

Vědecké prohlášení AHA/ACC

Doporučení American Heart Association/American College of Cardiology Foundation pro léčbu warfarinem

Jack Hirsh, MD, FRCP(C), FRACP, FRSC, DSc; Valentin Fuster, MD, PhD;
Jack Ansell, MD; Jonathan L. Halperin, MD

(American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy)

J Am Coll Cardiol 2003;41:1633–52

Farmakologie warfarinu

Mechanismus účinku

kumarinových antikoagulantů

Warfarin, derivát kumarinu, dosahuje antikoagulačního účinku bloádou cyklické interkonverze vitamínu K a jeho 2,3-epoxidu (epoxid vitamínu K). Vitamin K je kofaktorem karboxylace glutamátových zbytků v N-terminálních oblastech vitamín K-dependenčních proteinů (obrázek 1) na γ -karboxyglutamáty (Gla) (1–6). Tyto proteiny, k nimž patří koagulační faktory II, VII, IX a X, potřebují ke svému biologickému působení γ -karboxylaci vitamínem K. Warfarin inhibuje cyklus konverze vitamínu K a tak v játrech indukuje tvorbu částečně dekarboxylovaných proteinů se sníženou koagulační aktivitou (7,8).

Karboxylace umožňuje vazbu vitamín K-dependenčních koagulačních faktorů na fosfolipidové povrchy a urychluje tak srážení krve (9–11). Ke γ -karboxylaci je nutná redukovaná forma vitamínu K (vitamin KH_2). Kumariny blokují tvorbu vitamínu KH_2 prostřednictvím inhibice enzymu reduktázy epoxidu vitamínu K a omezují tak γ -karboxylaci vitamín K-dependenčních koagulačních proteinů. Kromě toho antagonisté vitamínu K inhibují karboxylaci regulačních antikoagulačních proteinů C a S. Antikoagulační účinek kumarinů může být potlačen nízkými dávkami vitamínu K_1 (fytonadion), protože vitamin K_1 obchází reduktázu epoxidu vitamínu K (viz obr. 1). Nemocní léčení vysokými dávkami vitamínu K_1 (obvykle nad 5 mg) se mohou stát rezistentními k warfarinu až na dobu jednoho týdne, protože vitamínu K_1 , který se akumuluje v játrech, lze využít k obcházení reduktázy epoxidu vitamínu K.

Warfarin také interferuje s karboxylací Gla-proteinů syntetizovaných v kostech (12–15). Ačkoli tyto účinky přispívají u plodů matek léčených warfarinem během těhotenství ke

vzniku poruch funkce kostí (16,17), neexistují žádné důkazy o tom, že by warfarin, pokud se podává dětem nebo dospělým, přímo postihoval kostní metabolismus.

Farmakokinetika a farmakodynamika warfarinu

Warfarin je racemickou směsí dvou opticky aktivních izomerů, formy R a S, v přibližně shodném poměru. Rychle se vstřebává z trávicího ústrojí, má vysokou biologickou dostupnost (18,19) a při perorálním podání dosahuje u zdravých dobrovolníků maximální koncentrace v krvi po 90 minutách (18,20). Racemický warfarin má poločas 36 až 42 hodin (21), cirkuluje v krvi navázan na plazmatické proteiny (převážně albumin) a akumuluje se v játrech, kde se jeho dva izomery biotransformují různými cestami (21). Vztah mezi dávkou warfarinu a jeho účinkem je ovlivňován genetickými a externími faktory, včetně běžných mutací v genetickém kódování cytochromu P450, jaterního enzymu zodpovědného za oxidační metabolismus S-izomeru warfarinu (18,19). Byly popsány některé genetické polymorfismy tohoto enzymu, které jsou, na rozdíl od enzymu CYP2C9* „divokého typu“, spojeny s nutností podávat nižší dávku a s vyšší četností krvácivých komplikací (22–24).

Kromě známých a neznámých genetických faktorů mohou odpověď na warfarin negativně ovlivňovat i léky, potraviny a některá onemocnění.

Antikoagulační účinek warfarinu je ovlivněn jak farmakokinetickými faktory, včetně lékových interakcí, které postihují jeho vstřebávání nebo metabolické vylučování, tak i farmakodynamickými faktory, které mění hemostatickou reakci na dané koncentrace léku. Variabilita antikoagulační reakce je také důsledkem nepřesností při vyšetření laboratorních parametrů, nedodržování léčebného režimu nemocnými (non-compliance) a špatné komunikace mezi pacientem a lékařem.

American Heart Association se usilovně snaží vyvarovat se jakéhokoli skutečného nebo možného střetu zájmů, k němuž by mohlo dojít v důsledku vnějšího vztahu nebo osobního, profesionálního nebo obchodního zájmu člena panelu autorů. V přesném slova smyslu jsou všichni členové panelu autorů povinni vyplnit a odevzdat přiznání, které popisuje všechny vztahy, které by mohly být považovány za skutečný nebo možný střet zájmů.

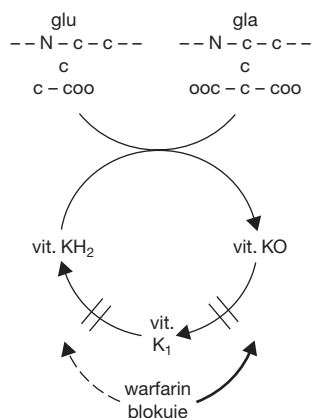
Toto prohlášení bylo také publikováno ve vydání časopisu *Circulation* z 1. 4. 2003.

Toto prohlášení bylo schváleno vědeckým poradním a koordinačním výborem American Heart Association v říjnu 2002 a předsednictvem American College of Cardiology v únoru 2003. Jedno vydání separátu lze objednat na tel. 800-242-8721 (pouze v USA) nebo písemně na adrese American Heart Association, Public Information, 7272 Greenville Ave, Dallas, TX 75231-4596, USA. Vyžadujte separát číslo 71-0254. K zakoupení dalších separátů: pro počet výtisků do 999: tel. 800-611-6083 (pouze v USA) nebo fax 413-665-2671; pro počet výtisků 1000 a více: tel. 410-528-4426, fax 410-528-4264 nebo e-mail kibradle@lww.com. Se žádostí o fotokopii k osobnímu nebo edukačnímu použití kontaktujte Copyright Clearance Center, tel. 978-750-8400.

(*J Am Coll Cardiol* 2003;41:1633–52)

© 2003 by the American Heart Association, Inc, and the American College of Cardiology Foundation

Jiné léky mohou ovlivňovat farmakokinetiku warfarinu sníženým vstřebáváním v trávicím ústrojí nebo poruchou jeho metabolického vylučování. Antikoagulační účinek warfarinu je například zeslaben cholestyraminem, který zhoršuje jeho vstřebávání, a je zesílen léky, které inhibují vylučování warfarinu stereoselektivními nebo neselektivními cestami (25,26). Stereoselektivní interakce mohou ovlivnit oxidační metabolismus jak S-izomeru, tak i R-izomeru warfarinu (25,26). Inhibice metabolismu S-warfarinu je klinicky významnější, protože tento izomer je jako antagonist vitamínu K pětkrát účinnější než R-izomer (25,26). Fenylbutazon (27), sulfapyrazon (28), metronidazol (29) a trimetoprim-sulfametoazol (30) inhibují vylučování S-warfarinu a všechny tyto látky zesilují účinek warfarinu na protrombinový čas (PT – prothrombin time). Léky, jako cimetidin a omeprazol, které inhibují vylučování R-izomeru, naopak prodlužují u nemocných léčených warfarinem PT pouze mírně (26,29,31). Amiodaron inhibuje metabolické vylučování jak S-izomerů, tak R-izomerů a zesiluje antikoagulaci warfarinem (32). Antikoagulační účinek je inhibován léky, jako jsou barbituráty, rifampicin a karbamazepin, které zvyšují vylučování játry (31). Podobně může zvýšit vylučování warfarinu i chronické požívání alkoholu, avšak požívání dokonce i poměrně velkého množství vína má na PT u jedinců léčených warfarinem jen malý vliv (33). K podrobnější diskusi o účinku indukce enzymů na terapii warfarinem odkazujeme čtenáře na nedávný kritický přehled (34).



1. KO-reduktáza – warfarin-senzitivní
2. K-reduktáza – poměrně warfarin-rezistentní

Obrázek 1. Cyklus vitamínu K a jeho spojení s karboxylací zbytků glutamové kyseliny na vitamín K-dependenčních koagulačních proteinech. Vitamín K₁ získávaný z potravy je redukován na vitamín KH₂ warfarin-rezistentní reduktázou vitamínu K. Vitamín KH₂ je pak oxidován na vitamín K-epoxid (vitamín KO) při reakci, která je spřažena s karboxylací zbytků glutamové kyseliny na koagulačních faktorech. Tento karboxylační stupeň reakce funkčně aktivuje koagulační faktory II, VII, IX a X a antikoagulační faktory protein C a protein S. Vitamín KO je pak redukován na vitamín K₁ v reakci katalyzované reduktázou vitamínu KO. Warfarin blokuje tvorbu vitamínu K₁ a vitamínu KH₂ prostřednictvím inhibice reduktázy vitamínu KO, čímž odstraňuje substrát (vitamín KH₂) karboxylace glutamových kyselin. Vitamín K₁, podávaný buď terapeuticky, nebo získávaný z potravy, může potlačit účinek warfarinu tím, že při tvorbě vitamínu KH₂ obchází stupeň reakce reduktázy vitamínu KO senzitivní vůči warfarinu.

Farmakodynamika warfarinu podléhá genetické variabilitě a také variabilitě prostředí. Dědičná rezistence k warfarinu se vyskytuje u krysi i u lidí (35–37), přičemž nemocní s genetickou rezistencí k warfarinu potřebují k dosažení antikoagulačního účinku dávky, které jsou 5krát až 20krát vyšší než dávky průměrné. Tato porucha se přisuzuje snížené afinitě warfarinu k jeho jaternímu receptoru.

Byla také popsána mutace propeptidu faktoru IX, která způsobuje krvácení bez nadměrného prodloužení PT (38). Tato mutace se vyskytuje u méně než 1,5 % populace. U nemocných s touto mutací dochází při léčbě kumarinovými léky k významnému poklesu faktoru IX a koncentrace dalších vitamín K-dependenčních koagulačních faktorů klesá na 30 až 40 %. Tato koagulopatie se neodráží v hodnotě PT, a proto je u nemocných s touto mutací při terapii warfarinem zvýšené riziko krvácení (38–40). Příliš silná reakce na warfarin u starších osob může být projevem jeho sníženého vylučování s věkem (41–43).

Osoby dlouhodobě léčené warfarinem jsou citlivé ke kolísání koncentrace vitamínu K v potravě (44,45), který pochází převážně z fylochinonů v rostlinách (45). Obsah fylochinonů v mnoha druzích potravin publikovali Sadowski a spol. (46). Fylochinony neutralizují antikoagulační účinky warfarinu, protože jsou redukovány na vitamín KH₂ reakcí, která je k působení warfarinu necitlivá (47). Příjem vitamínu K významně kolísá jak u zdravých, tak i u nemocných jedinců (48). U nemocných, kteří konzumují listovou zeleninu nebo dietní přípravky obsahující vitamín K při redukčních dietách nebo kteří jsou léčeni intravenózními přípravky vitamínu K, může zvýšený příjem vitamínu K snížit antikoagulační účinek warfarinu (44). Snížení příjmu vitamínu K₁ v potravě zesiluje účinky warfarinu u pacientů, kteří onemocněli a jsou léčeni antibiotiky a intravenózní infuzemi tekutin bez náhrady vitamínu K, a při poruchách s malabsorpcí tuku. Jaterní dysfunkce zesiluje účinky warfarinu prostřednictvím snížené syntézy koagulačních faktorů. Hypermetabolické stavy při horečce a hypertyreóze zvyšují citlivost na warfarin pravděpodobně zvýšením katabolismu vitamín K-dependenčních koagulačních faktorů (49,50). Léky mohou farmakodynamiku warfarinu ovlivnit inhibicí syntézy nebo zvýšením vylučování vitamín K-dependenčních koagulačních faktorů nebo blokádu jiných kaskád hemostázy. Antikoagulační účinek warfarinu zesilují cefalosporiny druhé a třetí generace, které inhibují cyklickou interkonverzi vitamínu K (51,52), dále tyroxin, který zvyšuje metabolismus koagulačních faktorů (50), a klofibrát, který působí neznámým mechanismem (53). Dávky salicylátů nad 1,5 g denně (54) a acetaminofen (55) také zesilují antikoagulační účinek warfarinu, nejspíše proto, že působí podobně jako warfarin (56). Heparin zesiluje antikoagulační účinek warfarinu, ale jeho terapeutické dávky vedou pouze k mírnému prodloužení PT.

Léky, jako aspirin (kyselina acetylsalicylová) (57), nesteroidní protizánětlivé léky (58), peniciliny (ve vysokých dávkách) (59,60) a moxolaktam (52), zvyšují riziko krvácení při podávání warfarinu prostřednictvím inhibice funkce destiček. Nejdůležitějším z nich je aspirin, vzhledem ke svému rozšířenému užívání a protrahovanému účinku (61). Aspirin a nesteroidní protizánětlivé léky mohou být také příčinou erozí žaludeční sliznice, které zvyšují riziko krvácení do hor-

ní části trávicího ústrojí. Riziko klinicky významného krvácení se zvyšuje, pokud jsou vysoké dávky aspirinu podávány při vysoce intenzivní terapii warfarinem [mezinárodní normalizovaný poměr INR (international normalized ratio): 3,0–4,5] (57,62). Ve dvou studiích – jedna zahrnovala nemocné s mechanickými srdečními chlopněmi (63) a druhá symptomatické jedince s vysokým rizikem ischemické choroby srdeční (64) – byly také nízké dávky aspirinu (100 mg a 75 mg denně, v kombinaci s antikoagulací warfarinem o střední a nízké intenzitě, v tomto pořadí) sdruženy se zvýšenou četností nezávažného krvácení.

Mechanismus, jímž erytromycin (65) a některé anaboličké steroidy (66) zesilují antikoagulační účinky warfarinu, není znám. Sulfonamidy a některé širokospektré antibiotické sloučeniny mohou zesílit antikoagulační účinek warfarinu u nemocných přijímajících potravu s nízkým obsahem vitamínu K prostřednictvím eliminace bakteriální flóry a zhoršení nedostatku vitamínu K (67).

Wells a spol. (68) kriticky analyzovali zprávy o možných interakcích mezi léky nebo potravinami a warfarinem. Interakce byly zařazeny do kategorií jako vysoce pravděpodobné, pravděpodobné, možné nebo sporné. U 39 z 81 různých zhodnocených léků a potravin byl nalezen přesvědčivý důkaz interakce; 17 zesiluje účinek warfarinu a 10 jej inhibuje, ale 12 nemá žádný účinek. Bylo popsáno mnoho dalších léků, které buď interagují s perorálními antikoagulancii, nebo mění reakci PT na warfarin (69,70). Nedávný přehled zdůraznil význam postmarketingového dohledu nad novějšími léky, jako je celecoxib, lék, který ve studiích fáze 2 neměl žádné interakce, avšak v některých kazuistikách bylo následně vysloveno podezření, že zesiluje účinek warfarinu (71). Tento přehled také upozornil na možné interakce s některými méně kontrolovanými bylinnými léčivými přípravky. Proto by se, pokud je při léčbě nemocného warfarinem přidán nebo odebrán prakticky jakýkoli lék nebo bylinný léčivý přípravek, měl INR měřit častěji.

Antitrombotický účinek warfarinu

Antitrombotický účinek warfarinu byl tradičně připisován jeho antikoagulačnímu účinku, který je zase zprostředkovan úbytkem čtyř vitamín K-dependentních koagulačních faktorů. Novější důkazy však naznačují, že antikoagulační a antitrombotické účinky se mohou projevovat samostatně a že úbytek protrombinu a snad i faktoru X je pro antitrombotický účinek významnější než úbytek faktorů VII a IX. Tyto důkazy jsou nepřímé a odvozené z následujících pozorování: Za prvé, experimenty Wesslerera a Gitela (72) provedené před více než 40 lety, které používaly model trombózy při stáze u králíků, ukázaly, že k dosažení antitrombotického účinku warfarinu je třeba šesti dnů léčby, zatímco k rozvoji antikoagulačního účinku dojde ve dvou dnech. K dosažení antitrombotického účinku warfarinu je nutné snížení protrombinu (faktoru II), který má poměrně dlouhý poločas \approx 60 až 72 hodin oproti 6 až 24 hodinám u jiných vitamín K-dependentních faktorů, které jsou zodpovědné za rychlejší antikoagulační účinek. Za druhé, v králičím modelu intravaskulární koagulace navozené tkáňovým faktorem je protektivní účinek warfarinu převážně výsledkem snížení koncentrace protrombinu (73). Za třetí, Patel a spol. (74) prokázali, že sraženiny vytvořené z pupeč-

kové plazmy, která obsahuje přibližně poloviční koncentraci protrombinu než plazma kontrolních dospělých osob, tvořily významně méně fibrinopeptidu A než sraženiny vytvořené z mateřské plazmy, což je projevem nižší trombinové aktivity. Názor, že warfarin za svůj antitrombotický účinek vděčí snížení koncentrací protrombinu, je v souladu s pozorováními, že trombin vázaný ve sraženině je důležitým mediátorem jejího zvětšování (75) a že pokles koncentrací protrombinu snižuje množství vytvořeného trombinu, který se váže na fibrin, s následným snížením trombogenicity (74).

Názor, že antitrombotický účinek warfarinu se projevuje snížením koncentrací protrombinu, je při léčbě nemocných s trombózou podkladem pro současné podávání heparinu s warfarinem až do doby, než prodloužení PT (INR) dosáhne terapeutického rozmezí. Protože poločas protrombinu je \approx 60 až 72 hodin, je nezbytné současné podávání nejméně 4 dny. Navíc během léčby warfarinem koncentrace nativního protrombinového antigenu odrážejí antitrombotickou aktivitu věrněji než PT (76). Tyto poznatky podporují v úvodu léčby podávání spíše udržovací dávky warfarinu (\approx 5 mg denně) než dávky nasycovací. Míra snížení koncentrace protrombinu byla u počáteční dávky warfarinu 5 mg i 10 mg podobná (77), ale při podání nasycovací dávky 10 mg byl antikoagulační protein C snížen mnohem rychleji a více pacientů bylo antikoagulováno nadměrně (INR > 3,0).

Vedení perorální antikoagulační léčby

Monitorování intenzity antikoagulace

Při monitorování perorální antikoagulační terapie je nejčastěji používaným testem PT (78). PT reaguje na snížení tří ze čtyř vitamín K-dependentních prokoagulačních faktorů srážení (II, VII, X), které jsou warfarinem snižovány úměrně svým příslušným poločasům. Během prvních několika dní léčby warfarinem tak PT vyjadřuje zejména pokles faktoru VII, jehož biologický poločas je \approx 6 hodin. Následně pak k prodloužení PT přispívá pokles faktorů X a II. Vyšetření PT se provádí přidáním kalcia a tromboplastinu do citrátové plazmy. Tradiční termín „tromboplastin“ označuje fosfolipidově-bílkovinný tkáňový výtažek (obvykle z plic, mozku nebo placenty), který obsahuje jak tkáňový faktor, tak fosfolipid nezbytný k zahájení aktivace faktoru X faktorem VII. Tromboplastiny se liší odpovědí na antikoagulační účinek warfarinu podle svého původu, obsahu fosfolipidů a způsobu přípravy (79–81). Citlivost odpovědi daného tromboplastinu na warfarinem indukované změny koagulačních faktorů odráží intenzitu aktivace faktoru X prostřednictvím komplexu faktoru VIIa a tkáňového faktoru. Necitlivý tromboplastin prodlužuje PT při daném snížení vitamín K-dependentních koagulačních faktorů méně než citlivý tromboplastin. Citlivost tromboplastinu může být stanovena měřením jeho Mezinárodního indexu citlivosti (ISI – International Sensitivity Index) (viz dále).

Monitorování léčby warfarinem prostřednictvím PT je velmi nepřesné, pokud je vyjádřeno jako hodnota PT (vypočítaná jako prostý poměr pacientovy plazmatické hodnoty k fyziologické plazmatické hodnotě kontrolní osoby), protože citlivost tromboplastinů k warfarinu může významně kolísat. Rozdíly v citlivosti tromboplastinů přispěly ke klinicky významným rozdílům v dávkování perorálních antikoagulancí

v různých zemích (82) a byly příčinou nadměrné a nerovnoměrné antikoagulace v Severní Americe, kde se méně citlivé tromboplastiny běžně používaly spolu s citlivými. Rozpoznání těchto nedostatků v monitorování PT podnítilo vývoj standardu INR při monitorování léčby perorálními antikoagulanty a přijetí tohoto standardu zvýšilo bezpečnost perorální antikoagulační terapie a usnadnilo její monitorování.

Historii standardizace PT shrnuli Poller (80) a Kirkwood (83). V roce 1992 se hodnoty ISI tromboplastinů používaných v USA pohybovaly mezi 1,4 a 2,8 (84). Následně se v USA a Kanadě začaly v praxi používat citlivější tromboplastiny s nižším ISI. Například rekombinantní humánní přípravek obsahující relipidovaný syntetický tkáňový faktor měly hodnoty ISI od 0,9 do 1,0 (85). Dnes se ke standardizaci výstupu měření převodem poměru PT stanoveného při užití lokálního tromboplastinu na INR používá kalibrační model INR zavedený v roce 1982, který je vypočítán následujícím způsobem:

$$\text{INR} = (\text{PT pacienta} / \text{průměrný fyziologický PT})^{\text{ISI}}$$
nebo
$$\log \text{INR} = \text{ISI} (\log \text{zjištěné hodnoty PT}),$$

kde ISI znamená Mezinárodní index citlivosti tromboplastinu používaného v místní laboratoři k provádění měření PT. ISI vyjadřuje citlivost daného tromboplastinu ke snížení vitamín K-dependentních koagulačních faktorů. Čím citlivější je činidlo, tím nižší je hodnota ISI (80,83,86).

Většina komerčních výrobců udává hodnoty ISI pro tromboplastinová činidla a v severoamerických nemocnicích byl standard INR obecně přijat. Tromboplastiny s rekombinantním tkáňovým faktorem byly uváděny do praxe s hodnotami ISI blízkými 1,0, což vedlo k dosažení hodnot PT téměř shodných s INR. Podle souhrnného přehledu koagulace College of American Pathologists se v USA v období mezi roky 1991 a 1997 zvýšilo používání standardu INR z 21 na 97 % (82). Ačkoli byl standard hlášení výsledků ve formě INR obecně přijat, vyvstalo několik problémů. Ty jsou krátce shrnuty v následujícím textu.

Jak bylo výše uvedeno, INR je založen na hodnotách ISI odvozených z plazmy pacientů, kteří jsou léčeni stabilními dávkami antikoagulanty po dobu nejméně šesti týdnů (87). Následkem toho je INR méně spolehlivý v časné fázi léčby warfarinem, zvláště pokud výsledky poskytují různé laboratoře. I tak je ale INR spolehlivější než nepřečítaná hodnota PT (88), a proto se jeho používání doporučuje během zavádění i udržovací léčby warfarinem. Je též dokázáno, že INR je spolehlivým ukazatelem poruchy krevní koagulace u nemocných s onemocněním jater (89).

Teoreticky by se mohlo zpřesnění INR dosáhnout použitím reagensů s nízkými hodnotami ISI, ale studie správné laboratorní praxe ukázaly, že výsledkem je jen mírné zlepšení (90–93), zatímco použití reagensů s vyššími hodnotami ISI vede k vyšším variačním koeficientům (94,95). Variabilita stanovení ISI se snižuje při kalibraci přístroje lyofilizovanou plazmou ochuzenou o vitamín K-dependentní faktory srážení (95–97). Jelikož je stanovení INR založeno na matematickém vztahu, který používá k detekci sraženiny manuální metodu, může být přesnost měření INR ovlivněna automatizovanými detektory sraženiny, které se v současnosti používají

ve většině laboratoří (98–103). Obecně doporučila College of American Pathologists, aby laboratoře používaly citlivé tromboplastinové reagensy (ISI < 1,7) a kombinace reagensů s přístroji, pro které již byl ISI stanoven (104).

Hodnoty ISI poskytnuté výrobcem tromboplastinových reagensů nejsou pokaždé správné (105–107), což nepříznivě ovlivňuje spolehlivost měření. Ke stanovení ISI specifického pro daný přístroj lze provést lokální kalibraci s použitím vzorků plazmy s ověřenými hodnotami PT. Průměrný fyziologický PT se stanovuje ze vzorků čerstvé plazmy nejméně od 20 zdravých jedinců a není zaměnitelný s laboratorním kontrolním PT (108). Vzhledem k tomu, že distribuce hodnot PT neodpovídá Gaussově křivce normálního rozdělení, doporučuje se provést log-transformaci a výpočet geometrického průměru. Průměrný fyziologický PT by měl být stanoven s každou novou šarží tromboplastinu na stejném přístroji, který se používá k měření PT (108).

Hodnotu INR ovlivňuje koncentrace citrátu použitá k antikoagulaci plazmy (109,110). Obecně vyšší koncentrace citrátu ($\geq 3,8\%$) způsobují zvýšení hodnot INR (109) a nedostatečná náplň odběrové zkumavky falešně prodlužuje PT, protože se ve zkumavce nachází nadměrné množství citrátu. Výskyt tohoto problému při stanovení koagulačních parametrů může snížit použití odběrových zkumavek obsahujících 3,2% citrát.

Lupusová antikoagulancia prodlužují aktivovaný parciální tromboplastinový čas, ale obvykle způsobují jen mírné prodloužení PT, podle použitých reagensů (111,112). Jako náhradní byly navrženy protrombinové a prokonvertinové testy (113,114) a měření protrombinové aktivity nebo koncentrace nativního protrombinu (76,114–116), ale jaká je optimální metoda monitorování antikoagulace u nemocných s lupus anticoagulans, není jasné.

Dávkování a monitorování warfarinu v praxi

Dávkování warfarinu může být rozděleno na iniciační (počáteční) a udržovací fázi. Po zahájení léčby se odpověď INR monitoruje často, dokud není dosaženo stabilního vztahu dávka–účinek; pak se již četnost vyšetření INR snižuje.

Antikoagulační účinek se pozoruje mezi 2. a 7. dnem po zahájení perorálního podávání warfarinu, podle podávané dávky. Pokud je třeba dosáhnout rychlého účinku, měl by se současně s warfarinem podávat heparin po dobu nejméně 4 dnů. Běžná praxe podávání nasyčovacích dávek warfarinu je obecně zbytečná a existují teoretické důvody pro zahájení léčby průměrnou udržovací dávkou ≈ 5 mg denně, což obvykle vede k dosažení INR $\geq 2,0$ po 4 nebo 5 dnech. Podávání heparinu můžeme obvykle ukončit, jakmile se INR pohybuje v terapeutickém rozmezí po dobu dvou dnů. Pokud není antikoagulace neodkladná (např. chronická fibrilace síní), může být léčba zahájena mimo nemocnici dávkou 4 až 5 mg/den, pomocí níž obvykle dosáhneme uspokojivého antikoagulačního účinku během 6 dní (77). Nemocným citlivým na warfarin, včetně starších nemocných (40,117), a nemocným se zvýšeným rizikem krvácení by se měly podávat počáteční dávky do 4 až 5 mg/den.

Dokud není dosaženo alespoň po dva po sobě následující dny udrženo terapeutické rozmezí, testujeme INR obvykle denně, pak dvakrát až třikrát týdně po jeden až dva týdny, poté méně často, podle stability výsledků. Jakmile je INR

stabilní, může se četnost vyšetření snížit až na interval 4 týdny. Pokud je třeba upravit dávkování, znovu zahájíme časté monitorování. U některých nemocných dlouhodobě léčených warfarinem dochází k neočekávaným výkyvům v reakci na dávku v důsledku změn ve stravě či v souběžné medikaci, kvůli nedostatečnému dodržování léčebného režimu pacientem nebo požití alkoholu.

Bezpečnost a účinnost léčby warfarinem ve velké míře závisí na udržování INR v terapeutickém rozmezí. Analýza primárně-preventivních studií fibrilace síní při léčbě zjistila, že pokud nebyla hodnota PT v terapeutickém rozmezí, došlo k výskytu nadměrného množství tromboembolických a krvácivých příhod (118). Analýza podskupin jiných kohortových studií zase prokázala, že pokud je INR vyšší než horní hranice terapeutického rozmezí, dochází ke strmému vzestupu rizika krvácení (116,119–122), a pokud INR klesl pod 2,0, zvýšilo se riziko tromboembolie (123,124).

Samostatné domácí vyšetření pacientů „point-of-care“

Stanovení PT „point-of-care“ (POC) nabízí možnost zjednodušení vedení perorální antikoagulace jak v ordinaci lékaře,

tak v domácím prostředí. Monitorovací přístroje POC měří tromboplastinem zprostředkovaný čas srážení, který je mikroprocesorem přepočten na ekvivalent PT plazmy a vyjádřen buď jako PT, nebo jako INR. Originální metodologie byla použita u přístroje Biotrack (Coumatrak; Biotrack, Inc), který v roce 1987 hodnotili Lucas a spol. (125). Tito odborníci popsali korelační koeficient (r) 0,96 mezi PT referenční plazmy a PT plně kapilární krve; tyto nálezy byly potvrzeny i v dalších studiích (126).

Do počátku roku 2000 schválil americký Úřad pro kontrolu potravin a léků (FDA – Food and Drug Administration) tři monitorovací přístroje pro samostatné domácí monitorování (127), každý přístroj však má své nedostatky. Přehled přístrojů, které jsou v současné době na trhu, uvádí tabulka 1. Ve studii (128), která testovala odvozený model monitorovacího přístroje Biotrack (Biotrack 512; Ciba-Corning), byly výsledky srovnání přístroje POC s Trombotestem špatné; přístroj POC podhodnocoval INR průměrně o 0,76. Jiný odvozený model Biotracku (Coumatrak; DuPont) byl přesný v rozmezí INR 2,0 až 3,0, ale ve vyšších hodnotách INR byly jeho výsledky nepřesné (129). V jiné studii podhodnocoval přístroj Ciba-Corning výsledky, když byl INR > 4,0, ale tato

TABULKA 1. Přístroje pro vyšetření protrombinového času (PT) z kapilární plně krve („point-of-care“)

| Přístroj | Metodologie detekce srážení | Typ vzorku | Schválení pro domácí použití |
|---|---|-----------------------------------|------------------------------|
| Protime Monitor 1000 Coumatrak* | zahájení srážení: tromboplastin detekce srážení: přerušení průtoku krve kapilárním kanálem | kapilární PK venózní PK | ne |
| Ciba Corning 512 Coagulation Monitor* CoaguChek Plus* CoaguChek Pro* CoaguChek Pro/DM* | zahájení srážení: tromboplastin detekce srážení: přerušení pohybu částic železa | kapilární PK plazma venózní PK | ano† (pouze CoaguChek) |
| CogauChek CoaguChek S Trombolytic Assessment System Rapidpoint Coag | zahájení srážení: tromboplastin detekce srážení: přerušení průtoku krve kapilárním kanálem | kapilární PK venózní PK | ano |
| ProTIME Monitor Hemochrom Jr‡ GEM PCL‡ | zahájení srážení: tromboplastin detekce srážení: přerušení průtoku krve kapilárním kanálem | kapilární PK venózní PK | ano |
| Avosure Pro+§ Avosure Pro§ Avosure PT§ | zahájení srážení: tromboplastin detekce srážení: tvorba trombinu detekována fluorescenční trombinovou sondou | kapilární PK plazma venózní PK | ano |
| Harmony | zahájení srážení: tromboplastin detekce srážení: přerušení průtoku krve kapilárním kanálem | kapilární PK venózní PK | ano |
| INRatio | zahájení srážení: tromboplastin detekce srážení: změna impedance ve vzorku | kapilární PK venózní PK | ano |

Zkratka: PK – plná krev

*Všechny přístroje v této kategorii jsou založeny na originálním modelu Biotrack (Protime Monitor 1000) a mají licenci pod různými jmény. Nejnovějšími verzemi na trhu jsou přístroje CoaguChek Pro a Pro/DM (při vývoji byly modelům přidávány další schopnosti); starší modely již nejsou na trhu.

†V době vzniku tohoto rukopisu nebyl přístroj CoaguChek výrobcem aktivně doporučován k domácímu použití. Přístroj Trombolytic Assessment System není na trhu k dispozici k domácímu použití.

‡Přístroje Hemochrom Jr a GEM PCL jsou zjednodušené verze přístroje ProTIME Monitor.

§Přístroje Avosure byly staženy z trhu, když výrobce (Avocet, Inc) ukončil výrobu (2001). Technologie byla později zakoupena firmou Beckman Coulter.

||Systém INRange, který vyrábí firma Hemosense, Inc, je v současné době ve vývoji.

chyba byla překonána, pokud se k výpočtu INR použila zkorrigovaná hodnota ISI (130). Někteří odborníci (131–133) popsali výbornou korelaci s hodnotami PT referenční plazmy, jestliže byla použita jiná skupina monitorovacích přístrojů (CoaguChek; Roche Diagnostics, Inc). Kalibrace ISI založená na použití mezinárodního referenčního preparátu souhlasila u tohoto systému neobyčejně těsně s hodnotami zvolenými výrobcem jak pro plnou krev, tak pro plazmu (134). Srovnání obou typů přístrojů (Biotrack a CoaguChek) při použití mezinárodního referenčního trombotoplastinu s tradičně stanovenými hodnotami PT ve čtyřech laboratořích i se

standardním manuálním postupem s nakloněnou trubičkou, který byl zaveden Světovou zdravotnickou organizací (WHO), dopadlo příznivě (135). Laboratoře, které používaly citlivější trombotoplastin, prokázaly těsnou shodu se standardem (normou), zatímco při použití necitlivého trombotoplastinu byla shoda nedokonalá; stanovení INR pomocí přístrojů Coumatrak a CoaguChek byla jen o něco málo méně přesná než tradiční metoda používaná v nejlepších klinických laboratořích.

Třetí kategorie přístrojů POC pro stanovení PT z kapilární plné krve (ProTIME Monitor; International Technidyne Cor-

Tabulka 2. Studie samostatného domácího vyšetření a samostatného vedení antikoagulační léčby

| Studie | Uspořádání studie | Hodnocené skupiny | Počet pacientů | Časový interval, % INR % čas | Závažné krvácení na % paciento-roků | Tromboembolie na % paciento-roků | Indikace |
|--------------------------------|------------------------------------|-------------------|----------------|------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| White ¹⁴⁰ 1989 | RKS | SDV | 23 | 93 | 0 | 0 | smíšené |
| | | SÚA | 23 | 75 | 0 | 0 | smíšené |
| Anderson ¹³⁹ 1993 | počáteční kohorta | SDV | 40 | 74 | 0 | 0 | smíšené |
| | | | | | | | |
| Beyth ¹⁴¹ 1997 | RKS | SDV | 162 | 56 | 5,7 | 9 | smíšené |
| | | OP | 163 | 33 | 12 | 13 | smíšené |
| Ansell ¹⁴⁵ 1995 | observační kohorta | SVL | 20 | 89 | 0 | 0 | smíšené |
| | | SÚA | 20 | 68 | 0 | 0 | smíšené |
| Bernardo ¹⁴⁶ 1996 | observační | SVL | 216 | 83 | NA | NA | srdeční chlopně |
| Horstkotte ¹⁴⁷ 1996 | RKS | SVL | 75 | 92 | 4,5* | 0,9 | srdeční chlopně |
| | | OP | 75 | 59 | 10,9* | 3,6 | srdeční chlopně |
| Hasenkam ¹⁴² 1997 | observační – odpovídající kontroly | SVL | 20 | 77 | NA | NA | srdeční chlopně |
| | | OP | 20 | 53 | NA | NA | srdeční chlopně |
| Sawicki ¹⁴⁸ 1999 | RKS | SVL | 90 | 57/53† | 2,2 | 2,2 | smíšené |
| | | OP | 89 | 34/43† | 2,2 | 4,5 | smíšené |
| Kortke ¹⁴⁹ 2001 | RKS | SVL | 305 | 78 | 1,7 | 1,2 | smíšené |
| | | OP | 295 | 60 | 2,6 | 2,1 | smíšené |
| Watzke ¹⁵⁰ 2000 | prospektivní kontrolovaná | SVL | 49 | 86 | 4‡ | 0 | smíšené |
| | | ACC | 53 | 80 | 0 | 0 | smíšené |
| Cromheecke ¹⁵¹ 2000 | randomizovaná zkřížená | SVL | 50 | 55 | 0 | 0 | smíšené |
| | | ACC | 50 | 49 | 0 | 16 | smíšené |

Zkratky: INR – mezinárodní normalizovaný poměr; RKS – randomizovaná kontrolovaná studie; SDV – samostatné domácí vyšetření nemocných; SÚA – servis úpravy antikoagulační léčby; SVL – samostatné vedení léčby nemocnými; OP – obvyklá péče; NA – nelze aplikovat

* závažné a nezávažné krvácení

† celkový časový interval v cílovém rozpětí po 3 a 6 měsících

‡ procentuální počet epizod u 49 nemocných

poration) se liší od ostatních dvou typů přístrojů v tom, že stanovuje PT trojmo (tři kapilární kanály) a současně provádí kontrolu úrovně 1 a 2 (dva přídatné kapilární kanály). Ve studii prováděné na více pracovištích (136) INR přístroje dobře korelovalo s testy referenční laboratoře a také s testy prováděnými ve zdravotnickém zařízení (venózní vzorek: $r = 0,93$; kapilární vzorek: $r = 0,93$; vzorek ze špičky prstu nemocného: $r = 0,91$). V samostatném sdělení zahrnujícím 76 dětí léčených warfarinem a 9 zdravých kontrolních jedinců byl korelační koeficient mezi venózními a kapilárními vzorky 0,89. Při srovnání s testy venózní krve v referenční laboratoři (ISI = 1,0) byly korelační koeficienty 0,90, resp. 0,92 (137). Publikované výsledky čtvrtého typu přístroje pro monitorování PT (Avocet PT 1000) u 160 jedinců ukazují při srovnání s hodnotami INR referenční laboratoře pro kapilární krev, venózní plnou krev s citrátem a venózní plazmu s citrátem dobrou korelaci ($r = 0,97$, resp. 0,97 a 0,96) (138).

Proveditelnost a přesnost samostatného vyšetření nemocnými v domácím prostředí byla nejprve vyhodnocena ve dvou malých studiích se slibnými výsledky (139,140). V nedávné době Beyth a Landefeld (141) randomizovali 325 nově léčených starších nemocných buď ke konvenční léčbě osobními lékaři podle odběru venózních vzorků, nebo k úpravě dávkování centrálním řešitelem podle výsledků INR ze samostatného vyšetření nemocného v domácím prostředí. Četnost krvácení po 6 měsících byla 12 % ve skupině s obvyklou péčí oproti 5,7 % ve skupině se samostatným vyšetřením. Tyto a další studie, které hodnotily samostatné vyšetření a samostatné vedení antikoagulace nemocnými, jsou shrnuty v tabulce 2 (142).

Samostatné vedení léčby nemocnými

Samostatné vedení léčby ve spojení se samostatným vyšetřením při používání přístrojů POC nabízí vybraným nemocným nezávislost a svobodu pohybu. To, že je počáteční samostatné vedení perorální antikoagulace nemocnými proveditelné, bylo prokázáno v několika studiích (143–146). Po těchto deskriptivních studiích pak následovalo několik randomizovaných studií. V první studii bylo porovnáváno 75 pacientů s mechanickými srdečními chlopněmi, kteří si řídili léčbu sami, s kontrolní skupinou o stejném počtu osob, jejichž léčbu řídili jejich osobní lékaři (147). Nemocní, kteří si léčbu upravovali sami, si prováděli vyšetření přibližně každé 4 dny a dosáhli 92% uspokojivé antikoagulace podle stanoveného INR. Nemocní, jejichž léčba byla vedena lékařem, byli vyšetřováni přibližně každých 19 dní, ale pouze 59 % hodnot INR bylo v terapeutickém rozmezí. Ve skupině nemocných se samostatným vyšetřením byla incidence krvácení jakékoli závažnosti 4,5 % za rok a četnost tromboembolií 0,9 % za rok, oproti 10,9 %, resp. 3,6 % ve skupině sledované lékaři ($p < 0,05$ mezi skupinami). Jiným srovnáním samostatného vedení léčby ($n = 90$) s běžnou péčí ($n = 89$) (148) se zjistilo, že rozdíl v procentuálním zastoupení hodnot INR v terapeutickém rozmezí po třech měsících se stal po 6 měsících statisticky nevýznamným. Výsledky z velké randomizované studie ESCAT (Early Self-Controlled Anticoagulation Study) v Německu (149) ukázaly, že u 305 samostatně léčených nemocných byly hodnoty INR častěji v terapeutickém

rozmezí (78 %) oproti 61 % u 295 nemocných zařazených do běžné péče. Četnost závažných nežádoucích účinků se mezi skupinami významně lišila: 2,9 % za paciento-rok léčby ve skupině se samostatným vedením léčby oproti 4,7 % ve skupině s běžnou léčbou ($p = 0,042$).

Jestliže porovnáme samostatné vedení léčby nemocnými s výsledky vysoce kvalitního vedení antikoagulace, které poskytují antikoagulační kliniky, jsou rozdíly mezi těmito dvěma skupinami méně výrazné. Watzke a spol. (150) porovnali samostatné vyšetření INR nemocnými jedenkrát týdně u 49 nemocných a řízení léčby antikoagulační klinikou u 53 nemocných. Mezi skupinami nebyl významný rozdíl v časovém intervalu v terapeutickém rozmezí, ale u skupiny se samostatnou kontrolou léčby byla významně nižší střední odchylka od cílového INR. Cromheecke a spol. (151) provedli randomizovanou zkříženou studii s 50 nemocnými, kterým léčbu upravovala antikoagulační klinika nebo kteří si ji řídili sami. Přestože rozdíly nedosáhly statistické významnosti, byla ve skupině nemocných se samostatným vedením léčby tendence k delšímu období v terapeutickém rozmezí (55 % oproti 49 %).

Předběžné výsledky dvou novějších studií dále naznačují, že samostatné vyšetření nebo samostatná úprava léčby nemocnými má ve srovnání s řízením léčby antikoagulační klinikou jen omezený přínos. Jak Gadisseur a spol. (152), tak Kaatz a spol. (153) zjistili, že časový interval v terapeutickém rozmezí byl shodný bez ohledu na to, zda si nemocní léčbu hodnotili a upravovali sami, nebo zda byli léčeni antikoagulační klinikou.

Počítačové algoritmy pro úpravu dávky warfarinu

Jako návod k dávkování warfarinu bylo vyvinuto několik počítačových programů. Jsou založeny na různých postupech: na dotazování lékařů (154), Bayesiánských předpovědích (155) a speciálních matematických rovnicích (156). Obecně vzato, poslední dvě používají „fixed-effect“ log-lineární Bayesiánské modelování, které hodnotí faktory jedinečné pro každé měření. Kolísání účinku, které nelze vysvětlit předchozí dávkou warfarinu nebo předchozími hodnotami INR, je pro každého nemocného specifické a po určité době konstantní, ale matematicky ne zcela hodnotitelné. V jedné randomizované studii byla porovnávána spolehlivost tří používaných počítačových programů dávkování s dávkováním warfarinu zkušenými zdravotnickými pracovníky v ambulantním zdravotnickém zařízení (157). V rozmezí INR 2,0 až 3,0 byly výsledky podobné u počítačem řízené a empirické úpravy dávek, ale počítačové programy dosáhly významně lepších výsledků, pokud byla nutná intenzivnější léčba (INR = 3,0–4,5). V jiné randomizované studii se 101 chronicky antikoagulovanými nemocnými s mechanickými srdečními chlopněmi se prokázalo, že procentuální počet hodnot INR, které se udržely v terapeutickém rozmezí, byl srovnatelný u počítačové úpravy dávek warfarinu i u manuální úpravy, ale počítačové úpravy vyžadovaly o 50 % méně změn dávkování (158). Celkově vzato svědčí tyto údaje o tom, že úprava dávek warfarinu řízená počítačem je výhodnější než tradiční úprava dávkování, zvláště pokud je zdravotnický personál nezkušený.

Přístup k nemocným s vysokými hodnotami INR

Vztah mezi INR a rizikem krvácení je úzký (viz tab. 1). Riziko krvácení se zvyšuje, pokud INR přesáhne 4, a prudce stoupá u hodnot vyšších než 5. Ke snížení vysokých hodnot INR lze použít tři postupy. Prvním krokem je ukončení podávání warfarinu, druhým je podání vitamínu K₁; třetím a nejrychleji účinným opatřením je infuze čerstvé plazmy nebo koncentrátu protrombinu. Výběr postupu se ve velké míře zakládá na klinickém zhodnocení situace, protože neexistují randomizované studie, které by porovnály tyto strategie s klinickými sledovanými ukazateli. Po přerušení léčby warfarinem poklesne INR za několik dní (INR mezi 2,0 a 3,0 poklesne na fyziologickou hodnotu 4 až 5 dní po ukončení podávání warfarinu) (159). Naopak po léčbě vitamínem K₁ poklesne INR významně během 24 hodin (160).

Dokonce i při nadměrném prodloužení INR je absolutní denní riziko krvácení nízké, což vede mnoho lékařů k tomu, že i u pacientů, u nichž jsou vysoké hodnoty INR 5 až 10, volí postup spočívající pouze v ukončení podávání warfarinu a v následném vyčkávání, ovšem za předpokladu, že u nemocného není přítomno vysoké riziko krvácení z vnitřních příčin nebo pokud ještě ke krvácení nedošlo. V ideálním případě by se měl vitamín K₁ podat v dávce, která rychle sníží INR na bezpečnou, ale ne subterapeutickou hodnotu a nezpůsobí po opětovném zavedení léčby warfarinem rezistenci ani nevystaví nemocného riziku anafylaxe. Ačkoli jsou vysoké dávky vitamínu K₁ (např. 10 mg) účinné, mohou snížit INR více, než je třeba, a mohou vyvolat rezistenci vůči warfarinu, která může trvat až jeden týden. Vitamin K₁ může být aplikován intravenózně, subkutánně nebo perorálně. Intravenózní injekce má okamžitý účinek, ale může způsobit anafylaktickou reakci, a neexistuje žádný důkaz o tom, že by bylo možné se této vzácné, ale závažné komplikaci vyhnout při podávání nízkých dávek. Odpověď na subkutánní aplikaci vitamínu K₁ je nepředvídatelná a někdy opožděná (161,162). Na rozdíl od toho má perorální podávání předvídatelný účinek a oproti parenterální aplikaci je jeho výhodou i pohodlnost a bezpečnost. U nemocných s nadměrně prodlouženými hodnotami INR snižuje vitamín K₁ v dávce 1,0 až 2,5 mg podaný perorálně hodnotu INR na méně než 5 během 24 hodin rychleji než jen pouhé vysazení warfarinu (163). V prospektivní studii bylo u 62 nemocných léčených warfarinem s hodnotami INR mezi 4 a 10 ukončeno podávání warfarinu a nemocným byl perorálně podán 1 mg vitamínu K₁ (162,164). Po 24 hodinách byl INR nižší u 95 %, nižší než 4 u 85 % a nižší než 1,9 u 35 % pacientů. U žádného z nemocných nebyla po opětovném zahájení léčby warfarinem zjištěna rezistence. Tato pozorování ukazují, že vitamín K₁ perorálně podaný v nízkých dávkách účinně snižuje INR u nemocných léčených warfarinem. Perorální podání 1,0 až 2,5 mg vitamínu K₁ postačuje, pokud je INR mezi 4 a 10, ale pokud je INR > 10, je třeba podat vyšší dávky (5 mg).

Perorálně podaný vitamín K₁ je lékem volby, pokud není nutný velmi rychlý zvrát antikoagulace. Pak lze vitamín K₁ aplikovat pomalou intravenózní infuzí (5–10 mg za 30 minut). V roce 2001 publikovala společnost American College of Chest Physicians následující doporučení pro přístup k nemocným užívajícím kumarinová antikoagulancia, u kterých

je třeba snížit INR z důvodu buď probíhajícího, nebo možného krvácení (164):

1. Pokud je INR vyšší než terapeutické rozmezí, ale nižší než 5, pokud u nemocného nedošlo k rozvoji klinicky významného krvácení a není nutný rychlý návrat k normě kvůli chirurgické intervenci, může být dávka warfarinu snížena nebo další dávka vynechána a léčbu lze znovu obnovit (v nižší dávce) v okamžiku, kdy se INR blíží požadovanému rozpětí.
2. Pokud je INR mezi 5 a 9 a nemocný nekrváčí nebo nejsou přítomny rizikové faktory, které by ho predisponovaly ke krvácení, může se příští jedna nebo dvě dávky warfarinu vynechat a warfarin se znovu nasadí v nižší dávce, jakmile INR klesne k terapeutickému rozmezí. Nebo může být příští dávka warfarinu vynechána a může se perorálně podat vitamín K₁ (1 až 2,5 mg). Tento postup by se měl použít, pokud je u nemocného vyšší riziko krvácení.
3. Pokud je nutný rychlejší návrat k normě kvůli urgentnímu chirurgickému výkonu nebo extrakci zubu, může být perorálně podán vitamín K₁ v dávce 2 až 5 mg s předpokladem snížení INR během 24 hodin. Pokud INR zůstává vysoký i po 24 hodinách, může být podána dodatečná dávka 1 nebo 2 mg vitamínu K.
4. Pokud je INR > 9, ale nedošlo ke klinicky významnému krvácení, měl by se podat perorálně vitamín K₁ v dávce 3 až 5 mg s předpokladem, že INR poklesne za 24 až 48 hodin. INR by se měl pečlivě sledovat, a pokud je to nutné, mělo by se zopakovat podání vitamínu K.
5. Pokud je nutné rychlé zrušení účinku antikoagulace kvůli závažnému krvácení nebo významnějšímu předávkování warfarinem (např. při INR > 20), měl by se vitamín K₁ podávat pomalou intravenózní infuzí v dávce 10 mg, doplněný transfuzí čerstvé plazmy nebo koncentrátu protrombinového komplexu, podle naléhavosti situace. Může být nezbytné podávat dodatečné dávky vitamínu K₁ každých 12 hodin.
6. V případech život ohrožujícího krvácení nebo závažného předávkování warfarinem je indikována léčba náhradou koncentrátu protrombinového komplexu, která je doplněna podáním 10 mg vitamínu K₁ pomalou intravenózní infuzí; tento postup se může opakovat podle hodnoty INR. Pokud chceme po podání vysokých dávek vitamínu K₁ znovu začít s léčbou warfarinem, může být podáván heparin až do doby, dokud nedojde ke zrušení účinku vitamínu K₁ a pacient se znovu nestane vnímavým k warfarinu.

Krvácení během perorální antikoagulační léčby

Hlavní komplikací perorální antikoagulační terapie je krvácení, jehož riziko je úměrné intenzitě koagulace (tabulka 3) (165–170). Dalšími přispívajícími faktory jsou přítomné klinické poruchy (165,171) a současně užívání aspirinu, nesteroidních protizánětlivých léků nebo jiných léků, které porušují funkci destiček, vedou ke vzniku erozí žaludku a ve velmi vysokých dávkách snižují syntézu vitamin K-dependentních koagulačních faktorů (57,60,62). Riziko závažného

krvácení také souvisí s věkem nad 65 let, anamnézou cévní mozkové příhody nebo gastrointestinálního krvácení a přidružených onemocnění, jako je renální insuficience nebo anemie (164,165). Tyto rizikové faktory se sčítají; u nemocných se dvěma nebo třemi rizikovými faktory je při terapii warfarinem vyšší incidence krvácení než u nemocných bez rizikových faktorů nebo pouze s jedním rizikovým faktorem (172). Starší jedinci jsou více náchylní ke krvácení i při kontrolních vyšetřeních intenzity antikoagulace (118,167). Pokud dojde ke krvácení při hodnotách INR < 3,0, je zde často návaznost na zranění nebo již existující lézi v trávicím nebo močovém ústrojí (165).

Čtyři randomizované studie prokázaly, že snížení cílového rozpětí INR z hodnot 3,0–4,5 na 2,0–3,0 snižuje riziko klinicky významného krvácení (167–169). Ačkoli je k dosažení tohoto rozdílu v intenzitě antikoagulace třeba průměrné snížení dávky warfarinu pouze o ≈ 1 mg/den, je účinek na riziko krvácení působivý. U starších osob je prozřívavé začít s léčbou warfarinem nižšími dávkami, jelikož nemocní starší 75 let potřebují k udržení srovnatelného prodloužení INR o ≈ 1 mg/den méně než mladší osoby.

Dlouhodobé vedení léčby je problematické u nemocných, kteří při antikoagulaci warfarinem prodělali krvácení, ale přesto potřebují profylaxi tromboembolie (např. nemocní s mechanickými srdečními chlopněmi nebo vysoce riziková nemocní s fibrilací síní). Pokud ke krvácení došlo, když INR překročil terapeutické rozmezí, může být léčba warfarinem znovu zahájena, když krvácení přestane a jeho příčina je odstraněna. U nemocných s mechanickými srdečními chlopněmi a s přetrvávajícím rizikem krvácení při antikoagulaci v terapeutickém rozmezí se zdá rozumná cílová hodnota INR 2,0 až 2,5. U nemocných v obdobné situaci s fibrilací síní může být intenzita antikoagulace snížena na INR 1,5 až 2,0 s předpokladem, že účinnost bude snížena, ale ne zcela potlačena (123). U některých podskupin pacientů s fibrilací síní může být vhodnou alternativou warfarinu aspirin (173).

Léčba antikoagulovaných pacientů, u nichž je nutný chirurgický výkon

Vedení léčby u nemocných léčených warfarinem, u kterých je nutno přerušit antikoagulaci kvůli chirurgickému výkonu nebo jiným invazivním intervencím, může být problematické. Podle rizika tromboembolie lze uplatnit různé postupy (174). U většiny nemocných je léčba warfarinem ukončena 4 až 5 dní před operací, což umožňuje dosáhnout v době výkonu poklesu INR k normálu (pod 1,2). Tito nemocní nejsou ≈ 2 až 3 dny před operací chráněni. Interval, po který

nemocní neužívají warfarin, může být zkrácen na 2 dny při perorálním podávání vitamínu K₁ v dávce 2,5 mg 2 dny před výkonem, s předpokladem, že pacient nebude chráněn po dobu méně než 2 dnů a že INR se v době výkonu vrátí k normálu. Abychom zkrátili interval, kdy není nemocný chráněn, můžeme před operací podávat heparin a antikoagulační léčbu můžeme znovu zahájit po operaci v okamžiku, kdy považujeme opětovné zahájení léčby za bezpečné. Místo heparinu může být podáván nízkomolekulární heparin (LMWH – low-molecular weight heparin), ale chybí údaje o jeho účinnosti u nemocných s mechanickými srdečními chlopněmi, u nichž je v této době nutný chirurgický výkon.

Kromě toho FDA a společnost Aventis v příbalovém letáku Lovenoxu rozšířily oddíly „Varování“ a „Upozornění“ s cílem informovat zdravotnické pracovníky, že aplikace Lovenoxu se nedoporučuje k tromboprolaxii u nemocných s mechanickými srdečními chlopněmi.

- Nemocným, u nichž je mírné riziko tromboembolie, může být před operací podáván subkutánně heparin v profylaktických dávkách 5000 j. (nebo LMWH v profylaktických dávkách 3000 j.) každých 12 hodin. Podávání heparinu (nebo LMWH) v těchto profylaktických dávkách může znovu začít 12 hodin po operaci společně s warfarinem a tato kombinace pokračuje 4 až 5 dní, dokud se se INR nevrátí do žádoucího rozpětí. Pokud považujeme nemocné z hlediska pooperačního krvácení za vysoce rizikové, může se podání heparinu nebo LMWH odložit o 24 hodin nebo déle.
- Nemocným s vysokým rizikem tromboembolie nemusí po vysazení warfarinu nízké dávky heparinu nebo LMWH před operací poskytovat dostatečnou ochranu; tyto vysoce riziková nemocní by měli být léčeni terapeutickými dávkami heparinu (15 000 j. každých 12 hodin subkutánní injekcí) nebo LMWH (100 j./kg každých 12 hodin subkutánní injekcí). Tato antikoagulancia lze podávat ambulantně nebo při hospitalizaci a jejich podávání lze přerušit 24 hodin před chirurgickým výkonem s předpokladem, že jejich účinek bude trvat až do 12 hodin před chirurgickým výkonem. Pokud považujeme pokračování antikoagulační léčby za zásadní, může být nemocný přijat do nemocnice, heparin může být podáván v plné dávce (1300 j./h) v kontinuální intravenózní infuzi a jeho aplikaci lze ukončit 5 hodin před chirurgickým výkonem, což umožní v době výkonu návrat aktivovaného parciálního tromboplastinového času k výchozí hodnotě. Pak lze podávání heparinu nebo LMWH v profylaktických dávkách znovu obnovit 12 ho-

TABULKA 3. Vztah mezi intenzitou antikoagulace a krvácením

| Zdroj | Počet pacientů | Délka léčby | Cílové rozpětí INR | Incidence krvácení (%) | Hodnota <i>p</i> |
|---|----------------|-------------|------------------------|------------------------|------------------|
| Hull a spol. 1982 ¹⁶⁷ – hluboká žilní trombóza | 96 | 3 měsíce | 3,0–4,5 proti 2,0–2,5 | 22,4 proti 4,3 | 0,015 |
| Turpie a spol. 1988 ¹⁶⁸ – mechanické srdeční chlopně (tkáňové) | 210 | 3 měsíce | 2,5–4,0 proti 2,0–2,5 | 13,9 proti 5,9 | < 0,002 |
| Saour a spol. 1990 ¹⁶⁹ – mechanické srdeční chlopně | 247 | 3,47 roku | 7,4–10,8 proti 1,9–3,6 | 42,4 proti 21,3 | < 0,002 |
| Altman a spol. 1991 ¹⁷⁰ – mechanické srdeční chlopně* | 99 | 11,2 měsíce | 3,0–4,5 proti 2,0–2,9 | 24,0 proti 6,0 | < 0,02 |

Zkratka: INR – mezinárodní normalizovaný poměr

* Nemocným byl také podáván aspirin (kyselina acetylsalicylová) v denní dávce 300 mg a dipyridamol 75 mg dvakrát denně.

din po operaci společně s warfarinem a může trvat tak dlouho, dokud INR nedosáhne požadovaného rozpětí.

- U nemocných s nízkým rizikem tromboembolie (např. fibrilace síní) lze dávku warfarinu snížit 4 až 5 dní před chirurgickým výkonem tak, aby v době výkonu poklesl INR k normálu nebo k hodnotě blízké normálu (1,3–1,5). Udržovací dávka warfarinu se začne znovu podávat po operaci a doplňuje se, pokud je to nutné, heparinem v nízké dávce (5000 j.) nebo LMWH subkutánně každých 12 hodin.
- A konečně u nemocných, kteří podstoupí zubní chirurgické výkony, můžeme použít výplach úst s kyselinou tranexamovou nebo kyselinou ϵ -aminokapronovou bez přerušování antikoagulační léčby (175,176).

Antikoagulační léčba v těhotenství

Perorální antikoagulační léčba prostupující placentou a při podávání v prvním trimestru mohou způsobit charakteristickou embryopatii a méně často, při podávání po prvním trimestru, poruchy centrálního nervového systému a krvácení plodu (17). Z tohoto důvodu se doporučuje warfarin v prvním trimestru těhotenství nepodávat a kromě zvláštních případů jej nepodávat po celou dobu těhotenství. Vzhledem k tomu, že heparin neprostupuje placentou, je u těhotných žen antikoagulačním volby. Někteří publikované případy selhání heparinu u nemocných s mechanickými srdečními chlopněmi, které způsobilo u matek závažné komplikace (170,177,178), však vedly k tomu, že někteří autoři doporučují u žen s mechanickými chlopněmi v druhém a třetím trimestru těhotenství přednostně podávání warfarinu. Byl dokonce vysloven názor, že nedostatečná účinnost heparinu při prevenci tromboembolie u matek může během prvního trimestru převážit riziko warfarinové embryopatie. Ačkoli by zprávy o selhání heparinu u těhotných žen s mechanickými chlopněmi mohly být pouze důsledkem nedostatečného dávkování, je také možné, že heparin je u nemocných s mechanickými srdečními chlopněmi méně účinným antitrombotikem než warfarin. Tento názor je podpořen nedávnou zkušeností s LMWH u těhotných žen s mechanickými srdečními chlopněmi. Proto, jak je uvedeno výše (viz Léčba antikoagulovaných pacientů, u nichž je nutný chirurgický výkon), vydaly FDA a společnost Aventis prohlášení, ve kterém varovaly před použitím Lovenoxu u těhotných žen s mechanickými srdečními chlopněmi. Toto varování bylo založeno na randomizované studii porovnávající enoxaparin s warfarinem u těhotných pacientek s mechanickými chlopněmi. Na rozdíl od publikovaných problémů při podávání heparinu nebo LMWH těhotným pacientkám s mechanickými chlopněmi uvedli Montalescot a spol. (179), že když byl LMWH podáván 102 ženám s mechanickými srdečními chlopněmi, které nebyly těhotné, po průměrnou dobu 14,1 dnu, navodil bezpečnou a účinnou antikoagulaci. Přesto by se mělo zdůraznit, že podávání LMWH není schváleno FDA u žádných pacientek s mechanickými srdečními chlopněmi.

Pokud bereme v úvahu potenciální medicínsko-právní důsledky podávání warfarinu v těhotenství v USA, varování FDA před užitím Lovenoxu a publikované zprávy o nedostatečné účinnosti heparinu u těhotných pacientek s mechanickými chlopněmi, stojí lékaři pečující o tyto pacientky před skutečným dilematem. Existují tři možnosti: a) podávat he-

parin nebo LMWH v celém průběhu těhotenství, b) podávat warfarin po celou dobu těhotenství a v 38. týdnu gestace jej zaměnit za heparin nebo LMWH, s plánovanou indukci porodu ve \approx 40. týdnu, c) podávat heparin nebo LMWH v prvním trimestru těhotenství a zaměnit jej za warfarin ve druhém trimestru a pokračovat až do \approx 38. týdnu gestace, pak jej ve 38. týdnu zaměnit za heparin nebo LMWH, s plánovanou indukci porodu ve \approx 40. týdnu. Jestliže u těhotných žen s mechanickými chlopněmi použijeme heparin nebo LMWH, měly by být aplikovány v adekvátních dávkách a jejich podávání by se mělo pečlivě monitorovat. Heparin by se měl podávat subkutánně dvakrát denně, zpočátku v celkové denní dávce 35 000 j. Kontrolní vyšetření by se měla provádět alespoň dvakrát týdně buď stanovením aktivovaného parciálního tromboplastinového času, nebo stanovením koncentrací heparinu a ve třetím trimestru bychom měli předpokládat vyšší potřebu heparinu v důsledku zvýšení koncentrace proteinů vázajících heparin. LMWH by se měl podávat subkutánně v dávce 100 anti-Xa j./kg dvakrát denně a dávka by měla být upravena tak, abychom zachovali hodnotu anti-Xa mezi 0,5 a 1,0 j./ml po dobu 4 až 6 hodin po aplikaci. Podávání heparinu či LMWH by mělo být ukončeno 12 hodin před plánovanou indukci porodu. Po porodu by se mělo obnovit podávání heparinu nebo LMWH a současně by se měl podávat warfarin po dobu 4 až 5 dnů. Existují přesvědčivé důkazy o tom, že warfarin, pokud se podává kojící matce, nemá u kojených dětí antikoagulační účinky (180,181).

Nekrvácivé nežádoucí účinky warfarinu

Kromě krvácení je nejzávažnějším nežádoucím účinkem warfarinu nekróza kůže. Tato vzácná komplikace se obvykle vyskytuje mezi třetím a osmým dnem léčby (182,183) a je způsobena rozsáhlou trombózou venu a kapilár v podkožním tuku. Patogeneze této nápadné komplikace není jasná. Byly publikovány údaje o souvislosti mezi kožní nekrotickou indukovanou warfarinem a nedostatkem proteinu C (184–186) a méně často s nedostatkem proteinu S (187), ale warfarinem indukovaná kožní nekróza byla pozorována i u pacientů bez těchto deficitů. Patogenetický význam nedostatku proteinu C podporuje podobnost nekrotických lézí s neonatální purpura fulminans, která komplikuje homozygotní deficit proteinu C. Péče o nemocné s kožní nekrotickou indukovanou kumariny, kteří potřebují další antikoagulační léčbu, je problematická. Warfarin se v tomto případě považuje za kontraindikovaný a dlouhodobá léčba heparinem je nevhodná a je sdružená s osteoporózou. Za rozumný přístup lze považovat znovu začít podávat nízké dávky warfarinu (např. 2 mg denně) a současně aplikovat terapeutické dávky heparinu a v průběhu několika týdnů postupně dávky warfarinu zvyšovat. Tento postup by měl zabránit náhlému poklesu koncentrace proteinu C, ještě než dojde k poklesu faktorů II, IX a X; několik publikovaných kazuistik svědčí o tom, že takto můžeme znovu začít léčbu warfarinem, aniž by došlo k rekurenci kožní nekrotické (184,185).

Klinické použití léčby perorálními antikoagulancií

Klinická účinnost perorálních antikoagulačních léčiv byla u velkého množství onemocnění prokázána dobře sestavenými klinic-

kými studii. Perorální antikoagulantia jsou účinná v primární a sekundární prevenci venózní tromboembolie, v prevenci systémové embolie u pacientů s mechanickými srdečními chlopněmi nebo s fibrilací síní, v prevenci akutního infarktu myokardu (AIM) u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin a u osob s vysokým rizikem z jiného důvodu, v prevenci cévní mozkové příhody, rekurentních infarktů nebo smrti u pacientů s AIM (64). Ačkoli nebyla účinnost perorálních antikoagulantů v prevenci systémové embolie u vysoce rizikových pacientů s mitrální stenózou a u pacientů s předpokládanou systémovou embolií, buď kryptogenní, nebo při foramen ovale patens, prokázána randomizovanou studií, jsou v těchto případech perorální antikoagulantia též indikována. Ve většině těchto indikací je vhodná střední intenzita antikoagulace (INR = 2,0–3,0).

Ačkoli se antikoagulantia někdy používají v sekundární prevenci mozkové ischemie předpokládaného arteriálního původu při selhání protidestičkových léků, zjistila studie SPIRIT (Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial), že v těchto případech je antikoagulace o vysoké intenzitě (INR = 3,0–4,5) nebezpečná (121). Studie byla ukončena při první předběžné analýze 1316 nemocných po průměrném sledování 14 měsíců, protože při antikoagulační terapii došlo k 53 závažným krvácivým komplikacím (27 intrakraniálním, 17 fatálním), oproti 6 příhodám při aspirinu (3 intrakraniálním, 1 fatální). Autoři došli k závěru, že u nemocných, kteří prodělali mozkovou ischemii předpokládané arteriální etiologie, není antikoagulace v dávce upravené k dosažení cílového rozpětí INR 3,0 až 4,5 bezpečná. Ve druhé studii (WARSS – Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study) (187a) bylo 2206 nemocných s nekardioembolickou ischemickou cévní mozkovou příhodou náhodně zařazeno buď k podání warfarinu o nízké intenzitě (INR = 1,4–2,8), nebo k podání aspirinu (325 mg/den). Primární sledovaný ukazatel smrti nebo rekurentní ischemické cévní mozkové příhody se vyskytl u 17,8 nemocných ve warfarinové skupině a u 16,0 ve skupině s aspirinem ($p = 0,25$). Četnost závažného krvácení byla 2,2 % ve warfarinové skupině a 1,5 % v aspirinové skupině (nevýznamné). Léčba warfarinem o nízké intenzitě i léčba aspirinem u nemocných s nekardioembolickou cévní mozkovou příhodou tak vykazují podobnou účinnost i bezpečnost.

Prevence žilní tromboembolie

Perorální antikoagulantia podávaná v dávce, která dostahuje k udržení INR mezi 2,0 a 3,0, jsou účinná v prevenci žilní trombozy po chirurgickém výkonu na kyčelním kloubu (188–190) a po rozsáhlém chirurgickém výkonu v gynekologické oblasti (191,192). Riziko klinicky významného krvácení je při této intenzitě mírné. Velmi nízká neměnná dávka warfarinu (1 mg denně) zabránila vzniku trombozy vena subclavia u nemocných s malignitou a permanentními katétry (193). Naproti tomu ve čtyřech randomizovaných studiích bylo zjištěno, že tato dávka warfarinu je neúčinná při prevenci pooperační žilní trombozy u nemocných, kteří podstoupili rozsáhlý ortopedický výkon (194–197). Levine a spol. (198) publikovali, že podávání warfarinu v denní dávce 1 mg po dobu 6 týdnů s následnou úpravou dávky na cílovou hodnotu INR 1,5 zabránilo vzniku trombozy u nemocných s karcinomem

prsů ve stadiu 4, které dostávaly chemoterapii. Obecně vzato, pokud podáváme warfarin k prevenci žilní tromboembolie, měla by být cílová hodnota INR 2,0 až 3,0.

Léčba hluboké žilní trombozy nebo plicní embolie

Optimální délka trvání perorální antikoagulační léčby je ovlivněna na jedné straně rizikem krvácení a na druhé straně rizikem rekurentní žilní tromboembolie. Riziko závažného krvácení při perorální antikoagulační terapii je ≈ 3 % ročně a roční úmrtnost činí $\approx 0,6$ %. Na druhé straně je úmrtnost u rekurentní žilní tromboembolie ≈ 5 % až 7 %, u nemocných s plicní embolií je četnost ještě vyšší. Při roční rekurenci 12 % je riziko smrti při rekurentní tromboembolii vyváženo rizikem smrti z důvodu krvácení způsobeného antikoagulační terapií. Riziko rekurentní tromboembolie po ukončení antikoagulační terapie závisí na tom, zda tromboza vznikla bez příčiny (idiopatická), nebo zda vznikla sekundárně při reverzibilní příčině; v případě, že tromboza je idiopatická nebo je sdružená s rizikovým faktorem, který přetrvává, je třeba zajistit delší trvání terapie (199). Publikované riziko rekurence u nemocných s idiopatickou trombózou proximální žíly po vysazení antikoagulantů se po třech měsících pohybuje mezi 10 a 27 %. Zdá se, že prodloužení terapie nad 6 měsíců snižuje riziko rekurence na 7 % v roce, který následuje po ukončení terapie (200).

Nemocní by měli být léčeni antikoagulantii minimálně tři měsíce. Středně intenzivní antikoagulace (INR = 2,0–3,0) je stejně účinná jako intenzivnější léčebné schéma (INR = 3,0–4,5), ale je sdružená s menším výskytem krvácení (166). Nemocní s proximální žilní trombózou by měli být léčeni déle než nemocní s distální trombózou a léčba by měla trvat déle také u nemocných s rekurentní trombózou, na rozdíl od nemocných s izolovanou epizodou. Laboratorní průkaz trombofilie, podle povahy poruchy, může také vyžadovat delší trvání antikoagulační léčby. Perorální antikoagulační léčba je indikována po tři měsíce a déle u nemocných s proximální hlubokou žilní trombózou (201,202), po 6 měsících a déle u nemocných s proximální žilní trombózou, u kterých nemohla být zjištěna a odstraněna reverzibilní příčina, nebo u nemocných s rekurentní žilní trombózou a po 6 až 12 týdnech u nemocných se symptomatickou trombózou lýtkové žíly (203–205). Trvalé podávání antikoagulační terapie bychom měli zvážit u nemocných s více než jednou epizodou idiopatické proximální žilní trombozy, trombozy komplikující malignitu nebo idiopatické žilní trombozy a s genotypem homozygota faktoru V Leiden, se syndromem antifosfolipidových protilátek nebo s deficitem antitrombinu III, proteinu C nebo proteinu S (206–208). Prospektivní kohortové studie naznačují, že heterozygotní faktor V Leiden nebo mutace genu protrombinu G20210A u nemocných s idiopatickou žilní trombózou riziko rekurence nezvyšují (207,209).

Tato doporučení jsou založena na výsledcích randomizovaných studií (207), které prokázaly, že perorální antikoagulantia účinně brání vzniku rekurentní žilní trombozy (snížení rizika > 90 %), že léčba trvajících 6 měsíců je účinnější než šestitýdenní léčba (206) a že léčba trvajících dva roky je účinnější než tříměsíční léčba (208).

Primární prevence ischemických koronárních příhod

Studie Thrombosis Prevention Trial (64) hodnotila warfarin (cílový INR = 1,3–1,8), aspirin (75 mg/den), kombinaci obou nebo žádný lék u 5499 mužů ve věku 45 až 69 let s rizikem vzniku prvního infarktu myokardu (IM). Primárním sledovaným ukazatelem byla akutní ischemie myokardu, definovaná jako koronární smrt nebo nefatální IM. Přestože byla intenzita antikoagulace nízká, byla průměrná dávka warfarinu 4,1 mg/den. V placebové skupině byla roční incidence koronárních příhod 1,4 %, zatímco kombinace warfarinu a aspirinu snížila relativní riziko o 34 % ($p = 0,006$). Pokud byly warfarin nebo aspirin podávány samostatně, ani u jednoho z nich nebylo dosaženo signifikantního snížení počtu akutních ischemických příhod a účinnost obou dvou léků byla podobná (snížení relativního rizika warfarinem 22 % a aspirinem 23 %). Kombinovaná léčba, ačkoli byla neúčinnější, byla spojena s malým, ale významným nárůstem hemoragických cévních mozkových příhod. Tyto výsledky znamenají, že v primární prevenci je málo intenzivní antikoagulace warfarinem s cílem dosáhnout INR 1,3 až 1,8 v prevenci akutních ischemických příhod (zvláště fatálních) účinná a že kombinovaná léčba warfarinem o nízké intenzitě a aspirinem je účinnější než každý lék zvlášť, ale cenou za zvýšení účinnosti je malý růst krvácení.

Přestože je terapie warfarinem o nízké intenzitě účinná, nemá při primární prevenci u vysoce rizikových nemocných přednost před aspirinem, protože podávání warfarinu vyžaduje monitorování INR a znamená vyšší pravděpodobnost krvácení.

Účinnost kombinace podávání warfarinu o nízké intenzitě plus aspirinu ve studii Thrombosis Prevention Trial (64) se liší od výsledků studie CARS (Coumadin Aspirin Reinfarction Study) (210), studie SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) III (124) a studie Post-CABG (Post Coronary Artery Bypass Graft) (211), ve kterých nebyl tento typ kombinací terapie účinný. Ve studii Thrombosis Prevention Trial se dávka warfarinu měnila od 0,5 do 12,5 mg/den (INR = 1,3–1,8), zatímco ve studiích CARS a SPAF III bylo dávkování warfarinu neměnné. Příčina rozdílné účinnosti antikoagulace warfarinem o nízké intenzitě v těchto stavech v primární a sekundární prevenci není zřejmá.

Akutní infarkt myokardu

První poznatky podporující podávání perorálních antikoagulantů u nemocných s AIM (akutním infarktem myokardu) se

datují do 60. a 70. let 20. století, kdy bylo zjištěno, že podávání warfarinu o střední intenzitě (INR \approx 1,5–2,5) je účinné při prevenci cévní mozkové příhody a plicní embolie (212–216). Ze tří randomizovaných studií, ve kterých byla u nemocných s AIM hodnocena účinnost perorálních antikoagulantů (213–215), byl ve dvou (213,215) významně snížen výskyt cévních mozkových příhod, ale nebyl v nich prokázán významný vliv na mortalitu, zatímco ve třetí studii došlo k významnému snížení mortality (214). Ve všech třech studiích byla snížena incidence klinicky diagnostikované plicní embolie. Účinnost perorálních antikoagulantů v dlouhodobé léčbě nemocných s AIM byla podpořena výsledky metaanalýzy údajů shromážděných ze sedmi randomizovaných studií publikovaných mezi lety 1964 a 1980, které prokázaly, že perorální podávání antikoagulantů snížilo při délce léčby v rozmezí mezi jedním rokem a šesti lety složené sledované ukazatele mortality a nefatálního reinfarktu o \approx 20 % (215–217).

Následně byl v několika evropských studiích zkoumán vyšší INR. Studie Sixty Plus Re-infarction Study zahrnovala nemocné nad 60 let, kteří byli léčeni perorálními antikoagulanty po dobu nejméně 6 měsíců; u nemocných randomizovaných k pokračování antikoagulační terapie byla v porovnání s nemocnými, jejichž antikoagulace byla ukončena, pozorována nižší četnost reinfarktu a cévních mozkových příhod (218). Výsledky této studie mají jen omezenou obecnou platnost vzhledem k tomu, že se studie zabývala pouze omezenou věkovou skupinou a spočívala v přerušení léčby. V jiné studii bez omezení věku (WARIS – Warfarin Re-Infarction Study) popsali Smith a spol. (219) 50% snížení složeného sledovaného ukazatele rekurentního infarktu, cévní mozkové příhody a mortality. Podobně i studie ASPECT (Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis) (119), která také neměla věkové omezení, popsala nejméně 50% snížení výskytu reinfarktů a 40% snížení výskytu cévních mozkových příhod u nemocných, kteří přežili IM. Ve všech těchto studiích (119,218,219) se používala schémata podávání warfarinu o vysoké intenzitě (INR = 2,7–4,5 ve studii Sixty-Plus a 2,8–4,8 ve studiích WARIS a ASPECT); všechny zjistily, že incidence krvácení byla při antikoagulační léčbě zvýšena.

V nedávné době hodnotilo několik studií různou intenzitu antikoagulace, a to buď samostatně, nebo v kombinaci s aspirinem (tabulka 4 a 5). Studie ASPECT II porovnávala

TABULKA 4. Randomizované studie u infarktu myokardu porovnávající kyselinu acetylsalicylovou (ASA), kombinaci kyseliny acetylsalicylové a warfarinu o střední nebo nízké intenzitě a warfarin ve vysokých dávkách: účinnost

| Studie (počet pacientů; doba sledování) | Nemocní s akutními koronárnými syndromy | Sledované ukazatele účinnosti | Sledované ukazatele účinnosti ASA (dávka) | Sledované ukazatele účinnosti | |
|---|---|-------------------------------|---|--------------------------------|------------------|
| | | | | OA [INR] + ASA (dávka) | OA [INR] |
| ASPECT II ¹¹⁹ ($n = 993$; 26 měs.) | IM | smrt, IM, CMP | 9,0 % (80 mg) | 5,0 % [2,0–2,5] (80 mg) | 5,0 % [3,0–4,0] |
| WARIS II ²²² ($n = 3630$; 48 měs.) | IM | smrt, IM, CMP | 20 % (160 mg) | 16,7 % [2,0–2,5] (75 mg) | 15,0 % [2,8–4,2] |
| APRICOT 2 ²²¹ ($n = 308$; 3 měs.) | IM (všichni léčeni trombolitiky) | reokluze po 3 měsících | 30 % (80 mg, 160 mg) | 18 % [2,0–3,0] (80 mg, 160 mg) | ... |
| CARS ²¹⁰ ($n = 8803$; 14 měs.) | IM | smrt, IM, CMP | 8,6 % (160 mg) | 8,4 % [warfarin 3 mg] (80 mg) | ... |
| CHAMP ²²³ ($n = 5059$; 31 měs.) | IM | smrt, IM, CMP | 33,9 % (162 mg) | 34 % [1,5–2,5] (81 mg) | ... |

Zkratky: OA – perorální antikoagulace; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; IM – infarkt myokardu; CMP – cévní mozková příhoda

podávání samotného warfarinu (cílový INR = 3,0–4,0) s podáváním aspirinu (80 mg denně) plus warfarinu (INR = 2,0–2,5) u 993 nemocných po akutním koronárním syndromu. Sponzor studii zastavil z důvodu pomalého náboru, když se složený sledovaný ukazatel smrti, IM a cévní mozkové příhody vyskytoval u 9 % nemocných se samostatným aspirinem, 5 % se samostatným warfarinem a 5 % s kombinacím schématem léčby. U nemocných s kombinací warfarinu (INR = 2,0–2,5) a aspirinu došlo k výskytu nadměrného množství příhod nezávažného krvácení (220). Ve studii APRICOT (Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis) II (221) byl u 308 nemocných s koronárním průtokem TIMI 3 po trombolýze při IM s elevací ST-segmentu porovnáván aspirin (160 mg zpočátku, následně 80 mg denně) s aspirinem ve stejné dávce v kombinaci s warfarinem (INR = 2,0–3,0) s cílem angiograficky zhodnotit reokluzi po třech měsících. Reokluze se vyskytla u 30 % ve skupině nemocných se samotným aspirinem v porovnání s 18 % nemocných, kterým byl podáván aspirin plus warfarin [relativní riziko: 0,60; 95% interval spolehlivosti CI (confidence interval): 0,39–0,93]. V kombinaci skupině došlo ke zvýšení nezávažného krvácení, ale nedošlo ke zvýšení závažného krvácení (221). Studie WARIS II (222) porovnávala první výskyt složeného sledovaného ukazatele smrti z jakékoli příčiny, nefatálního reinfarktu nebo tromboembolické cévní mozkové příhody u warfarinu nebo aspirinu nebo obou u 3630 nemocných do 75 let s AIM randomizovaných při propouštění z nemocnice a sledovaných dva roky. K výskytu tohoto složeného sledovaného ukazatele došlo u 20 % nemocných, kterým byl podáván samotný aspirin (160 mg/den), u 16,7 % se samotným warfarinem (průměrný INR = 2,8) a u 15 % s kombinací obou léků (průměrný INR = 2,2; aspirin 75 mg/den). Poměry šancí složeného sledovaného ukazatele byly 0,71 pro kombinaci warfarinu s aspirinem oproti samotnému aspirinu (95% CI: 0,58–0,86; $p = 0,0005$), 0,81 pro warfarin samostatně oproti samotnému aspirinu (95% CI: 0,67–0,98; $p = 0,028$) a 0,88 pro kombinaci obou léků oproti samotnému warfarinu (95% CI: 0,72–1,07; $p = 0,20$). Při porovnání kombinace a aspirinu dosahovaly lepší výsledky kombinované léčby vysoké významnosti při $p = 0,0005$, ale mezi oběma warfarinovými skupinami nebyl významný rozdíl. K výskytu závažného krvácení došlo v 0,15 % ročně ve skupině se samotným aspirinem, v 0,58 % ročně ve skupině se samotným warfarinem a v 0,52 % ročně ve skupině s kombinací (222).

Dvě studie, CARS (210) a CHAMP (Combined Hemotherapy And Mortality Prevention Study) (223), porovnávaly samotný aspirin s kombinací aspirinu a warfarinu o nízké intenzitě (dolní hranice cílového INR < 2,0). Studie CARS s 8803 nemocnými s AIM zjistila, že v dlouhodobé léčbě nemocných, kteří přežili IM, nebyl warfarin v nízké neměnné dávce (1 nebo 3 mg/den) s aspirinem (80 mg) účinnější než samotný aspirin (160 mg) (209). Po průměrné době sledování 14 měsíců byla incidence smrti, rekurentního IM nebo cévní mozkové příhody 8,6 v aspirinové skupině a 8,4 ve skupině s kombinací aspirinu a warfarinu (3 mg/den). Přestože ve skupině s kombinací aspirinu a warfarinu nedošlo ke zvýšení účinnosti, došlo k nárůstu závažného krvácení. Studie CHAMP (223) byla otevřená studie, která hodnotila relativní účinnost a bezpečnost samotného aspirinu (162 mg/den) a kombinace warfarinu (INR = 1,5–2,5) a aspirinu (81 mg/den) u 5059 nemocných s AIM. Nebyl rozdíl ani v celkové mortalitě (17,3 % oproti 17,3 %), ve výskytu nefatálního IM (13,1 % oproti 13,3 %) ani ve výskytu nefatálního mozkové příhody (4,7 % oproti 4,2 %). Přestože ve skupině s kombinovanou léčbou nebyla zvýšena účinnost, bylo častější závažné krvácení.

Předpoklad, že jsou perorální antikoagulancia účinná u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, nepřímo podporují také randomizované studie nemocných s ischemickou chorobou dolních končetin (224). Poměrně vysoce intenzivní schéma perorální antikoagulace (INR = 2,6–4,5) způsobilo významné 51% snížení mortality (z 6,8 % na 3,3 % ročně) ve srovnání s neléčenou kontrolní skupinou ($p < 0,023$).

Metaanalýza 31 randomizovaných studií perorální antikoagulační terapie, které byly publikovány mezi roky 1960 a 1999 a které zahrnovaly nemocné s ischemickou chorobou srdeční, jež byli léčeni po dobu tří měsíců a déle, stratifikované podle intenzity antikoagulace a podávání aspirinu, je uvedena v tabulce 6. Schémata perorální antikoagulační terapie o vysoké intenzitě (INR = 2,8–4,8) a střední intenzitě (INR = 2–3) snížila četnost IM a cévní mozkové příhody, ale zvýšila riziko krvácení 6krát až 7,7krát. Antikoagulace o nízké intenzitě (INR < 2,0) v kombinaci s aspirinem nebyla účinnější než samotný aspirin, zatímco kombinace aspirinu s perorální antikoagulací o střední až vysoké intenzitě ve srovnání se samotným aspirinem vypadala slibně. Tato kombinace s sebou přinášela mírné zvýšení rizika krvácení (225).

Vzhledem k tomu, že po vysazení heparinu (226) a LMWH byl popsán „rebound-fenomén“ zvýšení ischemic-

TABULKA 5. Randomizované studie u infarktu myokardu porovnávající kyselinu acetylsalicylovou (ASA), kombinaci kyseliny acetylsalicylové a warfarinu o střední nebo nízké intenzitě a warfarin ve vysokých dávkách: krvácení

| Studie (počet pacientů; doba sledování) | Nemocní s akutními koronárními syndromy | Krvácení | ASA | OA + ASA | OA (vysoká intenzita) |
|---|---|-----------|---------------|---------------|-----------------------|
| ASPECT II ¹¹⁹ ($n = 993$; 26 měs.) | IM | závažné | 0,9 % | 2,1 % | 0,9 % |
| WARIS II ²²² ($n = 3630$; 48 měs.) | IM | závažné | 0,15 % za rok | 0,58 % za rok | 0,52 % za rok |
| APRICOT 2 ²²¹ ($n = 308$; 3 měs.) | IM (všichni léčeni trombolýzou) | celkové | 3 % | 5 % | |
| CARS ²¹⁰ ($n = 8803$; 14 měs.) | IM | spontánní | 0,74 % | 1,4 % | |

Zkratky: OA – perorální antikoagulace; IM – infarkt myokardu

kých příhod (227,228), bylo v několika studiích zkoumáno použití perorálních antikoagulancií v prevenci reinfarktu. V jedné studii zahrnující 102 nemocných se četnost ischemických příhod snížila po 6 měsících o 65 % ($p < 0,05$) (229). Ve studii ATACS (Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes) (230) se kombinovaná četnost smrti, IM a rekurentní ischemie po dvou týdnech při INR 2,0 až 2,5 u 214 nemocných snížila z 27,5 % na 10,5 % ($p = 0,004$), ale větší část pozitivního účinku se objevila během časně fáze terapie heparinem. Pilotní studie OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) (231) u hirudinu oproti heparinu zjistila, že schéma léčby warfarinem s úpravou dávky (INR = 2–2,5) přineslo u 506 nemocných, kteří současně užívali aspirin, po 6 měsících lepší výsledky než podávání neměnné dávky warfarinu (3 mg denně). Osmadesátiprocentní rozdíl v četnosti smrti, IM nebo refrakterní anginy pectoris byl jen hraničně významný, ale počet nemocných hospitalizovaných pro nestabilní anginu pectoris byl nižší ($p = 0,03$).

Z výsledků těchto klinických studií mohou být o dlouhodobé léčbě nemocných s akutní ischemií myokardu vyvozeny tyto závěry: a) perorální antikoagulace o vysoké intenzitě (INR \approx 3,0–4,0) je účinnější než aspirin, ale je spojena s vyšší četností krvácení; b) kombinace aspirinu a warfarinu o střední intenzitě (INR = 2,0–3,0) je účinnější než aspirin, ale je spojena s vyšším rizikem krvácení; c) kombinace aspirinu a warfarinu o střední intenzitě (INR = 2,0–3,0) je stejně účinná jako warfarin o vysoké intenzitě a je sdružená s podobným rizikem krvácení; d) současné studie se nezabývaly účinností warfarinu o střední intenzitě (INR = 2,0–3,0), a protože scházejí přímé důkazy, nelze předpokládat, že warfarin o střední intenzitě je v prevenci smrti nebo reinfarktu jakkoli účinnější než aspirin; e) neexistují důkazy o tom, že by kombinace aspirinu a warfarinu o nízké intenzitě (INR $<$ 2,0) byla účinnější než samotný aspirin, přestože tato kombinace způsobuje nárůst krvácení.

Proto lze při dlouhodobé léčbě vybrat z následujících možností: samotný aspirin, aspirin plus warfarin o střední intenzitě (INR = 2,0–3,0) nebo warfarin o vysoké intenzitě (INR = 3,0–4,0). Poslední dvě schémata léčby jsou účinnější než aspirin, ale jsou spojena s vyšší četností krvácení a jejich podávání je mnohem méně výhodné. Navíc při nedostatečně přesném vyšetření INR může schéma léčby o vysoké intenzitě způsobit nevídané krvácení. Alternativním přístupem

k dlouhodobé antitrombotické léčbě nemocných s akutní ischemií myokardu je použití kombinace aspirinu s klopidogrelem. Doporučení výběru mezi těmito konkurenčními přístupy přesahuje rámec tohoto přehledu o perorálních antikoagulanciích, ale v budoucnosti by se jím měla zabývat doporučení léčby nemocných s akutní ischemií myokardu.

Mechanické srdeční chlopně

Nejpřesvědčivější důkazy o účinnosti perorálních antikoagulancií u nemocných s mechanickými srdečními chlopněmi pocházejí ze 6 měsíců trvající studie nemocných randomizovaných k užívání warfarinu o neznámé intenzitě oproti jednomu ze dvou schémat s léky blokujícími destičky obsahujícími aspirin (232). Incidence tromboembolických komplikací ve skupině s warfarinem byla významně nižší než ve skupinách s protideštičkovými léky (snížení relativního rizika 60 až 79 %). Incidence krvácení byla nejvyšší ve warfarinové skupině. Minimální účinnou intenzitou antikoagulační terapie se zabývaly tři studie. Jedna studie u nemocných s bioprotetickými srdečními chlopněmi zjistila, že schéma se středními dávkami (INR = 2,0–2,25) bylo stejně účinné jako intenzivnější dávkování (INR = 2,5–4,0), ale bylo sdruženo s menším počtem případů krvácení (167). Druhá studie (168), která zahrnovala nemocné s mechanickými chlopněmi, nenalezla žádný rozdíl v účinnosti mezi velmi intenzivním dávkováním (INR = 7,4–10,8) a dávkováním o nižší intenzitě (INR = 1,9–3,6), ale schéma dávkování o vysoké intenzitě vedlo k nárůstu krvácení. Další studie (169) u nemocných s mechanickými chlopněmi léčených aspirinem a dipyridamolem nezjistila žádný rozdíl v účinnosti mezi schématy dávkování warfarinu o střední intenzitě (INR = 2,0–3,0) a vysoké intenzitě (INR = 3,0–4,5), ale u schématu dávkování o vysoké intenzitě došlo k nárůstu krvácení. Novější randomizovaná studie ukázala, že přidání aspirinu (100 mg/den) k warfarinu (INR = 3,0–4,5) zvýšilo ve srovnání se samotným warfarinem účinnost (63). Tato kombinace nízké dávky aspirinu a warfarinu o vysoké intenzitě byla spojena se snížením mortality ze všech příčin, kardiovaskulární mortality a výskytu cévních mozkových příhod za cenu nárůstu nezávažného krvácení; rozdíl v závažném krvácení, včetně mozkového, nedosáhl statistické významnosti. Nizozemská retrospektivní studie u 16 081 nemocných s mechanickými srdečními chlopněmi, kteří docházeli do čtyř oblastních antikoagulačních klinik

TABULKA 6. Analýza poměru přínosu a rizika perorální antikoagulační léčby u nemocných s ischemickou chorobou srdeční: metaanalýza 44 studií zahrnující 24 115 nemocných*

| Intenzita antikoagulace | Počet studií (počet nemocných) | Ischemické příhody, poměr šancí (95% CI) | Hodnota p | Závažné krvácení, poměr šancí | Hodnota p |
|-----------------------------|--------------------------------|--|-------------|-------------------------------|-------------|
| vysoká proti kontrolní | 16 ($n = 10\ 056$) | 0,57 (0,51–0,63) | 0,0001 | 39 | 0,00001 |
| střední proti kontrolní | 4 ($n = 1365$) | 0,85 (0,80–1,34) | $> 0,10$ | 35 | 0,00001 |
| střední až vysoká proti ASA | 7 ($n = 3457$) | 0,88 (0,63–1,24) | $> 0,10$ | 14 | 0,00001 |
| střední + ASA proti ASA | 3 ($n = 480$) | 0,44 (0,23–0,83) | 0,01 | 16 | $> 0,01$ |
| nízká + ASA proti ASA | 3 ($n = 8435$) | 0,91 (0,79–1,06) | $> 0,01$ | 5 | 0,05 |

Zkratky: CI – interval spolehlivosti; ASA – kyselina acetylsalicylová

* Četnost příhod smrti, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody na 1000 nemocných.

Upraveno podle Ananda a Yusufa, 1999.²²⁵

(cílový INR 3,6–4,8), zjistila prudký nárůst incidence embolických příhod, pokud INR pokleslo pod 2,5, zatímco krvácení narůstalo při vzestupu INR nad 5,0 (120).

Společnost European Society of Cardiology (233) doporučovala přizpůsobit intenzitu antikoagulace riziku tromboembolie ve vztahu k určitým typům mechanických srdečních chlopní. Pro první generaci chlopní byl doporučen INR 3,0 až 4,5. Pro druhou generaci chlopní v mitrální pozici byla považována za rozumnou hodnota INR 3,0 až 3,5, zatímco pro chlopně 2. generace v aortální pozici byla považována za dostatečnou hodnota INR 2,5 až 3,0. Společnost American College of Chest Physicians (234) v roce 2001 doporučovala u většiny nemocných s mechanickými chlopněmi INR 2,5 až 3,5 a u nemocných s bioprotetickými chlopněmi a u nemocných s nízkým rizikem a s dvojčipými mechanickými chlopněmi (např. St. Jude Medical) v aortální pozici hodnotu 2,0 až 3,0. Podobná doporučení vydaly společně American College of Cardiology a American Heart Association (235). Na rozdíl od toho ale někteří evropští lékaři (118,236) doporučovali vyšší horní hranici terapeutického rozmezí (INR = 4,8–5,0).

Léčba žen s mechanickými srdečními chlopněmi v těhotenství a možné nedostatky heparinu a LMWH u těchto nemocných byly zmíněny v kapitole o těhotenství.

Fibrilace síní

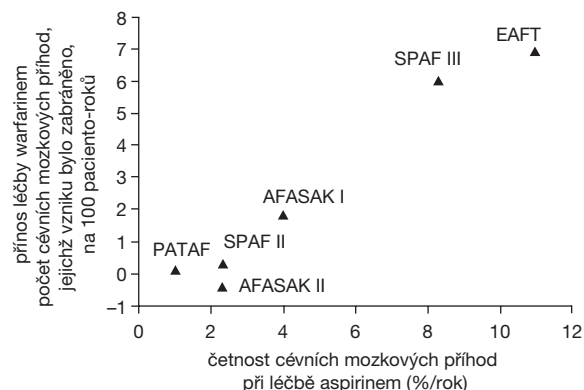
Antikoagulační léčbou v primární prevenci ischemické cévní mozkové příhody u nemocných s nevalvulární (nerevmatickou) fibrilací síní se zabývalo pět studií s poměrně podobným uspořádáním. Studie SPAF (237), BAATAF (Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation) (238) a SPINAF (Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation) byly provedeny v USA (239), studie AFASAK (Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation Study) byla provedena v Dánsku (240) a studie CAFA (Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation) (241) byla zastavena před ukončením vzhledem k přesvědčivým výsledkům dalších tří studií (242). Ve studiích AFASAK a SPAF byli nemocní také randomizováni k léčbě aspirinem (238,241). Výsledky všech pěti studií si byly podobné; souhrnná analýza založená na záměru léčit (intention-to-treat) ukázala 69% snížení rizika a větší než 80% snížení rizika u nemocných, u kterých trvala léčba warfarinem (analýza účinnosti) (243). Mezi kontrolní a warfarinovou skupinou byl jen malý rozdíl v četnosti závažného nebo intrakraniálního krvácení, ale nezávažné krvácení bylo za rok o $\approx 3\%$ častější ve skupinách s warfarinem (244). Souhrnné výsledky dvou studií shodně ukázaly menší přínos aspirinu. Ve studii AFASAK nesnížilo jeho podávání v dávce 75 mg denně významně výskyt tromboembolie, zatímco ve studii SPAF bylo u mladších nemocných podávání 325 mg denně spojeno se 44% snížením rizika cévní mozkové příhody.

Evropská sekundárně-preventivní studie EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) (245) porovnávala antikoagulační léčbu, aspirin a placebo u nemocných s fibrilací síní, kteří v průběhu tří měsíců prodělali cévní mozkovou příhodu, jež nezanechala následky, nebo tranzitorní ischemickou ataku. Warfarin snížil oproti placebo výskyt cévních mozkových příhod o 68%, aspirin snížil nevýznamně riziko cévních

mozkových příhod o 16%. Žádný z nemocných v antikoagulační skupině neprodělal intrakraniální krvácení.

Studie SPAF II (246) porovnávala účinnost a bezpečnost warfarinu s aspirinem u nemocných s fibrilací síní. Warfarin byl v prevenci ischemických cévních mozkových příhod účinnější než aspirin, ale tento rozdíl byl téměř zcela vyrovnán vyšší četností intrakraniálního krvácení při podávání warfarinu, zvláště u nemocných starších 75 let, u kterých dosahovala četnost intrakraniálního krvácení 1,8% za rok. Intenzita antikoagulace ve studiích SPAF byla vyšší než v některých dalších primárně-preventivních studiích; kromě toho během těchto studií došlo k výskytu většiny intrakraniálního krvácení, když byl odhadovaný INR $> 3,0$. Ve studii SPAF III (124) bylo u vysoce rizikových nemocných s fibrilací síní podávání warfarinu (INR = 2,0–3,0) mnohem účinnější než kombinace neměnné dávky warfarinu (1–3 mg/den; INR = 1,2–1,5) s aspirinem (325 mg/den), zatímco u nemocných s nízkým intrinsickým rizikem tromboembolie postačoval samotný aspirin. V další prospektivní studii bude třeba zjistit, zda léčba zaměřená na dosažení nižší hranice terapeutického rozmezí (okolo 2) nepřináší většinu dosaženého přínosu, ne-li celý přínos (123). V nizozemské studii nemocných, kteří docházeli k praktickému lékaři a neměli stanovené indikace k léčbě warfarinem, nebyla v prevenci ischemických příhod antikoagulace o nízké ani standardní intenzitě účinnější než aspirin (247).

Závěrem lze konstatovat, že důkazy jasně svědčí o tom, že jak warfarin, tak aspirin jsou účinné v prevenci systémové embolizace u nemocných s nevalvulární fibrilací síní. Warfarin je účinnější než aspirin, ale jeho podávání je sruženo s vyšší četností krvácení. Jak bylo možné předpokládat, randomizované studie zahrnující nemocné s vysoce rizikovou fibrilací síní (četnost výskytu cévních mozkových příhod nad 6% ročně) vykazují vyšší snížení absolutního rizika při podávání warfarinu s úpravou dávkování oproti aspirinu, zatímco snížení absolutního rizika je (v souladu s tím) nižší ve studiích fibrilace síní u nemocných s nižší četností cévních mozkových příhod. Průběžná úprava dávkování warfarinu s cílovým INR 2 až 3 je proto nejvíce přínosná (z hlediska porovnání přínosu oproti riziku) u nemocných s nejvyšším intrinsickým rizikem. Analýza podskupin studií fibrilace síní



Obrázek 2. Výhody antikoagulace oproti aspirinu (kyselině acetylsalicylové) u nemocných s fibrilací síní v šesti randomizovaných studiích: PATAF (249), SPAF II (247), AFASAK II (254), AFASAK I (241), SPAF III (124) a EAFT (246).

určila následující faktory vysokého rizika: prodělaná cévní mozková příhoda nebo tromboembolie (v anamnéze), věk nad 65 let, hypertenze, diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční a střední až závažná dysfunkce levé komory stanovená echokardiograficky (obrázek 2) (173).

Doporučení pro léčbu nemocných s fibrilací síní American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology byla publikována v roce 2001 (248).

Další indikace perorální antikoagulační léčby

Další velmi rozšířené indikace perorální antikoagulační terapie nebyly hodnoceny ve správně sestavených klinických studiích. Patří k nim fibrilace síní sdružená s chlopní srdeční vadou a mitrální stenóza se sinusovým rytmem. Dlouhodobá antikoagulace (INR = 2,0–3,0) je také indikována u nemocných, kteří prodělali jednu nebo více epizod systémové tromboembolie. Antikoagulancia nejsou v současné době indikována u nemocných s ischemickou cerebrovaskulární chorobou (249,250). Výskyt snížené systolické funkce levé komory je spojen jak s cévní mozkovou příhodou, tak s úmrtností, a to i v nepřítomnosti dokumentované fibrilace síní (251). Warfarin se často podává nemocným s dilatační kardiomyopatií, přestože přínos antikoagulace nebyl potvrzen žádnou klinickou studií (252). Dlouhodobá antikoagulační terapie je také indikována u nemocných s ischemickou cévní mozkovou příhodou neznámého původu, kteří mají kombinaci foramen ovale patens a aneurysmatu síňového septa, protože u těchto nemocných je vyšší riziko rekurentní cévní mozkové příhody i při léčbě aspirinem (253).

Literatura

- Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanisms of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry* 1978;17:1371–7.
- Fasco MJ, Hildebrandt EF, Suttie JW. Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities. *J Biol Chem* 1982;257:11210–2.
- Choonara IA, Malia RG, Haynes BP, et al. The relationship between inhibition of vitamin K1 2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25:1–7.
- Trivedi LS, Rhee M, Galivan JH, et al. Normal and warfarin-resistant rat hepatocyte metabolism of vitamin K 2,3 epoxide: evidence for multiple pathways of hydroxyvitamin K formation. *Arch Biochem Biophys* 1988;264:67–73.
- Stenflo J, Fernlund P, Egan W, et al. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974;71:2730–3.
- Nelstuen GL, Zytovicz TH, Howard JB. The mode of action of vitamin K: identification of γ -carboxyglutamic acid as a component of prothrombin. *J Biol Chem* 1974;249:6347–50.
- Friedman PA, Rosenberg RD, Hauschka PV, et al. A spectrum of partially carboxylated prothrombins in the plasmas of coumarin treated patients. *Biochim Biophys Acta* 1977;494:271–6.
- Malhotra OP, Nesheim ME, Mann KG. The kinetics of activation of normal and gamma carboxy glutamic acid deficient prothrombins. *J Biol Chem* 1985;260:279–87.
- Nelstuen GL. Role of γ -carboxyglutamic acid: an unusual transition required for calcium-dependent binding of prothrombin to phospholipid. *J Biol Chem* 1976;251:5648–56.
- Prendergast FG, Mann KG. Differentiation of metal ion-induced transitions of prothrombin fragment 1. *J Biol Chem* 1977;252:840–50.
- Borowski M, Furie BC, Bauminger S, et al. Prothrombin requires two sequential metal-dependent conformational transitions to bind phospholipids: conformation-specific antibodies directed against the phospholipid-binding site on prothrombin. *J Biol Chem* 1986;261:14969–75.

- Hauschka PV, Lian JB, Cole DEC, et al. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K dependent proteins in bone. *Phys Rev* 1989; 990–1047.
- Price PA. Role of vitamin K-dependent proteins in bone metabolism. *Annu Rev Nutr* 1988;8:565–83.
- Maillard C, Berruyer M, Serre CM, et al. Protein S, a vitamin K-dependent protein is a bone matrix component synthesized and secreted by osteoblasts. *Endocrinology* 1992;130:1599–604.
- Pan LC, Williamson MK, Price PA. Sequence of the precursor to rat bone γ -carboxyglutamic acid protein that accumulated in warfarintreated osteosarcoma cells. *J Biol Chem* 1985;260:13398–401.
- Pettifor JM, Benson R. Congenital malformations associated with the administration of oral anticoagulants during pregnancy. *J Pediatr* 1975;86:459–62.
- Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68:122–40.
- Breckenridge A. Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetic aspects. *Semin Hematol* 1978;15:19–26.
- O'Reilly RA. Vitamin K and other oral anticoagulant drugs. *Annu Rev Med* 1976;27:245–61.
- Kelly JG, O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of oral anticoagulants. *Clin Pharmacokinet* 1979;4:1–15.
- O'Reilly RA. Warfarin metabolism and drug-drug interactions. In: Wessler S, Becker CG, Nemerson Y, editors. *The New Dimensions of Warfarin Prophylaxis: Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York, NY: Plenum; 1986:205–12.
- Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Brit J Clin Pharmacol* 1998;45: 525–38.
- Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717–9.
- Higashi M, Veenstra DL, Wittkowsky AK, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002;287:1690–8.
- Breckenridge A, Orme M, Wesseling H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the enantiomers of warfarin in man. *Clin Pharmacol Ther* 1974;15:424–30.
- O'Reilly RA. Studies on the optical enantiomers of warfarin in man. *Clin Pharmacol Ther* 1974;16:348–54.
- O'Reilly RA, Trager WF. Stereoselective interaction of phenylbutazone with 13C/12C labelled racemates of warfarin in man (abstr). *Fed Proc* 1978;37:545.
- Toon S, Low LK, Gibaldi M, et al. The warfarin-sulfinpyrazone interaction: stereochemical considerations. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39: 15–24.
- O'Reilly RA. The stereoselective interaction of warfarin and metronidazole in man. *N Engl J Med* 1976;295:354–7.
- O'Reilly RA. Stereoselective interaction of trimethoprim-sulfamethoxazole with the separated enantiomers of racemic warfarin in man. *N Engl J Med* 1980;302:33–5.
- Lewis RJ, Trager WF, Chan KK, et al. Warfarin: stereochemical aspects of its metabolism and the interaction with phenylbutazone. *J Clin Invest* 1974;53:1607–17.
- O'Reilly RA, Trager WF, Rettie AE, et al. Interaction of amiodarone with racemic warfarin and its separated enantiomers in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:290–4.
- O'Reilly RA. Lack of effect of fortified wine ingested during fasting and anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1981;141:458–9.
- Cropp JS, Bussey HI. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. *Pharmacotherapy* 1997;17:917–28.
- O'Reilly RA, Pool JG, Aggeler PM. Hereditary resistance to coumarin anticoagulant drugs in man and rat. *Ann N Y Acad Sci* 1968;151: 913–31.
- O'Reilly RA, Aggeler PM, Hoag MS, et al. Hereditary transmission of exceptional resistance to coumarin anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1983;308:1229–30.
- Alving BM, Strickler MP, Knight RD, et al. Hereditary warfarin resistance: investigation of a rare phenomenon. *Arch Intern Med* 1985;145: 499–501.
- Oldenburg J, Quenzel EM, Harbrecht U, et al. Missense mutations at ALA-10 in the factor IX propeptide: an insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 1997;98:240–4.
- Chu K, Wu SM, Stanley T, et al. A mutation in the propeptide of Factor

- IX leads to warfarin sensitivity by a novel mechanism. *J Clin Invest* 1996;98:1619-25.
40. Mannucci PM. Genetic control of anticoagulation. *Lancet* 1999;353:688-9.
41. Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, et al. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992;116:901-4.
42. Mungall D, White R. Aging and warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:878-9.
43. Bowles SK. Stereoselective disposition of warfarin in young and elderly subjects (abstr). *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:172.
44. O'Reilly R, Rytand D. "Resistance" to warfarin due to unrecognized vitamin K supplementation. *N Engl J Med* 1980;303:160-1.
45. Suttie JW, Mummah-Schandel LL, Shah DV, et al. Vitamin K deficiency from dietary vitamin K restriction in humans. *Am J Clin Nutr* 1988;47:75-80.
46. Sadowski JA, Booth SL, Mann KG, et al. Structure and mechanism of activation of vitamin K antagonists. In: Poller L, Hirsh J, editors. *Oral Anticoagulants*. London, UK: Arnold; 1996:9-29.
47. Bovill EG, Lawson J, Sadowski J, et al. Mechanisms of vitamin K metabolism and vitamin K-dependent hemostasis: implications for warfarin therapy. In: Ezekowitz MD, editors. *The Heart as a Source of Systemic Embolisation*. New York, NY: Marcel Dekker; 1992.
48. Booth SL, Charnley JM, Sadowski JA, et al. Dietary vitamin K₁ and stability of oral anticoagulation: proposal of a diet with a constant vitamin K₁ content. *Thromb Haemost* 1997;77:504-9.
49. Richards RK. Influence of fever upon the action of 3,3-methylene bis-(4-hydroxycoumarin). *Science* 1943;97:313-6.
50. Owens JC, Neely WB, Owen WR. Effect of sodium dextrothyroxine in patients receiving anticoagulants. *N Engl J Med* 1962;266:76-9.
51. Bechtold H, Andrassy K, Jahnchen E, et al. Evidence for impaired hepatic vitamin K1 metabolism in patients treated with N-methylthiotetrazole cephalosporins. *Thromb Haemost* 1984;51:358-61.
52. Weitekamp MR, Aber RC. Prolonged bleeding times and bleeding diathesis associated with moxalactam administration. *JAMA* 1983;249:69-71.
53. O'Reilly RA, Sahud MA, Robinson AJ. Studies on the interaction of warfarin and clofibrate in man. *Thromb Diath Haemorrh* 1972;27:309-18.
54. Rothschild BM. Hematologic perturbations associated with salicylate. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:145-52.
55. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998;279:657-62.
56. Bell WR. Acetaminophen and warfarin: undesirable synergy. *JAMA* 1998;279:702-3.
57. Dale J, Myhre E, Loew D. Bleeding during acetylsalicylic acid and anticoagulant therapy in patients with reduced platelet reactivity after aortic valve replacement. *Am Heart J* 1980;99:746-52.
58. Schulman S, Henriksson K. Interaction of ibuprofen and warfarin on primary haemostasis. *Br J Rheumatol* 1989;28:46-9.
59. Cazenave J-P, Packham MA, Guccione MA, et al. Effects of penicillin G on platelet aggregation, release and adherence to collagen. *Proc Soc Exp Med* 1973;142:159-66.
60. Brown CH II, Natelson EA, Bradshaw W, et al. The hemostatic defect produced by carbenicillin. *N Engl J Med* 1974;291:265-70.
61. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I: acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest* 1975;56:624-32.
62. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, et al. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol* 1983;51:1537-41.
63. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524-9.
64. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351:233-41.
65. Weibert RT, Lorentz SM, Townsend RJ, et al. Effect of erythromycin in patients receiving long-term warfarin therapy. *Clin Pharm* 1989;8:210-24.
66. Lorentz SM, Weibert RT. Potentiation of warfarin anticoagulation by topical testosterone treatment. *Clin Pharm* 1985;4:332-4.
67. Udall JA. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. *JAMA* 1965;194:127-9.
68. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, et al. The interaction of warfarin with drugs and food: a critical review of the literature. *Ann Intern Med* 1994;121:676-83.
69. Koch-Weser J, Sellers EM. Drug interactions with oral anticoagulants. *N Engl J Med* 1971;285:487-98.
70. Sellers E, Weser JK. Drug interactions with coumarin anticoagulants. *N Engl J Med* 1971;285:547-58.
71. Wittkowsky AK. Drug interactions updates: drugs, herbs and oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2001;12:67-71.
72. Wessler S, Gitel SN. Warfarin: from bedside to bench. *N Engl J Med* 1984;311:645-52.
73. Zivelin A, Rao LV, Rapaport SI. Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin-K dependent clotting factors. *J Clin Invest* 1993;92:2131-40.
74. Patel P, Weitz J, Brooker LA, et al. Decreased thrombin activity of fibrin clots prepared in cord plasma compared to adult plasma. *Pediatr Res* 1996;39:826-30.
75. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 1990;86:385-91.
76. Furie B, Diuguid CF, Jacobs M, et al. Randomized prospective trial comparing the native prothrombin antigen with the prothrombin time for monitoring anticoagulant therapy. *Blood* 1990;75:344-9.
77. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997;126:133-6.
78. Quick AJ. The prothrombin time in haemophilia and in obstructive jaundice. *J Biol Chem* 1935;109:73-4.
79. Zucker S, Cathey MH, Sox PJ, et al. Standardization of laboratory tests for controlling anticoagulant therapy. *Am J Clin Pathol* 1970;53:348-54.
80. Poller L. Progress in standardisation in anticoagulant control. *Hematol Rev* 1987;1:225-41.
81. Latallo ZS, Thomson JM, Poller L. An evaluation of chromogenic substrates in the control of oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 1981;47:307-18.
82. Poller L, Taberner DA. Dosage and control of oral anticoagulants: an international survey. *Br J Haematol* 1982;51:479-85.
83. Kirkwood TBL. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost* 1983;49:238-44.
84. Bussey HI, Force RW, Bianco TM, et al. Reliance on prothrombin time ratios causes significant errors in anticoagulation therapy. *Arch Intern Med* 1992;152:278-82.
85. Tripodi A, Chantarangkul V, Braga M, et al. Results of a multicenter study assessing the status of a recombinant thromboplastin for the control of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1994;72:261-7.
86. Hirsh J. Is the dose of warfarin prescribed by American physicians unnecessarily high? *Arch Intern Med* 1987;147:769-71.
87. World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization. 33rd Report Technical Report Series No. 687. Geneva: World Health Organization; 1983.
88. Johnston M, Harrison L, Moffat K, et al. Reliability of the international normalized ratio for monitoring the induction phase of warfarin: comparison with the prothrombin time ratio. *J Lab Clin Med* 1996;128:214-7.
89. Kovacs MJ, Wong A, MacKinnon K, et al. Assessment of the validity of the INR system for patients with liver impairment. *Thromb Haemost* 1994;71:727-30.
90. College of American Pathologists Coagulation Survey Set: CG2-C. Northfield, IL: College of American Pathologists; 1997.
91. Taberner DA, Poller L, Thomson JM, et al. Effect of international sensitivity index (ISI) of thromboplastins on precision of international normalized ratios (INR). *J Clin Pathol* 1989;42:92-6.
92. Poller L, Hirsh J. Laboratory monitoring of anticoagulants. In: Poller L, Hirsh J, editors. *Oral Anticoagulants*. London, UK: Arnold; 1996:49-64.
93. Brien WF, Crawford L, Wood DE. Discrepant results in INR testing. *Thromb Haemost* 1994;72:986-7.
94. van den Besselaar AM, Evatt BL, Brogan DR, et al. Proficiency testing and standardization of prothrombin time: effect of thromboplastin, instrumentation, and plasma. *Am J Clin Pathol* 1984;82:688-99.
95. Poller L, Triplett DA, Hirsh J, et al. The value of plasma calibrants in correcting coagulometer effects on international normalized ratios: an international multicenter study. *Am J Clin Pathol* 1995;103:358-65.

96. Poller L, Thomson JM, Taberner DA, et al. The correction of coagulometer effects on international normalized ratios: a multicentre evaluation. *Br J Haematol* 1994;86:112-7.
97. Poller L, Triplett DA, Hirsh J, et al. A comparison of lyophilized artificially depleted plasma and lyophilized plasma from warfarin treated in correcting for coagulometer effects on international normalized ratios. *Am J Clin Pathol* 1995;103:366-71.
98. Poggio M, van den Besselaar AM, van der Velde EA, et al. The effect of some instruments for prothrombin time testing on the International Sensitivity Index (ISI) of two rabbit tissue thromboplastin reagents. *Thromb Haemost* 1989;62:868-74.
99. D'Angelo A, Seveso MP, D'Angelo SV, et al. Comparison of two automated coagulometers and the manual tilt tube method for determination of prothrombin time. *Am J Clin Pathol* 1989;92:321-8.
100. Poller L, Thomson JM, Taberner DA. Effect of automation on the prothrombin time test in NEQAS surveys. *J Clin Pathol* 1989;42:97-100.
101. Ray MJ, Smith IR. The dependence of the International Sensitivity Index on the coagulometer used to perform the prothrombin time. *Thromb Haemost* 1990;63:424-9.
102. van Rijn JL, Schmidt NA, Rutten WP. Correction of instrument and reagent based differences in determination of the International Normalised Ratio (INR) for monitoring anticoagulant therapy. *Clin Chem* 1989;35:840-3.
103. Thomson JM, Taberner DA, Poller L. Automation and prothrombin time: a United Kingdom field study of two widely used coagulometers. *J Clin Pathol* 1990;43:679-84.
104. Fairweather RB, Ansell J, van den Besselaar AM, et al. Laboratory monitoring of oral anticoagulant therapy: College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:768-81.
105. Ng VL, Levin J, Corash L, et al. Failure of the International Normalized Ratio to generate consistent results within a local medical community. *Am J Clin Pathol* 1993;99:689-94.
106. Poller L. Laboratory control of oral anticoagulants. *Br Med J* 1987;294:1184.
107. Kazama M, Suzuki S, Abe T, et al. Evaluation of international normalized ratios by a controlled field survey with 4 different thromboplastin reagents. *Thromb Haemost* 1990;64:535-41.
108. van den Besselaar AM, Lewis SM, Mannucci PM, et al. Status of present and candidate International Reference Preparations (IRP) of thromboplastin for the prothrombin time: a report of the Subcommittee for Control of Anticoagulation. *Thromb Haemost* 1993;69:85.
109. Duncan EM, Casey CR, Duncan BM, et al. Effect of concentration of trisodium citrate anticoagulant on calculation of the international normalized ratio and the international sensitivity index of thromboplastin. *Thromb Haemost* 1994;72:84-8.
110. Adcock DM, Kressen DC, Marlar RA. Effect of 3.2% vs 3.8% sodium citrate on routine coagulation testing. *Am J Clin Pathol* 1997;107:105-10.
111. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med* 1997;127:177-85.
112. Della Valle P, Crippa L, Safa O, et al. Potential failure of the International Normalized Ratio (INR) system in the monitoring of oral anticoagulation in patients with lupus anticoagulants. *Ann Med Interne (Paris)* 1996;147 Suppl:10-4.
113. Rapaport SI, Le DT. Thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:665.
114. Le DT, Weibert RT, Sevilla BK, et al. The international normalized ratio (INR) for monitoring warfarin therapy: reliability and relation to other monitoring methods. *Ann Intern Med* 1994;120:552-8.
115. Lind SE, Callas PW, Golden EA, et al. Plasma levels of factors II, VII, and X and their relationship to the International Normalized Ratio during chronic warfarin therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8:48-53.
116. Kornberg A, Francis CW, Pellegrini VD Jr, et al. Comparison of native prothrombin antigen with the prothrombin time for monitoring oral anticoagulant prophylaxis. *Circulation* 1993;88:454-60.
117. James AH, Britt RP, Raskino CL, et al. Factors affecting the maintenance dose of warfarin. *J Clin Pathol* 1992;45:704-6.
118. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.
119. ASPECT Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:499-503.
120. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prostheses: the Leiden artificial valve and anticoagulation study. *N Engl J Med* 1995;333:11-7.
121. Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-65.
122. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-51.
123. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540-6.
124. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-8.
125. Lucas FV, Duncan A, Jay R, et al. A novel whole blood capillary technique for measuring prothrombin time. *Am J Clin Pathol* 1987;88:442-6.
126. Yano Y, Kambayashi J, Murata K, et al. Bedside monitoring of warfarin therapy by a whole blood capillary coagulation monitor. *Thromb Res* 1992;66:583-90.
127. Leaning KE, Ansell JE. Advances in the monitoring of oral anticoagulation: point-of-care testing, patient self-monitoring, and patient selfmanagement. *J Thromb Thrombolysis* 1996;3:377-83.
128. Jennings I, Luddington RJ, Baglin T. Evaluation of the Ciba Corning Biotrack 512 coagulation monitor for the control of oral anticoagulation. *J Clin Pathol* 1991;44:950-3.
129. McCurdy SA, White RH. Accuracy and precision of a portable anticoagulation monitor in a clinical setting. *Arch Intern Med* 1992;152:589-92.
130. Tripodi A, Arbini AA, Chantarangkul V, et al. Are capillary whole blood coagulation monitors suitable for the control of oral anticoagulant treatment by the international normalized ratio? *Thromb Haemost* 1993;70:921-4.
131. Oberhardt BJ, Dermott SC, Taylor M, et al. Dry reagent technology for rapid, convenient measurements of blood coagulation and fibrinolysis. *Clin Chem* 1991;37:520-6.
132. Rose VL, Dermott SC, Murray BF, et al. Decentralized testing for prothrombin time and activated partial thromboplastin time using a dry chemistry portable analyzer. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:611-7.
133. Fabbri N, Messmore H, Balbale S, et al. Pilot study to determine use of a TAS analyzer in an anticoagulation clinic setting (abstr). *Blood* 1995;86 Suppl:869a.
134. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, et al. Determination of the International Sensitivity Index of a new near-patient testing device to monitor oral anticoagulant therapy - overview of the assessment of conformity to the calibration model. *Thromb Haemost* 1997;78:855-8.
135. Kaatz AA, White RH, Hill J, et al. Accuracy of laboratory and portable monitor international normalized ratio determinations: comparison with a criterion standard. *Arch Intern Med* 1995;155:1861-7.
136. Ansell J, Becker D, Andrew M, et al. Accurate and precise prothrombin time measurement in a multicenter anticoagulation trial employing patient self-testing (abstr). *Blood* 1995;86 Suppl:864a.
137. Andrew M, Marzintonto V, Adams M, et al. Monitoring of oral anticoagulant therapy in pediatric patients using a new microsample PT device. *Blood* 1995;86 Suppl:863a.
138. Ansell JE, Zweig S, Meyer B, et al. Performance of the AvocetPT prothrombin time system (abstr). *Blood* 1998;92 Suppl:112b.
139. Anderson DR, Harrison L, Hirsh J. Evaluation of a portable prothrombin time monitor for home use by patients who require long-term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1993;153:1441-7.
140. White RH, McCurdy SA, von Marenstorff H, et al. Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy: a randomized, prospective study. *Ann Intern Med* 1989;111:730-7.
141. Beyth RJ, Landefeld CS. Prevention of major bleeding in older patients treated with warfarin: results of a randomized trial (abstr). *J Gen Intern Med* 1997;12:66.
142. Hasenkam JM, Knudsen L, Kimose HH, et al. Practicability of patient self-testing of oral anticoagulant therapy by the international normalized ratio (INR) using a portable whole blood monitor: a pilot investigation. *Thromb Res* 1997;85:77-82.
143. Erdman S, Vidne B, Levy MJ. A self-control method for long-term anticoagulation therapy. *J Cardiovasc Surg* 1974;15:454-7.
144. Ansell J, Holden A, Knapic N. Patient self-management of oral antico-

- agulation guided by capillary (fingerstick) whole blood prothrombin times. Arch Intern Med 1989;149:2509-11.
145. Ansell J, Patel N, Ostrovsky D, et al. Long-term patient selfmanagement of oral anticoagulation. Arch Intern Med 1995;155:2185-9.
146. Bernardo A. Experience with patient self-management of oral anticoagulation. J Thromb Thrombolysis 1996;2:321-5.
147. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M, et al. Improvement of prognosis by home prothrombin estimation in patients with life-long anticoagulant therapy (abstr). Eur Heart J 1996;17 Suppl:230.
148. Sawicki PT, Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. JAMA 1999;281:145-50.
149. Kortke H, Korfer R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? Ann Thorac Surg 2001;72:44-8.
150. Watzke HH, Forberg E, Svolba G, et al. A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. Thromb Haemost 2000;83:661-5.
151. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, et al. Oral anticoagulation selfmanagement and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomized cross-over comparison. Lancet 2000;356:97-102.
152. Gadisseur AP, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, et al. Comparison of the quality of oral anticoagulation therapy through patient self-management versus management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands (abstr). Thromb Haemost 2001;86 Suppl:OC161.
153. Kaatz S, Elston-Lafata J, Gooldy S. Anticoagulation therapy home and office evaluation (AT HOME) study (abstr). Thromb Haemost 2001;86 Suppl:P779.
154. Wilson R, James AH. Computer assisted management of warfarin treatment. Br Med J 1984;289:422-4.
155. White RH, Mungall D. Outpatient management of warfarin therapy: comparison of computer-predicted dosage adjustment to skilled professional care. Ther Drug Monit 1991;13:46-50.
156. Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, et al. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage: European Concerted Action on Anticoagulation. Lancet 1998;352:1505-9.
157. Poller L, Wright D, Rowlands M. Prospective comparative study of computer programs used for management of warfarin. J Clin Pathol 1993;46:299-303.
158. Ageno W, Turpie AGG. A randomized comparison of a computer-based dosing program with a manual system to monitor oral anticoagulant therapy. Thromb Res 1998;91:237-40.
159. White RH, McKittrick T, Hutchinson R, et al. Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. Ann Intern Med 1995;122:40-2.
160. Crowther MA, Julian J, McCarty D, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. Lancet 2000;356:1551-3.
161. Whittling AM, Bussey H, Lyons RM. Comparing different routes and doses of phytonadione for reversing excessive anticoagulation. Arch Intern Med 1998;158:2136-40.
162. Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2002;137:251-4.
163. Park BK, Scott AK, Wilson AC, et al. Plasma disposition of vitamin K1 in relation to anticoagulant poisoning. Br J Clin Pharmacol 1984;18:655-62.
164. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing oral anticoagulant therapy. Chest 2001;119 Suppl:22S-38S.
165. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. Am J Med 1989;87:144-52.
166. Landefeld CS, Rosenblatt MW. Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions. Am J Med 1989;87:153-9.
167. Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1982;307:1676-81.
168. Turpie AGG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. Lancet 1988;1:1242-5.
169. Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. N Engl J Med 1990;322:428-32.
170. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:427-31.
171. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Chest 1995;108 Suppl:276s-90s.
172. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med 1998;105:91-9.
173. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. Ann Intern Med 1999;131:688-95.
174. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. N Engl J Med 1997;336:1506-11.
175. Sindet-Pedersen S, Ramstrom G, Bernvil S, et al. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. N Engl J Med 1989;320:840-3.
176. Souto JC, Oliver A, ZuaZu-Jausoro I, et al. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study. J Oral Maxillofac Surg 1996;54:27-32.
177. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. Br Heart J 1994;71:196-201.
178. Hanania G. Management of anticoagulants during pregnancy. Heart 2001;86:125-6.
179. Montalescot G, Polle V, Collet JP, et al. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. Circulation 2000;101:1083-6.
180. McKenna R, Cole ER, Vasani U. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? J Pediatr 1983;103:325-7.
181. Lao TT, de Swiet M, Letsky E, et al. Prophylaxis of thromboembolism in pregnancy: an alternative. Br J Obstet Gynecol 1985;92:202-6.
182. Verhagen H. Local hemorrhage and necrosis of the skin and underlying tissues at starting therapy with dicumarol or dicumacyl. Acta Med Scand 1954;148:455-67.
183. Weinberg AC, Lieskovsky G, McGehee WG, et al. Warfarin necrosis of the skin and subcutaneous tissue of the male genitalia. J Urol 1983;130:352-4.
184. Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, et al. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. Thromb Haemost 1983;49:244-51.
185. Zauber NP, Stark MW. Successful warfarin anticoagulation despite protein C deficiency and a history of warfarin necrosis. Ann Intern Med 1986;104:659-60.
186. Samama M, Horellou MH, Soria J, et al. Successful progressive anticoagulation in a severe protein C deficiency and previous skin necrosis at the initiation of oral anticoagulation treatment. Thromb Haemost 1984;51:332-3.
187. Grimaudo V, Gueissaz F, Hauert J, et al. Necrosis of skin induced by coumarin in a patient deficient in protein S. BMJ 1989;298:233-4.
- 187a. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med 2001;345:1444-51.
188. Sevitt S, Gallagher NG. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients. Lancet 1959;II:981-9.
189. Francis CW, Marder VJ, Everts CM, et al. Two-step warfarin therapy: prevention of postoperative venous thrombosis without excessive bleeding. JAMA 1983;249:374-8.
190. Powers PJ, Gent M, Jay RM, et al. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. Arch Intern Med 1989;149:771-4.
191. Taberner DA, Poller L, Burslem RW, et al. Oral anticoagulants controlled by the British comparative thromboplastin versus low-dose heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis. BMJ 1978;1:272-4.
192. Poller L, McKernan A, Thomson JM, et al. Fixed minidose warfarin: a new approach to prophylaxis against venous thrombosis after major surgery. Br Med J 1987;295:1309-12.
193. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters: a randomized prospective trial. Ann Intern Med 1990;112:423-8.
194. Poller L, MacCallum PK, Thomson JM, et al. Reduction of factor VII coagulant activity (VIIC), a risk factor for ischaemic heart disease, by fixed dose warfarin: a double blind crossover study. Br Heart J 1990;63:231-3.
195. Dale C, Gallus A, Wycherley A, et al. Prevention of venous thrombosis with minidose warfarin after joint replacement. BMJ 1991;303:224.

196. Fordyce MJF, Baker AS, Staddon GE. Efficacy of fixed minidose warfarin prophylaxis in total hip replacement. *BMJ* 1991;303:219-20.
197. Poller L, Thomson JM, MacCallum PK, et al. Minidose warfarin and failure to prevent deep vein thrombosis after joint replacement surgery despite inhibiting the postoperative rise in plasminogen activator inhibitor activity. *Clin Appl Thromb Hemost* 1995;1:267-73.
198. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-9.
199. Hirsh J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1710-11.
200. Hirsh J, Lee A. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood* 2002;99:3102-10.
201. Hull R, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;301:855-8.
202. Hull R, Delmore T, Carter C, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306:189-94.
203. Lagerstedt CI, Fagher BO, Albrechtsson U, et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;2:515-8.
204. Schulman S, Rhedin A, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
205. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism: Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:393-8.
206. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy: Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998;104:332-8.
207. Simioni P, Prandoni P, Zanon E, et al. Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant: a case-control study. *Thromb Haemost* 1996;76:187-9.
208. Rance A, Emmerich J, Fiessinger JN. Anticardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;77:221-2.
209. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.
210. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997;350:389-96.
211. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;336:153-62.
212. Veterans Administration Cooperative Study. Anticoagulants in acute myocardial infarction: results of a cooperative clinical trial. *JAMA* 1973;225:724-9.
213. Drapkin A, Merskey C. Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction: relation of therapeutic benefit to patient's age, sex, and severity of infarction. *JAMA* 1972;222:541-8.
214. Medical Research Council Group. Assessment of short-term anticoagulant administration after cardiac infarction: report of the Working Party on Anticoagulant Therapy in Coronary Thrombosis. *BMJ* 1969;1:335-42.
215. Cairns JA, Hirsh J, Lewis HD Jr, et al. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1992;102 Suppl:456s-81s.
216. Goldberg RJ, Gore JM, Dalen JE, et al. Long-term anticoagulant therapy after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1985;109:616-22.
217. Leizorovicz A, Boissel JP. Oral anticoagulant in patients surviving myocardial infarction: a new approach to old data. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:333-6.
218. Sixty-Plus Reinfarction Study Group. A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet* 1980;2:989-94.
219. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:147-52.
220. van Es RF. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2. Abstract presented at the 22nd meeting of the European Society of Cardiology, Amsterdam, 2000. Available at: <http://www.cardiosource.com/trials/trial?searchtoc=A&published=n&uid=MDTRIALS.42057>.
221. Brower MA. Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis-2. Abstract presented at the 22nd meeting of the European Society of Cardiology, Amsterdam, 2000. Available at: <http://www.cardiosource.com/trials/trial?searchtoc=A&published=n&uid=MDTRIALS.32678>.
222. Hurlen M, Smith P, Abdelnoor M, et al. Warfarin Aspirin Reinfarction Study II: Effects of warfarin, aspirin and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction. Abstract presented at the 23rd meeting of the European Society of Cardiology, Stockholm, 2001. Available at: <http://www.escardio.org/congress/Stock01/hotline/slides/WARIS%20II%20Press.pdf>.
223. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002;105:557-63.
224. Kretschmer G, Wenzl E, Schemper M, et al. Influence of postoperative anticoagulant treatment on patient survival after femoropopliteal vein bypass surgery. *Lancet* 1988;1:797-8.
225. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999;282:2058-67.
226. Theroux P, Waters D, Lam J, et al. Reactivation of unstable angina following discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992;327:141-5.
227. The FRISC Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-8.
228. Cohen M, Théroux P, Weber S, et al. Combination therapy with tirofiban and enoxaparin in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 1999;71:273-81.
229. Williams DO, Kirby MG, McPherson K, et al. Anticoagulant treatment in unstable angina. *Br J Clin Pract* 1986;40:114-6.
230. Cohen M, Adams PC, Parry G, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users: primary end point analysis from the ATACS trial. *Circulation* 1994;89:81-8.
231. Anand SS, Yusuf S, Pogue J, et al. Long-term oral anticoagulant therapy in patients with unstable angina or suspected non-Q-wave myocardial infarction: Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) pilot study results. *Circulation* 1998;98:1064-70.
232. Mok CK, Boey J, Wang R, et al. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective clinical trial. *Circulation* 1985;72:1059-63.
233. Gohlke-Barwolf, Acar J, Oakley C, et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease: Study Group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995;16:1320-30.
234. Stein PD, Alpert JS, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1998;114 Suppl:602S-10S.
235. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1486-588.
236. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996;335:407-16.
237. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. The stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Circulation* 1991;84:527-39.
238. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505-11.
239. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation: Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:1406-12.
240. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989;1:175-9.
241. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-55.
242. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.

243. Albers GW, Sherman DG, Gress DR, et al. Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a review of prospective randomized trials. *Ann Neurol* 1991;30:511–8.
244. Atwood J, Albers G. Anticoagulation and atrial fibrillation. *Herz* 1993;8:27–38.
245. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255–62.
246. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687–91.
247. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958–64.
248. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231–66.
249. Sherman DG, Dyken ML, Gent M, et al. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders: an update. *Chest* 1995;108:444S–56S.
250. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444–51.
251. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47:525–31.
252. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology* 2000;54:288–94.
253. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740–6.
254. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study (AFASAK 2). *Arch Intern Med* 1998;158:1513–21.

KLÍČOVÁ SLOVA: vědecké prohlášení AHA/ACC ■ antikoagulancia ■ koagulace ■ krvácení ■ sraženina