RCTs) and meta-analysis evidence since 2022, combined with the latest recommendations such as the 2024 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation and the 2024 Guideline for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. From five dimensions, including historical evolution, core evidence, stratified management, management of special populations, and future directions, it comprehensively elaborates on the research progress and clinical practice consensus regarding the time window of anticoagulation therapy after CE, providing evidence-based basis for clinical decision-making.

Keywords

Cardiogenic Embolism, Ischemic Stroke, Anticoagulation Therapy, Initiation Timing, Clinical Consensus

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心源性栓塞(Cardio-genic Embolism, CE)占缺血性卒中的 20%~30%，其早期复发风险极高，约 12% 的患者在发病 2 周内发生二次栓塞，而抗凝治疗是预防复发的基石[1]。然而，急性缺血性卒中后梗死区域血管通透性增加，早期抗凝可能诱发或加重出血转化，尤其在大面积梗死患者中风险更高[2]。因此，最早启动抗凝的安全时间窗成为临床决策的关键难题。近五年来，随着直接口服抗凝药(Direct Oral Anticoagulants, DOACs)的广泛应用及多项重磅临床试验的发布，这一领域的临床实践经历了从固定延迟到个体化早期的转变，需对最新证据进行系统整合与解读。

2. 抗凝治疗时间窗的演变

2.1. 传统延迟策略的形成与局限

20 世纪 80 年代起，基于对出血转化的担忧，临床形成了“1-3-6-12 天法则”的经验性延迟策略：短暂性脑缺血发作(Transient Ischemic Attack, TIA)后 1 天、轻型卒中后 3 天、中型卒中后 6 天、大型卒中后 12 天启动抗凝。这一策略的理论基础来自早期研究发现：大梗死灶患者自发出血转化率高达 82%，且多发生在发病 12~48 小时内，早期抗凝可能增加症状性颅内出血(symptomatic Intracranial Hemorrhage, sICH)风险[3]。然而，该策略缺乏高质量临床实验支持，且将所有患者纳入固定时间框架，忽视了个体风险差异，导致部分低出血风险患者暴露于不必要的复发风险中。

2.2. DOACs 时代的临床研究

Table 1. Comparison of the included studies
表 1. 各项研究对比

研究名称	发表年份	研究类型	入组人群特征	干预方案	主要结局指标	核心结果
TIMING	2022	注册式随机非劣效性研究	888 例, 中位 NIHSS 评分 4 分, 房颤相关急性缺血性卒中患者	试验组: 发病后 ≤4 天启动 DOACs; 对照组: 发病后 5~10 天启动 DOACs30 天	复合终点(复发卒中/出血/死亡)发生率、sICH 发生率	试验组复合终点发生率 3.1%, 低于对照组 4.6%, 证实早期启动非劣效性且复发率更低, 两组 sICH 发生率无显著差异
ELAN	2023	多中心分层 RCT	2013 例, 中位 NIHSS 评分 3 分, 房颤相关缺血性卒中患者	试验组: 轻型卒中 ≤ 2 天、中型卒中 ≤ 4 天、重型卒中 6~7 天启动抗凝; 对照组: 传统延迟策略	复合终点发生率、sICH 发生率	试验组复合终点发生率 2.9%, 显著低于对照组 4.1%, 两组 sICH 发生率相当, 验证分层个体化方案优越性
OPTIMAS	2024	实用型非劣效性 RCT	621 例, 中位 NIHSS 评分 5 分, 房颤相关急性缺血性卒中患者	试验组: 发病后 ≤4 天启动 DOACs; 对照组: 发病后 7~14 天启动 DOACs	sICH 发生率、复合终点发生率	试验组 sICH 发生率 0.6%, 与对照组 0.7% 无显著差异, 进一步确认早期启动安全性
CATALYST	2024	个体患者数据荟萃分析整合	5 项研究共 5441 例患者, 中位 NIHSS 评分 5 分, 房颤相关缺血性卒中患者	直接对比≤4 天(早期组)与≥5 天(延迟组)启动抗凝 30 天	复合终点风险、缺血性卒中复发率、sICH 风险	早期组 30 天复合终点风险显著降低 30% (OR = 0.70, p = 0.039), 缺血性卒中复发率降低 34% (OR = 0.66, p = 0.029), sICH 风险无显著差异(OR = 1.02)

2022 年以来, 四项关键随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT)及一项个体患者数据荟萃分析共同颠覆了传统范式, 确立了“早期抗凝(≤4 天)安全有效”的核心结论[4]。2022 年发布的针对房颤相关急性缺血性卒中(心源性栓塞常见类型)患者启动非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药(NOAC/DOAC)时机的注册式随机非劣效性研究(Timing of Oral Anticoagulant Therapy in Acute Ischemic Stroke with Atrial Fibrillation, TIMING)试验[5], 共纳入 888 例中位美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为 4 分的患者, 对比发病后 ≤4 天与 5~10 天启动 DOACs 的临床结局, 结果显示早期抗凝组 30 天复合终点(复发卒中/出血/死亡)发生率为 3.1%, 低于延迟组的 4.6%, 证实早期启动具有非劣效性且复发率更低。2023 年的 ELAN 试验(Early versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-Ischaemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation)为多中心分层 RCT [6], 纳入 2013 例中位 NIHSS 评分为 3 分的患者, 创新性地按卒中严重程度制定干预方案: 轻型卒中 ≤2 天、中型卒中 ≤4 天、重型卒中 6~7 天启动抗凝, 对照组采用传统延迟策略, 结果显示分层早期策略组复合终点发生率 2.9%, 显著低于对照组的 4.1%, 且两组 sICH 发生率相当, 首次验证了分层个体化方案的优越性。2024 年发表的 OPTIMAS 试验(Optimal Timing of Anticoagulation after Acute Ischaemic Stroke with Atrial Fibrillation)为实用型非劣效性 RCT [7], 样本量达 3621 例, 中位 NIHSS 评分为 5 分, 对比≤4 天与 7~14 天启动 DOACs 的安全性, 结果显示早期组 sICH 发生率仅 0.6%, 与延迟组的 0.7%无显著差异, 进一步确认了早期启动的安全性。2024 年的 CATALYST (Collaboration on the Optimal Timing of Anticoagulation After Ischaemic Stroke and Atrial Fibrillation)个体患者数据荟萃分析 [8]整合了 5 项研究的 5441 例患者, 中位 NIHSS 评分为 5 分, 直接对比≤4 天与≥5 天启动抗凝的结局, 发

现早期组 30 天复合终点风险显著降低 30% ($OR = 0.70, p = 0.039$), 缺血性卒中复发率降低 34% ($OR = 0.66, p = 0.029$), 而 sICH 风险无显著差异 ($OR = 1.02$), 为早期抗凝的获益提供了最高级别证据支持。

各项研究的核心数据如表 1 所示。

这些研究的共性突破体现在三个核心方面: 一是安全性验证, 所有研究均显示早期启动 DOACs 的 sICH 发生率极低, 且与延迟组无显著差异, 证实现代影像学指导下的早期抗凝出血风险被传统观念高估; 二是有效性优势, CATALYST 荟萃分析明确早期抗凝的获益主要集中在发病 2 周内的高复发风险期, 这一阶段的精准干预对改善患者预后至关重要; 三是分层理念确立, ELAN 试验首次提出基于梗死面积与卒中严重程度的个体化框架, 打破了固定时间窗模式, 为不同风险特征患者提供了精准时机推荐, 成为临床实践的核心指导工具。

3. 基于卒中严重程度的分层管理

2024 年欧洲心脏病学会心房颤动管理指南(2024 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation) [9]、2024 年美国心脏协会/美国卒中协会卒中一级预防指南(2024 Guideline for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association) [10]均摒弃传统固定时间窗, 推荐采用卒中严重程度和影像学评估的分层管理策略, 根据患者个体风险特征平衡复发与出血风险。

轻型卒中(NIHSS 评分 ≤ 3 分)或 TIA 的推荐时间窗为发病后 24~48 小时启动, 最迟不超过 4 天。此类患者的核心特征是梗死体积小, 血脑屏障损伤轻微, 出血转化风险低($<1\%$), 而早期复发风险高达 5%~8%, 尤其是心源性病因所致者, 心脏内未被抑制的血栓易导致二次栓塞。2023 年 ESC 指南明确建议, 此类患者在排除颅内出血后, 可于发病第 2 天直接启动 DOACs; 2024 年 AHA/ASA 指南进一步支持在神经功能稳定(症状无进展)后 2~4 天内启动[9]。TIMING 试验中轻型患者($NIHSS \leq 4$)的亚组分析显示, 早期抗凝的复发率降低 41%, 且无 sICH 发生, 充分证实了该人群的早期获益优势, 临床实践中需注意通过初始头颅 CT/MRI 排除颅内出血, 神经功能不稳定者可短暂延迟至症状稳定后启动[5]。

中型卒中($NIHSS$ 评分为 6~15 分)的推荐时间窗为发病后 4~7 天, 且必须结合影像学复查结果。此类患者可能存在中等面积梗死(1.5~3 cm)或无症状出血转化(PH1 型), 血脑屏障损伤程度介于轻型与重型之间, 需预留一定的修复时间。ELAN 试验的亚组数据显示[6], 中型梗死患者 4 天内启动抗凝的复合终点发生率(3.2%)显著低于延迟至 6~7 天组(4.8%), 且 sICH 风险无增加, 提示在影像学确认安全的前提下, 早期启动仍能带来获益。指南推荐在发病 5~7 天复查头颅 CT/MRI, 优先选择磁敏感加权成像(Susceptibility-Weighted Imaging, SWI)序列, 该序列能精准识别微出血与无症状出血转化, 若复查显示梗死灶稳定、无出血进展, 即可启动抗凝; 若存在脑实质血肿 1 型(Parenchymal Hematoma Type 1, PH1)出血转化, 可适当延迟至 7~10 天启动, 无需过度担忧再出血风险[10]。

重型卒中($NIHSS \geq 16$ 分)或者大面积梗死的推荐时间窗为延迟至发病 14 天后, 部分出血风险极高的患者需延长至 21~28 天。大面积梗死(如大脑中动脉供血区 $> 1/3$)的自发出血转化率高达 30%~40%, 且多为症状性出血(Parenchymal Hematoma Type 2, PH2), 其病理生理基础是血脑屏障严重破坏、血管壁完整性丧失, 早期抗凝易诱发致命性颅内出血。ELAN 试验中重型患者的亚组分析显示, 早期组(6~7 天)与延迟组(12~14 天)的 sICH 发生率均为 1.8%, 但早期组复发风险无显著降低, 提示延迟抗凝更符合该人群的风险-获益平衡[4]。指南强调, 启动抗凝前必须通过影像学复查确认梗死区域稳定、脑水肿消退、无活动性出血迹象, 对于极大面积梗死或合并严重脑水肿的患者, 需进一步延长延迟时间, 避免过早启动带来的出血风险[9] [10]。

为更直观地呈现临床决策流程, 整合上述分层管理策略及特殊情况处理, 绘制心源性栓塞抗凝启动

时机临床决策流程图(图 1)。

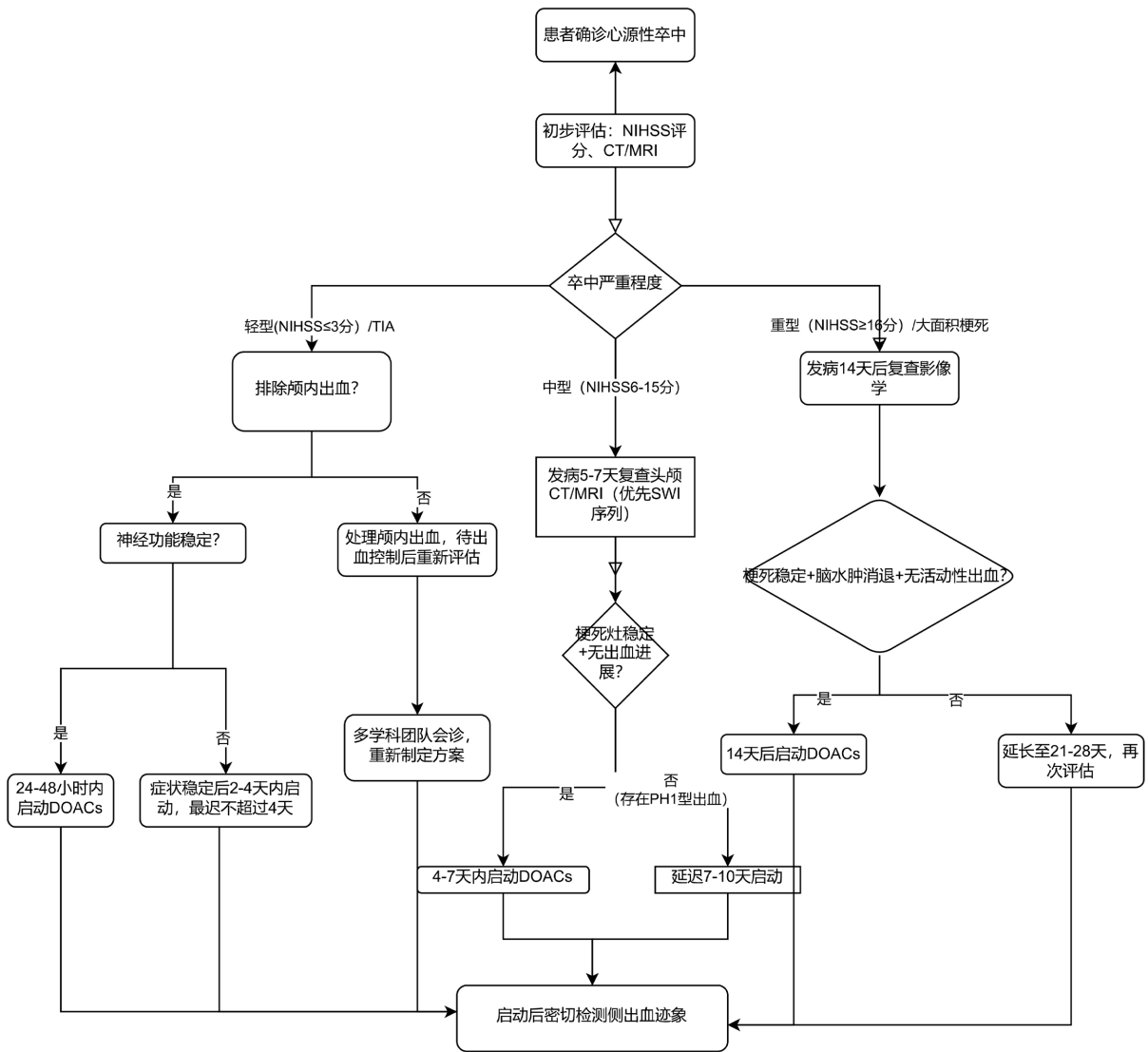


Figure 1. Clinical decision-making flow chart for anticoagulation initiation timing in cardioembolic embolism
图 1. 心源性栓塞抗凝启动时机临床决策流程图

4. 特殊人群的抗凝时机

心源性栓塞患者的病因与临床特征存在显著异质性，部分特殊人群的抗凝时机不能完全遵循常规分层策略，需结合其独特的病理生理特点进行个体化调整。

合并出血转化的患者需根据出血类型精准决策[11]：无症状出血转化(PH1 型)多为梗死灶内少量渗血，无神经功能恶化，再出血风险低(1%~2%)，中型卒中患者可延迟至 7~14 天启动抗凝，启动前需通过影像学复查确认出血无进展；重型卒中合并 PH1 型出血转化者需延长至 14~21 天，避免出血风险叠加。症状性颅内出血伴随神经功能恶化(NIHSS 评分增加 ≥ 4 分)，再出血风险高达 10%~15%，深部出血患者需暂停抗凝 4~8 周，每 2 周复查头颅 CT/MRI，待血肿完全吸收或仅残留软化灶后，可考虑从小剂量重启 DOACs，并密切监测出血迹象；脑叶出血患者的再出血风险更高，且可能合并脑血管淀粉样变性，通常

避免长期抗凝, 若复发风险极高, 需由多学科团队评估后再决定是否重启, 或采用左心耳封堵等替代方案[11]。

接受血管内治疗(取栓)的患者, 推荐时间窗为术后 24~48 小时, 核心前提是排除造影剂相关出血与取栓相关并发症。取栓术后患者的病理生理特征较为复杂: 血管内皮因操作损伤导致完整性破坏, 再灌注损伤可能加重血脑屏障损伤, 增加出血风险; 但血管再通后, 残余血栓脱落或新血栓形成的栓塞风险显著升高, 需及时抗凝预防[12]。OPTIMAS 试验[7]的取栓亚组分析显示, 早期抗凝(≤ 4 天)的 sICH 发生率(0.8%)与非取栓患者无差异, 且复发风险降低更显著($OR = 0.58$), 证实了早期启动的安全性及有效性。2024 年 AHA/ASA 卒中指南[10]建议, 取栓术后 24 小时内复查头颅 CT, 排除颅内出血、造影剂渗漏后即可启动 DOACs; 若存在少量无症状造影剂相关出血, 可延迟至术后 48 小时启动, 无需常规使用低分子肝素桥接, 避免增加出血风险。

非房颤心源性栓塞病患者的抗凝时机需结合病因特点调整: 急性心肌梗死合并左室血栓患者, 血栓形成风险在梗死后 1~2 周最高, 且需兼顾冠状动脉血栓预防, 指南[10]推荐发病后 24 小时内启动抗凝, 同时联用抗血小板药物(阿司匹林 + 氯吡格雷)4~6 周, 之后根据出血风险调整联用方案。人工瓣膜置换术后患者, 生物瓣置换者血栓形成风险相对较低, 术后 48 小时内即可启动 DOACs, 抗凝时长通常为 3 个月; 机械瓣置换者血栓形成风险极高, 需终身抗凝, 在出血风险评估后 72 小时内启动, 无法耐受华法林者可选用新型 DOACs 并严格监测。心肌病合并左室血栓患者, 小血栓脱落风险高, 发病 48 小时内可启动抗凝; 大血栓(> 2 cm)稳定性相对较高, 早期抗凝可能增加脱落风险, 建议延迟至 7 天启动, 期间可短期使用低分子肝素过渡。其他病因如心房粘液瘤患者, 确诊后 24 小时内即可启动抗凝, 术后 48 小时内重启; 卵圆孔未闭合并反常栓塞者, 合并急性深静脉血栓时 24 小时内启动, 无深静脉血栓者可在 4~7 天启动, 同时评估封堵术可行性; 深静脉血栓合并肺栓塞继发 CE 者, 全身血栓形成风险高, 确诊后 24 小时内启动抗凝, 无需延迟[13]。

5. 争议与未来研究方向

尽管个体化早期抗凝的新范式已形成, 但临床实践中仍存在诸多未解决的争议问题, 需要进一步的研究提供证据支持[14]。

极重度卒中(NIHSS > 20 分)的抗凝时机选择是当前主要争议点之一[14]。现有高质量研究纳入此类患者比例极低($< 5\%$), 缺乏高级别证据支持最佳启动时间。极重度卒中患者通常合并大面积梗死、严重脑水肿、颅内压升高, 出血转化风险可达 40%~50%, 而复发风险相对较低(1%~2%) [15], 目前指南仅推荐个体化延迟至 2~4 周[9], 但具体延迟多久、启动前需满足哪些影像学及临床条件, 均无明确标准, 临床实践中医师决策差异较大, 还需专门针对此类患者的 RCT 提供证据。

生物标志物的预测价值尚未明确纳入临床决策流程。现有研究显示, 基质金属蛋白酶-9 (Matrix Metalloproteinase-9, MMP-9)参与血脑屏障破坏, 其血清水平升高与出血转化风险正相关[16]; D-二聚体作为血栓形成标志物, 水平升高与复发风险正相关[17], 但这些生物标志物的预测阈值尚未确定, 检测标准不统一, 预测准确性不足, 无法单独作为抗凝时机调整的依据。临床医师对于是否应结合生物标志物进行风险分层存在分歧, 部分观点认为生物标志物可提供个体化风险信息, 如 MMP-9 水平较低的患者可更早启动抗凝, 但缺乏前瞻性研究验证这一策略的有效性。

桥接治疗的角色定位仍存争议。DOACs 时代, 指南[3]一致反对常规使用低分子肝素桥接, 因为 DOACs 起效快(2~4 小时), 桥接治疗不能降低复发风险, 反而增加出血风险。但对于高复发风险患者, 如左心耳血栓、心房粘液瘤、急性心肌梗死合并巨大左室血栓等, 部分医师认为早期 DOACs 抗凝强度可能不足, 短期桥接治疗有助于进一步降低复发风险[18]。目前仅有少量观察性研究显示短期低剂量桥接可

能安全有效[19], 但缺乏 RCT 验证, 桥接的剂量、时长及适用人群均不明确, 成为临床决策的难点。

未来该领域的研究将聚焦于三个核心方向: 一是精准分层工具开发, 整合影像学指标, 比如梗死体积、血脑屏障通透性、微出血数量等; 生物标志物如 MMP-9、D-二聚体、凝血因子VIII等及临床特征, 包括年龄、合并症、用药史等。通过机器学习构建预测模型, 实现对出血与复发风险的个体化精准评估, 为每个患者提供最优抗凝时机。二是特殊人群 RCT 开展, 针对极重度卒中、PH2 型出血转化后重启抗凝、高复发风险需桥接治疗等人群设计专项研究, 解答当前争议问题。三是新型抗凝药物探索, 研发半衰期更短、逆转剂更便捷、出血风险更低的药物, 如可逆性直接凝血酶抑制剂、新型 Xa 因子抑制剂或凝血因子 XI 抑制剂, 进一步拓展早期抗凝的适用范围, 尤其是高出血风险患者的安全抗凝边界。此外, 数字健康技术的应用将成为重要趋势, 通过可穿戴设备实时监测患者状态、人工智能影像分析快速评估病情、远程多学科会诊优化决策, 提升抗凝时机管理的精准度与效率。

6. 结论

心源性栓塞后抗凝治疗时间窗的临床决策已从经验性延迟进入个体化早期的新范式, 这一转变的核心驱动力是 DOACs 的广泛应用与高质量临床研究证据的积累[5]-[7]。当前证据明确[9][10]: 对于大多数轻中度心源性栓塞患者(NIHSS $\leq$ 15 分), 在排除出血禁忌后, 于发病 4 天内启动 DOACs 可显著降低早期复发风险, 且不增加 sICH 风险。轻型卒中或者 TIA 患者可进一步提前至 24-48 小时启动, 中型卒中患者需结合 5-7 天影像学复查结果个体化调整; 重型卒中或大面积梗死患者需延迟至 14 天后, 待影像学确认病情稳定后再启动, 部分高风险患者可延长至 21-28 天。

特殊人群的抗凝时机需精准化调整: 合并 PH1 型出血转化者适当延迟, PH2 型出血转化者显著延长; 取栓术后患者可在 24-48 小时启动; 非房颤病因患者需结合病因特点, 如急性心肌梗死合并血栓者 24 小时内启动, 大左室血栓者延迟至 7 天启动。未来临床实践应遵循多学科协作、循证依据导向、个体化评估的原则, 以卒中严重程度和影像学评估为核心, 结合患者基础病因与合并症, 平衡复发与出血风险。同时, 期待精准分层工具、特殊人群研究及新型抗凝药物的进展, 进一步推动抗凝时机决策的精准化与个体化, 最大化心源性栓塞患者的临床获益。

参考文献

- [1] Wang, Y., Haddad, Y., Patel, R., Geng, X., Du, H. and Ding, Y. (2022) Factors Influencing the Outcome of Cardiogenic Cerebral Embolism: A Literature Review. *Neurological Research*, **44**, 187-195. <https://doi.org/10.1080/01616412.2021.1968704>
- [2] Warach, S.J., Davis, L.A., Lawrence, P., Gajewski, B., Wick, J., Shi, F., *et al.* (2025) Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation after Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation: A Pragmatic, Response-Adaptive Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, **82**, 470-476. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2025.0285>
- [3] Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., *et al.* (2016) 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, **37**, 2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- [4] Yu, Z. and Zhu, W. (2025) Evaluation of Early Versus Delayed DOACs Initiation in Acute Ischemic Stroke Patients with AF. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **31**, 1-6.
- [5] Oldgren, J., Åsberg, S., Hijazi, Z., Wester, P., Bertilsson, M. and Norrving, B. (2022) Early versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy after Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*, **146**, 1056-1066. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.060666>
- [6] Rohner, R., Kneihsl, M., Goeldlin, M.B., Hakim, A., Branca, M., Abend, S., *et al.* (2024) Early versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants after Ischemic Stroke in People with Atrial Fibrillation and Hemorrhagic Transformation: Prespecified Subanalysis of the Randomized Controlled ELAN Trial. *Circulation*, **150**, 19-29. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.124.069324>

- [7] Werring, D.J., Dehbi, H., Ahmed, N., Arram, L., Best, J.G., Balogun, M., *et al.* (2024) Optimal Timing of Anticoagulation after Acute Ischaemic Stroke with Atrial Fibrillation (OPTIMAS): A Multicentre, Blinded-Endpoint, Phase 4, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **404**, 1731-1741. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)02197-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)02197-4)
- [8] Dehbi, H., Fischer, U., Åsberg, S., Milling, T.J., Abend, S., Ahmed, N., *et al.* (2025) Collaboration on the Optimal Timing of Anticoagulation after Ischaemic Stroke and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Prospective Individual Participant Data Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials (Catalyst). *The Lancet*, **406**, 43-51. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)00439-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)00439-8)
- [9] Hättasch, R., Tscholl, V., Hindricks, G. and Dagres, N. (2025) European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinie Vorhofflimmern 2024. *Herz*, **50**, 3-7. <https://doi.org/10.1007/s00059-024-05287-6>
- [10] Bushnell, C., Kernan, W.N., Sharrief, A.Z., Chaturvedi, S., Cole, J.W., Cornwell, W.K., *et al.* (2024) 2024 Guideline for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **55**, e344-e424. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000475>
- [11] Kim, H., An, Y., Seo, B., Kim, J., Choi, K., Park, M., *et al.* (2025) Anticoagulation after Hemorrhagic Transformation in Acute Cardioembolic Ischemic Stroke. *Translational Stroke Research*, **17**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1007/s12975-025-01397-3>
- [12] Hong, J.B., Diprose, W.K., Wang, M.T.M. and Alan Barber, P. (2022) Anticoagulation Therapy in Endovascular Thrombectomy Patients with Large-Vessel Occlusion Caused by Cardioembolism. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*, **2**, e000175. <https://doi.org/10.1161/svin.121.000175>
- [13] Sato, N., Matsuo, R., Kiyuna, F., Nakamura, K., Hata, J., Wakisaka, Y., *et al.* (2020) Anticoagulation and Risk of Stroke Recurrence in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source Having No Potential Source of Embolism. *Cerebrovascular Diseases*, **49**, 601-608. <https://doi.org/10.1159/000510773>
- [14] Altavilla, R., Caso, V., Bandini, F., Agnelli, G., Tsivgoulis, G., Yaghi, S., *et al.* (2019) Anticoagulation after Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Stroke*, **50**, 2093-2100. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.022856>
- [15] Bala, F., Bricout, N., Nouri, N., Cordonnier, C., Henon, H. and Casolla, B. (2022) Safety and Outcomes of Endovascular Treatment in Patients with Very Severe Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neurology*, **269**, 2493-2502. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10807-z>
- [16] Singh, S., Houng, A.K. and Reed, G.L. (2018) Matrix Metalloproteinase-9 Mediates the Deleterious Effects of A2-Antiplasmin on Blood-Brain Barrier Breakdown and Ischemic Brain Injury in Experimental Stroke. *Neuroscience*, **376**, 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.12.021>
- [17] Akbar, M., Damayanti, F., Tammase, J., Bintang, A.K., Aulina, S. and Soraya, G.V. (2023) Plasma D-Dimer as a Biomarker for the Early Classification of Common Acute Ischemic Stroke Subtypes in Indonesia. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, **59**, Article No. 115. <https://doi.org/10.1186/s41983-023-00720-9>
- [18] Hallevi, H., Albright, K.C., Martin-Schild, S., *et al.* (2008) Anticoagulation after Cardioembolic Stroke: To Bridge or Not to Bridge? *Archives of Neurology*, **65**, 1169-1173. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.9.noc70105>
- [19] Yaghi, S., Mistry, E., Liberman, A.L., Giles, J., Asad, S.D., Liu, A., *et al.* (2020) Anticoagulation Type and Early Recurrence in Cardioembolic Stroke. *Stroke*, **51**, 2724-2732. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.028867>