

Krzysztof Rewiuk, Paweł Franczuk

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Blaski i cienie profilaktyki przeciwzakrzepowej u osób w starszym wieku — opisy przypadków klinicznych

The ups and downs of antithrombotic prophylaxis among elderly patients — clinical cases

Abstract

Adequate antithrombotic prophylaxis substantially reduces rate of thromboembolic events. Elderly age is a risk factor of both thromboembolic and haemorrhagic complications. Decision concerning proper therapy of elderly persons requires particular experience and clear-sighted estimation of clinical picture in general. Three cases illustrating the matter are presented.

key words: antithrombotic prophylaxis, elderly, complications

Wstęp

Większości chorób układu krążenia towarzyszy nadmierna aktywacja procesów krzepnięcia prowadzących do wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Na podstawie wyników wielośrodkowych badań klinicznych, opracowano wytyczne profilaktyki przeciwzakrzepowej, umożliwiające istotne zmniejszenie śmiertelności. Jednym z najsilniejszych czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych jest okres starości. Pacjenci w podeszłym wieku odnoszą największe korzyści z profilaktyki przeciwzakrzepowej stosowanej zgodnie z wytycznymi, trudniej jednak u nich nadzorować przebieg leczenia; w tym wieku częściej występują też powikłania krwotoczne. W rezultacie wybór właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej u starszego pacjenta wymaga wnikliwego rozpatrzenia argumentów za i przeciw. Wątpliwości mają często nawet doświadczeni klinicyści. Autorzy niniejszej pracy przedstawiają przypadki kliniczne, z którymi spotkali się w codziennej praktyce lekarskiej.

Adres do korespondencji:
lek. Krzysztof Rewiuk
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii CMUJ
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
tel.: (012) 424 88 00, faks: (012) 423 10 80
e-mail: klwewiger@su.krakow.pl

Przypadek 1

(C.K. 2006). Kobietę w wieku 68 lat poddano zabiegowi całkowitego usunięcia macicy z przydatkami z powodu raka trzonu macicy. Od kilku lat leczono u niej cukrzycę lekami doustnymi, kobieta była otyła, miała nadciśnienie tętnicze, przewlektą niewydolność krążenia, żylaki podudzi. Od początku hospitalizacji na oddziale ginekologii otrzymywała enoksaparynę (40 mg/d. w 1 dawce). W 2. dobie po operacji u pacjentki wystąpiła nagła, silna duszność, sinica, napadowe migotanie przedsionków z akcją komór 140/min, zaburzenia świadomości, spadek ciśnienia tętniczego do 90/50 mm Hg. Rozpoznano obrzęk płuc. W RTG klatki piersiowej stwierdzono cechy znacznego zastoj w krążeniu małym. Po wdrożeniu leczenia (furosemid, digoksyna) uzyskano częściową poprawę stanu chorej, jednak nadal utrzymywało się u niej znaczne osłabienie z tachykardią. Pacjentkę przeniesiono na oddział chorób wewnętrznych. Rozpoznano zatorowość płucną (stężenie D-dimerów 10-krotnie przekraczające górną granicę normy, cechy nadciśnienia płucnego w echokardiografii). Zintensyfikowano leczenie enoksaparyną (2 × 60 mg), z powodu rozejścia się rany pooperacyjnej nie podano pełnej leczniczej dawki (2 × 80 mg). Stan chorej szybko się poprawiał. Po całkowitym ustąpieniu nie-

wydolności oddechowej i uruchomieniu chorej wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej. Stwierdzono masywną zatorowość płucną obejmującą wszystkie duże naczynia płucne. Obraz masywnej zatorowości zupełnie nie korelował z dobrym stanem klinicznym w momencie wykonywania tomografii komputerowej klatki piersiowej.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, *venous thromboembolism*) z jej najgroźniejszą postacią — zatorowością płucną (PE, *pulmonary embolism*) — stanowi jedno z najczęstszych powikłań procedur medycznych, zwłaszcza wymagających hospitalizacji. Częstość VTE bez profilaktyki przeciwzakrzepowej wynosi 10–20% wśród pacjentów internistycznych, osiągając 40% u pacjentów oddziałów chirurgii ogólnej, a wśród chorych poddawanych zabiegom ortopedycznym sięga nawet 60% [1]. Wprowadzenie profilaktyki przeciwzakrzepowej do praktyki chirurgicznej w istotny sposób ograniczyło występowanie VTE. Obecnie większość epizodów PE dotyczy pacjentów internistycznych [2].

Częstość epizodów VTE znacząco wzrasta z wiekiem od 0,03%/rok u 40-latków do 0,26%/rok u 80-latków [3, 4]. Biorąc to pod uwagę, autorzy wytycznych *American College of Chest Physicians* (ACCP) dotyczących profilaktyki VTE przed zabiegiem chirurgicznym uznali wiek za podstawowy element stratyfikacji ryzyka zakrzepowego. W rezultacie osoba po 60 roku życia już z racji samego wieku znajduje się w grupie dużego lub bardzo dużego ryzyka [1].

Wśród pacjentek poddawanych zabiegom ginekologicznym częstość VTE odpowiada stwierdzanej

u pacjentów poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii ogólnej. Wprowadzenie profilaktyki przeciwzakrzepowej pozwoliło zmniejszyć częstość tego powikłania o 75%. Za czynniki szczególnego ryzyka zakrzepicy w ginekologii operacyjnej uważa się oprócz starszego wieku chorobę nowotworową, przebyty epizod VTE i operację z dostępu brzuszego (w przeciwieństwie do dostępu przezpochwowego). Pacjentki operowane z powodu nowotworu złośliwego narządu rodowego są obarczone dodatkowym ryzykiem, ze względu na ucisk mas guza na duże naczynia żyłne miednicy, uszkodzenie śródbłonna naczyniowego przez stosowaną radioterapię i ewentualny protrombotyczny wpływ chemioterapii. W wytycznych ACCP z 2004 roku zaleca się stosowanie w profilaktyce VTE u pacjentek operowanych z powodu nowotworu złośliwego narządu rodowego heparyny niefrakcjonowanej w dawce 5000 j.m. 3 razy dziennie lub heparyn drobnocząsteczkowych w tak zwanej większej dawce profilaktycznej — czyli co najmniej 3400 j. anty-Xa/d. [1].

U omawianej pacjentki poza obciążeniami typowymi dla ginekologii onkologicznej występowały liczne „klasyczne” czynniki ryzyka VTE [5] (tab. 1). Stosowana u pacjentki dawka heparyny drobnocząsteczkowej (enoksaparyna, 40 mg/d.) odpowiadała minimalnej dawce zalecanej przez ACCP. Wydaje się jednak, że u chorych z tak wieloma czynnikami ryzyka powinno się stosować zwiększone dawki profilaktyczne (np. enoksaparyna, 60 mg/d.).

Innym kontrowersyjnym problemem jest czas trwania profilaktyki przeciwzakrzepowej. Większość po-

Tabela 1. Czynniki ryzyka VTE

Table 1. Risk factors for VTE

VTE w wywiadzie
Długotrwałe unieruchomienie
Zabieg chirurgiczny, zwłaszcza zabieg ortopedyczny w zakresie kończyn dolnych lub duży zabieg chirurgiczny w zakresie jamy brzusznej i miednicy.
Uraz — np. złamanie szyjki kości udowej lub uraz rdzenia kręgowego
Otyłość
Poważne schorzenia internistyczne: ostry zawał serca, niedokrwieny udar mózgu, niewydolność serca, ostra niewydolność oddechowa
Terapia estrogenowa
Nowotwór złośliwy, zwłaszcza z towarzyszącymi przerzutami
Wiek > 40 lat
Nabyta trombofilia: toczeń układowy, przeciwciała antyfosfolipidowe, hiperhomocysteinemia, dysfibrinogenemia, choroby mieloproliferacyjne
Wrodzona trombofilia: czynnik V Leyden, niedobór białek C i S, niedobór antytrombiny, mutacja genu protrombiny

wikłań zakrzepowo-zatorowych po zabiegach ginekologicznych ujawnia się po opuszczeniu szpitala przez pacjenta. W wytycznych ACCP zaleca się kontynuację stosowania heparyny drobnocząsteczkowej przez 2–4 tygodni po wypisie ze szpitala wśród chorych onkologicznych, po 60 roku życia lub z VTE w wywiadzie (na podstawie badania Bergqvista i wsp.) [1, 6].

Na koniec należy podkreślić, że nagłe wystąpienie silnej duszności u pacjenta w okresie pozabiegowym powinno zawsze budzić podejrzenie zatorowości płucnej. Stwierdzenie innej przyczyny duszności, jak zapalenie płuc czy dekompensacja krążenia, nie wyklucza współistniejącej zatorowości.

Przypadek 2

(J.K. 2004). Pacjent w wieku 82 lat nieleczony z powodu chorób przewlekłych, mieszkający samotnie. Wcześniej prowadzący intensywną działalność intelektualno-zawodową jako pracownik naukowy wyższej uczelni. Od 2 lat pogarszały się zdolności intelektualne pacjenta, postępowały zaburzenia pamięci, jednak mężczyzna funkcjonował samodzielnie. W badaniu internistycznym lekarz nie stwierdził, żadnych nieprawidłowości, mimo to wprowadził do leczenia kwas acetylosalicylowy (75 mg/d.). Po kilku tygodniach pacjent spadł ze schodów, doznając urazu głowy, rodzina znalazła go na drugi dzień nieprzytomnego, nieco wychłodzonego. Tomografia komputerowa głowy wykazała rozległego krwiaka podtwardówkowego. Pacjent zmarł po kilku dniach hospitalizacji.

Wskazania do przewlekłego stosowania kwasu acetylosalicylowego znacznie się poszerzyły od momentu wprowadzenia tego leku do powszechnej praktyki klinicznej (tab. 2). Obecnie jest to jeden z najczę-

ściej stosowanych leków [7]. Mimo że wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwplatek u pacjentów z miażdżycą naczyń liczą kilkanaście stron, nigdzie nie wspomina się o zespole otępiennym jako wskazaniu do stosowania kwasu acetylosalicylowego [8].

Kwas acetylosalicylowy zajmuje pewne miejsce w pierwotnej i wtórnej profilaktyce niekardioembolicznego udaru mózgu [9]. Lek ten stanowi również alternatywę (jednak mniej skuteczną) dla preparatów antykoagulacyjnych w zapobieganiu udarom kardioembolicznym u pacjentów z migotaniem przedsionków [10]. Istnieją doniesienia dokumentujące mniejsze ryzyko rozwoju choroby Alzheimera u pacjentów stosujących długotrwale różne niesteroidowe leki przeciwzapalne [11]. Brak natomiast, jak dotąd, badań wykazujących skuteczność kwasu acetylosalicylowego w leczeniu demencji naczyniowej. Nie zmienia to faktu, że 80% pacjentów z otępieniem pochodzenia naczyniowego przyjmuje przez długi czas kwas acetylosalicylowy [12]. Jednak u większości tych osób istnieją wskazania związane z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Pozostaje pytanie, czy kwas acetylosalicylowy (nawet wyłącznie w dawce kardiologicznej) jest lekiem na tyle bezpiecznym dla starszych chorych, aby zalecać jego stosowanie bez wyraźnych wskazań?

Istota działania kwasu acetylosalicylowego w dawce kardiologicznej polega na nieodwracalnym hamowaniu działania cyklooksygenazy płytkowej. Ponieważ płytki krwi nie są w stanie odtworzyć zablokowanego enzymu, „działanie przeciwplatekowe” utrzymuje się znacznie dłużej niż przeciwzapalne i trwa tak długo, jak długo żyje trombocyt (maksymalnie do 10 dni). Zablokowanie funkcji płytek wiąże się ze zwiększeniem ryzyka krwawień. Kwas acetylosalicylowy

Tabela 2. Wskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego zaaprobowane przez *Food and Drug Administration* w 1998 roku. W *ESC Expert Consensus* z 2004 roku zaleca się ponadto stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce kardiologicznej u pacjentów, u których roczne ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych jest równe lub większe od 3%

Table 2. *Indications for acetylsalicylic acid approved by Food and Drug Administration in 1998. ESC Expert Consensus 2004 recommend also acetylsalicylic acid in cardiological dose for patients, who have risk of serious vascular events equal to or greater than 3%/year*

Naczyniowe: udar niedokrwienny, TIA, podejrzenie ostrego zawału serca, wtórna profilaktyka zawału serca, niestabilna choroba wieńcowa, stabilna choroba wieńcowa

Procedury rewaskularyzacyjne: pomostowanie aortalno-wieńcowe, przeszskórna wewnątrz-naczyniowa plastyka wieńcowa, endarterektomia szyjna

Reumatologiczne: reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów, spondyloartropatie, osteoartropatie, zapalenia stawów i zapalenie opłucnej w przebiegu toczenia układowego

TIA (*transient ischemic attack*) — przejściowy epizod niedokrwienny mózgu

w dawce 75–100 mg/d. 2-krotnie zwiększa częstość krwawienia z przewodu pokarmowego [8]. Jednak jego wpływ na ryzyko krwotocznego udaru mózgu nie jest jednoznaczny. W badaniu *Swedish Aspirin Low-Dose Trial* (SALT) wykazano istotny wzrost ryzyka krwotocznego udaru mózgu u pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/d. [13]. Z kolei Thrift i wsp. nie wykazali podobnego wzrostu ryzyka u pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy w dawce mniejszej niż 1225 mg/tydzień [14]. Trudno odpowiedzieć na pytanie: czy stosowanie kwasu acetylosalicylowego przyczyniło się, a jeżeli tak to w jakim stopniu, do powstania krwaka pourazowego? Wpływu kwasu acetylosalicylowego na ryzyko krwotoków śródczaszkowych u pacjentów po urazie głowy ostatecznie nie wyjaśniono. Opublikowany w 2005 roku przegląd dostępnego piśmiennictwa nie przynosi jednoznacznej odpowiedzi na to pytanie, głównie ze względu na małą liczebność badanych grup i retrospektywny charakter badań. Autorzy przyznają jednak, że dane z niektórych badań sugerują zwiększoną częstość i cięższy przebieg krwawień śródczaszkowych u pacjentów po urazie głowy, wcześniej stosujących kwas acetylosalicylowy [15].

Autorzy uważają, że włączając jakiegokolwiek leczenie, należy się zastanowić, jakie są dowody, że pacjent odniesie korzyści z jego stosowania. Każde leczenie wiąże się z ryzykiem powikłań, zwłaszcza u starszych pacjentów. Wyniki aktualnych badań wskazują, że istotne korzyści z leczenia kwasem acetylosalicylowym można uzyskać, jeżeli ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych przewyższa 3% na rok. Badania nad pacjentami niższego ryzyka (ok 1,5%/rok) nadal trwają [8]. Stosowane obecnie systemy kalkulacji ryzyka sercowo-naczyniowego nie pozwalają jednak na jego wiarygodną ocenę u pacjentów w tak zaawansowanym wieku.

Przypadek 3

(M.L. 2003). *Pacjentkę w wieku 77 lat z utrwalonym migotaniem przedsionków, z wieloletnim nadciśnieniem tętniczym, niedomykalnością zastawki mitralnej II stopnia przyjęto do szpitala z powodu zapalenia płuc. Podczas hospitalizacji stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową enoksaparyną, następnie z powodu utrwalonego migotania przedsionków do leczenia wprowadzono acenokumarol. W zaleceniach lekarskich na karcie informacyjnej umieszczono wpis: acenokumarol: 3/4 tabletki pod kontrolą INR. Pacjentka nie rozumiała zaleconego dawkowania i przyjmowała 3 razy dziennie 4 tabletki acenokumarolu. Po tygodniu wykonała zgodnie z zaleceniem kontrolne*

oznaczenie protrombiny (wg. INR) wynik: krew nie krzepnie. Przyjęto ją do szpitala bez cech krwawienia, ale z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego 200/110 mm Hg. Po około godzinie u chorej wystąpiło duże krwawienie wewnątrzczaszkowe, następnie zatrzymanie krążenia. Nie zdążono przetoczyć świeżo mrożonego osocza. Chora zmarła.

Specyfika leczenia przeciwzakrzepowego wymaga ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem a dobrze poinformowanym pacjentem, ponieważ doustne leki przeciwzakrzepowe cechują się wąskim indeksem terapeutycznym. Wyniki badań klinicznych wskazują na dużą skuteczność i względne bezpieczeństwo antymetabolitów witaminy K (AntyVitK) w zapobieganiu udarowi mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) [16]. Należy jednak pamiętać, że w badaniach takich uczestniczą dobrze poinformowani ochotnicy, poddani reżimowi ścisłej kontroli. Odtworzenie podobnego modelu w praktyce klinicznej jest bardzo trudne. Stan wiedzy pacjentów leczonych AntyVitK i jego wpływ na przebieg terapii były przedmiotem wielu badań. Wyniki wskazują na rażąco niski poziom wiedzy dotyczącej celu, specyfiki i bezpieczeństwa terapii [17]. Większość autorów wskazuje na związek pomiędzy poziomem wiedzy a jakością terapii [18]. Wyjaśnienie zasad przyjmowania leku, konieczności systematycznej kontroli wskaźnika INR i stałej modyfikacji dawkowania jest warunkiem bezpieczeństwa leczenia. Przedstawienie możliwych powikłań krwotocznych, wskazanie ich objawów (np. smolisty stolec) umożliwi szybką reakcję pacjenta w sytuacji zagrożenia.

W omawianym przypadku brak zrozumienia zaleceń spowodował przedawkowanie acenokumarolu, co w połączeniu ze wzrostem ciśnienia tętniczego doprowadziło do krwawienia śródczaszkowego i zgonu pacjentki. Stosowany w naszym kraju acenokumarol konfekcjonuje się w postaci tabletek 4-miligramowych. Większość starszych pacjentów wymaga mniejszych dawek, co powoduje konieczność dzielenia tabletek na połówki a nawet ćwiartki. Dodatkowo w kolejnych dniach tygodnia często stosuje się różne dawki. Autorzy spotkali się również z przypadkami przyjmowania przez pacjentów acenokumarolu 3 razy dziennie, kiedy leczenie rozpisano na 3 kolejne dni tygodnia. Sytuacja ta jest specyficzna dla leczenia przeciwzakrzepowego i stwarza duże trudności pacjentom w starszym wieku. Dlatego szczególnie ważne jest sprawdzenie, jak pacjent interpretuje zalecenia lekarskie. Zalecenia dla starszych osób nie mogą zawierać skrótów, konieczne jest posługiwanie pełnymi słowami (np.: pół tabletki raz dziennie rano). W wypadku zmiennego

dawkowania należy napisać: dni parzyste, dni nieparzyste lub wręcz wymienić dni tygodnia. Niezależnie od tego lekarz każdorazowo powinien się upewnić, czy pacjent zrozumiał jego intencje. Jak PAN/PANI będzie przyjmowała (dzieliła) tabletki acenokumarolu i jak często będzie kontrolowała parametry krzepnięcia krwi To pytanie należy zawsze zadać starszemu pacjentowi. Warto podkreślić, że dużo lepsza sytuacja panuje w krajach, gdzie stosuje się warfarynę — lek ten przez niektórych producentów jest konfekcjonowany w postaci tabletek w kilku różnych dawkach, różniących się kształtem, wielkością i kolorem. Krwawienia śródczaszkowe są najgroźniejszym powikłaniem terapii przeciwzakrzepowej. Klasyyczna metaanaliza Harta podsumowująca kilkanaście lat badań nad antykoagulantami wskazuje na stosunkowo niską częstość tego powikłania [16]. Ze względu na znaczenie problemu podjęto jednak starania zmierzające w kierunku identyfikacji grup pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem krwawień śródczaszkowych. Hylek wykazała w swoim badaniu, że najczęściej powtarzającymi się czynnikami ryzyka są starszy wiek i wysoka wartość INR [19]. Powstało zatem pytanie: czy w celu zmniejszenia ryzyka krwotoku nie jest właściwe obniżenie zalecanego przedziału terapeutycznego INR dla osób starszych? Wytyczne ACC/AHA/ESC z 2001 roku, dotyczące leczenia migotania przedsionków, zalecają w profilaktyce pierwotnej udaru mózgu u pacjentów w wieku > 75 lat, u których ryzyko powikłań

krwotocznych uznaje się za zwiększone, ale nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do antykoagulacji, utrzymywanie poziomu INR 1,6–2,5 [10]. Należy jednak pamiętać, że skuteczność przeciwzakrzepowa jest wówczas o około 20% mniejsza niż w wypadku INR 2,0–3,0. Autorzy wytycznych ACCP z 2004 roku dystansują się od takiego rozwiązania, zalecając docelowy przedział INR 2,0–3,0 dla wszystkich pacjentów niezależnie od wieku [20].

Należy również zwrócić uwagę na problem współistnienia nadciśnienia tętniczego z utrwalonym migotaniem przedsionków. Takie zestawienie stanowi czynnik wysokiego ryzyka udaru mózgu i jest wskazaniem do wdrożenia profilaktyki przeciwzakrzepowej [10]. Z drugiej strony wartości ciśnienia tętniczego przekraczające 180/100 mm Hg podczas doustnej antykoagulacji uważa się za czynnik ryzyka krwawienia [21]. Przed włączeniem AntyVitK należy więc koniecznie doprowadzić do właściwej kontroli nadciśnienia oraz pouczyć pacjenta o konieczności wykonywania regularnych pomiarów ciśnienia tętniczego.

Powszechne wprowadzenie leków przeciwzakrzepowych i przeciwplateletowych do użytku klinicznego niektórzy uważają za najważniejsze wydarzenie w farmakoterapii II połowy XX wieku, porównywalne z wcześniejszym wprowadzeniem antybiotyków. Należy jednak pamiętać, że ich właściwe i bezpieczne stosowanie wymaga dużej wiedzy medycznej i doświadczenia klinicznego, w tym uwzględnienia specyfiki leczenia starszego pacjenta.

Streszczenie

Prawidłowo prowadzona profilaktyka przeciwzakrzepowa pozwala w istotny sposób obniżyć częstość zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Wiek podeszły stanowi zarówno czynnik ryzyka takich zdarzeń, jak i predysponuje do zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych. Decyzja dotycząca właściwego postępowania leczniczego wobec osób w starszym wieku wymaga dużego doświadczenia i wnikliwej oceny całokształtu obrazu klinicznego. W niniejszej pracy przedstawiono trzy przypadki kliniczne obrazujące omawianą problematykę.

słowa kluczowe: profilaktyka przeciwzakrzepowa, wiek starszy, powikłania

PIŚMIENNICTWO

1. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. i wsp.: *Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy*. Chest 2004; 126: 338–400.
2. Cohen A.T., Edmondson R.A., Phillips M.J., Ward V.P., Kakkar V.V.: *The changing pattern of venous thromboembolic disease*. Haemostasis 1996; 26: 65–71.
3. O'Donnell M.: *Use of chronic anticoagulation in the elderly: a review of the benefits and risks*. W: Turpie I.D., Heckman G.A. (red.). *Aging issues in cardiology*. Kluwer Academic, Boston 2004; 181–200.
4. Kniffin W.D. Jr., Baron J.A., Malenka D.J. i wsp.: *The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly*. Arch. Intern. Med. 1994; 154: 861–866.
5. Anderson F.A., Spencer F.A.: *Risk factors for venous thromboembolism*. Circulation 2003; 107: 19–116.
6. Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T.: *Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer*. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 975–980.
7. Mueller R.L., Scheidt S.: *History of drugs for thrombotic disease: discovery, development, and directions for the future*. Circulation 1994; 89: 432–449.
8. Patrono C., Bachmann F., Baigent C. i wsp.: *Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology*. Eur. Heart J. 2004; 25: 166–181.

9. Albers G.W., Amarenco P., Easton J.D., Sacco R.L., Teal P.: *Anti-thrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke*. Chest 2001; 119: 300–320.
10. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Eur. Heart J. 2001; 22: 1852–1923.
11. Sugaya K., Uz T., Kumar V., Manev H.: *New anti-inflammatory treatment strategy in Alzheimer's disease*. Jpn. J. Pharmacol. 2000; 82: 85–94.
12. Williams P.S., Rands G., Orrel M., Spector A.: *Aspirin for vascular dementia*. Cochrane Database Syst Rev. 2000; 4: CD001296.
13. The Swedish Aspirin Low-dose Trial Collaborative Group: *Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events*. Lancet 1991; 338: 1345–1349.
14. Thrift A.G., McNeil J.J., Forbes A., Donnan G.A.: *Risk of primary intracerebral haemorrhage associated with aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs: case-control study*. BMJ 1999; 318: 759–764.
15. Sakr M., Wilson L.: *Aspirin and the risk of intracranial complications following head injury*. Emerg. Med. J. 2005; 22: 891–892.
16. Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A.: *Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis*. Ann. Intern. Med. 1999; 131: 492–501.
17. Rewiuk K., Bednarz S., Faryan P., Grodzicki T.: *Wiedza na temat profilaktyki przeciwzakrzepowej wśród osób z migotaniem przedsionków*. Folia Cardiol. 2006 (zgłoszone do druku).
18. Man-Son-Hing M., Laupacis A., O'Connor A. i wsp.: *Warfarin for atrial fibrillation: the patient's perspective*. Arch. Intern. Med. 1996; 156: 1841–1848.
19. Hylek E.M., Singer D.E.: *Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin*. Ann. Intern. Med. 1994; 120: 897–902.
20. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E., Go A.S., Halperin J.L., Manning J.W.: *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy*. Chest 2004; 126: 429–456.
21. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study Group: *bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation*. Arch. Intern. Med. 1996; 156: 409–416.