

**Roma Roemer-Ślimak**

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

# Pacjent wymagający terapii przeciwkrzepliwej w gabinecie lekarza POZ

## Wstęp

Doustną antykoagulację stosuje się w zapobieganiu incydentom zakrzepowo-zatorowym i leczeniu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) od lat 50. ubiegłego wieku. W ostatnich latach w związku z postępującym starzeniem się populacji i rozszerzaniem wskazań doustne preparaty przeciwzakrzepowe są zalecane coraz większej liczbie pacjentów. Wpływa na to szczególnie wzrost częstości występowania migotania przedsionków. Istnieją niekwestionowane dowody potwierdzające skuteczność profilaktyki zakrzepowo-zatorowej przy użyciu doustnej antykoagulacji prowadzonej z powodu migotania przedsionków (przy współistnieniu innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) [1, 2].

Pierwsze zostały zastosowane preparaty hamujące syntezę czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (*vitamin K antagonists* – VKA). Leki te mają wąskie okno terapeutyczne, wymagają monitorowania i regularnego dostosowywania dawki w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego poziomu antykoagulacji. Warfaryna i acenokumarol to dwa najbardziej rozpowszechnione VKA stosowane w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej.

W ostatniej dekadzie pojawiły się również nowe doustne antykoagulanty (*novel oral anticoagu-*

*lants* – NOAC). Znane są również jako doustne antykoagulanty o działaniu pośrednim, ponieważ wpływają na ostatnią część kaskady krzepnięcia, a dokładniej są inhibitorami czynnika Xa (riwarokksaban, apiksaban i edoksaban), lub o działaniu bezpośrednim – inhibitory trombiny (dabigatran). Leki te umożliwiły jeszcze prostsze leczenie i zapobieganie chorobie zakrzepowo-zatorowej, ponieważ nie wymagają monitorowania i wykazują interakcje z mniejszą ilością pokarmów i leków niż VKA [1].

## Wskazania do doustnej antykoagulacji

Głównym wskazaniem do zastosowania doustnej antykoagulacji jest zapobieganie incydentom zakrzepowo-zatorowym i leczenie choroby zakrzepowo-zatorowej.

Ze względu na dużą częstość występowania migotania przedsionków zdecydowana większość pacjentów w POZ jest poddawana leczeniu przeciwzakrzepowemu, aby zapobiec udarowi niedokrwiennemu mózgu oraz zatorom ogólnoustrojowym związanym z tą arytmia. Niemniej w przypadku młodszych populacji wskazania do doustnej antykoagulacji są bardzo zróżnicowane [1].

## Niezastawkowe migotanie przedsionków

Jak wspomniano wcześniej, pacjenci z migotaniem przedsionków współistniejącym z pewnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego potrzebują leczenia przeciwzakrzepowego w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zatorowych. Te czynniki i ogólne ryzyko udaru zostały zebrane w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [3]. W przypadku braku czynników ryzyka – wynik w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC równy 0 u mężczyzn lub 1 u kobiet – nie zaleca się rozpoczęcia leczenia przeciwplatekowego ani przeciwzakrzepowego. Przy wyniku 1 u mężczyzn lub 2 u kobiet należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, oceniając stosunek indywidualnego ryzyka krwawienia do ryzyka udaru mózgu. U mężczyzn z wynikiem 2 w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC oraz u kobiet z wynikiem 3 korzyść z leczenia przeciwzakrzepowego w migotaniu przedsionków jest poparta mocnymi dowodami [1, 4].

## Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje proksymalną zakrzepicę żył głębokich (ZŻG) i zatorowość płucną (ZTP). Aktualnie w trakcie wstępnego ostrego leczenia pozajelitowego (heparyna niefrakcjonowana, heparyna drobnocząsteczkowa lub fondaparinux) w ciągu pierwszych 5–10 dni można zastosować również leki doustne – riwaroksaban i apiksaban. W dalszym postępowaniu w przypadku braku przeciwwskazań wymagana jest antykoagulacja doustna [4]. U pacjentów z ŻChZZ spowodowaną przemijającymi lub odwracalnymi czynnikami ryzyka (takimi jak zabiegi chirurgiczne, urazy, unieruchomienie, ciąża, doustne środki antykoncepcyjne lub terapia hormonalna) zaleca się prowadzenie antykoagulacji przez 3 miesiące. Pozajelitowe podawanie heparyny powinno się pokrywać z rozpoczęciem leczenia VKA, z docelowym zakresem INR 2,0–3,0 [4, 5]. Jako alternatywa dla VKA mogą zostać zastosowane NOAC, jednak należy pamiętać, że u pacjentów z ŻChZZ istnieją różnice w początkowym leczeniu. Jeżeli planowane jest zastosowanie dabigatranu lub edoksabanu w leczeniu podtrzymującym, leczenie rozpoczyna się po początkowym podaniu heparyny drobnocząsteczkowej, bez nakładania się po 5. dobie z doustnym lekiem przeciwzakrzepowym. Jeśli planowane jest dalsze leczenie apiksabanem lub riwaroksabanem, można rozpocząć ich podawanie natychmiast po zdiagnozowaniu u pacjenta ŻChZZ, jednak wymagana jest zwiększona dawka początkowa [4, 6]. U pacjentów

z pierwszym epizodem ŻChZZ wtórnym do długiego przemijającego lub odwracalnego czynnika ryzyka zaleca się przerwanie doustnego leczenia przeciwzakrzepowego po 3 miesiącach. Doustne leczenie przeciwzakrzepowe na czas nieokreślony jest zalecane u pacjentów z nawrotem ŻChZZ (tj. z przynajmniej jednym wcześniejszym epizodem zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich) niezwiązanym z głównym przemijającym lub odwracalnym czynnikiem ryzyka. U pacjentów z pierwszym epizodem zatorowości płucnej związanym z niewielkim przemijającym lub odwracalnym czynnikiem ryzyka należy rozważyć przedłużoną doustną antykoagulację o nieokreślonym czasie trwania. W przypadku podjęcia decyzji o przedłużonym doustnym leczeniu przeciwzakrzepowym po ZTP u pacjenta bez nowotworu złośliwego należy po 6 miesiącach leczenia przeciwzakrzepowego rozważyć zmniejszenie dawki apiksabanu (2,5 mg dwa razy na dobę) lub riwaroksabanu (10 mg raz na dobę). Powinno się okresowo oceniać wskazania do kontynuacji leczenia [6].

## Wady zastawkowe

Zwiększa się liczba pacjentów z migotaniem przedsionków i współistniejącą wadą zastawkową serca. Antykoagulacja w tych przypadkach jest często wyzwaniem klinicznym z uwagi na zwiększone ryzyko krwawienia podczas leczenia w stosunku do pacjentów bez wady zastawkowej, a także większe ryzyko udaru lub zatorowości systemowej w razie wstrzymania antykoagulacji [7]. U pacjentów z wadą zastawkową serca i migotaniem przedsionków decyzja o zastosowaniu doustnej antykoagulacji z zastosowaniem VKA lub leku przeciwzakrzepowego niebędącego antagonistą witaminy K w celu zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym powinna być podejmowana na podstawie wyniku w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC. Wyjątkiem są pacjenci z reumatycznym zwężeniem zastawki mitralnej lub mechaniczną protezą i migotaniem przedsionków, którzy powinni otrzymać doustną antykoagulację VKA [8].

## Stenoza mitralna

Zdarzenia zatorowe dotyczą 10–20% pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej, a obecność migotania przedsionków u tych chorych z powodu powiększenia lewego przedsionka zwiększa to ryzyko w sposób bardzo istotny. Jedna trzecia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych występuje już w pierwszym miesiącu po pojawieniu się migotania przed-

sionków [1, 8]. Autorzy niektórych badań doszli do wniosku, że stosowanie NOAC u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej i migotaniem przedsionków jest obiecującą terapią, jednak aby takie postępowanie stało się standardem, konieczne są dalsze prospektywne, randomizowane badania [8, 9].

#### **Niedomykalność mitralna**

Częstość występowania zdarzeń zatorowych w przypadku niedomykalności zastawki mitralnej jest mniejsza niż przy zwężeniu zastawki mitralnej – poniżej 3% rocznie. To sprawia, że tylko współistniejące migotanie przedsionków u tych pacjentów uzasadnia rozpoczęcie leczenia pochodnymi kumaryny i docelowy INR 2,0–3,0. Istnieją badania, w których nie stwierdzono różnic w profilu skuteczności NOAC i pochodnych kumaryny u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz łagodną do umiarkowanej i umiarkowaną do ciężkiej niedomykalnością mitralną [1, 10].

#### **Choroba zastawki aorty**

Zwężenie aorty wiąże się najwyższym wskaźnikiem ryzyka udaru mózgu i krwawienia wśród podtypów wad zastawkowych. Dane porównujące bezpośrednio doustne leki przeciwzakrzepowe z warfaryną u pacjentów z różnymi podtypami wad zastawkowych i migotaniem przedsionków są ograniczone. Stwierdzono, że apiksaban daje porównywalne wyniki z warfaryną u pacjentów ze stenozą aortalną (też niedomykalnością mitralną i aortalną). Profil bezpieczeństwa i skuteczności dabigatranu i edoksabanu u pacjentów z wadami zastawkowymi jest podobny do warfaryny, ale nie są dostępne dane dotyczące wyników leczenia według podtypu choroby zastawkowej [7].

#### **Zastawki mechaniczne**

Wszyscy pacjenci z zastawkami mechanicznymi wymagają dożywnotnego leczenia przeciwzakrzepowego VKA.

Oprócz trombogenności wewnątrznaczyńowego materiału protetycznego zastawki mechaniczne stwarzają nieprawidłowe warunki przepływu, ze strefami niskiego przepływu w ich elementach. Może to powodować aktywację płytek krwi, co prowadzi do zakrzepicy zastawek i zdarzeń zatorowych. Aby zmniejszyć częstość występowania choroby zakrzepowo-zatorowej, konieczna jest terapia doustna VKA w celu osiągnięcia wartości INR odpowiednich dla chorób współistniejących pacjenta oraz rodzaju i położenia mechanicznej zastawki [8].

## **Przeciwwskazania do doustnej antykoagulacji**

Przeciwwskazania do stosowania VKA są takie same jak w przypadku heparyn drobnocząsteczkowych (z wyjątkiem małopłytkowości wywołanej przez heparynę i niewydolności nerek) i obejmują ciężę. Karmienie piersią podczas leczenia VKA jest dozwolone. Dodatkową grupą przeciwwskazań są stan po udarze krwotocznym lub klinicznie istotne krwawienie [1, 11, 12].

Wszystkie leki z grupy NOAC są przeciwwskazane w przypadku [1, 13]:

- niewydolności nerek (eGFR < 15 ml/min),
- aktywnego, klinicznie istotnego krwawienia,
- zmiany lub stanu chorobowego, które można uznać za istotne ryzyko poważnego krwawienia,
- nadwrażliwości na substancję czynną lub pomocniczą,
- połączenia z innymi antykoagulantami,
- choroby wątroby, jeśli jest związana z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia.

Riwaroksaban jest przeciwwskazany w połączeniu z terapią przeciwplatekową u pacjentów po przebytym udarze lub przemijającym ataku niedokrwionym oraz podczas ciąży i laktacji. Apiksabanu nie należy stosować u pacjentów przyjmujących ryfamicynę, fenytoinę, karbamazepinę i fenobarbital. Dodatkowymi przeciwwskazaniami do podawania dabigatranu są: stosowanie ketokonazolu ogólnoustrojowo, cyklosporyny, itrakonazolu i dronedaronu, zaburzenia czynności nerek (eGFR < 30 ml/min), protezy zastawek wymagające antykoagulacji [1, 13]. Do oceny ryzyka krwawienia zaleca się skalę HAS-BLED, która identyfikuje potencjalne czynniki zwiększające to ryzyko u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo. Wynik powyżej 3 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem i w takiej sytuacji należy dołożyć starań, aby uniknąć krwawień (zaostrzona kontrola INR, odstawienie leków mogących zwiększać ryzyko itp.) [1, 3].

## **Monitorowanie leczenia antagonistami witaminy K**

Monitorowanie INR jest wymagane u pacjentów przyjmujących VKA. Dawka leku jest dostosowywana na podstawie wartości INR, tak aby pozostawała w zakresie terapeutycznym.

Wartości INR w zakresie docelowym wskazują na działanie przeciwzakrzepowe leków, co stanowi również informację, kiedy należy odstawić heparynę [14].

**Tabela 1.** Postępowanie u pacjentów bez objawów aktywnego krwawienia w zależności od wartości INR według Altirriba i wsp. [1]

Wartość INR	Postępowanie	Termin następnej kontroli
< 1,5	zwiększenie dawki o 20%	za 7 dni
1,5–1,7	zwiększenie dawki o 10%	za 14 dni
1,8–3,2	utrzymanie dawki	za 28 dni
3,3–4,9	redukcja dawki o 10%	za 14 dni
5,0–7,0	redukcja dawki o 20% pominięcie dawki	za 7 dni

**Tabela 2.** Postępowanie u pacjentów bez objawów aktywnego krwawienia w zależności od wartości INR według Santiago Family Health Unit protocol according to INR value [2]

Wartość INR	Postępowanie
< 1,5	zwiększenie dawki o 2,5 mg/tydzień
1,5–1,9	zwiększenie dawki o 1,25 mg/tydzień
1,9–3,1	utrzymanie dawki
3,1–4,9	pominięcie dawki i redukcja o 2,5 mg/tydzień
≥ 5	pominięcie dawki przez 3 dni redukcja dawki o 5 mg/tydzień

**Tabela 3.** Uproszczony schemat postępowania u pacjentów bez objawów aktywnego krwawienia w zależności od wartości INR (na podstawie [15])

Wartość INR	Postępowanie
4,5–10 bez krwawienia	wstrzymanie leczenia do czasu uzyskania terapeutycznej wartości INR, niepodawanie rutynowo witaminy K
poważnie krwawienie związane z przyjmowaniem VKA	wstrzymanie leczenia VKA, natychmiastowe odwrócenie efektu przeciwkrzepliwego raczej przez podanie PCC niż świeżo mrożonego osocza, podanie 5–10 mg witaminy K w powolnym wlewie i.v.

VKA – antagoniści witaminy K, PCC – koncentrat czynników zespołu protrombiny

Postępowanie u pacjentów bez objawów aktywnego krwawienia w zależności od wartości INR jest nieco odmienne według różnych autorów (tab. 1, 2), proponowane są również uproszczone schematy postępowania (tab. 3).

W przypadku NOAC regularne okresowe monitorowanie efektu przeciwkrzepliwego nie jest konieczne, co ma istotny pozytywny wpływ na funkcjonowanie pacjentów w trakcie terapii przeciwzakrzepowej. Obecnie nie ma powszechnie dostępnej i wystandaryzowanej laboratoryjnej metody monitorowania antykoagulacyjnego efektu stosowania dabigatranu, rivaroksabanu i apiksabanu [16].

### Terapia pomostowa

Przez długi czas pacjenci stosujący doustną antykoagulację byli poddawani terapii pomostowej z użyciem heparyny drobnocząsteczkowej, m.in. w przypadku zabiegów chirurgicznych, stomatologicznych, endoskopowych. Istnieją badania dowodzące trzykrotnie zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia i drobnych krwawień w związku z pomostowym podawaniem heparyny. Ponadto nie było statystycznie istotnej różnicy w punktach dotyczących zawału mięśnia sercowego, ŻChZZ i śmierci pomiędzy grupami z pomostowaniem i bez. Każde przerwanie leczenia przeciwzakrze-

powego wiąże się z większym ryzykiem zatorowo-zakrzepowym. Zebrane dotychczas dane sugerują rezygnację z terapii pomostowej. Z uwagi na obawy dotyczące krwawienia nie jest ona zalecana w wytycznych American Society for Hematology dla pacjentów z pośrednim ryzykiem wystąpienia ŻChZZ leczonych warfaryną [4, 17, 18]. Do podjęcia decyzji o włączeniu terapii pomostowej lub rezygnacji z niej niezbędne jest określenie ryzyka krwawienia podczas zabiegu czy procedury inwazyjnej. Zabiegi chirurgiczne można podzielić na cechujące się niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w okresie 30 dni.

Podział zabiegów w zależności od ryzyka powikłań krwotocznych [16–19]:

- niskie ryzyko krwawienia:
  - » zabiegi wykonywane technikami laparoskopowymi (gastroskopia, kolonoskopia i cholecystektomia, leczenie kamicy nerkowej),
  - » zabiegi biopsyjne (biopsja prostaty lub pęcherza moczowego, biopsja aspiracyjna szpiku kostnego, biopsja węzła chłonного, punkcja stawu),
  - » badania inwazyjne (elektrofizjologiczne, koronarografia lub angiografia),
  - » małe zabiegi inwazyjne (implantacja kardiostymulatora lub kardiowertera-defibrylatora,

większość procedur stomatologicznych, dermatologicznych i okulistycznych);

- wysokie ryzyko krwawienia:
  - » zabiegi z zakresu chirurgii jamy brzusznej i klatki piersiowej (kardiochirurgia, chirurgia naczyniowa),
  - » duże zabiegi ortopedyczne,
  - » biopsja wątroby lub nerki,
  - » przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego,
  - » izolacja żył płucnych, ablacja podłoża często-skurczu komorowego,
  - » znieczulenie dokanałowe lub zewnątrzoponowe,
  - » diagnostyczne nakłucie lędźwiowe,
  - » zabiegi neurochirurgiczne (wewnątrzczaszkowe oraz chirurgia rdzenia kręgowego).

Nawet krótkotrwałe przerwanie antykoagulacji u pacjentów z wysokim ryzykiem może doprowadzić do wzrostu liczby incydentów zakrzepowozatorowych. Rutynowe odstawianie leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych przed procedurami obciążonymi niskim ryzykiem krwawienia zwiększa ryzyko zakrzepicy u pacjenta i jest błędem. Ogólnie zaleca się przerywanie podawania NOAC przed operacją na czas odpowiadający 4–5 okresom półtrwania przy wysokim ryzyku krwawienia. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek okres ten powinien być ustalony indywidualnie.

W przypadku procedur, w których osiągnięto całkowitą i natychmiastową hemostazę, zaleca się wznowienie leczenia NOAC po upływie 6–8 godzin. Po zabiegach obciążonych dużym ryzykiem krwawienia zaleca się wznowienie leczenia NOAC po 48–72 godzinach – w tym przypadku celem jest profilaktyka ŻChZZ, m.in. z heparyną drobnocząsteczkową 6–8 godzin po zabiegu.

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów odstawianie NOAC na dłużej niż 5–7 dni i podawanie heparyn jako antykoagulacji pomostowej naraża jedynie chorego na krwawienie przy braku danych na większą skuteczność leczenia [4, 16]. W przypadku zabiegów z dużym ryzykiem krwawienia konieczne jest odstawienie warfaryny na 5 dni i acenokumarolu na 3 dni przed planowaną procedurą. Na ogół podawanie heparyny drobnocząsteczkowej rozpoczyna się 48 godzin po odstawieniu warfaryny, a ostatnią dawkę (wielkości 1/2 dawki) podaje się 24 godziny przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Wznowienie leczenia warfaryną może nastąpić natychmiast po uzyskaniu hemostazy pooperacyjnej, a terapię pomostową kontynu-

uje się do uzyskania terapeutycznego INR przez 48 godzin [18].

Powyższe opracowanie nie wyczerpuje wszystkich zagadnień i wątpliwości związanych ze stosowaniem doustnej antykoagulacji u pacjentów POZ. Problematyka ta jest niezmiernie szeroka i z pewnością wymaga dalszego usystematyzowania.

#### Piśmiennictwo

1. Altirriba J, Aparicio P. Oral anticoagulation in primary care. *Rev Esp Sanid Penit* 2017; 19: 19-34.
2. Agnelo P, Alexandra D, Matias S. Primary care monitoring of patients under oral anticoagulation. *Rev Port Cardiol* 2014; 33: 397-401.
3. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R i wsp. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-267.
4. Altioek E, Marx N. Oral anticoagulation update on anticoagulation with vitamin K antagonists and non-vitamin K-dependent oral anticoagulants. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 776–8
5. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35:3033-3069.
6. Konstantinides V, Meyer G, Becattini C i wsp. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej przygotowane we współpracy z European Respiratory Society. *Kardiologia Pol* 2020; 78 (Suppl. II): 8-77.
7. Chugh Y, Patel K, Maraboto Gonzalez CA i wsp. Anticoagulation in patients with aortic stenosis and atrial fibrillation. *Structural Heart* 2020; 4: 360-368.
8. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO i wsp. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2021; 143: e72-e227.
9. Kim JY, Kim SH, Myong JP i wsp. Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1123-1131.
10. Mellilo E, Rago A, Proietti R i wsp. Atrial fibrillation and mitral regurgitation: clinical performance of direct oral anticoagulants in a real-world setting. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2020; 25: 564-569.
11. Douketis J, Undas A, Zawilska K. Vitamin K Antagonists (VKAs). *McMaster Textbook of Internal Medicine. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2021. <https://empendium.com/mcmtxtbook/chapter/B3.II.2.34.4> (dostęp 18.12.2021).
12. [https://mm.wirral.nhs.uk/document\\_uploads/guidelines/OralAnticoagulantOralGuidelinesforprescribingmonitoringandmana.pdf](https://mm.wirral.nhs.uk/document_uploads/guidelines/OralAnticoagulantOralGuidelinesforprescribingmonitoringandmana.pdf) (dostęp 18.12.2021).
13. Ryan J. Pulmonary embolism: new treatments for an old problem. *Open Access Emerg Med* 2016; 8: 87-95.
14. Shikdar S, Vashisht R, Bhattacharya PT. International Normalized Ratio (INR). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507707/> (dostęp 18.12.2021).
15. Gajewski P. Interna Szczeklika. Mały Podręcznik 2019/20. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2019; 436.

16. Kasprzak JD, Dąbrowski R, Barylski M i wsp. Doustne antykoagulanty nowej generacji – aspekty praktyczne. Stanowisko Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Folia Cardiol* 2016; 11: 377-393.
17. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S i wsp. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823-833.
18. Li J, Oprea A. Periprocedural management of patients on oral anticoagulation: focus on regional anesthesia. *Pol Arch Intern Med* 2020; 130: 1081-1092.
19. Sardar P, Chatterjee S, Lavie CJ i wsp. Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. *Int J Cardiol* 2015; 179: 279-287.

**Adres do korespondencji:**

lek. Roma Roemer-Ślimak  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
ul. Syrokomli 1  
51-141 Wrocław  
e-mail: romars09@gmail.com