

Anna Baczyńska

II Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Doustne leki przeciwkrzepliwe w różnych stanach klinicznych — praktyczny poradnik

Stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych należy do codziennej praktyki większości lekarzy. Skuteczność i bezpieczeństwo takiej terapii zależą zarówno od właściwego postępowania w określonych warunkach klinicznych, jak i od odpowiedniej reakcji na ich zmianę. Powszechnie uznawane zalecenia w tej dziedzinie, opracowywane raz na kilka lat przez Grupę Roboczą *American College of Chest Physicians (ACCP)* ds. Leczenia Przeciwwzkrzepowego, są na tyle obszerne i szczegółowe, że ich bezpośrednie wykorzystanie w codziennej praktyce bywa niekiedy utrudnione.

Niniejsza praca jest próbą praktycznego zaadaptowania tych zaleceń. Zwięźle przedstawiono zasady profilaktyki i terapii różnych stanów klinicznych, tak aby poszczególne zalecenia mogły na co dzień stanowić punkt odniesienia dla lekarzy powszechnie stosujących ten rodzaj terapii u swoich chorych.

Omówiono między innymi zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zatorowości płucnej, a także zapobieganie zatorom systemowym u chorych z ostrym zawałem serca, z wszczepionymi mechanicznymi, sztucznymi zastawkami serca, z wszczepionymi biologicznymi zastawkami serca, z wadami zastawkowymi oraz z migotaniem przedsionków.

Słowa kluczowe: zalecenia, leczenie przeciwzakrzepowe, doustne leki przeciwkrzepliwe

Adres do korespondencji:

dr med. Anna Baczyńska
II Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii
Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Prof. Kieturakisa 1, 80–742 Gdańsk
tel.: (0 58) 349 39 10
e-mail: amb@amg.gda.pl

WSTĘP

Stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych należy do codziennej praktyki większości lekarzy. W ostatnich latach opublikowano wyniki wielu badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tych preparatów w różnych stanach klinicznych. Na tej podstawie opracowano szczegółowe wytyczne leczenia przeciwzakrzepowego w poszczególnych jednostkach chorobowych. Najbardziej znane są zalecenia opracowywane raz na kilka lat przez Grupę Roboczą *American College of Chest Physicians* (ACCP) ds. Leczenia Przeciwwzakrzepowego. Najnowsze, sformułowane w 2000 roku, opublikowano w czasopiśmie *Chest*, w 2001 roku jako IV Standardy Grupy Roboczej ACCP ds. Leczenia Przeciwwzakrzepowego [1]. Są one na tyle obszerne i szczegółowe, że wprowadzenie ich do szerokiej praktyki może być trudne. Niniejszy artykuł jest próbą praktycznego zaadaptowania tych wytycznych. Przedstawiono w nim zasady profilaktyki i terapii różnych stanów klinicznych, tak aby mógł na co dzień stanowić punkt odniesienia dla lekarzy powszechnie stosujących ten rodzaj terapii u swoich chorych.

Sytuacje kliniczne, w których zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych, zestawiono w tabeli 1 [1, 2].

DZIAŁANIE DOUSTNYCH LEKÓW PRZECIWKRZEPLIWYCH

Działanie leków przeciwkrzepliwych wynika z hamowania przemiany witaminy K₁, która jest niezbędna do

Tabela 1. Sytuacje kliniczne, w których zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej
Leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zatorowości płucnej

Zapobieganie zatorom systemowym u chorych:

- z ostrym zawałem serca
- z wszczepionymi mechanicznymi, sztucznymi zastawkami serca
- z wszczepionymi biologicznymi zastawkami serca
- z wadami zastawkowymi
- z migotaniem przedsionków

wytwarzania w organizmie człowieka czynników krzepnięcia: II, VII, IX i X. Hamując przemianę witaminy K₁, doustne leki przeciwkrzepliwie zmniejszają aktywność wyżej wymienionych czynników krzepnięcia. Nie należy jednak zapominać, że doustne antykoagulanty mają też działanie przeciwnie — prozakrzepowe. Wiadomo, że upośledzają one wytwarzanie białek C i S hamujących proces krzepnięcia. Może to być powodem przewagi niekorzystnego działania prokoagulacyjnego nad oczekiwanym antykoagulacyjnym w czasie pierwszych kilku dni stosowania tych leków. Wpływ doustnych leków przeciwkrzepliwych można osłabić, podając preparaty witaminy K₁ lub stosując bogatą w nią dietę. Po otrzymaniu dużych dawek tej witaminy chorzy mogą długo — nawet przez tydzień — pozostawać oporni na działanie pochodnych kumaryny. Różna wrażliwość pacjentów na acenokumarol to problem powszechnie znany, lecz nie do końca uwzględniany w praktyce. Na zależność efektu antykoagulacyjnego od dawki leku wpływają liczne czynniki środowiskowe i genetyczne (np. mutacja genu kodującego cytochrom P450). Reakcję na doustne leki przeciwkrzepliwie modyfikuje wiele leków stosowanych łącznie z tymi preparatami. Działanie to może wynikać z upośledzenia ich wchłaniania w przewodzie pokarmowym (np. cholestyramina) albo ze zmienionego metabolizmu tych leków (tab. 2 i 3) [2].

Tabela 2. Leki hamujące rozkład doustnych leków przeciwkrzepliwych i przez to nasilające ich działanie

Fenyllobutazon
Sulfinpirazon
Metronidazol
Kotrimoksazol
Cymetydyna
Amiodaron
Omeprazol

Tabela 3. Leki i substancje nasilające rozkład doustnych leków przeciwkrzepliwych i przez to osłabiające ich działanie

Barbiturany
Rifampicyna
Karbamazepina
Alkohol

SKUTECZNE I BEZPIECZNE DOUSTNE LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE — ZASADY

Do oceny stopnia działania przeciwkrzepliwego powszechnie wykorzystuje się czas protrombinowy [2–4]. Jego wydłużenie w początkowym okresie stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych wynika z obniżenia aktywności VII czynnika krzepnięcia. W wypadku kontynuowania terapii kolejno następuje obniżenie aktywności czynników X i II. Czas protrombinowy oznacza się przy użyciu fosfolipidowo-białkowego wyciągu tkankowego, zwanego tromboplastyną [5–7]. Jej reaktywność (a w związku z tym wartość czasu protrombinowego) może się zmieniać w zależności od jej pochodzenia i sposobu przygotowania, dlatego też przyjęto znormalizowany międzynarodowy wskaźnik czułości tromboplastyny [5–7]. Pomaga on ujednoczyć warunki pomiaru czasu protrombinowego wykonywane w danym laboratorium, a także zmniejszyć różnice w tym zakresie między poszczególnymi laboratoriami. Dla współcześnie stosowanych tromboplastyn wskaźnik ten wynosi około 1,0 [5–7]. Obecnie najpowszechniejszym sposobem kontroli terapii doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi jest oznaczanie wskaźnika INR (*international normalized ratio*). Z praktycznego punktu widzenia ważny jest fakt, że odpowiedni efekt przeciwkrzepliwym osiąga się w różnym czasie po włączeniu pochodnych kumaryny (2–7 dni) [2].

Wyróżnia się nasycające oraz podtrzymujące leczenie doustnymi środkami przeciwkrzepliwymi. Jeśli lekarzowi zależy na możliwie najszybszym osiągnięciu terapeutycznych wartości wskaźnika INR, zaleca się stosowanie doustnych antykoagulantów w dawkach nasycających (chorzy z wszczepionymi sztucznymi zastawkami serca, niestabilni hemodynamicznie chorzy przygotowujący do zabiegu kardiowersji elektrycznej z powodu migotania przedsionków). Jednak u większości pacjentów stosowanie takich dawek nie jest konieczne. Zazwyczaj wystarczające jest rozpoczęcie terapii spodziewaną dawką podtrzymującą i uzyskanie efektu przeciwkrzepliwego w ciągu 5 dni (chorzy z utrwalonym migotaniem przedsionków) [2, 8, 9].

Jeśli u chorego rozpoznano wcześniej niedobór białka C lub S albo znany jest inny stan nadkrzepliwości, zaleca się podawanie heparyny przed rozpoczęciem przyjmowania doustnych leków przeciwkrzepliwych lub równocześnie z ich włączeniem, do czasu uzyska-

nia terapeutycznych wartości wskaźnika INR. Zgodnie z zaleceniami u osób w podeszłym wieku, z chorobami wątroby, nadczynnością tarczycy, chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy wskazane jest rozpoczęcie leczenia od dawki acenokumarolu mniejszej niż 4 mg.

Jak często należy oznaczać wskaźnik INR w początkowym okresie terapii?

Wskazany jest codzienny pomiar do czasu uzyskania wartości mieszczących się w przedziale terapeutycznym przez co najmniej 2 kolejne dni. Następnie oznacza się go 2 razy w tygodniu przez 2 tygodnie, a później rzadziej — zależnie od stabilności otrzymywanych wyników. Gdy są one zadowalające, częstość pomiarów wskaźnika INR można zmniejszyć do jednego oznaczenia na 4 tygodnie. Jeśli zachodzi konieczność zmiany dawkowania, należy ponownie częściej kontrolować wskaźnik INR. W trakcie długotrwałego stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niekiedy obserwuje się niespodziewaną zmianę wartości INR bez zmiany w dawkowaniu tych leków. Sytuacja taka może być wynikiem stosowania diety, spożywania alkoholu i dodatkowych leków, a także rozwoju chorób towarzyszących (np. nadczynności tarczycy). Należy również wziąć pod uwagę błąd pomiarów laboratoryjnych i przed podjęciem radykalnych kroków powtórzyć oznaczenie. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia doustnymi antykoagulantami zależy od umiejętności utrzymania wskaźnika INR w przedziale wartości terapeutycznych. Zgodnie z wynikami badań prowadzonych w ostatnich latach, dotyczących różnych stanów klinicznych, obecnie uważa się, że skuteczność ta jest mniejsza, gdy wskaźnik INR wynosi poniżej 2,0 [3, 10, 11]. Twierdzenie to jest prawdziwe również w odniesieniu do chorzych, u których doustne leczenie przeciwkrzepliwie stosuje się w ramach prewencji pierwotnej. Z kolei przy nadmiernie wysokich wartościach wskaźnika INR (> 3,0) obserwuje się istotny wzrost ryzyka poważnego krwawienia [3, 12–16].

Ważnym elementem w prowadzeniu leczenia przeciwkrzepliwego jest wytłumaczenie choremu celu, skutków i znaczenia właściwej terapii, a także niebezpieczeństw związanych z jej niewystarczającą kontrolą. Pacjent rozumiejący zasady tego leczenia znacznie łatwiej zaakceptuje konieczność częstego badania krwi w celu oznaczenia wskaźnika INR. Wcześniej również zgłosi się on do lekarza w przypadku wystąpienia nadmiernie wysokich lub niskich wartości tego wskaźnika.

LECZENIE PRZECIWKRZEPOWE U KOBIET W CIĄŻY

W codziennej pracy lekarza zdarzają się niekiedy sytuacje mniej typowe. Do takich należy konieczność stosowania leczenia przeciwzakrzepowego u kobiet w ciąży, w szczególności u chorych z wszczepionymi sztucznymi zastawkami serca. Doustne antykoagulanty przechodzą przez łożysko i mogą być przyczyną uszkodzenia płodu — przede wszystkim w 1. trymestrze ciąży. Niestety, również w późniejszym jej okresie leki te mogą prowadzić do uszkodzenia centralnego układu nerwowego i krwawienia u płodu [17]. Z tego powodu unika się podawania doustnych antykoagulantów w 1. trymestrze, a nawet zaleca się całkowite ich odstawienie na czas ciąży. Heparyna nie przechodzi przez łożysko i dlatego preferuje się ją w tej sytuacji. Opisano jednak przypadki kobiet z wszczepionymi sztucznymi zastawkami serca, u których w trakcie stosowania heparyny podczas ciąży doszło do powikłań zakrzepowo-zatorowych. Nie ustalono ostatecznie, czy powikłania te wynikały ze zbyt małych dawek, czy też ze słabszego działania przeciwzakrzepowego tego leku w porównaniu z doustnymi antykoagulantami. Z tego względu niektórzy badacze proponują, by w 2. i 3. trymestrze ciąży stosować acenokumarol, a nie heparyny. Uważają oni, że ryzyko embriopatii jest u wspomnianych pacjentek mniejsze niż ryzyko poważnych powikłań zakrzepowo-zatorowych [18–20].

Kolejnym problemem, przed którym staje lekarz, jest wybór odpowiedniego rodzaju heparyny do podania kobietom w ciąży. W ostatnich latach coraz częściej zamienia się niewygodną pod względem kontroli efektu leczenia heparynę niefrakcjonowaną na heparyny drobnocząsteczkowe. Jednak wyniki badań porównujących działanie heparyn drobnocząsteczkowych z działaniem doustnych leków przeciwkrzepliwych u kobiet w ciąży, z wszczepionymi sztucznymi zastawkami serca, są sprzeczne [1]. Niektóre z nich wskazują na istotną przewagę terapii doustnymi antykoagulantami. Również amerykańska organizacja *Food and Drug Administration* (FDA) nie zaleca stosowania heparyn drobnocząsteczkowych zamiast doustnych leków przeciwkrzepliwych w tej grupie chorych [2].

W Europie w przypadku kobiet w ciąży lekarze wybierają jedną z trzech możliwości: 1) stosowanie heparyny (niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej) przez cały okres ciąży; 2) stosowanie doustnych leków

Tabela 4. Schematy leczenia przeciwzakrzepowego stosowane u kobiet w ciąży, z wszczepionymi sztucznymi zastawkami serca

1. Heparyna (niefrakcjonowana lub drobnocząsteczkowa) przez cały okres ciąży
2. Doustne leki przeciwkrzepliwe do 38. tygodnia ciąży, a następnie ich zamiana na heparynę (niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową) przy planowaniu porodu na 40. tydzień ciąży
3. Heparyna (niefrakcjonowana lub drobnocząsteczkowa) w 1. trymestrze ciąży, a następnie jej zamiana na doustne leki przeciwkrzepliwe i ponowne podawanie heparyny w 38. tygodniu ciąży (przy planowaniu porodu na 40. tydzień ciąży)

przeciwkrzepliwych przez cały okres ciąży do 38. tygodnia, a następnie ich zamiana na heparynę (niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową) przy planowaniu porodu na 40. tydzień ciąży lub 3) stosowanie heparyny (niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej) w 1. trymestrze ciąży, a następnie jej zamiana na doustne leki przeciwkrzepliwe i ponowne podawanie heparyny w 38. tygodniu ciąży (przy planowaniu porodu na 40. tydzień ciąży) (tab. 4) [2].

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU CHORYCH ZE ZBYT WYSOKIMI WARTOŚCIAMI WSKAŹNIKA INR

Z klinicznego punktu widzenia chorych ze zbyt wysokimi wartościami wskaźnika INR można podzielić na pacjentów bez objawów oraz takich, u których w następstwie nadmiernego efektu przeciwkrzepliwego doszło do krwawienia. Jeżeli krwawienie jest istotne, zaleca się wstrzymanie terapii pochodnymi kumaryny oraz zastosowanie witaminy K₁ we wlewie dożylnym, w dawce 10 mg, oraz przetoczenie świeżo mrożonego osocza lub koncentratu czynników zespołu protrombiny. Z uwagi na ciężki stan kliniczny takich chorych leczy się w szpitalu. Szczegółowe zasady postępowania w takich przypadkach omówiono w pracach Hirscha [2] oraz Palaretiego i wsp. [21]. Natomiast pacjentów bez cech krwawienia, z wysokimi wartościami wskaźnika INR, najczęściej można leczyć ambulatoryjnie. U chorych z wartościami wskaźnika INR mieszczącymi się w przedziale 3,5–5,0, bez cech istotnego krwawienia, należy zmniejszyć dawkę doustnych antykoagulantów lub przerwać

terapię na 1 dzień, a następnie wznowić ją, stosując zmniejszoną dawkę. Jeżeli wartość wskaźnika INR mieści się w przedziale 5,0–9,0, a krwawienie nie wystąpiło, zaleca się przerwanie leczenia acenokumarem na 1 lub 2 dni, a następnie jego wznowienie mniejszą dawką. By zwiększyć bezpieczeństwo takiego postępowania, należy częściej oznaczać wskaźnik INR, aż do uzyskania jego wartości mieszczących się w przedziale terapeutycznym. U chorych zagrożonych zwiększonym ryzykiem poważnych krwawień, u których wartości wskaźnika INR wynoszą 3,5–9,0, można doraźnie zastosować doustny preparat witaminy K₁ w dawce 1–2,5 mg. Jeżeli wskaźnik INR wynosi ponad 9,0, a mimo to nie doszło do krwawienia, zaleca się podanie doustnego preparatu witaminy K₁ w dawce 3–5 mg i częste oznaczanie wskaźnika INR. Jego wartość powinna się obniżyć w ciągu 24–48 godzin. Jeśli jednak to nie nastąpi, należy powtórnie podać 3–5 mg witaminy K₁. U pacjentów z wartościami wskaźnika INR powyżej 20 niezbędna jest hospitalizacja, a postępowanie nie różni się od zaproponowanego dla chorych z istotnym krwawieniem (tab. 5) [22].

Tabela 5. Postępowanie u chorych ze zbyt wysokimi wartościami wskaźnika INR [22]

Wartość wskaźnika INR	Istotne krwawienie	Sposób postępowania
3,5–5,0	Brak	Zmniejszyć dawkę acenokumarolu, ewentualnie przerwać leczenie na 1 dzień, a następnie wznowić je, zmniejszając dawkę
5,0–9,0	Brak	Przerwać leczenie acenokumarem na 1 lub 2 dni, a następnie wznowić je, zmniejszając dawkę
> 9,0	Brak	Podać doustny preparat witaminy K ₁ w dawce 3–5 mg i często oznaczać wskaźnik INR
> 20,0	Brak	Niezbędna hospitalizacja
	Wystąpiło	Wstrzymać leczenie acenokumarem i podać witaminę K ₁ we wlewie dożylnym, w dawce 10 mg, oraz przetoczyć świeżo mrożone osocze lub koncentrat czynników zespołu protrombiny

INR — international normalized ratio

STOSOWANIE DOUSTNYCH LEKÓW PRZECIWKRZEPLIWYCH PRZED ZABIEGIEM OPERACYJNYM

Pewne trudności może sprawiać ustalenie sposobu postępowania u chorych bezwzględnie wymagających leczenia przeciwkrzepliwego, przygotowywanych do zabiegów operacyjnych. Problem ten dotyczy głównie pacjentów z wszczepionymi sztucznymi zastawkami serca. Obecnie uważa się, że stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych powinno się przerwać około 4 dni przed zabiegiem. Należy pozwolić, by wskaźnik INR zmniejszył się do wartości prawidłowych i wówczas rozpocząć leczenie heparyną (niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową) w dawce terapeutycznej [2, 23–25]. Sposób postępowania jest istotny dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, ponieważ w wielu przypadkach chorzy są przyjmowani do szpitala bezpośrednio przed zabiegiem, zatem często powyższych modyfikacji dokonuje lekarz w poradni. Zaleca się wówczas stosowanie heparyny podawanej podskórnie, a po przyjęciu pacjenta do szpitala — podawanie heparyny drogą dożylną. Leczenie heparyną należy przerwać 5 godzin przed operacją. Zalecanego sposobu postępowania przed zabiegami stomatologicznymi jasno nie określono. Leczenie przeciwkrzepliwe można kontynuować u chorych niezagrażonych wysokim ryzykiem krwawienia albo przerwać je w przypadku pacjentów, u których prawdopodobieństwo krwawienia jest duże (tab. 6) [23–25].

NAJCZĘSTSZE POWIKŁANIA SPOWODOWANE STOSOWANIEM DOUSTNYCH LEKÓW PRZECIWKRZEPLIWYCH

Ryzyko krwawienia ściśle wiąże się ze stopniem intensywności leczenia przeciwkrzepliwego [21, 26–30].

Tabela 6. Postępowanie w przypadku chorych otrzymujących doustne leki przeciwkrzepliwe przed zabiegami operacyjnymi

4 dni przed zabiegiem operacyjnym	Przerwanie leczenia doustnymi środkami przeciwkrzepliwymi
4–1 dzień przed zabiegiem operacyjnym	Leczenie heparyną podawaną podskórnie
1 dzień przed zabiegiem operacyjnym	Leczenie heparyną podawaną dożylnie
5 godzin przed zabiegiem operacyjnym	Przerwanie leczenia przeciwkrzepliwego

Może być zwiększone przy jednoczesnym stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych [31] oraz leków upośledzających funkcję płytek, zwłaszcza w obecności stanu zapalnego błony śluzowej przewodu pokarmowego [32, 33]. Krwawienie, jako powikłanie doustnej terapii przeciwkrzepliwej, częściej występuje u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z wcześniejszymi krwawieniami z przewodu pokarmowego w wywiadzie, z przewlekłą niewydolnością nerek i anemią [22, 26]. Łączne ryzyko krwawienia stanowi sumę ryzyka wynikającego z poszczególnych czynników ryzyka [34]. Jeśli do krwawienia dochodzi przy wartościach wskaźnika INR mniejszych niż 3, wiąże się ono najczęściej z urazem bądź uszkodzeniem błony śluzowej przewodu pokarmowego lub dróg moczowych [26]. U chorych w podeszłym wieku, z uwagi na większe ryzyko krwawienia, zaleca się rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego od mniejszych dawek acenokumarolu. Często wystarczają one do uzyskania wartości wskaźnika INR mieszczącej się w przedziale terapeutycznym [2]. Liczne wątpliwości mogą dotyczyć sposobu postępowania u chorych bezwzględnie wymagających leczenia przeciwkrzepliwego (pacjenci ze sztucznymi zastawkami serca, z migotaniem przedsionków zagrożeni wysokim ryzykiem powikłań zatorowo-zakrzepowych), u których już doszło do krwawienia w czasie terapii tą grupą leków. W takich przypadkach zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych w mniejszych dawkach. U chorych z wszczepionymi sztucznymi zastawkami serca zasadne wydaje się w takich sytuacjach utrzymanie wskaźnika INR w przedziale 2,0–2,5, a u pacjentów z migotaniem przedsionków, których dotyczy wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, obniżenie przedziału osiąganego wartości wskaźnika INR do poziomu 1,5–2,0 [2, 10, 21].

NAJWAŻNIEJSZE SYTUACJE KLINICZNE WYMAGAJĄCE LECZENIA DOUSTNYMI LEKAMI PRZECIWKRZEPLIWYMI

Zapobieganie i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zatorowości płucnej

Doustne leki przeciwkrzepliwe powinno się stosować zarówno w ramach pierwotnej, jak i wtórnej prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [1]. W prewencji pierwotnej (u pacjentów po operacjach ortope-

dycznych w obrębie stawu biodrowego oraz po rozległych zabiegach ginekologicznych) zalecany poziom wskaźnika INR wynosi 2,0–3,0 [35–39].

Identyczne jego wartości zaleca się w wypadku prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [1, 27]. Istotne znaczenie w leczeniu tej choroby ma natomiast okres stosowania terapii przeciwkrzepliwej, który powinien wynosić przynajmniej 3 miesiące. Dłuższe leczenie (> 3 mies.) jest wskazane u chorych z zakrzepicą żył proksymalnych kończyn dolnych (tzn. żył biodrowych, żyły udowej i żyły podkolanowej) [40, 41] oraz u pacjentów z nawracającymi epizodami tego schorzenia. Jeśli u danej osoby z zakrzepicą żył proksymalnych dochodzi do nawrotów lub nie można ustalić przyczyn choroby, zaleca się podawanie doustnych leków przeciwkrzepliwych przez okres dłuższy niż 6 miesięcy [1, 42–44]. Takiej terapii trwającej całe życie należy poddać pacjentów z nawrotami żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, u których nie można ustalić jej przyczyny, pacjentów z zakrzepicą żył głębokich wklajając chorobę nowotworową oraz osoby z niedoborem antytrombiny III, białka C lub S, a także chorych z zespołem antyfosfolipidowym (tab. 7) [1].

Ostre zespoły wieńcowe — wyzwanie dla doustnych leków przeciwkrzepliwych

Ze względu na sprzeczne wyniki badań dotyczących skuteczności doustnych leków przeciwkrzepliwych w prewencji pierwotnej ostrych zespołów wieńcowych nie zaleca się ich stosowania w tych sytuacjach klinicznych [1, 2].

Poważne kontrowersje budzą natomiast wyniki wielu randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano działanie doustnych leków przeciwkrzepliwych z działaniem kwasu acetylosalicylowego u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi [2, 45–47]. Okazało się, że doustne antykoagulanty, stosowane w dawkach pozwalających na utrzymanie wskaźnika INR w przedziale 3,0–4,0, są bardziej skuteczne niż kwas acetylosalicylowy w leczeniu chorych z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego, chociaż takie postępowanie wiąże się również z większym ryzykiem krwawienia [2, 47]. Także łączne stosowanie doustnych antykoagulantów i kwasu acetylosalicylowego w średnich dawkach (INR w przedziale 2,0–3,0) jest skuteczniejsze w tej grupie chorych niż terapia samym kwasem acety-

Tabela 7. Czas trwania doustnego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

Sytuacja kliniczna	Czas leczenia przeciwkrzepliwego
Pierwszy epizod żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (poza zakrzepicą żył proksymalnych kończyn dolnych)	Przynajmniej 3 miesiące
Pierwszy epizod zakrzepicy żył proksymalnych kończyn dolnych	Powyżej 3 miesięcy
Nawracające epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej	Powyżej 3 miesięcy
Nawracające epizody zakrzepicy żył proksymalnych kończyn dolnych	Powyżej 6 miesięcy
Niemożliwe ustalenie przyczyny epizodu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej	Powyżej 6 miesięcy
Niemożliwe ustalenie przyczyny nawracających epizodów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej	Całe życie
Zakrzepica żył głębokich wklajająca chorobę nowotworową	Całe życie
Niedobór antytrombiny III, białka C lub S	Całe życie
Zespół antyfosfolipidowy	Całe życie

losalicylowym (również przy zwiększonym ryzyku krwawienia w trakcie terapii skojarzonej) [2, 48]. Nie przeprowadzono dotychczas badań porównujących bezpośrednio skuteczność doustnych leków przeciwkrzepliwych w średnich dawkach (INR w przedziale 2,0–3,0) i kwasu acetylosalicylowego. Natomiast doustne antykoagulanty stosowane w małych dawkach (INR < 2,0) w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym nie okazały się skuteczniejsze w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych niż terapia samym kwasem acetylosalicylowym [2]. Zamiast takiego leczenia, u chorych z ostrym niedokrwieniem serca można rozważyć podawanie doustnych leków przeciwkrzepliwych w dużych (INR 3,0–4,0) lub w średnich dawkach (INR 2,0–3,0) stosowanych w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym. Jednak z uwagi na dodatkowe trudności wynikające z takiego postępowania (konieczność ścisłej kontroli poziomu wskaźnika INR, zwiększone ryzyko krwawienia) zaleca się je tylko u wąskiej grupy chorych, których obejmują dodatkowe wskazania do stosowania doustnych antykoagulantów lub przeciwwskazania dotyczące przyjmowania kwasu acetylosalicylowego. Wyniki trwających obecnie badań klinicznych być może przyniosą nowe spojrzenie na rolę tych preparatów w leczeniu pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Dotychczas zgromadzono więcej danych dotyczących chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, potwierdzających korzyści z łącznego podawania kwasu acetylosalicylowego i innego leku przeciwplatekowego — kłopidogrelu — niż potwierdzających korzyści z łącznego stosowania kwasu acetylosalicylowego i doustnych leków przeciwkrzepliwych [2].

Sztuczne zastawki serca

Konieczność stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych u wszystkich chorych z wszczepionymi sztucznymi zastawkami serca jest oczywista i powszechnie akceptowana. W szczegółowych wytycznych sprecyzowano, jak intensywna powinna być taka terapia w poszczególnych grupach chorych. W 1995 roku opublikowano zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), według których pożądany poziom antykoagulacji u chorych z wszczepionymi sztucznymi zastawkami serca zależy od rodzaju wszczepionej zastawki [49]. W wypadku zastawek tak zwanej pierwszej generacji (zastawki kulkowe i uchylnodyskowe starszego typu) sugerowany przedział wskaźnika INR wynosił 3,0–4,5. W wypadku sztucznych zastawek serca drugiej generacji oczekiwany poziom tego wskaźnika wynosił 3,0–3,5 (dla zastawek wszczepionych w ujście mitralne) lub 2,5–3,0 (dla zastawek wszczepionych w ujście aortalne). Zalecenia ACCP z 2001 roku, a także ACC i AHA są nieco inne [1, 50]. U chorych z zastawkami dwupłatkową St. Jude Medical lub uchylnodyskową Medtronic-Hall (a także, przypuszczalnie, dwupłatkową Carbomedics), wszczepionymi w ujście aortalne, zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych w dawkach umożliwiających utrzymanie wskaźnika INR w przedziale 2,0–3,0. Dotyczy to jedynie pacjentów z rytmem zatokowym, u których lewy przedsionek serca nie jest powiększony. Gdy ten warunek nie jest spełniony, zalecana wartość wskaźnika INR powinna mieścić się w zakresie 2,5–3,5. W przypadku chorych z wszczepionymi w ujście mitralne zastawkami dwupłatkowymi

lub uchylnodyskowymi zalecana wartość wskaźnika INR wynosi 2,5–3,5 [1, 50]. Jeśli do terapii doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi dołączy się kwas acetylosalicylowy w dawce 80–100 mg, wówczas u chorych ze sztuczną zastawką serca wszczepioną zarówno w ujście mitralne, jak i aortalne, nawet przy współistnieniu migotania przedsionków, bezpieczny przedział wskaźnika INR wynosi 2,0–3,0 (2,5–3,5 — dla zastawek kulkowych lub uchylnodyskowych starszego typu) [1]. Wiele wątpliwości budzi sposób leczenia chorych ze starymi, niewszczepianymi już obecnie, kulkowymi, sztucznymi zastawkami serca. Zgodnie z zaleceniami ACCP należy utrzymywać u nich wartość wskaźnika INR w przedziale 4,0–4,9. Jednak, ponieważ liczba żyjących chorych z tego typu zastawkami zmniejsza się, problem skutecznego leczenia przeciwkrzepliwego u takich pacjentów powoli przestaje istnieć [1]. Jeśli u chorego ze sztuczną zastawką serca, mimo prawidłowo prowadzonej terapii przeciwkrzepliwiej, doszło do incydentu zatorowego, korzystne wydaje się łączne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 80–100 mg oraz doustnych antykoagulantów w dawce zapewniającej poziom wskaźnika INR 2,5–3,5 [1, 51].

W przypadku chorego z wszczepioną sztuczną zastawką serca, u którego wskaźnik INR ma wartość poniżej przedziału terapeutycznego, równoległe do terapii acenokumarolem należy u niego wdrożyć leczenie heparyną niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową, do czasu osiągnięcia terapeutycznych wartości wskaźnika INR przez 2 kolejne dni [1, 51].

Natomiast w niemałej grupie chorych z wszczepionymi biologicznymi zastawkami serca zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych przez przynajmniej 3 miesiące po wszczępieniu i utrzymywanie wskaźnika INR w przedziale 2,0–3,0. Leczenie takie powinno się prowadzić przewlekłe (> 3 miesiące), gdy współistnieje migotanie przedsionków oraz u pacjentów ze skrzepliną w lewym przedsionku stwierdzoną w czasie zabiegu operacyjnego. Jeśli u chorego z biologiczną zastawką serca, mimo prawidłowo prowadzonej terapii przeciwkrzepliwiej, doszło do incydentu zatorowego, korzystne wydaje się stosowanie doustnych antykoagulantów w dawce zapewniającej poziom INR 2,0–3,0 przez 3–12 miesięcy [1].

Chory z wszczepioną zastawką biologiczną, który nie otrzymuje doustnych antykoagulantów, powinien stale przyjmować kwas acetylosalicylowy w celu

zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych [1].

Migotanie przedsionków

Informacji na temat zasad leczenia przeciwzakrzepowego w grupie chorych z migotaniem przedsionków dostarczają wspólne zalecenia amerykańskich towarzystw naukowych — ACC i AHA — oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, opublikowane w 2001 roku [52]. Najważniejszą czynnością przed podjęciem decyzji o rodzaju leczenia zapobiegającego incydentom zakrzepowo-zatorowym u tych chorych jest oszacowanie ryzyka udaru mózgu i krwawienia. Pozwala to na dobranie najwłaściwszego rodzaju terapii dla danego pacjenta. U wszystkich chorych z tej grupy (poza osobami z migotaniem przedsionków bez strukturalnej choroby serca, czyli z tzw. samotnym migotaniem przedsionków) należy stosować leczenie doustnym antykoagulantem lub kwasem acetylosalicylowym. Ze względu na duże ryzyko udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków w wieku powyżej 75 lat (szczególnie u kobiet) zaleca się przewlekłe stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych i utrzymywanie wskaźnika INR około wartości 2,0 (1,6–2,5). U pacjentów z migotaniem przedsionków oraz towarzyszącą cukrzycą lub chorobą niedokrwienną serca, których wiek wynosi powyżej 60 lat, wskazane jest podawanie doustnych leków przeciwkrzepliwych w dawce pozwalającej na utrzymanie wskaźnika INR w przedziale 2,0–3,0 i rozważenie ewentualnego dołączenia kwasu acetylosalicylowego w dawce 80–160 mg. U pacjentów z migotaniem przedsionków oraz towarzyszącą niewydolnością serca, z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 35%, u chorych z nadciśnością tętnicy lub z nadciśnieniem tętniczym zaleca się stosowanie acenokumarolu i utrzymywanie wskaźnika INR w granicach 2,0–3,0. Jego wyższe wartości (2,5–3,5 lub więcej) powinno się uzyskiwać u chorych z migotaniem przedsionków na tle wady reumatycznej serca (stenozy mitralnej), po przebytych incydentach zakrzepowo-zatorowych i u osób z utrzymującą się skrzepliną w lewym przedsionku, stwierdzoną w echokardiograficznym badaniu przezprętykowym. Natomiast pacjenci poniżej 60. roku życia z migotaniem przedsionków, których nie obejmują czynniki ryzyka udaru mózgu, należą do grupy niskiego ryzyka. Powinni oni stale przyjmować kwas acetylosalicylowy. Wyjątek stanowią osoby z mi-

gotaniem przedsionków, ale bez choroby serca (samotne migotanie przedsionków), u których nie ma konieczności stosowania żadnego leczenia przeciwkrzepliwego [2, 52]. Pewne zdziwienie może budzić zalecanie intensywniejszej antykoagulacji w przypadku migotania przedsionków u chorych w wieku podeszłym (> 75 rż.) niż u młodszych pacjentów (< 60 rż.). Wdrożenie leczenia doustnymi antykoagulantami u osób starszych bywa trudne, gdyż często mają one problemy z poruszaniem się, co utrudnia kontrolę wskaźnika INR, a także ze zrozumieniem zasad prowadzonej terapii. Jednak zgodnie z wynikami dużych, randomizowanych prób klinicznych to ci pacjenci odnoszą największą korzyść z takiego postępowania, zatem nie powinno się ich wykluczać z takiego leczenia jedynie z powodu zaawansowanego wieku [52, 53].

Przyjęto powszechnie, że u chorych z napadem migotania przedsionków trwającym ponad 2 dni lub o nieznanym czasie trwania należy wdrożyć leczenie przeciwkrzepliwe, by przygotować ich do zabiegu kardiowersji elektrycznej. Leczenie takie powinno się prowadzić przez 3–4 tygodnie przed zabiegiem i co najmniej 3–4 tygodnie po nim, a zalecany poziom wskaźnika INR wynosi 2,0–3,0 (poza chorymi z udowodnioną w echokardiograficznym badaniu przezprzełykowym skrzepiną w lewym przedsionku, u których wskaźnik INR powinien wynosić 2,5–3,5). W każdym przypadku należy rozważyć przewlekłe kontynuowanie leczenia przeciwkrzepliwego. W stosunku do pacjentów z trzepotaniem przedsionków obowiązują zalecenia analogiczne do dotyczących osób z migotaniem przedsionków [2, 52].

PIŚMIENNICTWO

1. The Sixth ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. *Chest* 2001; 1: 119.
2. Hirsh J., Fuster V., Ansell J., Halperin J.L. AHA/ACC Foundation guide to warfarin therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1633–1652.
3. Hirsh J. Current anticoagulant therapy — unmet clinical needs. *Thromb. Res.* 2003; 109: S1–S8.
4. Quick A.J. The prothrombin time in haemophilia and in obstructive jaundice. *J. Biol. Chem.* 1935; 109: 73–74.
5. Zucker S., Cathey M.H., Sox P.J. i wsp. Standardization of laboratory tests for controlling anticoagulant therapy. *Am. J. Clin. Pathol.* 1970; 53: 348–354.
6. Poller L. Progress in standardization in anticoagulant control. *Hematol. Rev.* 1987; 1: 225–241.
7. Latallo Z.S., Thomson J.M., Poller L. An evaluation of chromogenic substrates in the control of oral anticoagulation therapy. *Br. J. Haematol.* 1981; 47: 307–318.
8. Pengo V., Biasiolo A., Pegoraro C. A simple scheme to initiate oral anticoagulant treatment in outpatients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 1214–1216.
9. Harrison L., Johnston M., Massicotte M.P. i wsp. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Am. Intern. Med.* 1997; 126: 133–136.
10. Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A. i wsp. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atria fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 540–546.
11. 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 randomized trial. *Lancet* 1996; 348: 633–638.
12. Kornberg A., Francis C.W., Pellegrini V.D. Jr. i wsp. Comparison of native prothrombin antigen with the prothrombin time for monitoring oral anticoagulant prophylaxis. *Circulation* 1993; 88: 454–460.
13. ASPECT Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499–503.
14. Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Wintzen A.R. i wsp. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prostheses: the Leiden artificial valve and anticoagulation study. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 11–17.
15. Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of presumed arterial origin. *Ann. Neurol.* 1997; 42: 857–865.
16. Mohr J.P., Thompson J.L.P., Lazar R.M. i wsp. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1444–1451.
17. Hall J.G., Pauli R.M., Wilson K.M. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am. J. Med.* 1980; 68: 122–140.
18. Altman R., Rouvier J., Gurfinkel E. i wsp. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991; 101: 427–431.
19. Sbarouni E., Oakley C.M. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br. Heart J.* 1994; 71: 196–201.
20. Hanania G. Management of anticoagulants during pregnancy. *Heart* 2001; 86: 125–126.
21. Palareti G., Leali N., Coccheri S. i wsp. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423–428.
22. Ansell J., Hirsh J., Dalen J. i wsp. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119 (supl.): 22S–38S.
23. Sandset P.M., Abildgaard U. Perioperative management of oral anticoagulant therapy — editorial. *Thromb. Res.* 2003; 108: 1–2.
24. Douketis J.D. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb. Res.* 2003; 108: 3–13.
25. Kearon C., Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1506–1511.
26. Landefeld C.S., 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: 144–152.

27. Landefeld C.S., Rosenblatt M.W. Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions. *Am. J. Med.* 1989; 87: 153–159.
28. Hull R., Hirsh J., Jay R. i wsp. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of paroxysmal-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 1676–1681.
29. Turpie A.G.G., Gustensen J., Hirsh J. i wsp. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988; 1: 1242–1245.
30. Saour J.N., Sieck J.O., Mamo L.A.R. i wsp. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 428–432.
31. Schulman S., Henriksson K. Interaction of ibuprofen and warfarin on primary haemostasis. *Br. J. Rheumatol.* 1989; 28: 46–49.
32. 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: 746–752.
33. Roth G.J., Majerus P.W. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. *J. Clin. Invest.* 1975; 56: 624–632.
34. Beyth R.J., Quinn L.M., Landefeld C.S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am. J. Med.* 1998; 105: 91–99.
35. Sevitt S., Gallagher N.G. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients. *Lancet* 1959; 2: 981–989.
36. Francis C.W., Marder V.J., Everts C.M. i wsp. Two-step warfarin therapy: prevention of postoperative venous thrombosis without excessive bleeding. *JAMA* 1983; 249: 374–378.
37. Powers P.J., Gent M., Jay R.M. i wsp. 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: 771–774.
38. Taberner D.A., Poller L., Burslem R.W. i wsp. Oral anticoagulants controlled by the British comparative thromboplastin versus low-dose heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis. *BMJ* 1978; 1: 272–274.
39. Poller L., McKernan A., Thomson J.M. i wsp. Fixed minidose warfarin: a new approach to prophylaxis against venous thrombosis after major surgery. *Br. Med. J.* 1987; 295: 1309–1312.
40. Hull R., Delmore T., Genton E. i wsp. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 855–858.
41. Hull R., Delmore T., Carter C. i wsp. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N. Eng. J. Med.* 1982; 306: 189–194.
42. Langerstedt C.I., Fagher B.O., Albrechtsson U. i wsp. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; 2: 515–518.
43. Schulman S., Rhedin A., Lindmarker P. i wsp. 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: 1661–1665.
44. Schulman S., Granqvist S., Holmstrom M. i wsp. 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: 393–398.
45. Anand S.S., Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 625–695.
46. Azar A.J., Cannegieter S.C., Deckers J.W. i wsp. Optimal intensity of oral anticoagulant therapy after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1349–1355.
47. Van Es R.F. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2. Abstrakt przedstawiony na 22 Zjeździe Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Amsterdamie w 2000 roku.
48. Brower M.A. Antitrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombosis-2. Abstrakt przedstawiony na 22 zjeździe Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Amsterdamie w 2000 roku.
49. Gohlke-Barwolf C., Acar J., Oakley C. i wsp. 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: 1320–1330.
50. 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: 1486–1588.
51. Stein P.D., Alpert J.S., Dalen J.E. i wsp. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1998; 114 (supl.): 602S–610S.
52. Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.W. i wsp. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 1231–1266.
53. Villani G.Q., Piepoli M., Villani P.E., Capucci A. Anticoagulation in atrial fibrillation: what is certain and what is to come. *Eur. Heart J.* 2003; 5 (supl.): H45–H50.