

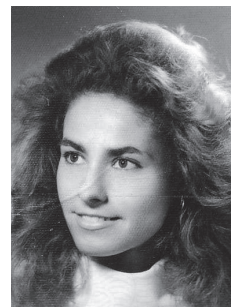
ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 06.05.2016 • Zaakceptowano/Accepted: 19.09.2016

© Akademia Medycyny

Postępowanie okołooperacyjne z pacjentem leczonym nowoczesnymi doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi (NOAC) – punkt widzenia anestezjologa

Perioperative management for patients who have received the novel oral anticoagulants (NOAC) – point of view of anaesthesiologist



Elżbieta Nowacka^{1,2,3,4}, Grażyna Durek^{4,5}

¹ Zakład Nauczania Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

² Oddział Anestezjologii, Szpital Specjalistyczny im. Św. Rodziny, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Warszawa

³ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Prof. A. Grucy, Otwock

⁴ Sekcja Płynoterapii i Hemostazy Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii

⁵ II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytet Medyczny Wrocław

Streszczenie

Postępowanie okołooperacyjne u chorych leczonych NOAC jest trudne, a proponowane zalecenia zostały opracowane w odniesieniu do konkretnych sytuacji klinicznych i możliwych opcji leczenia. Efektywność działania przeciwzakrzepowego NOAC powinna być mierzona w następujących sytuacjach klinicznych: wystąpienie masywnego krwawienia i/lub u pacjentów wymagających pilnej interwencji chirurgicznej. Ze względu na brak dobrych badań obejmujących monitorowanie leczenia przeciwzakrzepowego i odwrócenie działania NOAC, prawidłowe algorytmy wymagają znajomości farmakokinetyki preparatu, interakcji z innymi lekami i stratyfikacji ryzyka krwawienia chirurgicznego oraz zakrzepowo-zatorowego. Spersonalizowana medycyna, nakierowana na chorego wiąże się z koniecznością oceny aktualnej sytuacji klinicznej i wdrożenia odpowiedniej opieki okołooperacyjnej. Moment odstawienia leku antykoagulacyjnego, tak aby zapewnić minimalne lub praktycznie tylko resztkowe działanie przeciwzakrzepowe w trakcie zabiegu, zależy od okresu półtrwania NOAC, stopnia wydolności nerek pacjenta (w oparciu o obliczony GRF i/lub klirens kreatyniny) i jego wpływ na eliminację leku oraz rodzaju planowanej operacji i znieczulenia. W przypadku poważnego krwawienia zagrażającego życiu i/lub konieczność przeprowadzenia pilnej interwencji chirurgicznej należy rozważyć zastosowanie specyficznego antidotum dla dabigatranu – (Idarucizumab) w dawce 5 g lub koncentratu czynników protrombiny (PCC) w dawce 25-50 j/kg mc. *Anestezjologia i Ratownictwo 2016; 10: 321-333.*

Słowa kluczowe: nowoczesne leki przeciwkrzepliwie, mechanizm działania, powikłania, krwawienie, postępowanie okołooperacyjne

Abstract

Perioperative management in patients treated with NOAC is difficult, and proposed recommendations have been developed in relation to specific clinical situations and possible treatment options. The anticoagulant effect of NOAC should be measured in the following clinical situations: massive bleeding and/or patients requiring

urgent surgery. Due to the lack of good research covering the monitoring of anticoagulation and reversal of NOAC, correct algorithms require knowledge of pharmacokinetics, drug interactions, and risk stratification of surgical bleeding and thromboembolic complications. Medicine, focused on the individual patient requires the assessment of the current clinical situation and the implementation of adequate perioperative care. The timing of preoperative NOAC interruption to ensure a minimal or no residual anticoagulant effect at the time of surgery is based on the elimination half-life of NOAC, patient renal function (based on calculated CrCl) and its effect on NOAC elimination, and planned surgery and anaesthesia. In case of serious life-threatening bleeding and / or the need to perform urgent surgery should be considered specific antidote for dabigatran (Idarucizumab) at a dose 5 g or non specific prohemostatic drug – Prothrombin Complex Concentrate (PCC) at a dose of 25-50 U/kg. *Anestezjologia i Ratownictwo 2016; 10: 321 -333.*

Keywords: novel oral anticoagulant, mechanism of action, complications, bleeding, perioperative management

Wstęp

Zakrzepica żylna i tętnicza, powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz zatory systemowe, będące powikłaniem chorób cywilizacyjnych układu krążenia, są obecnie jedną z najczęstszych przyczyn zwiększonej zachorowalności i śmiertelności [1]. Postęp cywilizacyjny, w tym także w dziedzinie medycyny, sprawia, że żyjemy coraz dłużej. Ale wydłużenie życia i poprawa jego jakości często wiąże się z koniecznością stosowania z jednej strony coraz większej liczby procedur operacyjnych a z drugiej leków antykoagulacyjnych, zwłaszcza w populacji pacjentów w wieku podeszłym. Wybór optymalnej terapii przeciwkrzepliwej i postępowanie w okresie okołoperacyjnym nie jest proste i zależy głównie od wskazań do wdrożenia leczenia [2]. Przez wiele lat leki z grupy antagonistów witaminy K stanowiły jedyną alternatywę, a postępowanie okołozabiegowe w tej grupie pacjentów zostało dość dobrze zdefiniowane [3]. Obecnie coraz większą popularność, także w Polsce, zyskują nowoczesne doustne antykoagulanty niebędące pochodnymi antywitamin K (non Vitamin K Oral Anticoagulant, Novel Oral Anticoagulants - NOAC), czyli bezpośrednio inhibitory aktywnych czynników krzepnięcia: trombiny - IIa (dabigatran - Pradaxa) i aktywnego czynnika X - Xa (xabany – riwaroksaban – Xalerto, apiksaban - Eliquis, endoksaban - Lixiana) [4]. Cechują się większym marginesem bezpieczeństwa, mniejszą liczbą działań niepożądanych, prostym dawkowaniem oraz brakiem konieczności inwazyjnego monitorowania skuteczności terapii w warunkach ambulatoryjnych [5]. Jednak u pacjentów krwawiących i/lub zakwalifikowanych do postępowania zabiegowego, brak rutynowej możliwości oceny efektu przeciwkrzepliwego stanowi duży

problem, tak dla pacjenta jak i zespołu lekarskiego.

Optymalne postępowanie w okresie okołoperacyjnym u pacjentów otrzymujących nowoczesne doustne antykoagulanty polega na zindywidualizowanej terapii, nakierowanej na cel, tak aby zminimalizować działania niepożądane, zmniejszyć liczbę powikłań krwotocznych jak i zakrzepowo-zatorowych [6]. Wymaga interdyscyplinarnego podejścia, współpracy lekarza kardiologa, chirurga oraz anestezjologa i zależy z jednej strony od trybu i wskazań do leczenia operacyjnego a z drugiej od rodzaju zastosowanego leku, jego farmakodynamiki i farmakokinetyki oraz wskazań do leczenia przeciwkrzepliwego [7]. Poniższy artykuł jest próbą opracowania w warunkach polskich algorytmu postępowania w okresie okołoperacyjnym w tej grupie chorych, z uwzględnieniem stopnia pilności wykonania zabiegu (tryb planowy, nieplanowy, pilny).

NOAC – mechanizm działania, farmakokinetyka i farmakodynamika

Rywaroksaban (Xalerto) jest doustnym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, a jego zahamowanie uniemożliwia konwersję protrombiny do trombiny. Lek nie hamuje trombiny i nie wpływa na płytki krwi. Inhibicja aktywności czynnika Xa jest zależna od dawki leku. Rywaroksaban w niezmiennionej postaci jest najważniejszą postacią leku obecną w osoczu. Preparat wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenia w osoczu w krótkim czasie po podaniu tabletki oraz charakteryzuje się prawie liniową farmakokinetyką. Około 2/3 podanej dawki rywaroksabanu podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga

połowa z kałem. Pozostała 1/3 podanej dawki rywaroksabanu w postaci niezmienionego związku, wydalana przez nerki z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe. Eliminacja rywaroksabanu z osocza następuje z końcowym okresem półtrwania 5-9 godzin u młodych osób, a 11-13 u osób w podeszłym wieku. U pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby stwierdzono proporcjonalnie do stopnia uszkodzenia zwiększenie całkowitego wpływu leku na organizm. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów

z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek występuje zmniejszone wydalanie rywaroksabanu przez nerki. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi, rywaroksaban nie podlega dializie [8].

Eteksylan dabigatranu (Pradaxa) jest niskcząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym substancja szybko się wchłania i ulega przemianie do dabigatranu w drodze (katalizowanej przez esterazę) hydrolizy w osoczu

Tabela I. Farmakokinetyka i farmakodynamika NOAC

Table I. Pharmacokinetic and pharmacodynamics of NOAC

LEK	RYWAROKSABAN	ETEKSYLAN DABIGATRANU
Postać	Lek	Prolek
Substancja czynna	Rywaroksaban	Dabigatran
Działanie	bezpośredni inhibitor aktywnego czynnika X _a	bezpośredni inhibitor trombiny (aktywnego czynnika II) II _a
Działanie na inne czynniki krzepnięcia	Nie	zahamowanie wolnej trombiny zahamowanie trombiny związanej z fibryną zahamowanie agregacji płytek indukowanej trombiną
Zależność pomiędzy stężeniem leku w osoczu a siłą działania przeciwzakrzepowego	Tak	Tak
Początek działania	po 30 minutach	po 30 minutach
Maksymalne stężenia w osoczu po podaży doustnej C _{max}	2-4 h	1-2 h
Czas działania	24 h	24-36 h
Klirens nerkowy postaci aktywnej	33%	80%
Czas półtrwania przy prawidłowej funkcji nerki	5-13 h	12-18 h
Wiązanie z białkami osocza	92-95%	34-35%
Objętość dystrybucji	50 l	60-70 l
Metabolizm i droga eliminacji	2/3 metabolizowane 1/3 niezmieniona nerkowa (mocz) - 33% wątrobowa - 34%	nerkowa (mocz) - 80% wątrobowa - 20%
Metabolizm z udziałem cytochromu C	Tak	Nie
Końcowy okres półtrwania	5-9 h młodzi dorośli 11-13 h osoby starsze	7-9 h młodzi dorośli 12-17 h osoby starsze
AUC w niewydolności wątroby	Stopień A wg klasyfikacji Child Pugh - 1,2 x ↑ Stopień B wg klasyfikacji Child Pugh - 2,3 x ↑	
AUC w niewydolności nerek	Klirens kreatyniny 50-80 ml/min - 1,4 x ↑ Klirens kreatyniny 30-49 ml/min - 1,5 x ↑ Klirens kreatyniny 15-29 ml/min - 1,6 x ↑	Klirens kreatyniny 30-49 ml/min - 2,7 x ↑ Klirens kreatyniny 15-29 ml/min - 6 x ↑
Dializa	Nie	Tak

AUC – (Area Under the Curve); pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie; C_{max} - stężenie maksymalne

i w wątrobie. Dabigatran jest bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu. Zahamowanie trombiny uniemożliwia przemianę rozpuszczalnego w osoczu fibrynogenu w nierozpuszczalną fibrynę. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną. Istnieje zależność pomiędzy stężeniem leku w osoczu a siłą działania przeciwzakrzepowego. Wartości stężenia dabigatranu w osoczu zmniejsza się wykładniczo, przy czym średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 12-17 godzin, a okres półtrwania nie zależy od dawki. Dabigatran ulega sprzężaniu, z powstaniem czynnych farmakologicznie acyloglukuronidów i wydalą się przede wszystkim w postaci niezmięnionej z moczem odpowiednio do wskaźnika przesączania kłębkowego. Całkowity wpływ dabigatranu na organizm jest wielokrotnie większy u pacjentów z upośledzeniem funkcji nerek. Z uwagi na niski stopień wiązania z białkami dabigatran podlega dializie (po 2 godzinach około 60% związku ulega dializie). Masa ciała wywiera wpływ na klirens osoczowy dabigatranu i wiąże się z większym całkowitym wpływem leku na organizm u pacjentów z małą masą ciała. Podobne zależności występują u pacjentów w wieku podeszłym [9].

U chorych kwalifikowanych do postępowania zabiegowego ocena efektu działania przeciwkrzepliwego oraz znajomość farmakokinetyki i farmakodynamiki poszczególnych preparatów ma kluczowe znaczenie w podejmowaniu decyzji terapeutycznych - Tabela I [4-9].

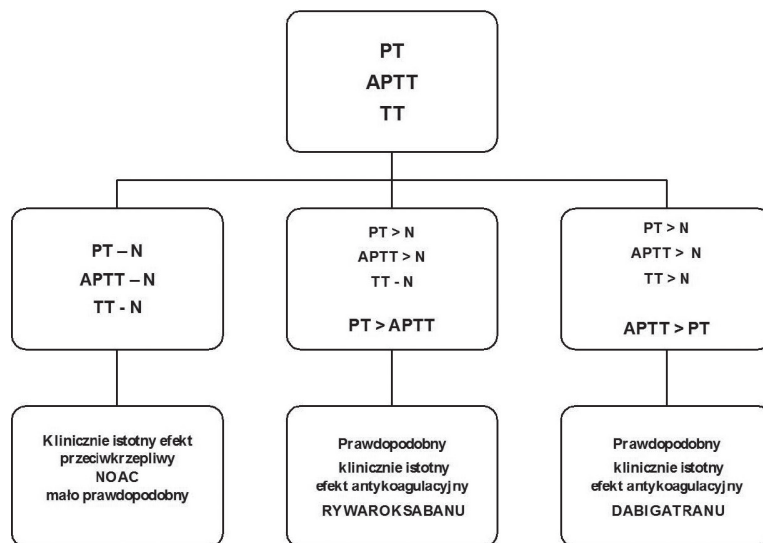
Ocena efektywności przeciwkrzepliwiej NOAC

Brak konieczności rutynowej oceny efektywności przeciwkrzepliwiej NOAC jest ogromnym plusem w standardowych warunkach terapii długoterminowej tą grupą leków antykoagulacyjnych [10]. Jednak w odniesieniu do określonych pacjentów (wiek, niedowaga/nadwaga; upośledzenie funkcji nerki i/lub wątroby) oraz w sytuacji zakwalifikowania chorego do planowego zabiegu operacyjnego lub wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu i/lub konieczności wykonania pilnego zabiegu operacyjnego ocena siły działania powinna być jednym z elementów postępowania przygotowawczego [11-13]. W badaniach populacyjnych obserwowany jest szeroki zakres terapeutycznych stężeń NOAC od wartości poniżej

20 ng/ml do ponad 400 ng/ml, ocenianych z użyciem tradycyjnych metod chemii analitycznej [13,14]. Wykazano korelację pomiędzy stężeniem NOAC w surowicy krwi pacjenta a wynikiem globalnych testów hemostazy - tromboelastometria (ROTEM) lub tromboelastografia (TEG), które w przyszłości mogą służyć jako przyłózkowa metoda oceny siły działania leku [15]. Niestety dostępność wymienionych powyżej sposobów monitorowania w codziennej praktyce klinicznej w warunkach polskich jest trudna. Metodami swoistymi są oznaczenia czasu trombinowego (Thrombin Time, TT) w wersji rozcieńczonej (diluted Thrombin Time - dTT; test Hemoclot) i pomiar czasu ekarynowego (Ecarin Clotting Time - ECT) dla ilościowej oceny efektywności przeciwkrzepliwiej dabigatranu oraz oznaczanie aktywności anty-Xa metodami z użyciem substratów chromogenach dla rywaroksabanu [16,17]. Pojawiły się rekomendacje, sugerujące wykorzystanie podstawowych oznaczeń rutynowych czasów układu krzepnięcia: protrombinowego (Prothrombin Time - PT), czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (Activated Partial Thromboplastin Time - APTT) i TT oraz ich wzajemnych korelacji jako badań przesiewowych - Rycina 1 [18-21]. Klasyczne testy oceniające szlak zewnątrzpochozny, wewnątrzpochozny i drogę wspólną mogą ulegać wydłużeniu. Jednak są to tylko badania skринingowe i na ich podstawie nie można wyciągać wniosków o sile efektu przeciwkrzepliwego, a tym samym o prawdopodobnym stężeniu leku w surowicy krwi.

U pacjentów leczonych **rywaroksabanem** może wystąpić niewielkie wydłużenie zarówno czasu PT jak i APTT. Jednak czas protrombinowy jest słabo wrażliwy, a czas APTT względnie niewrażliwy i nie mogą być wykorzystywane do potwierdzenia eliminacji rywaroksabanu z organizmu. Czas TT u pacjentów leczonych rywaroksabanem nie ulega zmianie. Z uwagi na większe wydłużenie PT niż APTT, stosowanie rywaroksabanu może silnie interferować w oznaczenia czynników krzepnięcia toru zewnątrzpochoznego oraz drogi wspólnej (czynnik: VII, X, V i II) i zaniżać aktywności mierzonych czynników. Wykonanie testu korekcji nie normalizuje badanego czasu, co sugeruje obecność inhibitorów czynników II, VII, V i X [22].

U pacjentów leczonych **dabigatranem** niekiedy obserwuje się nieznaczne przedłużenie czasu PT (1,2 razy), ale czas ten jest niewrażliwy lub słabo wrażliwy na inhibitory trombiny, dlatego nie znajduje zastosowania w monitorowaniu leczenia. Prawidłowe



APTT – (Activated Partial Thromboplastin Time) – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, czas kaolinowo-kefalinowy; PT – (Prothrombin Time) – czas protrombinowy; TT – (Thrombin Time) – czas trombinowy

Rycina 1. Rutynowe czasy układu krzepnięcia – PT, APTT, TT jako badania przesiewowe monitorowania terapii NOAC

Figure 1. Standard laboratory testing for screening anticoagulation action of NOAC

wartości APTT wskazują na brak lub słaby efekt antykoagulacyjny, natomiast przedłużenie APTT potwierdza działanie dabigatranu, nie jest jednak ostrzeżeniem o przedawkowaniu, gdyż przy terapeutycznych stężeniach leku w surowicy krwi u części pacjentów czas ten może nie być wydłużony. Prawidłowy czas TT wyklucza obecność terapeutycznych stężeń dabigatranu w osoczu. Niestety w przypadku przedawkowania test ten jest mało przydatny. Problemem może być interferencja dabigatranu na poziom czynników krzepnięcia toru wewnątrzpodochodnego i drogi wspólnej, ocenianych w oparciu o pomiar czasu APTT, co w dużej mierze zależy od stężenia leku w surowicy krwi. Dabigatran zaniża stężenie czynnika VIII, co przy jednoczesnym braku korekcji sugeruje obecność inhibitora w stosunku do tego czynnika krzepnięcia. Podobny efekt występuje w odniesieniu do czynnika IX i XI [23].

NOAC mogą wpływać na wynik pomiaru białka C i S, oznaczanych z wykorzystaniem metod wykrzepiania. Dabigatran dodatkowo zaburza wyniki pomiarów AT III. Wszystkie preparaty NOAC dają fałszywie dodatnie wyniki badań w kierunku antykoagulantu tocznia (Lupus Anticoagulant - LA) nawet w sytuacji, gdy APTT jest prawidłowe, nie wpływają natomiast na pomiar przeciwciał antyfosfolipidowych metodą

ELISA. Rywaroksaban i dabigatran nie interferują w badania wykonywane z użyciem substratów chromogennych i metod immunoenzymatycznych, w tym oznaczenia dimeru D, antygeny wolnego białka S, białka C, oraz antygeny i aktywności czynnika von Willebranda [24]. Mocz pacjentów leczonych NOAC ulega odbarwieniu, a pilotażowe badania wskazują na możliwość zastosowania oceny barwy moczu jako przyłóżkowej metody oceny terapii przeciwkrzepliwej [25].

Stratyfikacja ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych u pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie, kwalifikowanych do procedur zabiegowych

Leczenie przeciwzakrzepowe, niezależnie od rodzaju leku antykoagulacyjnego, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawień podczas operacji niekardiochirurgicznych. Sposób modyfikacji terapii antykoagulacyjnej w okresie okołozabiegowym powinien wynikać zarówno z ryzyka potencjalnych powikłań krwotocznych w przypadku utrzymania dotychczasowego leczenia, jak i oceny stopnia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w przypadku

zakończenia stosowania antykoagulantów [4,5]. Przygotowanie przedoperacyjne pacjenta z chorobami układu krążenia w wieku ośrodkach koordynują lekarze anestezjologów, którzy są ekspertami w zakresie swoistych wymogów proponowanej procedury chirurgicznej jak i planowanego sposobu znieczulenia. Dla podjęcia właściwych decyzji terapeutycznych oraz postępowania okołozabiegowego niezmiernie istotne jest zdefiniowanie wskazań internistycznych do leczenia antykoagulacyjnego z uwzględnieniem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych wynikających z obecności chorób będących wskazaniem do terapii NOAC [4]. Stratyfikacja ryzyka zakrzepowo-zatorowego została zdefiniowana jako ryzyko wysokie, umiarkowane i niskie, a grupy pacjentów podzielone w zależności od sytuacji klinicznej – obecność zastawki mechanicznej, migotanie przedsionków, zakrzepica żył głębokich i/lub zatorowość płucna – tabela II [4].

Lekarz prowadzący (kardiolog, internista, lekarz rodzinny, lekarz pierwszego kontaktu) powinien w swojej opinii przedoperacyjnej dotyczącej stanu ogólnego pacjenta, oraz stopnia wyrównania chorób współistniejących zawrzeć dokładne informacje co do rodzaju stosowanego u danego pacjenta leku przeciwkrzepliwego, wskazań do jego włączenia oraz potencjalnego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Tak sporządzona informacja pozwoli na odpowiednie przygotowanie pacjenta w oddziale chirurgicznym zarówno do zabiegu operacyjnego jak i na właściwe prowadzenie chorego w bezpośrednim okresie pooperacyjnym.

Z uwagi na niekorzystny wpływ terapii pomostowej heparynami drobnocząsteczkowymi, polegający na wzroście ryzyka powikłań krwotocznych zarówno krwawień drobnych jak i dużych i jednocześnie braku zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, u większości pacjentów leczonych NOAC rutynowe postępowanie przedoperacyjne powinno polegać na odstawieniu leku przeciwkrzepliwego [26,27]. Tylko u pacjentów zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (tabela II) w okresie przedoperacyjnym w szczególnych przypadkach należy rozważyć terapię pomostową heparynami drobnocząsteczkowymi [27-29]. Drugim elementem warunkującym prawidłowe postępowanie jest ocena powikłań krwotocznych skorelowanych z planowanym zabiegiem operacyjnym [4,28]. Wysokie ryzyko krwawienia towarzyszy następującym procedurom z zakresu:

- neurochirurgii (zabiegi wewnątrzczaszkowe lub chirurgia rdzenia kręgowego);
- kardiochirurgii (pomostowanie aortalno-wieńcowe lub wymiana zastawki serca);
- chirurgii naczyniowej (operacja tętniaka aorty brzusznej, przeszczep aortalno-udowy)
- urologii (operacje stercza, resekcja guza pęcherza moczowego);
- ortopedii (endoprotezoplastyka stawu kolanowego/ biodrowego);
- chirurgii klatki piersiowej (resekcja płuca);
- chirurgii jamy brzusznej (niedrożność, perforacja,

Tabela II. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w zależności od sytuacji klinicznej i wskazań do leczenia przeciwkrzepliwego

Table II. Risk for perioperative thromboembolism

RYZYKO	ZASTAWKA MECHANICZNA	MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW	ZAKRZEPICA ŻYŁ GŁĘBOKICH ZATOROWOŚĆ PŁUCNA
WYSOKIE	Pozycja mitralna Pozycja aortalna – zastawka kulkowa, uchylnodyskowa Udar < 6 miesięcy TIA < 6 miesięcy	CHADS ₂ = 5-6 pkt Udar < 3 miesięcy TIA < 3 miesięcy Wada reumatyczna	DVT/PE < 3 miesięcy Trombofilia, zespół antyfosfolipidowy
UMIARKOWANE	Pozycja aortalna – zastawka dwupłatkowa i czynniki ryzyka: migotanie przedsionków, udar, nadciśnienie tętnicze, TIA, cukrzyca, wiek > 75 rż	CHADS ₂ = 3-4 pkt	DVT/PE 3-12 miesięcy Nawracające DVT/PE Choroba nowotworowa
NISKIE	Pozycja aortalna – zastawka dwupłatkowa bez czynników ryzyka	CHADS ₂ = 0-2 pkt	DVT/PE > 12 miesięcy

CHADS₂ – (C – niewydolność serca; H – nadciśnienie tętnicze; A – wiek > 75 rż; D – cukrzyca; S – udar) – skala służąca do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków; DVT – (Deep Vein Thrombosis) – zakrzepica żył głębokich; PE – (Pulmonary Embolism) – zatorowość płucna; TIA – (Transient Ischemic Attack) – przemijający atak niedokrwienny;

- choroba nowotworowa jelita grubego);
- chirurgii miednicy małej (choroba nowotworowa narządu rodnoego, wyluszczenie mięśniaków, amputacja trzonu macicy/ usunięcie macicy z powodu choroby mięśniakowej);
- kardiologii inwazyjnej (wszczepienie rozrusznika, kardiowertera/defibrylatora);
- wybranych procedur inwazyjnych (biopsja nerki, prostaty, pobranie wycinków z szyjki macicy, perikardiocenteza, biopsja okrężnicy, polipektomia) [30,31].

Do grupy o pośrednim ryzyku powikłań krwotocznych zaliczamy pozostałe zabiegi z zakresu chirurgii jamy brzusznej, miednicy małej, ortopedii i chirurgii naczyniowej. Procedury wykonywane techniką laparoskopową (cholecystektomia, laparoscopia diagnostyczna, zabiegi związane z leczeniem kamicy nerkowej itp.) oraz większość zabiegów stomatologicznych, dermatologicznych i okulistycznych, a także koronarografia, gastroscopia/kolonoscopia oraz wybrane zabiegi inwazyjne (biopsja aspiracyjna szpiku kostnego, biopsja węzła chłonnoego, torakocenteza, paracenteza, punkcja stawów) wiążą się z małym ryzykiem krwawienia [32].

Postępowanie okołoperacyjne z pacjentem leczonym NOAC w trybie planowym

U chorych, u których ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych jest duże, każde nawet czasowe przerwanie terapii antykoagulacyjnej może spowodować wzrost liczby powikłań w układzie naczyniowym. Stąd też sugestie wskazujące, że niektóre zabiegi związane z niskim ryzykiem powikłań krwotocznych można wykonać bez przerywania leczenia przeciwkrzepliwego. Tak zwane „małe” zabiegi stomatologiczne (ekstrakcja od Ido 3 zębów, chirurgia przyzębia, nacięcie ropnia, wszczepienie implantu), dermatologiczne (nacięcie ropnia, usunięcie małych zmian skórnych) czy też okulistyczne (operacje zaćmy lub jaskry) należy wykonać wówczas, gdy stężenie leku w surowicy krwi jest najniższe, tzn. tuż przed przyjęciem kolejnej dawki preparatu [4]. Procedury chirurgiczne o podwyższonym ryzyku powikłań krwotocznych wymagają przerwania antykoagulacji na odpowiednio długi czas zależny od rodzaju leku, klirensu kreatyniny u chorego i przewidywalnego krwawienia, co przedstawiono na Rycinie 2 [4,5,21,27]. Zaleca się przerywanie podawa-

LEK	RYWAROKSABAN		LEK	DABIGATRAN	
	RYZYKO POWIKŁAŃ KRWOTOCZNYCH			RYZYKO POWIKŁAŃ KRWOTOCZNYCH	
	MAŁE	DUŻE		MAŁE	DUŻE
KLIRENS KREATYNYNY ClCr > 80 ml/min	24 h	48 h	KLIRENS KREATYNYNY ClCr > 80 ml/min	24 h	48 h
KLIRENS KREATYNYNY ClCr 50-80 ml/min	24 h	48 h	KLIRENS KREATYNYNY ClCr 50-80 ml/min	36 h	72 h
KLIRENS KREATYNYNY ClCr 30-50 ml/min	24 h	48 h	KLIRENS KREATYNYNY ClCr 30-50 ml/min	48 (96) h	96 (144) h
KLIRENS KREATYNYNY ClCr < 30 ml/min	36 (48) h	48 (96) h	KLIRENS KREATYNYNY ClCr < 30 ml/min	BD	BD

ClCr – Creatinine Clearance (Cockcroft-Gault Equation) – klirens kreatyniny szacowany na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta

Rycina 2. Zasady odstawiania NOAC przed planowanym zabiegiem operacyjnym

Figure 2. Last intake of NOAC before elective surgical intervention

nia NOAC przed operacją na okres odpowiadający 2-3 biologicznym okresom półtrwania tych leków w przypadku interwencji chirurgicznych charakteryzujących się „normalnym” ryzykiem krwawienia, a 4-5 biologicznym okresom półtrwania w przypadku interwencji chirurgicznych z wysokim ryzykiem i/lub konieczności wykonania blokad centralnych [5,7,33]. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek oraz umiarkowanie bądź znacznie zwiększonym ryzyku powikłań krwotocznych moment przerwania leczenia NOAC przed operacją ustala się indywidualnie [34]. Punktem wyjściowym jest szacowany stopień przesączania kłębuszkowego (eGFR, estimated glomerular filtration rate) obliczany na podstawie klirensu kreatyniny w surowicy (wzór Cockcrofta-Gaulta). Ocena GFR ma kluczowe znaczenie u pacjentów leczonych dabigatranem. Postępowanie w okresie przedoperacyjnym u tych pacjentów jest dużo trudniejsze niż z chorymi leczonymi rywaroksabanem [35]. W wybranych grupach pacjentów, z dużym ryzykiem zarówno powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych, z licznymi chorobami współistniejącymi oraz stosujących terapię wielolekową istnieje konieczność oceny ilościowej efektu antykoagulacyjnego, gdyż posługiwanie się tylko kryterium czasu może być mylące. Ostatnie opublikowane propozycje, Pernod i wsp. sugerują, że pomiar stężenia NOAC w osoczu powinien być uważany za najlepszy sposób oceny resztkowej aktywności leku i szacowania ryzyka krwawienia [21]. Jeśli stężenie jest niższe niż 30 ng/ml, operacja może być bezpiecznie przeprowadzona. Przy stężeniach od 30 do 200 ng/ml, zabieg powinien być opóźniony o co najmniej 12 godzin i badania należy powtarzać co 12 godzin, aż stężenie osiągnie bezpieczny poziom (< 30 ng/ml). Gdy stężenie NOAC oscyluje w granicach 200-400 ng/ml, operacja powinna być opóźniona o co najmniej 24 godziny. Poziomy leku powyżej 400 ng/ml sugerują przedawkowanie, a ryzyko poważnego niekontrolowanego krwawienia jest bardzo duże, co często wymaga odroczenia zabiegu o kilka dni.

W ośrodkach, w których nie ma możliwości oceny stężeń NOAC w surowicy krwi można posiłkować się korelacją czasu APTT i PT pacjenta do czasów w surowicy wzorcowej. Aby wyeliminować wahania zależne od odczynników i użytej aparatury medycznej wyniki wymienionych czasów powinny być podane w indeksie RATIO, który jest stosunkiem odpowiedniego czasu osocza badanego do czasu osocza wzorcowego. W przypadku pacjentów leczonych dabigatranem,

każdorazowo poza APTT RATIO i PT RATIO należy oznaczyć czas trombinowy. Oznaczenie obu indeksów i stwierdzenie, że APTT RATIO jest mniejsze niż 1,2 i jednocześnie PT RATIO poniżej 1,2 z dużym przybliżeniem sugeruje, iż stężenie NOAC w surowicy krwi prawdopodobnie nie przekracza 30 ng/ml i zabieg operacyjny można przeprowadzić bezpiecznie. Z uwagi na większą czułość czasu protrombinowego, zwiększenie PT RATIO powyżej 1,2 i oscylowaniu APTT RATIO pomiędzy 1,2-1,5 odpowiada w przybliżeniu stężeniu 30-200 ng/ml, co nakazuje odroczenie operacji o 12 godziny do czasu zmniejszenia stężenia leku i wykonanie kolejnego oznaczenia. Na podstawie wartości APTT RATIO oscylującego pomiędzy 1,2 a 1,5 nie można oszacować czasu potrzebnego do zmniejszenia stężenia NOAC do wartości poniżej 30 ng/ml i osiągnięcia progu < 1,2. W przypadku APTT RATIO przekraczającego 1,5 należy spodziewać się, że stężenie leku przekracza 200 ng/ml, a ryzyko masywnego krwawienia jest duże. U pacjentów bez niewydolności nerek zabieg należy odroczyć o co najmniej 24 godziny lub o kilka dni u chorych z upośledzoną funkcją nerki, zwłaszcza gdy stosują dabigatran. Zaleca się okresową kontrolę stężenia leku w surowicy krwi aż do momentu uzyskania stężenia umożliwiającego bezpieczne rozpoczęcie procedury chirurgicznej [27]. Jednak oznaczenie stężenia NOAC w surowicy jest testem trudno dostępnym i wykonywanym przez kilka ośrodków w Polsce (Bydgoszcz, Gdańsk, Kraków).

Postępowanie okołoperacyjne z pacjentem leczonym NOAC w trybie pilnym i w krwawieniach zagrażających życiu

Leczenia przeciwrzepliwie, zwłaszcza u chorych z chorobami współistniejącymi wiąże się z możliwością wystąpienia krwawienia w trakcie terapii. Dokładna jego estymacja jest trudna i doprowadziła do powstania różnych skal służących do stratyfikacji ryzyka oraz identyfikacji pacjentów. Ryzyko krwawień u pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami zarówno antagonistami witaminy K, jak i lekami nowoczesnymi nie jest jednorodne i zależy od wielu czynników. Spośród badanych schematów skala HAS-BLED (nadciśnienie tętnicze, upośledzenie funkcji nerek i/lub wątroby, udar, krwawienie, labilne wartości INR, wiek powyżej 65 r.ż, leki i/lub alkohol) okazała się najlepsza, najprecyzyjniej identyfikująca chorych

z podwyższonym ryzykiem wystąpienia krwawienia na podstawie rosnącej liczby punktów [36]. Istnieje cały szereg objawów klinicznych sugerujących możliwość przedawkowania doustnych antykoagulantów:

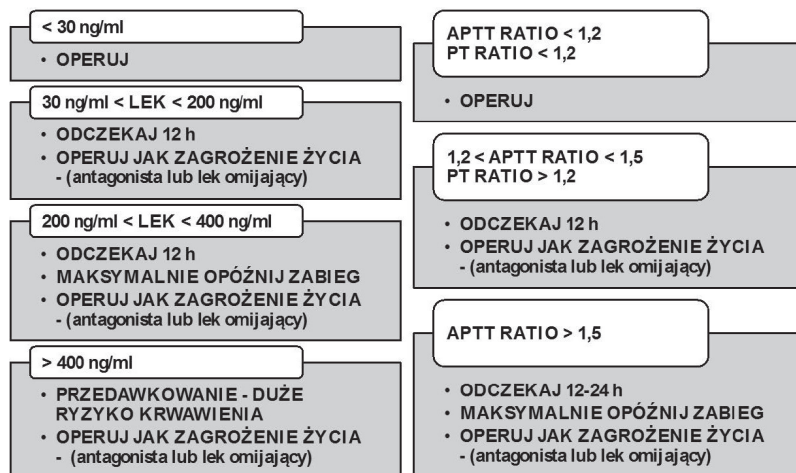
- krwimocz;
- krwawienie ze śluzówek nosa/dziąseł (przy myciu zębów);
- krwawienie z przewodu pokarmowego (czarne stolce, krew w stolcu, fusowate wymioty);
- krwawienie z dróg oddechowych (krwioplucie);
- wylewy do skóry (siniaki);
- u mężczyzn przedłużające się krwawienia po zacięciu przy goleniu;
- u kobiet przedłużające się, obfite miesiączki [37].

Krwawienie u pacjentów leczonych NOAC wymaga dokładnej oceny stanu klinicznego chorego oraz wdrożenia postępowania adekwatnego z jednej strony do utraconej objętości krwi krążącej a z drugiej uwzględniającego potencjalne miejsce i przyczynę krwawienia. Podstawowymi pytaniami, na które należy znaleźć odpowiedź są:

- Czy krwawienie jest spowodowane tylko i wyłącznie terapią?
- Czy istnieje związek z potencjalnym urazem, nierozpoznanym procesem nowotworowym, chorobą wrzodową itp.?
- Jaki jest stopień utraty i czy pacjent jest stabilny hemodynamicznie?

- Czy wymaga transfuzji KKCz i/lub innych preparatów krwiopochodnych (osocze świeżo mrożone – FFP, krioprecypitat – CRIO, koncentrat krwinek płytkowych – KKP)?
- Co jest większym zagrożeniem dla pacjenta – krwawienie czy powikłania zakrzepowo-zatorowe?
- Czy krwawienie zagraża życiu i należy niezwłocznie wdrożyć postępowanie związane z odwróceniem efektu przeciwwkrzepliwego leku antykoagulacyjnego?

Każdorazowo należy uwzględnić obecność czynników sprzyjających krwawieniu (małopłytkowość, stosowanie NLPZ, leki przeciw płytkowe, niedobór witaminy K, choroby wątroby). Następnie ustalić rodzaj leku przeciwwkrzepliwego (dawka, godzina przyjęcia), skalkulować możliwość oceny efektywności przeciwwkrzepliwego stosowanego preparatu, wykonać możliwe analizy laboratoryjne (badania rutynowych czasów układu krzepnięcia – APTT, PT, TT, GFR i/lub testy ilościowe – anty Xa, rozcieńczony czas trombinowy). Na podstawie całości obrazu klinicznego i uzyskanych wyników badań laboratoryjnych - opracować właściwe postępowanie terapeutyczne. W przypadku wystąpienia krwawienia, niespełniającego kryterium poważnych krwawień, nie należy rutynowo odwracać efektu antykoagulacyjnego NOAC [38]. Jeżeli stężenie leku w surowicy krwi jest mniejsze niż 30 ng/ml lub



APTT RATIO – APTT osocza badanego /APTT osocza wzorcowego; norma APTT RATIO (0,8-1,2); PT RATIO - PT osocza badanego /PT osocza wzorcowego; norma PT RATIO (0,8-1,2)

U pacjentów leczonych dabigatranem każdorazowo należy ocenić dodatkowo czas trombinowy (czas TT).

Rycina 3. Okołooperacyjne postępowanie z pacjentem leczonym NOAC w sytuacjach nagłych

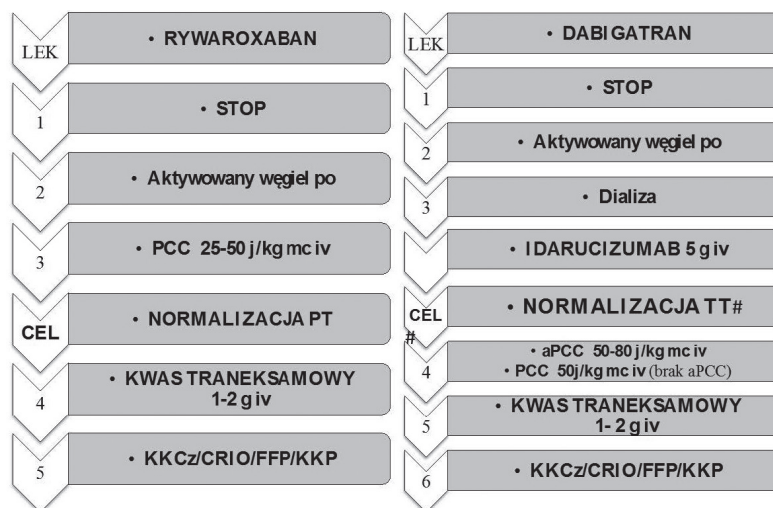
Figure 3. Perioperative management in patient treatment with NOAC before non-elective surgical intervention

APTT RATIO I PT RATIO < 1,2 należy rozpocząć leczenie objawowe i zastosować techniki hemostazy miejscowej. W przypadku wyższych stężeń NOAC lub przy APTT RATIO I PT RATIO > 1,2 postępowanie powinno być zindywidualizowane – Rycina 3 [27]. Należy wdrożyć terapię objawową, rozpocząć przetaczanie zbilansowanych krystaloidów oraz podać leków prohemostatycznych hamujących fibrylizację - kwas traneksamowy dożylnie, w dawce wstępnej 1g, a u wybranych pacjentów rozważyć transfuzję koncentratu krwinek czerwonych. Chorzy z dużą utratą krwi, spełniający kryteria masywnego krwotoku powinni być zakwalifikowani do masywnej transfuzji według zalecanych algorytmów. Każdy pacjent wymaga indywidualnej oceny pod względem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych, a decyzja o zastosowaniu leków znoszących efekt przeciwkrzepliwy podejmowana bardzo ostrożnie. Większość autorów nie zaleca jednak rutynowego profilaktycznego stosowania leków odwracających zablokowany czynnik krzepnięcia lub koncentratów czynników krzepnięcia [5,7,21,27]. Takie postępowanie można natomiast rozważyć w przypadku nadmiernego krwawienia śród i pooperacyjnego [21]. Dabigatran, z uwagi na mały stopień wiązania z białkami, jest

lekiem podlegającym częściowo dializie, którą można wziąć pod uwagę w przypadku dużego krwawienia niezwiązanego z zabiegiem operacyjnym u chorych z terapeutycznymi i/lub supratherapeutycznymi stężeniami tego leku w surowicy krwi [5,7,32].

Zastosowanie leków znoszących efekt przeciwkrzepliwy NOAC należy rozważyć tylko w grupie pacjentów, u których wystąpiło krytyczne, zagrażające życiu krwawienie:

- masywny krwotok, którego nie można opanować postępowaniem konwencjonalnym;
- anatomicznie krytyczne krwawienie w zakresie lokalizacji śródczaszkowej, rdzeniowej, ocznej, osierdziowej, stawowej, zaotrzewnowej, mięśniowej zagrażające życiu pacjenta bądź funkcji narządu.
- konieczność pilnej interwencji chirurgicznej w celu opanowania krwawienia;
- konieczność zastosowania procedur z zakresu neurologii interwencyjnej lub procedur endoskopowych;
- kwalifikacja do pilnej interwencji chirurgicznej w ciągu 6 godzin od podjęcia decyzji o konieczności rozpoczęcia zabiegu i braku możliwości odroczenia operacji [5,21,27].



aPCC – activated Prothrombin Complex Concentrate – aktywowany zespół czynników protrombiny (FEIBA);

CRIO – krioprecypitat; FFP – Fresh Frosen Plasma – osocze świeżo mrożone; KKCz – koncentrat krwinek czerwonych; KKP – koncentrat krwinek płytkowych; PCC – Prothrombin Complex Concentrate – zespół czynników protrombiny (BERIPLEX, OCTAPLEX, PROTHROMPLEX); PT – Prothrombin Time – czas protrombinowy; TT – Thrombin Time – czas trombinowy

Rycina 4. Algorytm postępowania w krwawieniach zagrażających życiu i/lub w sytuacji pilnego zabiegu operacyjnego u pacjentów leczonych NOAC

Figure 4. Proposed algorithm for life-threatening bleeding and/or urgent surgery in a patient treated with NOAC

Postępowanie takie jest trudne, obciążone dużym ryzykiem i często wymaga opracowania lokalnego algorytmu i wielodyscyplinarnego konsensusu - rycina 4 [21,27]. W chwili obecnej do odwrócenia działania NOAC mamy do dyspozycji niespecyficzne koncentraty czynników krzepnięcia:

- zespół czynników protrombiny (PCC – Prothrombin Complex Concentrate);
- zespół aktywowanych czynników protrombiny (aPCC activated Prothrombin Complex Concentrate – FEIBA);
- rekombinowany czynnik VII (rVIIa) [39].

Dla dabigatranu zarejestrowano swoiste antidotum – przeciwciała monoklonalne -idarucizumab. Posiada 350-krotnie większe powinowactwo do dabigatranu niż do trombiny i nie wydaje się wiązać endogennych substratów trombiny oraz aktywować i/lub agregować płytek krwi [40]. Trwają prace kliniczne nad antidotum dla xabanów (rywaroksaban, apiksaban, edoksaban), którym jest rekombinowany czynnik Xa - andexanet alfa [39].

U pacjentów leczonych **rywaroksabanem** zastosowanie czteroskładnikowego PCC, w dawce wstępnej 25-50 j/km mc, jest klinicznie i laboratoryjnie efektywne. W ciągu 20 minut od zakończenia podaży PCC dochodzi do normalizacji czasu protrombinowego, co umożliwi bezpieczne rozpoczęcie procedury leczenia chirurgicznego [5,27,39]. Badania doświadczalne, prowadzone na zdrowych ochotnikach wykazały, że PCC, aPCC oraz rVIIa normalizuje wydłużony czas PT po dodaniu do osocza od pacjentów otrzymujących rywaroksaban, ale tylko PCC i aPCC skorygowało wszystkie nieprawidłowe wskaźniki generacji trombiny [39]. Podobny efekt w przypadku leczenia **dabigatranem** uzyskiwany jest podaniem idarucizumabu. W ciągu kilku minut po podaniu leku w dawce 5 g, w krótkim wlewie dożylnym, dochodzi do odwrócenia działania przeciwkrzepliwego ocenianego normalizacją czasu TT, co umożliwi bezpieczne rozpoczęcie zabiegu [40]. Zastosowanie PCC i aPCC u pacjentów leczonych dabigatranem może być efektywne klinicznie. Wykazano o około 50% redukcję objętości utraconej krwi, skrócenie czasu krwawienia i tworzenia skrzepu. Jednak zastosowanie tych preparatów nie normalizuje ani czasu TT ani APTT [21,39]. Potencjał trombogenny aPCC, z uwagi, że zawiera w swoim składzie aktywowany czynnik VII, może być większy [21, 39]. Nie wykazano korzyści z rutynowego zastosowania rVIIa

w celu odwrócenia działania zarówno rywaroksabanu, jak i dabigatranu [5,7,21,27].

Podsumowanie

Największe zalety nowoczesnych doustnych leków przeciwkrzepliwych to duża skuteczność w prewencji i leczeniu epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz brak konieczności laboratoryjnej kontroli ich stosowania, co wynika z dobrej dostępności biologicznej i przewidywalnej farmakokinetyki omawianych leków. Niestety, wszystkie są obciążone istotną wadą w sytuacji wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu i/lub konieczności pilnej interwencji chirurgicznej - nie dysponujemy prostym, tanim i powszechnie dostępnym testem laboratoryjnym, którego wynik pozwoliłby oszacować, w jakim stopniu zastosowany NOAC upośledza proces krzepnięcia krwi. Postępowanie okołoperacyjne u pacjentów leczonych NOAC jest ciągłym wyzwaniem, a proponowane zalecenia zostały opracowane w odniesieniu do określonych sytuacji klinicznych i możliwych opcji terapeutycznych. Ale w dużej mierze oparte są na opinii ekspertów, pojedynczych opisach przypadków i badaniach doświadczalnych na modelach zwierzęcych lub zdrowych ochotnikach. Ze względu na brak dobrych badań klinicznych obejmujących odpowiednio monitorowanie terapii przeciwkrzepliwej i odwrócenie działania NOAC, prawidłowe postępowanie wymaga znajomości farmakokinetyki leku, funkcji nerek, interakcji leków oraz stratyfikacji ryzyka krwawienia chirurgicznego i zakrzepowo-zatorowego. Medycyna spersonalizowana, nakierowana na indywidualnego pacjenta wymaga każdorazowo oceny aktualnej sytuacji klinicznej i wdrożenia adekwatnego postępowania okołoperacyjnego. Istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań w celu wypracowania idealnej interwencji terapeutycznej.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Prowadzenie wykładów sponsorowanych dla firm: Bayer, Octapharma, CSL-Behring.

Adres do korespondencji:

✉ Elżbieta Nowacka

Zakład Nauczania Anestezjologii WUM

ul. Lindleya 4; 02-005 Warszawa

☎ (+48 22) 502 17 21

✉ nowackaelzbieta@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Hahne K, Mönnig G, Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:65-74.
2. Larsen TB, Potpara T, Dargès N, Proclemer A, Sciarrafia E, Blomström-Lundqvist C; Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. Preference for oral anticoagulation therapy for patients with atrial fibrillation in Europe in different clinical situations: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace.* 2015;17(5):819-24.
3. Faltas B, Kouides PA. Update on perioperative bridging in patients on chronic oral anticoagulation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7(12):1533-9.
4. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014;35(35):2383-431.
5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J.* 2013;34(27):2094-106.
6. Aronis KN, Hylek EM. Who, when, and how to reverse non-vitamin K oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(2):253-72.
7. Levy JH, Key NS, Azran MS. Novel oral anticoagulants: implications in the perioperative setting. *Anesthesiology.* 2010;113:726-45.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Xarelto. Dostępne: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Xarelto.pdf>
9. Charakterystyka produktu leczniczego Pradaxa. Dostępne: http://leki.urpl.gov.pl/files/Pradaxa_110.pdf
10. Samama MM, Guinet C, Flem LL. Do new oral anticoagulants require laboratory monitoring? The clinician point of view. *Thrombosis Res.* 2012;130:S88-S89.
11. Favaloro EJ, Lippi G. Laboratory testing in the era of direct or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a practical guide to measuring their activity and avoiding diagnostic errors. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(2):208-27.
12. Tran H, Joseph J, Young L, McRae S, Curnow J, Nandurkar H, et al. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. *Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Intern Med J.* 2014;44(6):525-36.
13. Chin PK. Which patients may benefit from dose adjustment of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants? *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(2):195-207.
14. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol.* 2013;29:S24-33.
15. Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, Thurer RL, Popovsky MA, Omert LA. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(5):665-73.
16. Gosselin RC, Dwyre DM, Dager WE. Measuring dabigatran concentrations using a chromogenic ecarin clotting time assay. *Ann Pharmacother.* 2013;47:1635-40.
17. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost.* 2010;104:1263-71.
18. Baglin T, Keeling D, Kitchen S. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2012;159:427-9.
19. Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the laboratory: 2015 Review. *Thromb Res.* 2015;136:7-12.
20. Lippi G, Favaloro EJ. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(2):185-97.
21. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:382-93.
22. Douxfils J, Mullier F, Loosen C, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res.* 2012;130:956-66.
23. Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2012;107:985-97.
24. Raszeja-Specht A, Michno A. Doustne antykoagulanty o działaniu bezpośrednim – nowe wyzwanie dla diagnostyki laboratoryjnej. *Diagn Lab.* 2015;51(3):221-8.
25. Harenberg J, Kraemer R. Measurement of the new anticoagulants. *Thromb Res.* 2012;129, suppl. 1: S106-S113.
26. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;373(9):823-33.
27. Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P, Samama CM. Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Crit Care.* 2015;19:203.
28. Werth S, Breslin T, NiAinle F, Beyer-Westendorf J. Bleeding Risk, Management and Outcome in Patients Receiving Non-VKA Oral Anticoagulants (NOACs). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015;15(4):235-42.
29. Chin PK. Which patients may benefit from dose adjustment of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants? *Semin Thromb Hemost.*

- 2015;41(2):195-207.
30. Sardar P, Chatterjee S, Lavie CJ, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D, et al. Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. *Int J Cardiol.* 2015;179:279-87.
 31. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, Sié P; French National Authority for Health. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res.* 2010;126:e167-74.
 32. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood.* 2012;119(13):3016-23.
 33. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1413-25.
 34. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med.* 2013;368:2113-24.
 35. Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. *Circulation.* 2012;126:2428-32.
 36. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2015;38(9):555-61.
 37. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotière PO, Ricordeau P, Zureik M. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematol.* 2015;2(4):e150-9.
 38. Miyares MA, Davis K. Newer oral anticoagulants: a review of laboratory monitoring options and reversal agents in the hemorrhagic patient. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69:1473-84.
 39. Siegal DM, Cuker A. Reversal of novel oral anticoagulants in patients with major bleeding. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35(3):391-8.
 40. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015;373(6):511-20.