

Strategie antikoagulační a antiagregační léčby u kardiologicky nemocných

doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D., doc. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA, MUDr. David Vindiš
I. interní klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Z kardiálních onemocnění je signifikantně zvýšené riziko tromboembolických komplikací u fibrilace síní, u akutního koronárního syndromu a u pokročilého srdečního selhání. Dle přítomnosti různých rizikových faktorů je u fibrilace síní doporučována v prevenci tromboembolických komplikací rozdílná strategie antikoagulační nebo protidestičkové léčby. V přítomnosti sklerotického postižení koronárních tepen je základem dlouhodobá antiagregační léčba kyselinou acetylsalicylovou. U všech nemocných s akutním koronárním syndromem je základem léčby duální antiagregační léčba kyselinou acetylsalicylovou s clopidogrelem. Duální antiagregační léčba je doporučována po dobu 1 měsíce až 1 roku dle typu implantovaného stentu. Jsou popsány strategie rozdílné antitrombotické léčby u akutního koronárního syndromu v přítomnosti onemocnění se středním a vysokým rizikem tromboembolizace a strategie v případě nevyhnutelné operace u těchto nemocných. U nemocných se srdečním selháním se volí antiagregační nebo antikoagulační léčba dle závažnosti srdečního selhání a dle přítomnosti doprovodných onemocnění či faktorů, které zvyšují riziko tromboembolizace, především ischemická choroba srdeční a fibrilace síní.

Klíčová slova: antitrombotická léčba, fibrilace síní, CHA2DS2Vasc skóre, akutní koronární syndrom, srdeční selhání.

Strategy of anticoagulant and antiplatelet therapy in cardiac disease

Atrial fibrillation, acute coronary syndrome and congestive heart failure are frequent cardiac disease with significant enhancement of thrombembolic complications. Different strategies of anticoagulant or antiplatelet therapy in patient with atrial fibrillation are recommended in prevention of thrombembolic complications according to presentation of different risk factors. Long lasting antiplatelet therapy with aspirin is principal in patients with coronary artery disease. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel is indicated in patient with acute coronary syndrom for 1 month up to 1 year according to type of stent implantation. Different strategies of anti-thrombotic therapy are proposed in acute coronary syndrom with different concomitant thrombembolic risk. The choice of antiplatelet or anticoagulant therapy is postulated in patient with congestive heart failure according to severity of heart failure and presentation of concomitant thrombembolic risk factors, first of all atrial fibrillation and ischemic heart disease.

Key words: atrial fibrillation, antithrombotic treatment, CHA2DS2Vasc score, acute coronary syndrome, congestive heart failure.

Interní Med. 2011; 13(1): 24–27

Tromboembolizace je obávaná komplikace prakticky všech onemocnění, ale míra rizika je u jednotlivých onemocnění rozdílná. U kardiálních onemocnění, kde je toto riziko významně zvýšeno, jsou v rámci komplexní léčby stanovena i odborná doporučení pro antitrombotickou léčbu. V řadě případů je však u jednoho nemocného přitomno více kardiálních onemocnění, míra

jednotlivých rizik se tak mísí a v těchto případech je třeba přistupovat k antitrombotické léčbě individuálně. V tomto sdělení je na podkladě současných výsledků studií navržena optimální antitrombotická léčba u kardiálních onemocnění, kde jsou tromboembolizační rizika signifikantně zvýšena, a u nejčastějších kombinací těchto onemocnění. Jedná se o tato častá kardiální onemocnění:

- fibrilace síní
- ischemická choroba srdeční (především akutní koronární syndromy)
- srdeční selhání

Strategie antitrombotické léčby u fibrilace síní

V praxi se u nemocných s fibrilací síní (FIS) velmi obtížně odhaduje poměr rizika tromboembolizace (TE) a rizika krvácení, jelikož rizikové faktory obou komplikací jsou velice podobné. Rizikové faktory obou těchto komplikací ukazují tabulky 1 a 2. Japonská studie ukázala, že u nemocných s nízkým rizikem TE nebyla kyselina acetylosalicylová (ASA) efektivnější v prevenci cévní mozkové příhody (CMP) proti kontrolní skupině bez léčby a navíc zde byl trend k vyššímu výskytu krvácivých komplikací (1). Další studie zase ukázaly, že řada nemocných se skutečně nízkým rizikem je řazena dle tehdy platných doporučení mezi středně rizikové nemocné (2, 3). Uvedená fakta vedla ke snaze o modifikaci stratifikačních rizikových faktorů hledáním nových rizikových faktorů a přehodnocením závaž-

Tabulka 1. Riziko embolizační mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní bez přítomné chlopňové vady pro stanovení antitrombotické léčby dle CHA2DS2Vasc skórovací stratifikace

Rizikové faktory dle CHA2DS2Vasc stratifikace	Body – skóre
Prodělaná CMP nebo TIA	2
Věk > 75 let	2
Hypertenze	1
Diabetes mellitus	1
Srdeční selhání/levokomorová dysfunkce	1
Věk 65–74 let	1
Ženské pohlaví	1
Cévní onemocnění (prodělaný infarkt myokardu, periferní arteriální onemocnění, aortální sklerotický plát)	1
Maximum	10
Vysvětlivky: CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka	

Tabulka 2. Stanovení rizika krvácení dle rizikové stratifikace HAS-BLED

1. písmeno rizikového faktoru	Rizikový faktor krvácení	Body – skóre
H Hypertension	Hypertenze	1
A Abnormal	Porucha ledvinných či jaterních funkcí (1 bod za každou)	1 nebo 2
S Stroke	Cévní mozková příhoda	1
B Bleeding	Krvácení	1
L Labile	Kolísavá INR hodnota	1
E Elderly	Věk > 65 let	1
D Drugs	Léky nebo alkohol (1 bod za každý)	1 nebo 2
Maximum		9
Vysvětlivky: INR – mezinárodní normalizovaný poměr		

Tabulka 3. Doporučení pro prevenci tromboembolie dle rizikových faktorů CHA2DS2Vasc stratifikace

Rizikové faktory dle tabulky č. 1	Doporučená antitrombotická léčba
Žádný rizikový faktor	Kyselina acetylosalicylová 75–325 mg/den, nebo žádná antitrombotická léčba. Preference: žádná antitrombotická léčba
Počet rizikových faktorů = 1	Kyselina acetylosalicylová 75–325 mg/den nebo antikoagulační léčba warfarinem (INR 2,0–3,0 – optimální hodnota 2,5). Preference: warfarin
Počet rizikových faktorů > 1	Warfarin (INR 2,0–3,0, optimální hodnota 2,5) (dabigatran) Preference: warfarin
Vysvětlivky: INR – mezinárodní normalizovaný poměr	

nosti stávajících rizikových faktorů. Od těchto nových schémat se očekávalo, že budou mít lepší prediktivní hodnotu CMP a TE a že dokáží podstatně přesněji stanovit skutečné riziko pro nemocné. Proto v původní CHADS2 stratifikaci rizika byl dán podstatně větší důraz na níže rizikové faktory, kterými jsou především věk, ženské pohlaví a cévní onemocnění, a tímto způsobem vzniklo nové stratifikační rizikové schéma, které bylo pojmenováno CHA2DS2Vasc skóre (tabulka 1). Nedávno publikovaná studie (4), která porovnávala predikci stratifikačních schémat, ukázala, že toto nové stratifikační schéma má lepší prediktivní hodnotu pro CMP a TE proti všem doposud známým stratifikačním schématům stanovujícím tato rizika. Toto schéma velmi dobře identifikuje nemocné s FIS, kteří jsou skutečně v nízkém riziku (0% CMP nebo embolizačních příhod během 1 roku), a současně velmi dobře kategorizuje skupinu nemocných se středním rizikem tromboembolizace (CHA2DS2Vasc skóre = 1), která je podstatně méně početná (15,1% dle stratifikace CHA2DS2Vasc versus 61,9% dle stratifikace CHADS2) a lze u ní nadále volit mezi antikoagulační a antiagregační léčbou. Při zvolené nové stratifikaci nedošlo u nemocných ve skutečně nízkém riziku tromboembolizace (CHA2DS2Vasc skóre = 0) k žádné tromboembolizační příhodě, proto u těchto nemocných je možné nepodávat žádnou antitrombotickou léč-

bu. U nemocných, kteří jsou naopak zařazení do vyššího rizika tromboembolizace (CHA2DS2Vasc > 1), by měla být podávána pouze antikoagulační léčba (tabulka 3 (5)).

Strategie antitrombotické léčby u akutního koronárního syndromu (AKS)

Základním procesem ovlivňujícím rozvoj trombózy na nestabilním plátu, což je podklad AKS bez elevací ST úseků, je aktivace destiček s jejich následnou agregací. Proto u těchto nemocných je základem léčby duální antiagregační léčba, kterou dnes představuje v praxi ASA a thienopyridiny (clopidogrel a ticlopidin, 6). Okamžité zahájení této léčby (ASA 500 mg i.v. a clopidogrel 300–600 mg p.o.) snižuje riziko uzávěru věnčité tepny. Současně s duální antiagregací se podává i parenterální antikoagulační léčba do doby, než je provedena revaskularizační úprava (nefrakcionovaný heparin – většinou jen jako bolus před časnou intervencí 100 j./kg i.v., častěji nízkomolekulární hepariny (NMH) – enoxaparin 1 mg/kg 2x denně s.c., dalteparin 120 j./kg 2x denně s.c., nadroparin 0,1 ml/kg 2x denně s.c. (7), nebo fondaparinux 1x 2,5 mg/den s.c. (8). Antikoagulační léčba heparinem, resp. NMH tlumí tvorbu nového trombinu a eliminuje působení již přítomného trombinu v krvi, čímž brání zvětšování trombu a snižuje riziko komplikací.

Po revaskularizačním zákroku je indikována trvalá antiagregační léčba ASA 100 mg/den, v případě implantace stentu se k ASA přidává clopidogrel 75 mg/den nejlépe po dobu 1 měsíce až 1 roku, dle okolností a dle typu implantovaného stentu.

Antitrombotická léčba u nemocných s akutním koronárním syndromem v přítomnosti fibrilace síní

Asi 10% nemocných vyžadujících revaskularizační léčbu má současně indikaci trvalé antikoagulační léčby (FIS, chlopenní náhrady, nemocní po embolizacích či s venózní trombózou). Problematika těchto nemocných spočívá v tom, že duální protidestičková léčba signifikantně redukuje riziko in-stent trombózy, ale selhává přitom v prevenci tromboembolizmu u FIS, chlopenních náhrad či hluboké flebotrombózy (9, 10). Proto je třeba u těchto nemocných při antitrombotické léčbě individualizovat všechna jednotlivá rizika – in-stent trombózu, tromboembolizmus i krvácivé komplikace. Situace se ještě komplikuje v případech, kdy je třeba v období zvýšeného rizika in-stent trombózy u těchto nemocných provést akutní či elektivní, ale neodkladný chirurgický zákrok.

Standardním způsobem léčby nemocných po implantaci stentu v prevenci trombózy ve stentu je duální protidestičková léčba ASA v kombinaci s clopidogrelem (11). Trvání této duální protidestičkové léčby se doporučuje minimálně 4 týdny u nemocných, kde byl výkon plánovaný a byl použit metalický stent. Trvání duální protidestičkové léčby se doporučuje až po dobu 12 měsíců v případech, že byl zaveden potahovaný stent (DES), nebo v případě, že implantace stentu byla provedena v rámci řešení akutního koronárního syndromu. V případě zavedení DES se doporučená délka medikace duální protidestičkové léčby stanovuje na základě charakteristiky pacienta i dle charakteru zákroku, což jsou veličiny, které zvyšují riziko in-stent trombózy (tabulka 4).

Duální protidestičková léčba redukuje riziko subakutní in-stent trombózy na < 1% ve srovnání s kombinovanou léčbou ASA s warfarinem, kde je riziko subakutní in-stent trombózy > 5% (12). Clopidogrel v kombinaci s warfarinem dostatečně chránil před in-stent trombózou zatím pouze v jedné studii (13). Ačkoli všeobecný výskyt in-stent trombózy je relativně nízký, problematika je závažná především pro vysokou mortalitu in-stent trombózy (14). Protože riziko in-stent trombózy je nejvyšší během prvního měsíce po implantaci stentu, je všeobecný souhlas,

Tabulka 4. Rizikové faktory in-stent trombózy

Klinické	Intervenční
■ Časné ukončení protidestičkové léčby ■ Implantace stentu při AKS ■ Renální insuficience ■ Diabetes mellitus ■ Nízká ejekční frakce levé komory ■ Pokročilý věk	■ Suboptimální výsledek (disekce, malpozice stentu) ■ Bifurkační/ostialní implantace stentu ■ Dlouhé (> 18 mm)/mnohočetné stenty ■ Překrývání stentů ■ Malé stenty (Ø <3,0 mm)
Vysvětlivky: AKS – akutní koronární syndrom	

že pokud lze, měli by všichni nemocní dostávat duální antiagregační léčbu po dobu nejméně 4 týdnů po implantaci stentu.

Není mnoho studií, které sledovaly riziko krvácivých příhod u trojkombinační antitrombotické léčby (warfarin, ASA, clopidogrel). Tyto studie vesměs prokazovaly zvýšený výskyt krvácivých příhod při této trojkombinační antitrombotické léčbě, nicméně některé z nich (15–17) vykazovaly minimum závažných krvácivých komplikací (< 2%), pokud se tato medikace podávala v kratší periodě – tj. do 30 dnů po implantaci stentu.

Skupiny nemocných, které vyžadují trvalou antikoagulační léčbu, nemají rizika tromboembolizace stejná. Tabulka 5 ukazuje klinické charakteristiky souboru nemocných, kde vysazení antikoagulační léčby by vedlo k zvýšení rizika tromboembolických komplikací nad 5%, a to i při medikaci ASA.

Strategie antitrombotické léčby u nemocných s akutním koronárním syndromem ve vysokém riziku tromboembolizace

Jde o nemocné, kteří vyžadují trvalou antikoagulaci – zde je prokázán benefit krátkodobé trojkombinační léčby, přitom délka této léčby by měla být co nejkratší, tedy po dobu největšího rizika in-stent trombózy. Tato nejkratší doba (1 měsíc) platí pro implantované metalické stenty a u těchto nemocných by bylo vhodné vyvarovat se DES, které vyžadují delší dobu trvání této medikace. Po dobu této léčby je vhodné podávat inhibitory protonové pumpy, ale pouze v případech zvýšeného rizika GIT krvácení. Po měsíci trojkombinační terapie je vhodné následujících 5 měsíců přejít na podávání duální kombinace warfarinu s ASA nebo s clopidogrelem. Výsledky studií s duální léčbou warfarinem a clopidogrelem, stran krvácivých komplikací, zatím nejsou k dispozici, nicméně tato kombinace se ukázala v menší studii dostatečně preventivní stran in-stent trombózy, proto u těchto vysoce rizikových nemocných lze tuto kombinaci alternativně podávat (14). Po 6 měsících od implantace stentu se přejde na monoterapii účinné warfarinizace.

Strategie antitrombotické léčby u nemocných s akutním koronárním syndromem ve středním riziku tromboembolizace

U nemocných, kde pro pouze středně zvýšené riziko tromboembolizace je indikovaná antikoagulační léčba, převažuje již při trojkombinační antitrombotické léčbě riziko závažných krvácivých příhod nad rizikem tromboembolizačních příhod proti krátkodobé (1 měsíc) duální protidestičkové léčbě. Proto pro tuto kohortu nemocných je optimální duální protidestičková léčba bez warfarinu v prvním měsíci po implantaci stentu a následně po dobu 5 měsíců se doporučuje duální léčba warfarinu s ASA nebo s clopidogrelem. U nemocných na kombinaci warfarinu s ASA, kde není riziko tromboembolizace tak vysoké, lze držet INR v nižším rozmezí (2,0–2,5), což je intenzita antikoagulace, která nezvyšuje riziko krvácivých komplikací (18). Po 6 měsících od implantace stentu se přejde na monoterapii účinné warfarinizace.

Strategie antitrombotické léčby v perioperačním období u nemocných vyžadujících duální či trojkombinační antitrombotickou léčbu

U nemocných, kde je plánován chirurgický zákrok, je po vysazení duální či trojkombinační antitrombotické léčby vysoké riziko in-stent trombózy s potenciálně fatálními důsledky (mortalita se pohybuje v rozmezí 2,5–21,4%) (19). Proto u těchto vysoce rizikových nemocných s implantovaným stentem se snažíme chirurgickému zákroku vyhnout (minimálně 1 měsíc u metalického stentu a 1 rok u DES). Podobně u nemocných, kde je plánovaná operace v průběhu nejbližších 12 měsíců, neměl by být implantován DES (11).

U nemocných, kteří vyžadují provedení urgentního chirurgického zákroku, je třeba individualizovat antitrombotickou léčbu na základě odhadu rizika krvácení chirurgem a rizika in-stent trombózy. Při nízkém a středním riziku krvácení se u duální antitrombotické medikace doporučuje ponechat pouze ASA a při vysokém riziku krvácení se doporučuje provedení zákroku

při zcela vysazené duální antiagregační léčbě. Při vysokém riziku krvácení a při subakutní urgenci operace, kdy je třeba duální protidestičkovou léčbu zcela vysadit, ASA se vysadí 7 dnů před operací, clopidogrel se vysadí 5 dnů před operací a 3 dny před operací se slábnoucí protidestičkový efekt nahradí inhibitorem glykoproteinu IIb/IIIa – Integrilinem nitrožilně v dávce 2 µg/kg/min. Tato infuze se 6–8 hodin před plánovanou subakutní operací zastaví (20). Pooperačně se, co nejdříve, vrátí původní protidestičková léčba, případně se toto období do nástupu plného protidestičkového efektu překryje ještě několika-hodinovou infuzí Integrilinu. Tento způsob léčby je sice nákladný, ale pro nemocné s vysokým rizikem in-stent trombózy, vyžadující neodkladný chirurgický zákrok, není zatím jiné levnější/efektivnější řešení.

Pokud je nemocný na trojkombinační antitrombotické léčbě, pak je třeba zvážit poměr rizika tromboembolizace a in-stent trombózy. Pokud se zdá riziko in-stent trombózy vyšší, pak se přejde na stejnou strategii jako u duální protidestičkové léčby. Pokud se zdá vyšší tromboembolizační riziko, pak se doporučuje úplné vysazení antitrombotické léčby týden před operací a po celou dobu tuto léčbu nahradit nízkomolekulárním heparinem v léčebných dávkách s posledním podáním den před operací ráno. Po operaci se při nekrvácivém průběhu nasazuje co nejdříve NMH se znovuzavedením trojkombinační antitrombotické léčby.

Pokud je operace urgentní a riziko krvácení převyšuje riziko in-stent trombózy (život ohrožující traumata či vitální indikace), není jiné řešení než podání destičkového koncentráту.

Strategie antikoagulační a antiagregační léčby u nemocných se srdečním selháním

Nemocní se SS jsou ve vysokém riziku tromboembolických příhod. Faktory, které predisponují k TEK u nemocných se SS, jsou nízký srdeční výdej s relativní stázou krve v dilatovaných srdečních oddílech v důsledku celkové špatné kontraktility nebo i v přítomnosti pouze lokálních hypokinéz. Přítomnost levokomorových trombů je u nemocných se SS detekována na základě echokardiografického vyšetření poměrně často (3–40%), nicméně není jasný průkaz, že by se přítomností trombu zvyšovalo riziko TEK. Samotná přítomnost trombu pravděpodobně nezapříčiňuje vysoké riziko TEK u nemocných se SS, jelikož u nemocných s přítomným trombem je relativně nízký počet TEK a zvýšené riziko TEK pravděpodobně tkví v mobilitě trombu, a tedy

Tabulka 5. Pacienti s vysokým rizikem tromboembolických příhod, vyžadující trvalou antikoagulaci dle doporučení pro léčbu fibrilace síní

Fibrilace síní +

- CHA2DS2Vasc skóre > 1 nebo
- ejekční frakce levé komory < 30% nebo
- rozměr levé síně > 50 mm nebo
- stenóza nebo regurgitace na mitrální chlopní ≥ II. stupně

Mechanické chlopnenní náhrady

Žilní trombóza v posledních 3 týdnech plus přítomnost dalších RF (neoplazmata, trombofilní poruchy, antifosfolipidový syndrom, imobilizace a další vzácné RF)

Trombus v levé komoře

Vysvětlivky: CHA2DS2Vasc skóre – skórovací bodový systém rizikových faktorů – viz tabulka 1, RF – rizikové faktory

v potenciální možnosti jeho uvolnění. Tato fakta brání dostatečně validnímu hodnocení prospěšnosti antitrombotické léčby u nemocných se SS, proto jsou rovněž jen slabé důkazy o tom, že antitrombotická léčba u SS bez přítomné ICHS snižuje mortalitu nebo výskyt cévních příhod. ICHS však je nejčastější příčinou SS a uzávěr koronární tepny je v celé populaci nejčastější cévní příhodou. Roční riziko infarktu myokardu u SS je 2–5,4% a roční riziko cévní mozkové příhody u SS je 1–2%, přitom riziko CMP se zvyšuje s nižší ejekční frakcí levé komory (21). Opačně pak ve studii SPAF se riziko CMP u nemocných s FIS zvyšuje v přítomnosti SS.

Z výše uvedených faktů vychází strategie antikoagulační a antiagregační léčby u nemocných se srdečním selháním. Pokud jde o mírnější formu SS (EF > 35%) spojenou s FIS a je přítomen jakýkoli další rizikový faktor dle tabulky 1, pak je indikována antikoagulační léčba (1). Pokud jde o pokročilou formu SS (EF ≤ 35%) spojenou s FIS, pak je vhodná antikoagulační léčba, která by měla být preferována před antiagregační léčbou (22). U ostatních nemocných se SS, s výjimkou nemocných po náhradách chlopní umělou protézou, nebyl profit z antikoagulační léčby prokázán. Protidestičková léčba není natolik efektivní jako léčba warfarinem v prevenci TEK u nemocných se SS, navíc při srovnání těchto 2 léčebných režimů se ukázalo, že antikoagulační léčba je efektivnější v prevenci počtu hospitalizací pro SS (23). Nemocní, kde při

projevech SS je přítomna ischemická choroba srdeční s průkazem aterosklerotického postižení koronárních tepen, jsou indikováni k protidestičkové léčbě v prevenci infarktu myokardu i úmrtí (21). U nemocných se SS po infarktu myokardu s přítomným nitrokomorovým trombem by měla být preferována antikoagulační léčba před protidestičkovou léčbou.

Závěr

Antitrombotická léčba je u vybraných kardiálních onemocnění stěžejní součástí komplexní léčby, její optimalizace je při kombinaci nejčastějších kardiálních onemocnění velmi složitá a musí individuálně vycházet z poměru trombotických a krvácivých rizik jednotlivých kardiálních onemocnění.

Literatura

1. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006; 37: 447–451.
2. Apostolakis S, Shantsila E, Lip GY, et al. Contra: „Anti-platelet therapy is an alternative to oral anticoagulation for atrial fibrillation“. *Thromb Haemost* 2009; 102: 914–915.
3. Healey JS. Pro: „Anti-platelet therapy is an alternative to oral anticoagulation for atrial fibrillation“. *Thromb Haemost* 2009; 102: 912–913.
4. Lip GYH, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. *Chest* 2010; 137(2): 263–272.
5. Tay KH, Lip GY, Lane DA. Atrial fibrillation and stroke risk prevention in real-life clinical practice. *Thromb Haemost* 2009; 101: 415–416.
6. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
7. Hirsh J, Raschke R. Heparin and lowmolecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 1885–2035.
8. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes) -5 Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464–1476.
9. Rubboli A, Pasquale G. Optimal antithrombotic treatment in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *Future Cardiol* 2006; 2: 205–213.
10. The ACTIVE W Writing group on behalf of the ACTIVE Investigators: Clopidogrel versus aspirin versus anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): A randomised trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–1912.

11. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 734–739.
12. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation* 1998; 98: 1597–1603.
13. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726–732.
14. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113: 1108–1113.
15. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, et al. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165: 784–789.
16. Konstantino Y, Iakobishvili Z, Porter A, et al. Aspirin, warfarin and a thienopyridine for acute coronary syndromes. *Cardiology* 2006; 105: 80–85.
17. Porter A, Konstantino Y, Iakobishvili Z, et al. Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 56–61.
18. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969–974.
19. Vicenzi MN, Meisliizer T, Heitzinger B, et al. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery: a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006; 96: 686–693.
20. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2145–2150.
21. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
22. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; 148: 157–164.
23. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 501–508.

Článek přijat redakcí: 14. 10. 2010

Článek přijat k publikaci: 14. 12. 2010

doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.

I. interní klinika, Fakultní nemocnice

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

petr.heinc@fnol.cz