

PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ PREVENCE ISCHEMICKÝCH CÉVNÍCH MOZKOVÝCH PŘÍHOD

D. Václavík

Souhrn

V primární i sekundární prevenci je nutná pravidelná kontrola a léčba obecných vaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, diabetes mellitus, hypercholesterolemie). Nezbytná jsou režimová opatření jako zanechání kouření, omezení abúzu alkoholu, dieta s nízkým obsahem nasycených tuků bohatá na ovoce, zeleninu a vlákninu, pravidelná fyzická aktivita a boj s nadváhou. U pacientů s fibrilací síní a vysokým rizikem embolizace je indikována antikoagulace warfarinem s INR 2–3 nebo přímými inhibitory trombinu či faktoru X. V primární prevenci jsou muži se stenotickým postižením karotických tepen nad 70 % indikováni ke karotické endarterektomii na pracovišti s operačním rizikem pod 3 %. Ostatní pacienti se stenózami krkavic jsou indikováni k antiagregační léčbě. V sekundární prevenci indikujeme pacienty s prokázanou kardiogenní embolizací k léčbě warfarinem, nekardiogenní iktu k antiagregační léčbě. Pacienti se symptomatickou stenózou krkavice nad 70 % jsou indikováni ke karotické endarterektomii nebo stentu na pracovišti s operačním rizikem pod 6 %.

Klíčová slova

prevence – vaskulární rizikové faktory – antikoagulace – endarterektomie a stenting

Abstract

Prevention of ischemic stroke. Treatment of general vascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia) is necessary in primary and secondary prevention of stroke. The most important non-pharmacological approaches are quitting smoking, limited consumption of alcohol, diet containing unsaturated fat, rich in fruits and vegetables, weight reduction and physical exercise. Patients with atrial fibrillation with high risk of embolisation are recommended for anticoagulation treatment with warfarin or direct inhibitors of thrombin or factor X. The men with severe 70% stenosis are recommended for carotid endarterectomy in primary prevention if the perioperative morbidity and mortality risk is estimated to be < 3%. The other patients with carotid artery stenosis are recommended to antiaggregation therapy. Patients with cardiogenic stroke are recommended for anticoagulation therapy and those with non cardiogenic stroke for antiaggregation therapy. For patients with ischemic stroke and ipsilateral carotid artery stenosis above 70%, carotid endarterectomy is recommended if the perioperative morbidity and mortality risk is estimated to be < 6%.

Keywords

prevention – vascular risk factors – anticoagulation – endarterectomy and stenting

Úvod

Ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) mají v ČR incidenci 300/100 000, to znamená 30 000 nových příhod ročně. Jsou nejčastější příčinou invalidity a druhou nejčastější příčinou mortality. Představují tedy v naší zemi obrovský zdravotní, ekonomický i sociální problém. Základní cestou k jeho řešení je jeho předejití pomocí účinné preventivní léčby. Stručný přehled základů současných doporučení je náplní tohoto sdělení, které vychází z recentních doporučení evrop-

ských a amerických [1–3]. Doporučení byla vytvořena na podkladě medicíny založené na důkazu (evidence based medicine – EBM).

Primární prevence

Cílem primární prevence je změna nevhodného životního stylu s předpokládaným snížením incidence iCMP. Zde je nezastupitelná role praktického lékaře – vedení pacientů ke zdravému životnímu stylu – udržování váhy, nekouření, dostatek pohybu, zdravá strava. Dále pak diagnostika a léčba cévních riziko-

vých faktorů. Patří mezi ně arteriální hypertenze, fibrilace síní (FS), diabetes mellitus (DM), zvýšená hladina cholesterolu, onemocnění karotických artérií, kouření a konzumace alkoholu. Nezbytná je spolupráce s obory preventivní medicíny a specialisty (internista, kardiolog, lipidolog, diabetolog, neurolog).

Hypertenze

Měření TK by mělo být součástí pravidelných kontrol u praktického lékaře. Úpravou životního stylu a/nebo pomocí farmakologické léčby by měl být krevní tlak udržován na hodnotách pod 140/85 mmHg, u diabetiků pod 130/80 mmHg. Snížení TK významně redukuje riziko CMP i koronárních příhod. Zatím nebyla jednoznačně prokázána větší účinnost některé ze skupin anti-hypertenziv, i když byla publikována řada studií s dílčím srovnáním antihypertenziv. Například ve studii LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) byl Losartan účinnější než atenolol u hypertenziků s hypertrofií levé komory [4]. U starších pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí je doporučován betablokátor.

Diabetes mellitus

Zatím nejsou k dispozici důkazy o tom, že udržování normoglykemie snižuje riziko výskytu CMP. Tento trend by se však měl prosazovat vzhledem k prospěšnému vlivu léčby na další vaskulární choroby.

Hypercholesterolemie

V primárně preventivních studiích se statiny došlo k redukci vzniku CMP z 3,4 na 2,7 %. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční se léčbou celkového cholesterolu pomocí sta-

tinů snižuje i riziko výskytu cévní mozkové příhody. Statiny by měly být předepisovány pacientům s ischemickou chorobou srdce a vysokou nebo střední hladinou cholesterolu.

Kouření

Pacienti by měli být informováni o rizikosti kouření, které zdvojnásobuje riziko CMP, naopak zanechání kouření riziko CMP o 50 % snižuje.

Alkohol

Nadměrné pití alkoholu nad 60 g/den (např. 0,5 l vína s 12 % alkoholu) zvyšuje riziko jak ischemických (1,69krát), tak hemoragických CMP (2,18krát). Konzumace alkoholu pod 12 g/den snižuje riziko CMP o 17 % a jeho spotřeba mezi 12–24 g/den snižuje riziko o 28 %. S nejnižšími riziky konzumace je spojeno červené víno. Příčinou CMP u nadměrné konzumace alkoholu je zvýšení krevního tlaku.

Tělesná aktivita

Aktivní tělesná zátěž ve volném čase snižuje riziko CMP o 20–30 %. Doporučuje se pravidelná tělesná aktivita (2–5 hod/týden).

Stravování a dietní opatření

V observačních studiích byl pozorován pokles rizika CMP při konzumaci zvýšeného množství zeleniny a ovoce (5 ks/den) a zařazení ryb do stravy (minimálně jedenkrát měsíčně) [5]. Zvýšený příjem celozrnných potravin je spojen s poklesem kardiovaskulárních onemocnění. Snižovaný příjem vitamínu D ve stravě zvyšuje riziko CMP, jeho farmakologická suplementace však riziko nesníží. Užívání vitamínu E riziko CMP nesnižuje, naopak jej ve vyšších dávkách (nad 400 IU/den) může zvyšovat. Užívání kyseliny listové sni-

žuje hladinu homocysteinu a může redukovat vznik CMP až o 18 %. Dlouhodobá (nad pět let) hormonální substituční terapie u žen po menopauze byla spojena s 32% zvýšením rizika CMP.

Tělesná váha

Body mass index nad 25 zvyšuje riziko CMP, především se na něm podílí současně přítomné hypertenze a diabetes mellitus.

Antiagregační terapie

Proběhla řada studií bez prokázání účinku acetylosalicylové kyseliny (ASK) na redukci CMP, došlo ale k redukci celkové kardiovaskulární a koronární mortality. V roce 2005 byla publikována studie 39 876 žen starších 45 let, u kterých došlo k 17% redukci rizika CMP [6]. U pacientů s prokázáním aterosklerotickým cévním postižením kyselina acetylosalicylová snižuje kardiovaskulární mortalitu. V primární prevenci tedy doporučujeme užívání ASK u pacientů s aterosklerotickým postižením krkavic. Jeho užívání můžeme doporučit ženám nad 45 let, které mají dobrou toleranci na aspirin, efekt na redukci CMP je však malý. U mužů ASK snižuje výskyt IM. Efekt jiných antitrombotik prokázán nebyl.

Antikoagulační léčba u pacientů s fibrilací síní

U pacientů s FS je základním úkolem rozhodnout o indikaci antikoagulační léčby. Pro stratifikaci pacientů s nízkým, středním a vysokým rizikem CMP je doporučeno použití CHA_2DS_2Vasc skóre [2] (tab. 1).

U pacientů s vysokým rizikem by měla být nasazena dlouhodobá antikoagulační léčba warfarinem (cílová hodnota INR: 2,5; rozmezí 2,0–3,0).

Pacienty se středně vysokým rizikem léčíme warfarinem nebo ASK. Skupinu s nízkým rizikem tvoří pacienti pod 65 let bez rizikových faktorů. Zde můžeme doporučit užívání ASK nebo zůstat bez léčby. Pacienti, kteří nemohou dostávat warfarin, by měli užívat ASK. Antikoagulace s INR 2–3 je indikována také u nemocných s umělou chlopní. Léčba warfarinem má řadu úskalí – nutnost monitorace léčby, řadu lékových a potravinových interakcí, genetické polymorfismy způsobující hypersenzitivitu nebo rezistenci. Řada těchto nedostatků, především nutnost monitorace a potravinové interakce, je částečně překonána novými antikoagulancii. V současné době máme k dispozici přímý inhibitor trombinu dabigatran (dávka dvakrát denně 110 nebo 150 mg) a přímé inhibitory faktoru X rivaroxaban (20 mg jedenkrát denně) a apixaban [4].

Ateroskleróza karotických tepen

Zúžení krkavic nad 50 %, které diagnostikujeme především ultrazvukovým vyšetřením, přináší 2% roční riziko CMP. Karotická endarterektomie snižuje toto riziko o 1 %, což znamená 5% snížení rizika po pěti letech. Nejvýznamnější riziko je u mužů se zúžením nad 80 %. U nich je indikována karotická desobliterace na pracovišti s 3% operačním rizikem při předpokládané délce života více než pět let. U ostatních pacientů nasazujeme ASK a léčíme rizikové faktory. Pro indikaci karotického stentingu zatím jednoznačná data nejsou k dispozici.

Sekundární prevence

Cílem sekundární prevence je co největší snížení rizika recidivy ischemické cévní mozkové příhody (iCMP). Vedení sekundární prevence by mělo být v rukou neurologa specializovaného na léčbu CMP, který spolupracuje s praktickým lékařem a specialisty – především s kardiologem, lipidologem, diabetologem, rehabilitačním lékařem, logopedem, psychiatrem a psychologem. Dispenzarizace pacientů po CMP obsahuje: pravidelné kontroly klinického stavu pacientů, sledování, kontrola a terapie obecných rizikových faktorů CMP (hypertenze, DM, hyperlipoproteinemie, dietní opatření a kouření), neinvazivní monitorování postižení přírodních mozkových tepen (ultrazvuk, CT, MR angiografie), specifické prevence recidivy CMP (indikace k antiagregační, antikoagulační terapii, chirurgická či intervenční terapie onemocnění přírodních mozkových tepen).

Tab. 1. CHA_2DS_2Vasc .

Rizikový faktor	CHA_2DS_2Vasc
CMP/TIA/tromboembolie	2
věk ≥ 75 let	2
hypertenze	1
diabetes mellitus	1
srdeční selhání	1
cévní onemocnění*	1
věk 65–74 let	1
ženské pohlaví	1
maximální skóre	9

nízké riziko 0, střední riziko 1, vysoké riziko 2 a více
 CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka
 *prodělaný infarkt myokardu, periferní arteriální onemocnění, aortální sklerotický plát

Hypertenze

Antihypertenzivní léčba snižuje riziko recidivy CMP o 24 %, nezávisle na typu CMP a výši krevního tlaku. Cílové hodnoty krevního tlaku by měly směřovat k normálním hodnotám TK – 120/80 mmHg. Přesná hodnota a výběr antihypertenziva nejsou známy, u pacientů se má postupovat individuálně. Za vhodnou kombinaci se považují diuretika s ACE inhibitory [3]. U nemocných s uzávěry nebo významnými zúženými krkavic bychom pro riziko vzniku CMP při náhlém snížení měli postupovat se zvýšenou opatrností.

Diabetes mellitus

Terapie se řídí obecnými zásadami, tedy režimovým opatřením a kompenzací diabetu dietou a farmakologicky. U DM 2. typu byla publikována studie s pioglitazonem, který redukoval výskyt CMP o 47 % [8].

Cholesterol

Statiny ve studiích SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) a Heart Protection Study snížily riziko recidivy CMP o 16–24 %. Proto je tato terapie po CMP indikovaná s cílovou hladinou LDL cholesterolu pod 2,0 mmol/l [1,3,9].

Kouření, alkohol, nadváha, fyzická aktivita a dietní opatření

Doporučení se v zásadě shodují s primární prevencí.

Specifická terapie

Kardioembolizační iCMP

V sekundární prevenci je po kardioembolické iCMP indikovaná terapie antikoagulační terapie warfarinem. Příčiny embolizace jsou: fibrilace či flutter síní, náhrada mitrální nebo aortální chlopně, průkaz srdečního trombu, revmatická mitrální chlopně vada, srdeční selhání s ejekční frakcí pod 20 %, myxom levé síně, stav po infarktu myokardu s akinetickou zónou. Cílová hladina INR je 2–3, kromě pacientů s mechanickými náhradami chlopní, kde požadujeme INR 2,5–3,5. U pacientů s fibrilací síní lze užít nová antikoagulantia uvedená v primární prevenci CMP.

Protože tato terapie může mít závažné nežádoucí účinky, především intrakraniální a systémové krvácení, musí pacienti zároveň splňovat podmínky pro nasazení

antikoagulační léčby (spolupráce pacienta, rodiny, nepřítomnost těžké angiopatie drobných mozkových tepen, krvácivé stavy, trombocytopenie apod.). U pacientů, kteří nesplňují kritéria pro nasazení antikoagulační, je nutné zahájit antiagregační terapii. Lékem první volby je zde acetylosalicylová kyselina (Anopyrin 100–400 mg/den).

Nekardiogenní iCMP

Všichni pacienti, u kterých není indikována antikoagulace, by měli užívat antiagregační léčbu.

V současné době je u nás k dispozici acetylosalicylová kyselina (ASK), clopidogrel, kombinace ASK s dipyridamolem (Aggrenox) a ticlopidin. Acetylosalicylová kyselina redukuje recidivu CMP o 13 %. Doporučená denní dávka je 50–400 mg, přičemž u dávek nad 150 mg roste riziko vedlejších účinků, ale užitek zůstává stejný. Clopidogrel redukuje riziko CMP o 23 %, je tedy účinnější než ASK. Dávkování je 75 mg/den. Kombinace 25 mg ASK a 200 mg dipiridamolu (Aggrenox) snižuje výskyt CMP o 23 %. Dávujeme 1 tbl dvakrát denně. Ticlopidin je srovnatelně účinný jako clopidogrel, ale pro výskyt vedlejších účinků (neutropenie) je nahrazován jinými antiagregancii [1]. Kombinace ASK s clopidogrelem se nedoporučuje pro zvýšené riziko krvácivých komplikací, kromě speciálních situací, jako jsou pacienti po stentingu [3].

Symptomatické stenózy mozkových tepen

V sekundární prevenci je karotická endarterektomie (carotid endarterectomy – CEA) indikována u symptomatických stenóz karotid 70–99 % na pracovištích s 30denní mortalitou a morbiditou (veškeré typy mozkových příhod a úmrtí) do 6 %. Včasně provedená CAE (nejlépe do dvou týdnů) redukuje recidivu CMP o 48 % [10]. U pacientů s lehkým neurologickým deficitem lze k CEA indikovat i stenózy 50–69 %, opět na pracovištích s 30denní mortalitou, morbiditou pod 3 %. Perkutánní transluminární angioplastika (PTA) se zavedením stentu u stenóz karotických arterií je indikována u pacientů, kteří splňují kritéria pro CEA, ale z určitého důvodu ji nelze provést (chirurgicky nepřístupné umístění stenózy, vysoké riziko operace), a restenóz.

PTA s eventuálním zavedením stentu lze také indikovat u pacientů se symptomatickou stenózou a. subclavia nebo sym-

ptomatickou stenózou vertebrální arterie v případě recidivy CMP při optimální sekundárně preventivní léčbě. U intrakraniálních stenóz nad 50 % by měla být nasazena antiagregační a maximální hypolipidemická léčba, krevní tlak by měl být do 140/90 mmHg. Na jasná data z randomizovaných studií pro indikaci angioplastiky/stentu zatím čekáme.

Závěr

Vzhledem k medicínské a sociální závažnosti CMP a výrazně vyšší incidenci v České republice ve srovnání s populací v rozvinutých evropských zemích, je prevence tohoto onemocnění nejvýznamnějším opatřením, které nás v současnosti i nejbližší budoucnosti čeká. Nezbytný je multidisciplinární přístup, který v primární prevenci koordinuje praktický lékař a v sekundární prevenci neurolog. Primární prevence se v zásadě neliší od opatření nutných k prevenci kardiovaskulárních onemocnění se zdůrazněním zachytu pacientů s fibrilací síní. V sekundární prevenci je kromě pokračování v prevenci primární nutné především správně a včas indikovat pacienty s kardiogenním iktem k antikoagulační léčbě a pacienty se symptomatickou stenózou karotidy k endarterektomii či stentu, zbytek pacientů je indikován k antiagregační terapii.

Literatura

1. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Ringleb PA, Bousser MG, Ford G et al. Management ischemic cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky – doporučení European Stroke Organisation (ESO) 2008, aktualizace leden 2009; 19–31.
2. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eurpace 2010; 12: 1360–1420.
3. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 227–276.
4. Ahmad Y, Lip GY. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Where are We Now? Clin Med Insights Cardiol 2012; 6: 65–78.

5. Kizer JR, Dahlöf B, Kjeldsen Seet al. Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 46–52.

6. He K, Song Y, Daviglus M et al. Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004; 35: 1538–1515.

7. Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293–1304.

8. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ et al. PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38: 865–873.

9. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–559.

10. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA. Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarter-

ectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363: 915–924.

Doručeno do redakce 11. 1. 2013

Přijato po recenzi 4. 2. 2013

MUDr. Daniel Václavík

Neurologické oddělení a Iktové centrum

Vítkovická nemocnice a. s.

daniel.vaclavik@nemvitkovice.cz

ANTITROMBOTIKA V PREVENCI CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODY. 2. ČÁST – VÝZNAM ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY

J. Bultas, D. Karetová

Souhrn

Cévní mozkové příhody ischemické etiologie vznikají nejčastěji na podkladě atherotrombózy, zde v profylaxi hraje rozhodující úlohu protidestičková léčba, nebo jsou původu tromboembolického, zpravidla při kardioembolizaci, pak je prevence postavena na léčbě antikoagulační. Strategie blokady primární hemostázy byla předmětem první části přehledu, tato část je naopak věnována inhibici hemostázy sekundární, tj. antikoagulanciím. V současné době máme k dispozici v indikaci profylaxe tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní antivitaminy K, konkrétně warfarin inhibující více koagulačních faktorů nebo přímé inhibitory trombinu (dabigatran) či faktoru Xa (rivaroxaban a před schválením ke klinickému užití je apixaban). Vzhledem k velké inter- i intraindividuální variabilitě účinku warfarinu na podkladě interakcí s léky a s potravou a farmakogenetických vlivů, pomalému nástupu účinku a řadě dalších nevýhodných farmakologických vlastností byly zavedeny výše zmíněné přímé inhibitory trombinu či faktoru Xa. Při přímém porovnání s warfarinem byla doložena vyšší účinnost a větší bezpečnost nově zavedených antikoagulancií.

Klíčová slova

cévní mozková příhoda – fibrilace síní – warfarin – dabigatran – rivaroxaban – apixaban

Abstract

Antithrombotics in the prevention of cerebrovascular accidents. Part II – Significance of anticoagulant therapy. Cerebrovascular accidents of ischemic etiology most frequently occur in the background of atherothrombosis, in which case antiplatelet treatment plays a crucial role in the prophylaxis, or they are of thromboembolic origin, usually related to cardioembolization, in which case prevention is based on anticoagulant treatment. The strategy of blockage of primary haemostasis was the subject of the first part of the overview while this part focuses on the inhibition of secondary haemostasis, i.e. on anticoagulants. Currently, we have anti-vitamins K available in the indication of prophylaxis of thromboembolic incidents in patients with atrial fibrillation, specifically warfarin, which inhibits more coagulation factors, or direct inhibitors of thrombin (dabigatran) or factor Xa (rivaroxaban and, awaiting approval for clinical use, apixaban). Considering the great inter- and intra-individual variability of the effect of warfarin in the background of interactions with drugs and food as well as of pharmacogenetic influences, the slow onset of action and several other unfavourable pharmacological properties, the above-mentioned direct inhibitors of thrombin or factor Xa were introduced. Direct comparison with warfarin has demonstrated the greater efficacy and safety of the newly introduced anticoagulants.

Keywords

cerebrovascular accident – atrial fibrillation – warfarin – dabigatran – rivaroxaban – apixaban

Úvod

První část přehledu „Antitrombotika v prevenci cévní mozkové příhody“ byla věnována prevenci ischemických mozkových příhod na podkladě atherotrombózy, kdy rozhodující léčebnou strategií bylo podávání protidestičkových léků. Tato druhá část je věnována profylaxi tromboembolizačních iktů a tranzitorních ischemií. V této oblasti jednoznačně dominují antikoagulancia, neboť em-

bolizující trombus vzniká při oblenění průtoku a stagnaci krve, kdy jsou splněny podmínky pro aktivaci sekundární hemostázy.

Tromboembolizační mozkové příhody jsou, ve srovnání s trombotickými příhodami, méně časté. Na příhodách ischemické etiologie se podílí asi jednou pětinou. Zdrojem embolizace do mozku jsou nejčastěji levé oddíly srdeční, zpravidla síně při fibrilaci či flutteru nebo při jejich extrémní dilataci. Kardioem-

bolizace při chlopenních vadách, po implantaci chlopenní náhrady nebo při aneuryzmatu levé komory, paradoxní embolizace na podkladě defektu síňové přepážky či embolizace z oblasti výdutě vzestupné aorty jsou výrazně vzácnější.

Účinné blokady hemokoagulační kaskády dosáhneme při inhibici na různých úrovních – inhibici Xa faktoru (např. gatran, pentasacharidy či LMWH), inhibici trombinu (např. xabany či heparinem) či při zásahu na více místech (např. antivitaminy K, konkrétně warfarinem). Ve srovnání s primární hemostázou (kdy léčbu cílíme na více působků) účinné inhibice hemokoagulace docílíme jen na jediné úrovni. Blokáda trombinu či faktoru Xa je stejně účinná jako zásah na více místech při inhibici koagulačních faktorů závislých na vitamínu K. Poklesu tromboembolizačních příhod o více než polovinu dosáhneme již jedním antikoagulanciem, v případě atherotrombotických příhod dosáhneme stejného poklesu pouze kombinací dvou i tří protidestičkových léků.

Zdálo by se tak, že vedení antikoagulační léčby je proto jednodušší. Dopusud, při rozhodující preskripci warfarinu, je opak pravdou. I když lege artis vedená léčba warfarinem snižší výskyt mozkových příhod při fibrilaci síní o dvě třetiny a celkovou mortalitu o čtvrtinu, je antikoagulační léčba podávána u menšího počtu nemocných – jen méně než polovina indikovaných je skutečně léčena. U velké části pacientů není terapie vůbec zahájena, u zbytku je předčasně ukončena. V podskupinách nemocných s výrazně větším rizikem tromboembolizace – zejména u seniorů v osmé a vyšší dekádě – klesá podíl skutečně léčených pod jednu třetinu. Pokud