

**Bartosz Duda,  
Łukasz Szumowski,  
Franciszek Walczak**

Klinika Zaburzeń Rytmu Serca,  
Instytut Kardiologii w Warszawie

# Leczenie przeciwzakrzepowe w migotaniu przedsionków a czynniki zagrożenia udarem

## Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation

### STRESZCZENIE

W lipcu 2010 roku na zjeździe Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) w Sztokholmie zostały przedstawione najnowsze wytyczne leczenia migotania przedsionków (AF). Dotychczas obowiązujące zalecenia wymagały uaktualnienia w związku z pojawieniem się wyników nowych badań klinicznych oraz nowych leków przeciwzakrzepowych. Wytyczne owe zmieniają w sposób istotny nasze podejście do leczenia tej częstej i groźnej arytmii, ze szczególnym naciskiem na działania profilaktyczne powikłań zatorowo-zakrzepowych. Aby precyzyjniej identyfikować chorych zagrożonych wyżej wymienionymi powikłaniami, zmodyfikowano skalę ryzyka incydentów zatorowo-zakrzepowych (skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc). Jednocześnie wprowadzono nową skalę określającą ryzyko powikłań krwotocznych leczenia przeciwzakrzepowego (skala HAS-BLED). Pacjenci z AF przygotowani do leczenia ablacją przezskórną (a także po wykonaniu tego zabiegu) wymagają indywidualnego postępowania, w tym określenia leczenia farmakologicznego (przeciwzakrzepowego, antyarytmicznego, leczenia nadciśnienia tętniczego, terapii obturacyjnego bezdechu sennego). Postępowanie to ustala zespół wykonujący zabieg. Jednym z kluczowych zadań zespołu jest także ustalenie sposobu leczenia antykoagulantami (VKA) lub heparynami drobnocząsteczkowymi.

Takie same zalecenia dotyczą pacjentów z trzepotaniem przedsionków (AFL).

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 3, 222–228

**słowa kluczowe:** migotanie przedsionków, leczenie przeciwzakrzepowe, ablacja, dabigatran, rywaroksaban

### ABSTRACT

In July 2010 at the congress of the European Society of Cardiology in Stockholm were presented the latest guidelines to treat atrial fibrillation. Current recommendations required update in relation to appearance of the results of new clinical trials and new

**Adres do korespondencji:**  
prof. dr hab. med. Franciszek Walczak  
Klinika Zaburzeń Rytmu Serca  
Instytutu Kardiologii w Warszawie  
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa  
e-mail: fwalczak@ikard.pl

anticoagulants. These guidelines significantly change our approach to treatment this common and dangerous arrhythmia and emphasize on prevention of thromboembolic complications.

To precisely identify patients at high thromboembolic risk modified scale of risk of thromboembolic events (CHA2DS2VASc). Also the new score which assess risk of major bleeding complications of anticoagulation (HAS-BLED) was introduced. Patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous ablation procedure require different and individual proceedings depending on coexisting disorders. Type of proceeding is up to the electrophysiology team. One of the key tasks of the team is also establishing a method of anticoagulant treatment: oral anticoagulants (VKA) or low molecular-weight heparin. The same recommendations apply to patients with atrial flutter (AFL).

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, vol 5, no 3, 222–228

**key words:** atrial fibrillation, anticoagulation therapy, ablation, dabigatran, rivaroxaban

## WSTĘP

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) zwiększa ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych, w tym ryzyko udaru mózgu (tab. 1). Ryzyko to zależne jest od wieku, płci, wagi, chorób predystynujących, takich jak: wady zastawkowe, cukrzyca, nadciśnienie, zastoinowa niewydolność serca, przebytych incydentów zatorowych ośrodkowego układu nerwowego. Bez względu na to, jaką strategię postępowania możemy lub musimy przyjąć — to znaczy utrzymanie właściwego rytmu komór (tętna), czyli kontrolę częstości rytmu (*rate control*), czy utrzymanie rytmu zatokowego (*rhythm control*) — nie możemy zapomnieć o właściwym leczeniu przeciwzakrzepowym.

Należy dążyć w gruncie rzeczy do uzyskania właściwego rytmu serca (*rhythm and rate control*), czyli:

### 1. właściwego rytmu przedsionków i komór:

- A. z rytmu zatokowego, w przypadku wydolnego i przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV, *atrio-ventricular*) lub
- B. z rytmu stymulacji przedsionkowej, w przypadku zaawansowanej niewydolności automatyzmu węzła zatokowego oraz właściwej stymulacji komór w przypadku okresowego lub stałego bloku AV lub

C. okresowego, naprzemiennego rytmu zatokowego i rytmu stymulacji;

2. właściwego powrotu rytmu serca, po spontanicznym ustąpieniu lub przerwaniu AF/trzepotania przedsionków (AFL, *atrial flutter*)/częstoskurczu przedsionkowego (AT, *atrial tachycardia*);

3. właściwego rytmu komór, własnego lub ze stymulatora

A. w przypadku napadu tachyarytmii przedsionkowej lub

B. migotania utrwalonego.

Nowe zalecenia poszerzyły znacznie krąg pacjentów, u których powinniśmy zastosować przewlekłą antykoaguloterapię acenocumarem, warfaryną lub heparyną. Zatem jedynie u mężczyzn do 64. roku życia, z tak zwanym izolowanym, ogniskowym napadowym AF, bez żadnych wyżej wymienionych czynników ryzyka, możemy odstąpić od leczenia przeciwzakrzepowego, choć jest to jednak temat do dalszych rozważań, uwzględniających groźne skutki potencjalnego udaru.

W codziennej praktyce klinicznej, zarówno kardiologicznej, jak też w praktyce lekarza rodzinnego, stajemy często przed dylematem, czy podawać lek przeciwzakrzepowy i jaki rodzaj antykoaguloterapii zastosować u pacjentów z migotaniem przedsionków.



**Pacjenci z AF  
przygotowywani do  
leczenia ablacją  
przezskórną (a także po  
wykonaniu tego zabiegu)  
wymagają  
indywidualnego  
postępowania**



**Bez względu na to, jaką  
strategię postępowania  
możemy lub musimy  
przyjąć, nie możemy  
zapomnieć o właściwym  
leczeniu  
przeciwzakrzepowym**



Postać migotania (napadowa, przetrwała oraz utrwalona) nie wpływa na sposób i intensywność leczenia przeciwzakrzepowego



Pacjenci z napadowym AF powinni otrzymywać doustne leczenie przeciwzakrzepowe, uwzględniające ich wskaźniki zagrożenia udarem. Występowanie AFL wymaga podobnej intensywności wyżej wymienionego leczenia



Stworzono bardziej precyzyjną skalę CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, która zarazem powiększa grupę ryzyka u pacjentów w przedziale wieku 65–74 lat oraz uwzględnia dodatkowe czynniki, takie jak płeć i choroby naczyniowe: chorobę wieńcową/zawał serca; miażdżycę aorty czy tętnic obwodowych

Tabela 1

Roczne ryzyko udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków w zależności od liczby punktów w skali CHADS<sub>2</sub>

Liczba punktów CHADS <sub>2</sub>	Roczne ryzyko udaru mózgu (%)
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2

**Uwaga:** Postać migotania (napadowa, przetrwała oraz utrwalona) nie wpływa na sposób i intensywność leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjenci z napadowym AF natomiast, powinni otrzymywać doustne leczenie przeciwzakrzepowe, uwzględniając ich wskaźniki zagrożenia udarem. Pamiętaj, że występowanie AFL wymaga podobnej intensywności wyżej wymienionego leczenia. Wiemy, że część napadów arytmii jest „niema” klinicznie (szczególnie gdy występują w nocy i łatwo można je przeoczyć), a zarazem nierzadko u osób z trzepotaniem pojawia się również migotanie. Po stwierdzeniu dwóch napadów AF rozpoznajemy napadowe AF i, uwzględniając ryzyko, podejmujemy decyzję o dalszej strategii. W przypadku niewłączenia leczenia przeciwzakrzepowego, każde nowe wydarzenie zmusza do ponownej oceny postępowania.

### RYZIKO POWIKŁAŃ ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH

1. Dotychczasowa skala czynników zagrożenia powikłaniami zakrzepowowo-zatorowymi — CHADS<sub>2</sub>

W celu oceny ryzyka zatorowo-zakrzepowego u pacjentów z AF posługiwaliśmy się dotychczas skalą CHADS<sub>2</sub> (tab. 2). W przypadku 2 lub więcej punktów, pacjenta kwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka i sto-

Tabela 2

Skala ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych CHADS<sub>2</sub> [2]

C Congestive heart disease	EF < 40% Zastoinowa niewydolność serca	1
H Hypertension	Nadciśnienie tętnicze	1
A Age	Wiek > 75 lat	1
D Diabetes	Cukrzyca	1
S Stroke	Udar mózgu/TIA	2

sowano leczenie heparyną lub doustnym antykoagulantem (VKA, *vitamin K antagonists*: acenocumarol, warfaryna), utrzymując międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *International Normalized Ratio*) w przedziale terapeutycznym między 2,0 a 3,0 (przy nieobecności bezwzględnych przeciwwskazań).

W tabeli nie uwzględniono pacjentów z mechaniczną protezą zastawkową, u których istnieją oczywiste wskazania do przewlekłej antykoaguloterapii (z INR > 2,5) — zarówno z uwagi na obecność sztucznej zastawki, jak i nierzadko współistniejące migotanie przedsionków.

2. Nowa skala czynników zagrożenia udarem — skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc [1]

Skala CHADS<sub>2</sub> jest stosunkowo mało czuła, nierzadko pomija pacjentów, którzy wymagają leczenia przeciwzakrzepowego. Dlatego też stworzono bardziej precyzyjną skalę CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc [V — *vascular disease* (choroba naczyniowa: choroba wieńcowa, miażdżycowe zmiany aorty lub tętnic obwodowych), A — *age* (wiek 65–74 lat), Sc — *sex category*], która zarazem powiększa grupę ryzyka o pacjentów w przedziale wieku 65–74 lat oraz uwzględnia dodatkowe czynniki, takie jak płeć i choroby naczyniowe: chorobę wieńcową/zawał serca; miażdżycę aorty czy tętnic obwodowych (tab. 3).

Wyliczone na jej podstawie punkty określają stopień ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych (niski, pośredni, wysoki).

Do grupy niskiego ryzyka, w której nie musimy stosować leków przeciwzakrzepowych, trafiają pacjenci uzyskujący 0 punktów w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (tab. 4).

### LECZENIE ALTERNATYWNE

Stosowanie leczenia skojarzonego kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym jest niedostateczne w prewencji udaru mózgu u pacjentów z AF i nie może być zamiennikiem leczenia doustnymi VKA [3]. Może być jednak brane pod uwagę w sytuacjach szczególnych, np. u pacjentów z małym ryzykiem krwawień a niegodzących się na leczenie VKA lub w przypadku braku możliwości monitorowania INR. Warto zaznaczyć słabnącą pozycję kwasu acetylosalicylowego, ze względu na niską skuteczność [4], przy stosunkowo częstych działaniach niepożądanych, takich jak stany zapalne śluzówki żołądka i dwunastnicy oraz nierzadkich reakcjach nadwrażliwości na salicylany.

### RYZYKO POWIKŁAŃ KRWOTOCZNYCH

#### ■ Czynniki zagrożenia powikłaniami krwotocznymi — skala HAS-BLED

Skala powikłań krwotocznych o akronimie HAS-BLED (tab. 5) służy do oceny ryzyka krwawień u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo. Uwzględniono w niej takie czynniki, jak między innymi: źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności nerek i wątroby, przebyty udar mózgu lub przejściowe niedokrwienie mózgu, przebyte krwawienie lub predyspozycja do krwawień (skazy krwotoczne), labilne wartości wskaźnika INR, wiek, przyjmowanie niektórych leków oraz nadużywanie alkoholu. Wskaźnik równy 3 lub powyżej nakazuje zachowanie ostrożności oraz częstsze i regularne badania kontrolne. Dla podkreślenia autorzy nie mówią o kryteriach dyskwalifiku-

**Tabela 3**

#### Skala powikłań zatorowo-zakrzepowych CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc

Główne („major”) czynniki ryzyka	Istotne klinicznie inne („non-major”) czynniki ryzyka
Przebyty udar mózgu/TIA lub zator obwodowy	Niewydolność serca lub umiarkowana do ciężkiej dysfunkcją skurczowej lewej komory (np. EF < 40%)
Wiek ≥ 75 lat	Nadciśnienie tętnicze Cukrzyca Płeć żeńska Wiek 65–74 Choroba naczyń (MI, CAD, AO, blaszki miażdżycowe w aorcie)

MI (*myocardial infarction*) — zawał serca, CAD (*coronary artery disease*) — choroba wieńcowa, AO (*atherosclerosis obliterans*) — miażdżycza zarostowa, EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory), TIA (*transient ischemic attack*) — przejściowe niedokrwienie mózgu

**Tabela 4**

#### Kategorie ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych

Kategoria ryzyka	Liczba punktów w skali CHADS <sub>2</sub> VA2Sc	Zalecane leczenie
Jeden „główny” czynnik ryzyka lub ≥ dwa inne „nie główne” a istotne klinicznie	≥ 2	Doustny VKA (VKA-INR 2–3, dabigatran?)
Jeden istotny klinicznie „nie główny” czynnik ryzyka	1	Doustny VKA (preferowany) lub ASA 75–325 mg
Bez czynników ryzyka	0	Albo ASA 75–325 mg, albo bez leczenia przeciwzakrzepowego (preferowane)

ASA — kwas acetylosalicylowy

jących takich pacjentów do leczenia przeciwzakrzepowego, lecz nakazują szczególną ostrożność. Ponadto pacjent i jego rodzina powinni być odpowiednio przeszkoleni w rozpoznawaniu objawów ewentualnego krwawienia i mieć możliwość pilnej konsultacji z lekarzem. Oczywiście szczególnie dotyczy to pacjenta obciążonego zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych.

#### ■ Nowe leki przeciwzakrzepowe. Badanie RE-LY i ROCET-AF

Od lat trwają poszukiwania idealnego leku przeciwzakrzepowego, którego podawanie nie wymagałoby częstego monitorowania,



**Leczenie skojarzone kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym jest niedostateczne w prewencji udaru mózgu u pacjentów z AF i nie może być zamiennikiem leczenia doustnymi VKA**



**Skala powikłań krwotocznych o akronimie HAS-BLED służy do oceny ryzyka krwawień u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo**



**Pacjent i jego rodzina powinni być odpowiednio przeszkoleni w rozpoznawaniu objawów ewentualnego krwawienia**



**Dabigatran, czyli bezpośredni inhibitor trombiny, jest równie skuteczny jak warfaryna w zapobieganiu udarom mózgu**

**Tabela 5**

**Skala powikłań krwotocznych HAS-BLED**

Liczba punktów		
1	<b>H</b> — <i>hypertension</i>	Nadciśnienie tętnicze źle kontrolowane (skurczowe > 160 mm Hg)
1 lub 2	<b>A</b> — <i>abnormal kidney and/or liver function</i>	1 pkt Dializy, stan po przeszczepieniu nerki lub kreatynina > 200 μmol/l 1 pkt Marskość lub biochemiczne cechy uszkodzenia wątroby (np. bilirubina > 2 × górna granica normy + AST/ALT/fosfataza zasadowa > 3 × górna granica normy)
1	<b>S</b> — <i>stroke</i>	Przebyty udar mózgu lub TIA
1	<b>B</b> — <i>bleeding</i>	Krwawienie w wywiadzie i/lub predyspozycja do krwawień (np. skaza krwotoczna)
1	<b>L</b> — <i>labile INR</i>	Wahające się duże wartości INR lub oznaczenia w przedziale terapeutycznym < 60%
1	<b>E</b> — <i>elderly</i>	Wiek > 65 lat
1 lub 2	<b>D</b> — <i>drugs</i>	1 pkt Leki przeciwplatekcyjne (kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel) lub niesteroidowe leki przeciwzapalne 1 pkt Nadużywanie alkoholu

a działania niepożądane (w tym ryzyko poważnych krwawień) nie byłyby większe niż w standardowym leczeniu VKA.

Koniec ubiegłego roku obfitował w wiele ważnych doniesień naukowych, w tym również dotyczących nowych leków przeciwzakrzepowych. Zostały między innymi ogłoszone wyniki dwóch dużych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu i rywaroksabanu w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym warfaryną.

Badanie RE-LY [5] wykazało, że dabigatran, czyli bezpośredni inhibitor trombiny, jest równie skuteczny jak warfaryna w zapobieganiu udarom mózgu w dobrze kontrolowanym przedziale terapeutycznym INR (2,0–3,0). Podawanie dabigatranu w dawce 2 × 150 mg przynosiło podobną liczbę powikłań krwotocznych, ale większą skuteczność w prewencji zatorowości, natomiast stosowanie dawki 2 × 110 mg wykazało mniejszą liczbę powikłań krwotocznych ze skutecznością porównywalną z warfaryną. Wynik tego badania był decydujący dla Agencji do spraw

Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), która 19 lipca 2010 r. zatwierdziła nowe wskazania dla dabigatranu w dawce 2 × 150 mg w prewencji pierwotnej udaru mózgu, u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. W Polsce dostępny jest preparat dabigatranu w dawce 110 mg, który jak na razie posiada refundację typu chorób przewlekłych tylko w prewencji pierwotnej żylnych powikłań zatorowo-zakrzepowych u pacjentów poddawanych planowej, całkowitej allopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Nawet po refundacji cena leku jest jednak wysoka i ogranicza jego powszechne stosowanie.

Kolejnym badaniem, tym razem oceniającym skuteczność inhibitora czynnika Xa, rywaroksabanu, było badanie ROCKET-AF [6]. Wyniki zostały ogłoszone w listopadzie 2010 roku na zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Chicago. W badaniu tym rywaroksaban okazał się równie skuteczny jak warfaryna w zapobieganiu incydentom zatorowo-zakrzepowym, miał po-

dobną liczbę działań niepożądanych i krwawień, ale powodował mniej krwawień zagrażających życiu, w tym wewnątrzczaszkowych. Spełnił on kryteria „*non-inferiority*” w stosunku do warfaryny, lecz ocena, czy jest skuteczniejszy, różni się w zależności od rodzaju przeprowadzonej analizy (analiza w populacji „*on treatment*” v. „*intention to treat*”). Dostępny w Polsce preparat rywaroksabanu w dawce 10 mg nie posiada na razie refundacji w żadnym wskazaniu, a jego cena jest również bardzo wysoka.

ARISTOTLE to akronim badania oceniającego skuteczność innego inhibitora czynnika Xa — apiksabanu. Niestety obecnie (do dnia oddawania tego artykułu do druku) nie poznaliśmy jeszcze jego wyników.

Wprowadzenie przez ubezpieczyciela refundacji na wyżej wymienione leki wymaga analiz farmakoekonomicznych porównujących koszt częstej kontroli INR i koszt leczenia powikłań podczas terapii VKA z kosztami ewentualnej refundacji. Refundacja byłaby znacznym udogodnieniem nie tylko dla pacjenta, ale również dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, dla których koszty częstych kontroli INR i wizyt są znacznym obciążeniem.

Warto podkreślić jednak, że poważną wadą nowych leków przeciwzakrzepowych jest brak swoistego antidotum. W przypadku wystąpienia krwawień zagrażających życiu, w celu szybkiej eliminacji leku z ustroju, trzeba zastosować dializy.

### ■ **Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z AF poddawanych ablacji przezskórnej**

Pacjenci z AF, zakwalifikowani do leczenia ablacją przezskórną, podlegają nieco od-

miennej procedurze. Ablacja podłoża migotania przedsionków w obrębie lewego przedsionka i ujść żył płucnych wymaga wprowadzenia cewnika do lewego przedsionka poprzez nakłucie przegrody międzyprzedsionkowej (dojście przezżylnie z żyły udowej do prawego przedsionka). Podwyższone ryzyko zakrzepowo-zatorowe wiąże się z manewrami cewnikiem w obszarze lewego przedsionka oraz uszka lewego przedsionka, z potencjalnymi skrzeplinami oraz z ostrym wykrzepianiem na cewniku. Z tego względu każdy pacjent przed wykonaniem ablacji wymaga co najmniej 8-tygodniowego leczenia doustnymi antykoagulantami (acenocumarol, warfaryna) z utrzymywaniem wskaźnika INR w przedziale 2,0–3,0 lub heparynami drobno-cząsteczkowymi podskórnie w dawce terapeutycznej. Oprócz tego, w celu wykluczenia skrzeplin wykonuje się przezprzełykowe badania echokardiograficzne spiralną tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny.

W czasie ablacji wskaźnik APTT osiąga trzy- lub czterokrotnie wyższe wartości, stąd istnieje przeciwwskazanie do wykonywania ablacji AF u pacjentów wymagających dodatkowego leczenia kłopidogrelem (Plavix, Areplex, Zyllt) i kwas acetylosalicylowy ze względu na wysokie ryzyko krwawień wewnętrznych.

Po ablacji wszyscy pacjenci otrzymują VKA przez co najmniej kilka miesięcy. Orzeczenie o ewentualnym przerwaniu leczenia przeciwzakrzepowego wymaga oceny wyżej wymienionych czynników ryzyka, potencjalnego występowania napadów „bezobjawowego” migotania oraz wielkości lewego przedsionka/lewej komory i ich funkcji. Decyzja o odstawieniu omawianego leczenia powinna być podjęta przez zespół wykonujący ablację.



**W Polsce dostępny jest preparat dabigatranu w dawce 110 mg, który jak na razie posiada refundację typu chorób przewlekłych tylko w prewencji pierwotnej żylnych powikłań zatorowo-zakrzepowych u pacjentów poddawanych planowej, całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego**

## PIŚMIENNICTWO

1. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. i wsp. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2369–2429.
2. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. i wsp.. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001; 285(22): 2864–2870.
3. The ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–1912.
4. Walraven C., Hart R.G., Singer A. i wsp. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2441–2448.
5. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(12): 1139–1151. Epub 2009 Aug 30. Erratum in: *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (19):1877.
6. Califf R. LBCT I, Abstract 21839. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions 2010; Nov. 13–17; Chicago.