

Trudne wybory u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych – przypadek 81-letniej pacjentki z wysokim ryzykiem udaru mózgu po przebytych epizodzie krwawienia z przewodu pokarmowego

Challenging choices in patients with both high thromboembolic and bleeding risk – clinical case of 81-year-old woman with high risk of stroke after gastrointestinal bleeding event

Maciej Krzysztof Kluk¹, Kamilla Wesołowska¹,
Agnieszka Woronowicz-Chróściel¹, Beata Wożakowska-Kapłon^{1,2}

¹Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Problem poważnych powikłań krwotocznych, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego, stanowi główne ryzyko związane z przewlekłym leczeniem przeciwkrzepliwym, w tym za pomocą doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC), u pacjentów z migotaniem przedsionków. Prezentowany przypadek 81-letniej chorej ukazuje, że przebycie zagrażającego życiu epizodu krwawienia z przewodu pokarmowego nie jest przeciwwskazaniem do ponownego włączenia NOAC, szczególnie w przypadku wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Dostępne NOAC pozwalają na dobór optymalnego leczenia dla chorego z uwzględnieniem wieku, funkcji nerek oraz punktacji w skalach CHA₂DS₂VASc i HAS-BLED. Lekiem preferowanym u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu krwawienia z przewodu pokarmowego i istotnie upośledzoną funkcją nerek jest apiksaban.

Słowa kluczowe: doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K, ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, ryzyko krwawienia, krwawienie z przewodu pokarmowego, dabigatran, apiksaban

Folia Cardiologica 2016; 11, 3: 228–232

Wstęp

Jednym z głównych problemów klinicznych dotyczących terapii pacjentów z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jest dążenie do uzyskania równowagi między skutecznością profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych a ryzykiem wystąpienia istotnych klinicznie krwawień pod-

czas leczenia przeciwkrzepliwego. Istotnym czynnikiem wpływającym na skuteczność i bezpieczeństwo przewlekłej antykoagulacji jest prawidłowy dobór rodzaju i dawki leku przeciwkrzepliwego, co wykazali Ruff i wsp. [1] w metaanalizie 4 badań randomizowanych z zastosowaniem doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K oral anticoagulants*). W porównaniu

z warfaryną leki te, stosowane w pełnych dawkach dobowych (dabigatran 2 × 150 mg, riwaroksaban 1 × 20 mg, apiksaban 2 × 5 mg oraz edoksaban 1 × 60 mg), skutecznie chronią przed udarem mózgu i zatorowością obwodową, ale jednocześnie istotnie zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, co może się wiązać z aktywnym działaniem leku w świetle przewodu pokarmowego. Zmniejszone dawki NOAC (dabigatran 2 × 110 mg, edoksaban 1 × 30 mg) pozwalają zaś na porównywalną z zastosowaniem warfaryny ochronę przed powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi, przy istotnie obniżonym ryzyku poważnych krwawień, w tym z przewodu pokarmowego [1]. Ryzyko powikłań krwotocznych zwiększa się wraz z wielkością dawki NOAC, jak pokazano na przykładzie dabigatranu w subanalizie badania RE-LY (*Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*); stosowanie dabigatranu w dawce 2 razy 150 mg/dobę w porównaniu ze zmniejszoną dawką (2 × 75 mg) oraz warfaryną wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 1,28; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,41–1,44) przy obniżonym ryzyku wystąpienia pozostałych punktów końcowych, w tym udaru niedokrwienego mózgu (HR 0,80; 95% CI 0,67–0,96) [2]. Krwawienia z przewodu pokarmowego, w tym o klinicznie ciężkim przebiegu, wraz z krwawieniami wewnątrzczaszkowymi, to najczęstsze w praktyce klinicznej poważne epizody krwotoczne u pacjentów przewlekłe leczonych przeciwkrzepliwie.

Opis przypadku

Kobietę w wieku 81 lat, w dobrym stanie biologicznym, od 2 lat – pod kontrolą poradni rodzinnej – leczono dabigatranem w dawce 2 razy 150 mg z powodu napadowego AF (wywiad arytmii od 4 lat, wcześniej leczenie warfaryną przy niestabilnych wartościach międzynarodowego współczynnika znormalizowanego [INR, *international normalized ratio*]). U chorej współwystępowały: pozawałowa dysfunkcja lewej komory – dotychczas bezobjawowa (frakcja wyrzutowa lewej komory 38%, wywiad przebytego zawału ściany dolnej mięśnia sercowego 12 lat temu, przewlekłe zamknięcie prawej tętnicy wieńcowej oraz rozsiane nieistotne hemodynamicznie zwężenia w koronarografii wykonanej 5 lat temu z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), nadciśnienie tętnicze, łagodne upośledzenie funkcji nerek (stężenie kreatyniny 1,4 mg/dl ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej [GFR, *glomerular filtration rate*] 44,5 ml/min – ostatnie znane oznaczenie 4 lata temu), choroba refluksowa przełyku oraz choroba zwyrodnieniowa stawów kończyn dolnych. Pacjentkę leczono równolegle inhibitorem konwertazy angiotensyny (ramipril 2 × 10 mg/d.), indapamidem SR (1 × 1,5 mg), bisoprololem (1 × 2,5 mg), amiodaronem (1 × 200 mg), eplerenonem (1 × 25 mg) oraz statyną (atorwastatyna w dawce 1 × 20 mg). W ostatnich 3 tygo-

dniach pacjentka odczuwała nasilenie dolegliwości o charakterze refluksowym (okresowo stosowała z tego powodu ranitydynę), a także bóle prawego stawu biodrowego, z powodu których stosowała zwiększone dawki naproksenu (500 mg 2–3 ×/d.) (wywiad zebrany przy przyjęciu od rodziny i na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej).

Pacjentka została przyjęta do kliniki chirurgii ogólnej w ciężkim stanie ogólnym z powodu objawów krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (smoliste stolce od 2 dni, a w dniu przyjęcia epizod fusowatych wymiotów ze stanem przedomdleniowym), z anemizacją, cechami wstrząsu krwotocznego i zaostrzenia niewydolności nerek (tab. 1). W badaniu przedmiotowym zwracały uwagę objawy centralizacji krążenia, z miernie napiętym i niemiernym tętnem na tętnicach udowych; w badaniach laboratoryjnych stwierdzono wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*), natomiast w badaniu elektrokardiograficznym – AF z przyspieszoną czynnością komór (tab. 1). Pacjentka głęboko podysypiała. Z wywiadu zebranego od rodziny wynikało, że ostatnią dawkę leku przeciwkrzepliwego przyjęła około 14 godzin przed przyjęciem do kliniki.

Chorą leczono w warunkach intensywnego nadzoru chirurgicznego (we współpracy z konsultującym kardiologiem) – zarówno przyczynowo (leczenie endoskopowe), jak i objawowo. W pilnie wykonanej panendoskopii stwierdzono aktywnie krwawiącą nadżerkę błony śluzowej *antrum*, którą ostrzyknięto adrenaliną z dobrym efektem hemostatycznym. Zastosowano parenteralnie inhibitor pompy protonowej oraz leki przeciwkrwotoczne (etamsylat, kwas traneksamowy). Przetoczono łącznie 3 j. koncentratu krwinek czerwonych i 2 j. świeżo mrożonego osocza oraz prowadzono resuscytację płynową pod kontrolą bilansu płynów (z przejściowym epizodem obrzęku płuc opanowanym farmakoterapią). Odstawiono dabigatran, przy czym w okresie minimalnego stężenia leku we krwi utrzymywało się istotne wydłużenie aPTT, związane między innymi z upośledzoną funkcją nerek skutkującą kumulacją leku w osoczu. W leczeniu arytmii zastosowano strategię kontroli częstości rytmu (ze względu na cechy niewydolności nerek nie stosowano digoksyny, odstawiono również stosowany doustnie amiodaron). Zważywszy na hipotensję i cechy upośledzonego przesączania kłębuszkowego odstawiono inhibitor konwertazy angiotensyny. Dzięki wdrożonemu intensywnemu leczeniu uzyskano stopniową poprawę stanu ogólnego z powrotem świadomości, normalizację parametrów hemodynamicznych oraz poprawę parametrów morfotycznych i nerkowych (tab. 2). Po wyrównaniu niedokrwistości stwierdzono samoistny powrót rytmu zatokowego. W kontrolnej gastrokopii uwidoczono nadżerkę błony śluzowej żołądka w fazie gojenia (w okolicy *antrum* i wpustu) oraz infekcję *Helicobacter pylori*.

Zalecenia poszpitalne dla pacjentki obejmowały: modyfikację stylu życia (zalecenia dietetyczne), regularne

Tabela 1. Wyniki badań dodatkowych przy przyjęciu do szpitala

Oznaczenie/badanie	Wartość/opis
Badania laboratoryjne	
RBC [M/ μ l]	2,90
Stężenie HGB [g/dl]	7,3
Odsetek HCT (%)	24,4
Liczba PLT [K/ μ l]	190
WBC [K/ μ l]	10,0
Stężenie hsTnT [ng/l]	42
Glikemia przygodna [mg/dl]	140
Stężenie kreatyniny [mg/dl]	2,5
Stężenie mocznika [mg/dl]	75
CCr [ml/min]	30,3
Stężenie sodu [mEq/l]	135
Stężenie potasu [mEq/l]	5,0
INR	1,0
aPTT [s]	70
Stężenie ALT [j./l]	90
Stężenie AST [j./l]	75
Stężenie bilirubiny [mg/dl]	1,5
Stężenie TSH [mjm./l]	0,756
Inne parametry	
Grupa krwi	AB RhD(+)
Wzrost [cm]	168
Masa ciała [kg]	87
BMI [kg/m ²]	30,82
Ciśnienie tętnicze [mm Hg]	70/40
Rytm serca	120/min
Badanie EKG	AF ok. 120/min

RBC (red blood count) – liczba krwinek czerwonych; HGB – hemoglobina; HCT (hematocrit) – hematokryt; PLT (platelets) – płytki; WBC (white blood count) – liczba krwinek białych; hsTnT (high-sensitivity troponin T) – wyskoczła troponina T; GFR (glomerular filtration rate) – wskaźnik filtracji kłębuszkowej; CCr (creatinine clearance) – klirens kreatyniny; INR (international normalized ratio) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany; aPTT (activated partial thromboplastin time) – czas częściowej trombolastyny po aktywacji; AST (aspartate aminotransferase) – aminotransferaza asparaginianowa; ALT (alanine aminotransferase) – aminotransferaza alaninowa; TSH (thyroid-stimulating hormone) – hormon tarczycy; BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała; EKG – elektrokardiograficzne; AF (atrial fibrillation) – migotanie przedsionków

ambulatoryjne kontrole gastroenterologiczne i kardiologiczne, terapię eradykacyjną *H. pylori* (schemat bez klarytromycyny) z kontynuacją leczenia inhibitorem pompy protonowej, modyfikację leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów (odstawienie niesteroidowych leków przeciwzapalnych [NSAID, non-steroid antiinflammatory drug]) oraz modyfikację farmakoterapii hipotensyjnej pod kątem nefroprotekcji i unikania nadciśnienia (zmniejszenie dawki ramiprilu do 1 × 5 mg, dołączenie amlodipiny w dawce 1 × 5 mg). W ramach profilaktyki wtórnej nawrotu arytmii zastosowano dotychczasową dawkę beta-adrenolityku oraz zmniejszono dawkę amiodaronu do 100 mg/dobę.

Tabela 2. Wyniki badań dodatkowych w trakcie leczenia szpitalnego pacjentki

Oznaczenie/badanie	Wartość/opis
Stężenie Hgb [g/dl]	11,0
Odsetek Hct (%)	33
Stężenie kreatyniny [mg/dl]	1,6
Masa ciała [kg]	85
CCr [ml/min]	37
aPTT [s]	34
Stężenie ALT [j./l]	72
Badanie EKG	Rytm zatokowy 65/min

HGB – hemoglobina; HCT (hematocrit) – hematokryt; GFR (glomerular filtration rate) – wskaźnik filtracji kłębuszkowej; CCr (creatinine clearance) – klirens kreatyniny; aPTT (activated partial thromboplastin time) – czas częściowej trombolastyny po aktywacji; ALT (alanine aminotransferase) – aminotransferaza alaninowa; EKG – elektrokardiograficzne

Zalecono regularną kontrolę parametrów nerkowych, jonogramu, parametrów gospodarki tarczycowej, transaminaz oraz zapisu elektrokardiograficznego (EKG) pod kątem oceny odstępu QT.

Ze względu na świeżo przeżyty epizod krwawienia z przewodu pokarmowego oceniono wskazania do ponownego włączenia leczenia przeciwkrzepliwego. W tym celu obliczono punktację w skali CHA₂DS₂VASc (stratyfikacja ryzyka wystąpienia epizodu zakrzepowo-zatorowego) oraz w skali HAS-BLED (ocena ryzyka ponownego wystąpienia istotnego krwawienia). Biorąc pod uwagę dysfunkcję skurczową lewej komory, wywiad nadciśnienia tętniczego i przeżytego zawału serca, płęć żeńską oraz wiek przekraczający 80. rok życia, punktacja w skali CHA₂DS₂VASc wynosiła 6 (wysokie ryzyko), natomiast świeżo przeżyty epizod krwotoczny, stężenie kreatyniny przekraczające 1,5 mg/dl, wiek ponad 65 lat oraz stosowanie leków zwiększających ryzyko krwawienia (NSAID) stanowiły składowe punktacji w skali HAS-BLED, która wynosiła 4 (wysokie ryzyko). W tej skali nie uwzględniono natomiast nadciśnienia tętniczego, gdyż pacjentka negowała wartości ciśnienia skurczowego tętniczego ponad 160 mm Hg przed przyjęciem. Z powodu wysokiego ryzyka wystąpienia udaru mózgu podjęto decyzję o ponownym włączeniu antykoagulacji. Zgodnie z punktacją w skali SAMeTT₂R₂ (3 pkt.) i uwzględniając choroby towarzyszące, takie jak nadciśnienie tętnicze, przeżyty zawał serca z dysfunkcją skurczową lewej komory i upośledzona funkcja nerek, oraz interakcje lekowe (amiodaron będący inhibitorem systemu transportowego glikoproteiny P), zdecydowano o ponownym włączeniu NOAC, tym bardziej że w przypadku zmniejszonych dawek ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest względnie niższe w odniesieniu do warfaryny, co potwierdzono w metaanalizie Ruffa i wsp. [1]. Pierwotnie jako optymalne leczenie pacjentce zaproponowano apiksaban w zmniejszonej dawce. Wybór leku uzasadniono korzystnym profilem bezpieczeństwa

u pacjentów w starszym wieku, z upośledzoną funkcją nerek oraz względnie niższym w stosunku do pozostałych NOAC ryzykiem poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego [3]. Ostatecznie jednak leku tego nie włączono z powodu zbyt dużego obciążenia finansowego w okresie hospitalizacji pacjentki (po konsultacji z pacjentką i jej rodziną). Alternatywnie kontynuowano leczenie dabigatranem w zmniejszonej dawce (2 × 110 mg), biorąc pod uwagę, zgodnie ze zdaniem ekspertów, względnie niższe ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego oraz starszy wiek pacjentki [3].

Omówienie

Analizując przebieg kliniczny i postępowanie w prezentowanym przypadku, warto zwrócić uwagę na różnorodność czynników wpływających na podwyższone ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych oraz czynników wpływających na wybór rodzaju leczenia przeciwkrzepliwego. Leczenie dabigatranem prowadzone ambulatoryjnie nie było prawidłowo kontrolowane – dawki leku nie dostosowano do zaawansowanego wieku chorej ani do wywiadu upośledzonej funkcji nerek, których funkcja nie była regularnie monitorowana, co mogło doprowadzić do nadmiernej kumulacji leku we krwi. U pacjentki, mimo rozpoznanej choroby refluksowej przełyku, nie wdrożono dotychczas postępowania gastroprotekcynowego, a było ono tym bardziej wskazane, że pacjentka stosowała przeciwbólowo naproksen z powodu choroby zwyrodnieniowej stawów. Wprawdzie w wyborze NSAID uwzględniono wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe pacjentki, jednak – jak dowiedziano w metaanalizie badań randomizowanych obejmujących ponad 350 000 chorych, w których porównywano częstość incydentów sercowo-naczyniowych i częstość efektów gastrotoksycznych podczas stosowania NSAID – naproksen (względem koksycybów, diklofenaku i ibuprofenu) cechuje najwyższe ryzyko względne (RR, *relative risk*) wystąpienia działań niepożądanych, w tym krwawień, z górnego odcinka przewodu pokarmowego (RR 4,23; 95% CI 2,71–6,56), przy najniższym względnym ryzyku poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR 0,93; 95% CI 0,69–1,27) [4]. W przypadku stosowania NOAC rzadko uwzględnia się interakcje lekowe, co może dodatkowo, poza upośledzoną funkcją nerek, prowadzić do kumulacji leku. Wszystkie NOAC są substratami systemu transportera błonowego glikoproteiny P, natomiast wiele leków, w tym amiodaron, to inhibitory tego systemu. Interakcja ta może mieć znaczenie klinicznie u części predysponowanych pacjentów.

Eksperti są zgodni co do zasad wyboru NOAC zależnie od chorób współistniejących. Apiksaban i dabigatran w dawce 2 razy 110 mg są preferowane w przypadku wysokiego ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego, u pacjentów w wieku starszym i z punktacją w skali HAS-BLED

Tabela 3. Akronim GOŹDZIK opisujący zasady postępowania w krwawieniach podczas leczenia doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K (wg Kluk M.K., Wożakowska-Kapłon B. 2015)

Skrót	Objaśnienie
G	Grupa krwi
O	Odstawienie leku
Ź	Źródło krwawienia
D	Diureza/dializa
Z	(Krwio)zastępcze preparaty
I	Inwersja (antidotum)
K	Krzepnięcie

wynoszącą 3 punkty lub więcej. U pacjentów ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego 15–49 ml/min preferuje się apiksaban oraz riarokksaban w dawce 15 mg [3, 5–7].

Wprowadzenie do praktyki klinicznej swoistego antidotum całkowicie i trwale odwracającego efekt przeciwkrzepliwego dabigatranu – idarucizumabu (trwa badanie kliniczne III fazy REVERSE-AD) – oraz planowane wprowadzenie antidotum dla leków z grupy inhibitorów czynnika Xa (trwają badania kliniczne) pozwoli na znaczącą poprawę bezpieczeństwa leczenia przeciwkrzepliwego za pomocą NOAC. U opisywanej pacjentki nie zastosowano antidotum, mimo dostępności w ramach badania klinicznego, ze względu na stan jednoznacznie ograniczonej świadomości. Obecnie idarucizumab jest już zarejestrowany do stosowania w rutynowej praktyce. W trakcie opieki nad opisaną chorą, uwzględniając niemożność podania swoistego antidotum, opracowano autorski, polskobrzmiący akronim opisujący elementy leczenia krwawień w przebiegu leczenia z użyciem NOAC, nie tylko dabigatranu (GOŹDZIK; tab. 3). Jego kluczowym elementem jest litera „O” oznaczająca konieczność całkowitego odstawienia leku. Należy pilnie oznaczyć grupę krwi („G”) oraz rozważyć przetoczenie preparatów krwi pełnej i krwiozastępczych („Z”). Zawsze istnieje konieczność aktywnego poszukiwania źródła krwawienia („Ź”) w celu wdrożenia leczenia przyczynowego (np. endoskopowego). Jeśli jest możliwe odwrócenie działania leku („I” – inwersja), to należy jak najszybciej zastosować antidotum (obecnie idarucizumab). Litera „D” oznacza konieczność utrzymania odpowiedniej diurezy w celu eliminacji leku przez nerki, a w przypadku dabigatranu – także możliwość przeprowadzenia hemodializy. Litera „K” natomiast oznacza monitorowanie parametrów układu krzepnięcia oraz podawanie osoczowych czynników krzepnięcia (np. rekombinowanego czynnika VII). Akronim ten może ułatwić kompleksowe postępowanie podczas krwawień związanych z NOAC.

Podsumowanie

Poważne epizody krwotoczne u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych stanowią podstawowy problem kliniczny podczas wyboru leczenia przeciwkrzepliwego. Wysoka punktacja w skali HAS-BLED wskazuje na konieczność ścisłej kontroli czynników ryzyka krwawienia. Korzystny profil farmakobiologiczny u pacjentów po przebyłym epizodzie krwawienia z przewodu pokarmowego, z wysoką punktacją w skali

HAS-BLED i istotnie upośledzoną funkcją nerek wykazuje apiksaban.

Konflikt interesów

Beata Wożakowska-Kapłon – wykłady i udział w komitetach doradczych firm: Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Bayer; koordynator krajowy badania REVERSE-AD.

Maciej Krzysztof Kluk, Kamilla Wesołowska, Agnieszka Woronowicz-Chróściel – współbadacze w badaniu REVERSE-AD.

Abstract

The problem of serious bleeding complications, such as gastrointestinal bleeding, generates the main risk associated with chronic anticoagulation, including non-vitamin K oral anticoagulants (NOAC), in patients with atrial fibrillation. A presented case report of 81-year old woman demonstrates that recovering from the life-threatening gastrointestinal bleeding is not a contraindication to restart NOAC therapy, especially when the thromboembolic risk is high. NOAC give an opportunity to choose the optimal treatment considering age, renal function as well as CHA₂DS₂VASc and HAS-BLED scores. Apixaban is suggested to be favoured in patients with high risk of gastrointestinal bleeding recurrence and serious renal function impairment.

Key words: non-vitamin K oral anticoagulants, thromboembolic risk, bleeding risk, gastrointestinal bleeding, dabigatran, apixaban

Folia Cardiologica 2016; 11, 3: 228–232

Piśmiennictwo

1. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. i wsp. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–962.
2. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp.; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1875–1876.
3. Diener H.-C., Aisenberg J., Ansell J. i wsp. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur. Heart J.* 2016; doi: 10.1093/eurheartj/ehw069.
4. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769–779.
5. Lip G.Y., Lane D.A. Matching the NOAC to the Patient. Remember the Modifiable Bleeding Risk Factors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66: 2282–2284.
6. Rosanio S., Keyhani A.M., D'Agostino D. i wsp. Pharmacology, benefits, unaddressed questions and pragmatic issues of the newer oral anticoagulants for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation and proposal of a management algorithm. *Int. J. Cardiol.* 2014; 174: 471–482.
7. Savelieva I., Camm A.J. Practical considerations for the using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* 2014; 37: 32–47.