

DOAC — nie u każdego i czasem w innych dawkach

Jacek Musiał 

II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika,
Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Musiał J. DOAC — not for everyone, and sometimes at different dose. *J Trans Med* 2022; 15 (2): 150–153. DOI: 10.5603/JTM.2022.0012.
Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Doustne bezpośrednio inhibitory krzepnięcia (DOAC) stosuje się w Europie już od ponad 10 lat. Jedną z ich istotnych zalet jest stosowanie w profilaktyce i leczeniu stałych dawek leków. Niekiedy preferuje się jednak starsze leki przeciwzakrzepowe (antywitaminy K, heparyny) lub w pewnych sytuacjach klinicznych modyfikuje się standardowe, zalecane dawki DOAC.

Słowa kluczowe: bezpośrednio doustne inhibitory krzepnięcia, migotanie przedsionków, zespół antyfosfolipidowy, choroba nerek, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

J. Transf. Med. 2022; 15: 154–158

Wstęp

Bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia (DOAC, *direct oral anticoagulant inhibitors*) zostały wprowadzone na świat do profilaktyki i leczenia przeciwzakrzepowego w 2010 roku. W Europie tego rodzaju pierwszy od kilkudziesięciu lat nowy lek przeciwzakrzepowy — dabigatran — zarejestrowano 5 sierpnia 2011 roku, a z jego końcem także rywaroksaban. Pierwszy lek jest bezpośrednim inhibitorem trombiny, drugi — aktywnego czynnika X (Xa) układu krzepnięcia. Do tej ostatniej grupy należą także zarejestrowane później apiksaban i edoksaban (nieдоступny w Polsce). W 2018 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) odmówiła natomiast zarejestrowania kolejnego leku z tej grupy — betriksabanu. Odmowa związana była z brakiem wyraźnie wyższej skuteczności betriksabanu w stosunku do heparyny

drobnocząsteczkowej — enoksaparyny — oraz zwiększoną częstością krwawień.

W przewlekłej profilaktyce i leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych zaletami DOAC w odniesieniu do klasycznie stosowanych heparyn lub antyvitamin K są: porównywalna skuteczność, doustna droga podawania, stałe dawkowanie, brak konieczności monitorowania terapii, ograniczone interakcje z innymi lekami oraz niższa częstość poważnych działań niepożądanych.

Bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia są obecnie stosowane długotrwale w dwóch głównych wskazaniach. Pierwszym jest zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym w migotaniu przedsionków, drugim zaś — leczenie i wtórna profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) [1, 2]. Ze względu na swoją skuteczność i profil bezpieczeństwa DOAC coraz powszechniej zastępują w tym wypadku kłopotliwe pod

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jacek Musiał, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, ul. Skawińska 8, 31–066 Kraków, e-mail: jacek.musial@uj.edu.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

względem dawkowania i monitorowania terapii antywitamiны K [2, 3].

Pojawiają się jednak sytuacje, w których stosowanie DOAC jest niewskazane lub ich dawkowanie powinno być zmodyfikowane.

Nadal antywitamiны K zamiast DOAC

Zespół antyfosfolipidowy (APS, *antiphospholipid syndrome*) to choroba autoimmunologiczna, w której przeciwciała antyfosfolipidowe (antykoagulant tocznia, przeciwciała antykardiolipinowe oraz skierowane przeciwko beta-2-glikoproteinie I) współwystępują z zakrzepicą żylną lub tętniczą (najczęściej udar niedokrwienny mózgu), a u kobiet także z niepowodzeniami położniczymi. W zakrzepowym APS próby zastąpienia w profilaktyce przeciwzakrzepowej antywitamin K poprzez DOAC (rywaroksaban, apiksaban) nie powiodły się [4, 5]. W dwóch większych badaniach randomizowanych wśród chorych leczonych DOAC w porównaniu z chorymi przyjmującymi warfarynę obserwowano bowiem wyraźnie zwiększoną częstość epizodów zakrzepowych. Co groźniejsze, były to wyłącznie epizody zakrzepicy tętniczej, w tym udaru niedokrwiennego mózgu. Również w dwóch mniejszych badaniach u chorych z zakrzepowym APS obserwowano zwiększoną częstość nawrotów zakrzepicy u osób stosujących rywaroksaban w porównaniu z pacjentami leczonymi warfaryną [6, 7]. Z tego względu, zgodnie z obecnymi zaleceniami większości międzynarodowych stowarzyszeń naukowych, DOAC nie powinny być stosowane w zapobieganiu nawrotom powikłań zakrzepowych u chorych, którzy przebyli zakrzepicę tętniczą, i osób z obecnością wszystkich trzech przeciwciał antyfosfolipidowych (tzw. trójpozytywność), obarczonych szczególnie wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych [8]. W tym wypadku lekiem pierwszego wyboru jest warfaryna. U innych chorych warfaryna także pozostaje lekiem preferowanym. Jeśli jednak chcielibyśmy w uzasadnionych przypadkach [np. zła kontrola międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*), brak możliwości kontroli INR, ciężkie objawy niepożądane przy stosowaniu antywitamin K] rozważyć zalecenie zastosowania bezpośredniego doustnego inhibitora krzepnięcia u chorego na zakrzepowy APS, to powinniśmy zachować dużą ostrożność i przedyskutować z chorym ewentualne korzyści i zagrożenia wynikające z takiego postępowania [8].

Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD, *end-stage renal disease*; wskaźnik przesączania kłębusz-

kowego określany klirensiem kreatyniny $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ dla rywaroksabanu i apiksabanu; $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ dla dabigatranu) oraz przewlekła dializoterapia zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego stanowią przeciwwskazanie do stosowania DOAC. Takich chorych nie włączano bowiem do randomizowanych badań klinicznych fazy III. U tych osób warfarynę należy zatem nadal traktować jako lek preferowany. Eliminacja nerkowa DOAC jest jednak zróżnicowana. Dabigatran ulegał eliminacji nerkowej w największym stopniu i wiązał się ze zwiększoną częstością krwawień i zgonów, kiedy porównywano go z warfaryną u dializowanych chorych z migotaniem przedsionków [9]. Natomiast zastosowanie apiksabanu, który w minimalnym stopniu ulega eliminacji nerkowej [10], jest u chorych dializowanych możliwe, i to nawet przy ograniczeniu ryzyka krwawienia w porównaniu z warfaryną [11, 12]. Rywaroksaban zajmuje tu pozycję pośrednią, w związku ze zróżnicowanymi wynikami badań obserwacyjnych [11, 12].

Wszeźczenie zastawek serca, biologicznych bądź też mechanicznych, stanowi wskazanie do stosowania warfaryny w ramach przewlekłej profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych [13]. W przypadku zastawek mechanicznych istnieje bezwzględne wskazanie do profilaktyki przeciwzakrzepowej antywitaminami K do końca życia chorego. Niepowodzenia prób zastosowania dabigatranu w porównaniu z warfaryną w tym wskazaniu (zwiększona częstość przypadków udaru niedokrwiennego mózgu) praktycznie wykluczyły DOAC z profilaktyki u chorych z mechanicznymi zastawkami serca [14].

Możliwe będzie zapewne stosowanie DOAC u chorych z biologicznymi zastawkami serca oraz u osób po przeszłórej implantacji zastawki aortalnej. Wymaga to jednak dalszych badań [11].

Redukcja dawki DOAC w szczególnych sytuacjach klinicznych

U znacznej większości chorych, zarówno z migotaniem przedsionków, jak i po przebyciu epizodu ŻChZZ, należy bardzo ściśle przestrzegać podawania DOAC w dawkach zgodnych ze stosowanymi w kluczowych badaniach klinicznych III fazy [15, 16]. Dawkowanie w przypadku migotania przedsionków podsumowano w tabeli 1. Widać wyraźnie, że uwzględnia się redukcję dawki leku, w przypadku gdy pojawia się możliwe zwiększone ryzyko krwawienia, np. u osób w podeszłym wieku, z niską masą ciała, upośledzoną czynnością

Tabela 1. Zalecenia dawkowania DOAC w migotaniu przedsionków

Lek	Dawkowanie standardowe	Kryteria decydujące o redukcji dawki
Dabigatran	150 mg 2 × dz.	ACC/AHA: 75 mg 2 × dz. przy KIKr 15–30 ml/min ESC: 110 mg 2 × dz. w przypadku: wieku ≥ 80. rż., stosowania werapamilu lub zwiększonego ryzyka krwawienia
Rywaroksaban	20 mg 1 × dz.	ACC/AHA: 15 mg 1 × dz., jeśli KIKr 15–50 ml/min ESC: 15 mg 1 × dz., jeśli KIKr 15–49 ml/min
Apiksaban	5 mg 2 × dz.	ACC/AHA: 2,5 mg 2 × dz., jeśli występują ≥ 2 z 3 kryteriów: wiek ≥ 80. rż., masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny > 133 μmol/l ESC: 2,5 mg 2 × dz., jeśli występują ≥ 2 z 3 kryteriów: wiek ≥ 80. rż., masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny > 133 μmol/l

ACC/AHA — American College of Cardiology/American Heart Association; ESC — European Society of Cardiology; KIKr — klirens kreatyniny

nerek czy stosujących równocześnie inhibitory p-glikoproteiny.

Czasem jednak dochodzi do sytuacji, kiedy lekarz redukuje dawkę DOAC poza omawianymi powyżej sytuacjami (*off label*), w — najczęściej nieuzasadnionej — obawie przed nadmiernym krwawieniem. W codziennej praktyce taka przesadna ostrożność nie jest rzadka i prowadzi z reguły do zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych i zgonu [17].

Czy jednak redukcja dawek DOAC nie powinna być rozważana poza sytuacjami ujętymi w tabeli 1? Wydaje się, że z takimi przypadkami mogą się stykać nie tylko kardiolodzy, lecz także hematolodzy, angiologowie i internści [18].

Przybliżmy zatem ten problem, posługując się najpierw przypadkiem utrwalonego migotania przedsionków u chorego w podeszłym wieku (89 lat), u którego występowały nawracające krwawienia z przewodu pokarmowego przy stosowaniu zalecanych dawek DOAC [18]. Otóż takie redukcje dawek DOAC (*off label*) mogą być jednak rozważane w bardzo szczegółowych sytuacjach, które obejmują:

1. nawracające krwawienia z przewodu pokarmowego, których przyczyna pozostaje niewyjaśniona i nie może być skutecznie leczona (np. zmiany dysplastyczne w przewodzie pokarmowym);
2. wysokie ryzyko krwawień zagrażających życiu, bez modyfikowalnych czynników ryzyka krwawień, które można by usunąć (np. uchyłkowatość jelita grubego z przeciwwskazaniami do zabiegu);
3. poradiacyjne krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego;

4. krwawienia z nosa wymagające hospitalizacji i przetoczeń krwi;
5. wysokie ryzyko krwawień zagrażających życiu:
 - żylaki przełyku i żołądka o dużym ryzyku krwawienia przy już stosowanych metodach zapobiegawczych (leki beta-adrenolityczne, opaski),
 - wcześniejsze krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego z właściwą kontrolą czynników ryzyka, np. nadciśnienia tętniczego,
 - umiarkowana małopłytkowość (25 000–50 000/mm³).

Zdecydowanie nie należy natomiast redukować dawek DOAC jedynie z powodu starszego wieku, skłonności do upadków czy małych krwawień [18].

Powtórne włączenie leczenia przeciwkrzepliwego i dobór preparatu po epizodzie krwawienia z przewodu pokarmowego w przebiegu terapii DOAC jest sporym wyzwaniem [19]. Z reguły powtórne wdrożenie leczenia wiąże się z przewidywanym obniżeniem ryzyka zakrzepicy i zgonu, jednak kosztem podwyższonego ryzyka nawrotu krwawienia. Niezbędne jest zatem szczegółowe rozważenie korzyści i ryzyka [20].

Nieco inaczej przedstawia się sytuacja, kiedy zredukowane dawki DOAC stosujemy we wtórnej profilaktyce ŻChZZ. W dwóch badaniach (AMPLIFY-EXT i EINSTEIN CHOICE) wykazano, że po ukończeniu okresu 6–12 miesięcy leczenia ŻChZZ odpowiednio apiksabanem 5 mg 2 × dz. lub rywaroksabanem 20 mg 1 × dz. można kontynuować terapię tymi samymi dawkami lub zastosować zredukowane dawki obu leków (apiksaban 2,5 mg 2 × dz. lub rywaroksaban 10 mg 1 × dz.) — bez różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie leczenia [21, 22]. Takie bezterminowe leczenie

przeciwwkrzepliwe jest wskazane u wszystkich osób z niesprowokowaną zakrzepicą żylną. Możliwość zastosowania zredukowanych dawek DOAC ogranicza ryzyko niepożądanych krwawień i powinno się ją wykorzystać u większości chorych. Pozostaje jednak pytanie, kto powinien otrzymywać DOAC w dawkach zredukowanych.

Można się tu posłużyć przykładem 66-letniej kobiety ze wskaźnikiem masy ciała 42 kg/m^2 , która przebyła niesprowokowaną zatorowość płucną i kwalifikuje się obecnie do bezterminowego leczenia przeciwwkrzepliwego [18]. W takim przypadku, kiedy ryzyko nawrotu jest wysokie, uzasadnione wydaje się stosowanie standardowych dawek DOAC. Obecnie sugeruje się zatem [18], że DOAC w dawkach standardowych powinno się stosować bezterminowo u osób bez poważnego ryzyka krwawienia oraz:

- przy innych wskazaniach do leczenia przeciwwkrzepliwego (np. migotanie przedsionków);
- w przypadku nawrotu ŻChZZ w czasie leczenia zredukowanymi dawkami DOAC;
- jeśli epizod ŻChZZ zagrażał życiu (zatorowość płucna z upośledzeniem hemodynamicznym, *phlegmasia cerulea dolens*);
- przy przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym;
- w ciężkim zespole pozakrzepowym;
- w przypadku aktywnego procesu nowotworowego;
- gdy masa ciała chorego $> 120 \text{ kg}$, wskaźnik masy ciała $> 40 \text{ kg/m}^2$.

Pozostałe osoby mogą przyjmować zredukowane dawki DOAC bezterminowo. Zgodnie z zaleceniami u wszystkich obowiązuje wizyta kontrolna przynajmniej raz do roku.

Rozważania zawarte w niniejszym opracowaniu wskazują, że modyfikowanie dawek DOAC może być wskazane w uzasadnionych przypadkach i wykraczać poza istniejące zalecenia (*off label*). Jednocześnie niezwykle wygodne i bezpieczne długotrwałe stosowanie zredukowanych dawek DOAC wymaga jednak krytycznego podejścia z uwzględnieniem stanów, w których preferowane powinno być stosowanie dawek standardowych. Nieco irytującym standardem staje się już wszechobecne zabezpieczanie i wskazywanie, że zasadność tych czy innych sugestii ekspertów wymaga potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych. W przeważającej większości przypadków trudno będzie bowiem znaleźć fundusze, aby potwierdzić słuszność tych sugestii dla wyizolowanych, w większości niewielkich, podgrup chorych.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart*. 2020; 106(1): 10–17, doi: [10.1136/heartjnl-2019-314898](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314898), indexed in Pubmed: [31533990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533990/).
2. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020; 4(19): 4693–4738, doi: [10.1182/bloodadvances.2020001830](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830), indexed in Pubmed: [33007077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33007077/).
3. Bayer V, Kotalczyk A, Kea B, et al. Global Oral Anticoagulation Use Varies by Region in Patients With Recent Diagnosis of Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Phase III Registry. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11(6): e023907, doi: [10.1161/JAHA.121.023907](https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023907), indexed in Pubmed: [35243870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35243870/).
4. Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv*. 2022; 6(6): 1661–1670, doi: [10.1182/bloodadvances.2021005808](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005808), indexed in Pubmed: [34662890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34662890/).
5. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018; 132(13): 1365–1371, doi: [10.1182/blood-2018-04-848333](https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333), indexed in Pubmed: [30002145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002145/).
6. Martinelli I, Abbattista M, Bucciarelli P, et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies treated with vitamin K antagonists or rivaroxaban. *Haematologica*. 2018; 103(7): e315–e317, doi: [10.3324/haematol.2017.185132](https://doi.org/10.3324/haematol.2017.185132), indexed in Pubmed: [29519861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29519861/).
7. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med*. 2019; 171(10): 685–694, doi: [10.7326/M19-0291](https://doi.org/10.7326/M19-0291), indexed in Pubmed: [31610549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31610549/).
8. Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and comparison of the international guidelines. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 715878, doi: [10.3389/fcvm.2021.715878](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715878), indexed in Pubmed: [34414220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34414220/).
9. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015; 131(11): 972–979, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113), indexed in Pubmed: [25595139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25595139/).
10. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2016; 56(5): 628–636, doi: [10.1002/jcph.628](https://doi.org/10.1002/jcph.628), indexed in Pubmed: [26331581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26331581/).
11. Wadsworth D, Sullivan E, Jacky T, et al. A review of indications and comorbidities in which warfarin may be the preferred oral anticoagulant. *J Clin Pharm Ther*. 2021; 46(3): 560–570, doi: [10.1111/jcpt.13343](https://doi.org/10.1111/jcpt.13343), indexed in Pubmed: [33393699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393699/).
12. Cheung CYS, Parikh J, Farrell A, et al. Direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with venous thromboembolism: a systematic review of thrombosis and bleeding outcomes. *Ann Pharmacother*. 2021; 55(6): 711–722, doi: [10.1177/1060028020967635](https://doi.org/10.1177/1060028020967635), indexed in Pubmed: [33073581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33073581/).
13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the Ame-

- rican College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017; 135(25): e1159–e1195, doi: [10.1161/CIR.0000000000000503](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000503), indexed in Pubmed: [28298458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298458/).
14. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013; 369(13): 1206–1214, doi: [10.1056/NEJMoa1300615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300615), indexed in Pubmed: [23991661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991661/).
 15. Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12): 1139–1151, doi: [10.1056/nejmoa0905561](https://doi.org/10.1056/nejmoa0905561), indexed in Pubmed: [19717844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717844/).
 16. Connolly S, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364(9): 806–817, doi: [10.1056/nejmoa1007432](https://doi.org/10.1056/nejmoa1007432), indexed in Pubmed: [21309657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21309657/).
 17. Camm A, Cools F, Virdone S, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation receiving nonrecommended doses of direct oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(12): 1425–1436, doi: [10.1016/j.jacc.2020.07.045](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.045), indexed in Pubmed: [32943160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32943160/).
 18. Carlin S, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulant dose selection: Challenging cases. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(11): 2680–2686, doi: [10.1111/jth.15536](https://doi.org/10.1111/jth.15536), indexed in Pubmed: [34558172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34558172/).
 19. Bingzheng X, Jingnan R, Ligang B, et al. The effects of anti-coagulant therapy re-initiation after gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2021; 46(6): 1509–1518, doi: [10.1111/jcpt.13442](https://doi.org/10.1111/jcpt.13442), indexed in Pubmed: [34101229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34101229/).
 20. Xu Y, Siegal DM. Anticoagulant-associated gastrointestinal bleeding: Framework for decisions about whether, when and how to resume anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(10): 2383–2393, doi: [10.1111/jth.15466](https://doi.org/10.1111/jth.15466), indexed in Pubmed: [34273241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34273241/).
 21. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 368(8): 699–708, doi: [10.1056/NEJMoa1207541](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541), indexed in Pubmed: [23216615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23216615/).
 22. Weitz J, Lensing A, Prins M, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017; 376(13): 1211–1222, doi: [10.1056/nejmoa1700518](https://doi.org/10.1056/nejmoa1700518), indexed in Pubmed: [28316279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28316279/).