

Wytyczne postępowania w nagłych i planowych sytuacjach klinicznych, mogących zaistnieć u chorych leczonych doustnymi, bezpośrednimi inhibitorami aktywnego czynnika X oraz aktywnego czynnika II

Witold Tomkowski¹, Dariusz Chmielewski², Zbigniew Gaciong³, Arkadiusz Jawień⁴, Paweł Kuca¹, Paweł Małydk⁵, Wojciech Marczyński⁶, Tomasz Urbanek⁷, Jerzy Windyga⁸

¹Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

²Szpital HOSPITEN w Puerto del Carmen — Lanzarote, Hiszpania

³Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

⁴Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii, *Collegium Medium* im. Ludwika Rydygiera, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy

⁵Klinika Reumatoortopedii, Instytut Reumatologiczny w Warszawie

⁶Klinika Ortopedii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Otwocku

⁷Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁸Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych oraz Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych, Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Preambuła

Pod auspicjami Polskiej Fundacji do Walki z Zakrzepicą „THROMBOSIS” utworzono Grupę Roboczą, w skład której weszli: przewodniczący — W. Tomkowski; sekretarz — P. Kuca; członkowie — D. Chmielewski, Z. Gaciong, A. Jawień, P. Małydk, W. Marczyński, T. Urbanek, J. Windyga.

Celem pracy Grupy było przygotowanie Wytycznych postępowania w z góry zdefiniowanych, nagłych i planowych sytuacjach klinicznych, mogących zaistnieć u chorych leczonych doustnymi, drobnocząsteczkowymi, bezpośrednimi inhibitorami aktywnego czynnika X (InhFXa) oraz aktywnego czynnika II (InhFIIa).

Lista wymienionych sytuacji klinicznych oczywiście nie wyczerpuje wszystkich potencjalnych problemów. Autorzy Wytycznych są świadomi możliwości zaistnienia również innych sytuacji klinicznych, nieuwzględnionych w treści zaleceń. Dlatego nie uważamy przygotowanego dokumentu za ostateczny — pragniemy go stale aktualizować, korzystając z najnowszych prac naukowych i zebranych w najbliższej przyszłości doświadczeń klinicznych.

Rejestracja wielu nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych stała się faktem, który został potwierdzony ich dostępnością w polskich aptekach.

Autorzy Wytycznych pragną pomóc polskim lekarzom, przygotowując gotowy schemat postępowania w nagłych i planowych przypadkach, które mogą być związane z zastosowaniem nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Należy podkreślić, że sformułowane zalecenia są oparte na analizie niewielkiej liczby doniesień naukowych z obszaru *evidence based medicine*. Ich podstawą jest również osobiste, wieloletnie doświadczenie autorów, czyli *eminence based medicine*. Przedstawione poniżej Wytyczne są zatem wypadkową medycyny faktów i autorskiej analizy. Obecnie brakuje jednak innych doniesień, opartych na dużych grupach badanych, odnoszących się do omawianych zagadnień.

Do chwili opublikowania Wytycznych dołożono wszelkich starań, aby przedstawione w ich tekście informacje były aktualne i dokładne. Określenie najlepszego sposobu postępowania w zaistniałych nagłych i planowych sytuacjach klinicznych jest obowiązkiem lekarza prowadzącego. Autorzy — członkowie Grupy

Roboczej, redaktorzy i wydawcy nie mogą ponosić odpowiedzialności za jakiegokolwiek kwestie prawne, które mogą się pojawić w związku z cytowaniem niniejszego stanowiska.

Dowody i klasy zaleceń

Zalecenia klasy A są oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych, w których uzyskano zgodne wyniki (np. w przeglądach systematycznych) i które odnoszą się bezpośrednio do docelowej populacji. Zalecenia oparte na jednym, ale bardzo wiarygodnym randomizowanym badaniu klinicznym, którego podstawą jest analiza liczby przypadków przekraczającej liczebność dotychczasowych badań klinicznych, także należą do kategorii A.

Zalecenia klasy B są oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych odnoszących się bezpośrednio do docelowej populacji, w których uzyskano mniej zgodne wyniki, moc statystyczna była ograniczona lub wystąpiły inne problemy metodologiczne. Zalecenia klasy B są także oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych ekstrapolowanych z innej grupy pacjentów na populację docelową.

Zalecenia klasy C są oparte na dowodach pochodzących z właściwie przeprowadzonych badań obserwacyjnych, w których uzyskano zgodne wyniki i które odnoszą się bezpośrednio do docelowej populacji lub opartych na opinii ekspertów.

Dnia 4 stycznia 2012 roku odbyło się w Warszawie posiedzenie Grupy Roboczej, na którym wypracowano wspólne stanowisko dotyczące poszczególnych zaleceń.

Doustne bezpośrednie drobnocząsteczkowe inhibitory aktywnego czynnika X (Xa) — InhFXa: rivaroxaban i apixaban

Obecnie są zarejestrowane w Polsce dwa nowe leki tej grupy: rivaroxaban i apixaban.

Zarejestrowane wskazania dotyczące rivaroxabanu to pierwotna profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych, u których wykonano planowe zabiegi wymiany stawu kolanowego lub biodrowego; leczenie ostrej fazy choroby i prze-

wlekła profilaktyka u chorych, u których rozpoznano zakrzepicę żył głębokich; przedłużenie wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z przebyłym epizodem zakrzepicy żył głębokich lub zatoru tętnicy płucnej oraz profilaktyka udarów mózgu u chorych z tak zwanym niezastawkowym migotaniem przedsionków.

Apixaban, kolejny przedstawiciel tej grupy, został zarejestrowany w pierwotnej profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych, u których wykonano planowe zabiegi wymiany stawu kolanowego lub biodrowego.

Celem niniejszej pracy nie jest omawianie zarejestrowanych wskazań, dlatego ich analiza zostanie pominięta. Szczegółowe dane dotyczące obu wymienionych leków zawarto w charakterystykach odpowiedniego produktu leczniczego dostępnych na stronach www.thrombosis.pl.

Doustne bezpośrednie drobnocząsteczkowe inhibitory aktywnego czynnika II (IIa) — InhFIIa: dabigatran

Przedstawicielem tej grupy leków jest dabigatran, zarejestrowany w Polsce w pierwotnej profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych, u których wykonano planową wymianę stawu kolanowego lub biodrowego, oraz profilaktyce udarów mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków. Szczegółowe dane dotyczące wskazań i dawkowania dabigatranu zawarto w charakterystyce produktu leczniczego, dostępnej również na stronach www.thrombosis.pl.

Charakterystykę doustnych bezpośrednich inhibitorów aktywnego czynnika X i II przedstawiono w tabeli I.

Ogólne uwagi dotyczące nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych

1. Dla żadnego z wymienionych powyżej leków nie istnieje specyficzne antidotum.
2. Eliminacja dabigatranu może być skuteczna za pomocą dializoterapii.
3. W przypadku konieczności osłabienia efektu przeciwzakrzepowego oraz zmniejszenia wchłaniania InhFXa lub InhFIIa celowe wydaje się zastosowanie aktywowanego węgla lekarskiego w czasie do 3–4 godzin (najlepiej w ciągu 1–2 h) upływających od chwili zastosowania tabletek — stosowanie

Tabela 1. Charakterystyka doustnych bezpośrednich inhibitorów aktywnego czynnika X oraz aktywnego czynnika II

	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Mechanizm działania leku	Bezpośredni inhibitor czynnika Xa	Bezpośredni inhibitor czynnika Xa	Bezpośredni inhibitor trombiny
Dostępność bezwzględna	~50%	80–100%	~6,5%
Droga podania	Doustna	Doustna	Doustna
Prolek	Nie	Nie	Tak
Wpływ pokarmu	Nie	Nie	Nie
Udział nerek w wydalaniu leku	~27%	~67%	85%
Średni okres półtrwania (t_{1/2})	~12 h	7–11 h	W zależności od klirensu kreatyniny: ≥ 80 ml/min — 13,4 h ≥ 50 do < 80 ml/min — 15,3 h ≥ 30 do < 50 ml/min — 27,2 h
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku	3–4 h	2–4 h	0,5–2 h

węgla aktywowanego w późniejszym okresie nie będzie miało jednak wpływu na działanie leku, który uległ wchłonięciu z przewodu pokarmowego.

4. Szacunkowy czas, po którym można wykonywać stosunkowo bezpiecznie drobne procedury inwazyjne i zabiegi chirurgiczne związane z niskim ryzykiem krwawienia, po zażyciu profilaktycznych dawek nowych leków przeciwzakrzepowych, oblicza się ze wzoru: czas = 2 × okres półtrwania danego leku.
5. W każdym przypadku planowanego zastosowania zarówno „nowych” leków przeciwzakrzepowych, jak i „starych” konieczne jest oznaczenie: grupy krwi chorego, morfologii z liczbą płytek krwi, stężenia oraz klirensu kreatyniny, czasu protrombinowego (PT), INR oraz czasu częściowej trombolastyny po aktywacji (aPTT).
6. W każdym przypadku planowego zastosowania doustnych InhXa lub InhIIa należy przeanalizować listę przeciwwskazań oraz listę interakcji lekowych wymienionych w charakterystyce produktu leczniczego (patrz: www.thrombosis.pl).
7. W każdym przypadku planowanego przerwania leczenia przeciwzakrzepowego należy ocenić prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych będących wynikiem zaprzestania terapii.
8. Rutynowe monitorowanie efektywności terapii za pomocą testów koagulologicznych nie jest konieczne w trakcie stosowania doustnych bezpośrednich inhibitorów Xa i IIa.
9. Nie ma powszechnie dostępnej, zwalidowanej, laboratoryjnej metody precyzyjnego monitorowania stopnia antykoagulacji podczas stosowania InhXa i InhIIa.
10. Powszechnie dostępne przesiewowe testy hemostazy, takie jak PT i aPTT, są za bardzo bądź zbyt mało czułe (w zależności od tego, czy stosuje się InhXa, czy InhIIa), by mogły służyć precyzyjnemu monitorowaniu laboratoryjnemu.
11. Zadowalająca kontrola systemowego ciśnienia tętniczego zmniejsza częstość powikłań krwotocznych po zastosowaniu doustnych InhXa lub InhIIa.
12. Jednoczesne stosowanie doustnych InhXa lub InhIIa oraz kwasu acetylosalicylowego, innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych i innych inhibitorów funkcji płytek zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych.
13. U osób stosujących doustnie InhXa zwiększone ryzyko krwawień obserwowano u chorych w wieku powyżej 75 lat, o masie ciała poniżej 50 kg oraz klirensie kreatyniny mniejszym niż 50 ml/min [1].
14. Doustnych InhXa lub InhIIa nie można stosować u kobiet w ciąży i podczas karmienia piersią.

Wytyczne postępowania w planowych i nagłych sytuacjach klinicznych

I. Nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

W przypadku stosowania rivaroxabanu w terapii ostrej fazy lub prowadzenia przewlekłej profilaktyki przeciwzakrzepowej zakrzepicy żył głębokich lub profilaktyki udaru mózgu może dojść do nawrotu lub nowego epizodu ŻChZZ [1]. W każdym tego typu przypadku należy przerwać stosowanie InhFXa, wdrażając do terapii heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) lub heparynę niefrakcjonowaną (HNF), zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami dawkowania [2] (zalecenie klasy A). W przypadku zaistnienia nawrotu ŻChZZ należy podjąć próbę wyjaśnienia jego przyczyny. W różnicowaniu przyczyn należy wziąć pod uwagę współistnienie ukrytego procesu nowotworowego. Wybór leku stosowanego w przewlekłej profilaktyce przeciwzakrzepowej nawrotu ŻChZZ musi być oparty na analizie współistniejących chorób i liście czynników ryzyka ŻChZZ. W przypadku współistnienia choroby nowotworowej lekiem z wyboru w profilaktyce wtórnej są HDCz [2].

II. Zabiegi

a. Planowa ekstrakcja zęba w przypadku stosowania profilaktycznych dawek doustnych InhFXa lub InhFIIa

Ekstrakcji zęba można bezpiecznie dokonać po około 18 godzinach upływających od przyjęcia ostatniej dawki rivaroxabanu, 24 godzinach od ostatniej dawki apixabanu i 30–54 godzinach od ostatniej dawki dabigatranu [średnie okresy półtrwania ($T_{1/2}$) — rivaroxaban: 7–11 h; apixaban: 12 h; dabigatran: jeśli klirens kreatyniny jest ≥ 80 ml/min, to $T_{1/2}$ wynosi 13,4 h; jeżeli mieści się w przedziale ≥ 50 do < 80 ml/min, to $T_{1/2}$ wynosi 15,3 h, a jeśli klirens mieści się w przedziale ≥ 30 do < 50 , to $T_{1/2}$ wynosi aż 27,2 h] [3] (charakterystyki produktów leczniczych: www.thrombosis.pl).

Jak uprzednio wspomniano w uwagach ogólnych, szacunkowy czas, po którym można wykonywać stosunkowo bezpiecznie drobne zabiegi chirurgiczne (w tym ekstrakcję zęba) po zastosowaniu profilaktycznych dawek nowych leków

przeciwzakrzepowych, oblicza się ze wzoru: czas = $2 \times$ okres półtrwania danego leku (zalecenie klasy C). Kolejna dawka doustnych InhFXa lub InhFIIa powinna być podana po 4–6 godzinach od zakończenia zabiegu, jeśli hemostaza jest zadowalająca (zalecenie klasy C).

b. Planowa ekstrakcja zęba w przypadku stosowania rivaroxabanu w dawkach leczniczych (dawki 15 mg $2 \times d.$ lub 20 mg $1 \times d.$ oraz 15 mg $1 \times d.$ u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek)

W przypadku stosowania 15 mg lub 20 mg rivaroxabanu ekstrakcji zęba można bezpiecznie dokonać po około 28–30 godzinach upływających od ostatniej dawki rivaroxabanu. Eksperci są zgodni, że zalecany dla dawek profilaktycznych czas upływający od ostatniej dawki do wykonania drobnego zabiegu należy wydłużyć w przypadku stosowania dawek większych — leczniczych (zalecenie klasy C). Kolejna dawka rivaroxabanu może być podana po 4–6 godzinach od zakończenia zabiegu, jeśli hemostaza jest zadowalająca (zalecenie klasy C). Optymalny czas powrotu do terapii lekami przeciwzakrzepowymi powinien być każdorazowo wypadkową oceny prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań zakrzepowych w odniesieniu do ryzyka powikłań krwotocznych — postępowanie to wymaga indywidualnego podejścia w każdym przypadku klinicznym.

c. Planowa ekstrakcja zęba w przypadku stosowania dabigatranu w dawce dobowej 2×150 mg lub 2×110 mg

W przypadku stosowania dabigatranu w dawkach zarejestrowanych w profilaktyce udarów mózgu u chorych z migotaniem przedsionków bezpiecznie ekstrakcji zęba można dokonać po około 40–54 godzinach upływających od przyjęcia ostatniej dawki dabigatranu (czas od ostatniej dawki leku do chwili zabiegu określa się na podstawie analizy dawki i klirensu kreatyniny, posługując się podanymi powyżej informacjami). Eksperci są zgodni, że zalecany dla dawek profilaktycznych czas upływający od ostatniej dawki do wykonania drobnego zabiegu należy wydłużyć (zalecenie klasy C). Kolejna dawka dabigatranu może być podana po 4–6 godzinach od chwili zakończenia zabiegu, jeśli hemostaza jest zadowalająca (zalecenie klasy C). Optymalny czas powrotu do terapii lekami

przeciwzakrzepowymi powinien być każdorazowo wypadkową oceny prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań zakrzepowych w odniesieniu do ryzyka powikłań krwotocznych — postępowanie to wymaga indywidualnego podejścia w każdym przypadku klinicznym.

d. Stosowanie doustnych InhFXa lub InhFIIa i zaistnienie konieczności wykonania planowanego zabiegu chirurgicznego

InhFXa lub InhFIIa nie są zarejestrowane jako leki, które mogą być stosowane w pierwotnej profilaktyce przeciwzakrzepowej w chirurgii (wyjątek stanowi jedynie planowa wymiana stawu biodrowego lub kolanowego).

W przypadku konieczności wykonania planowego zabiegu chirurgicznego u chorego stosującego dawki profilaktyczne należy przerwać stosowanie InhFXa i wykonać zabieg po co najmniej 24 godzinach upływających od ostatniej dawki InhFXa. U chorych stosujących dawki lecznicze InhFXa odstęp od odstawienia leku do zabiegu chirurgicznego powinien ulec wydłużeniu do co najmniej 30 godzin od ostatniej dawki leku. W przypadku zabiegów związanych z wysokim ryzykiem krwawienia (np. zabiegi neurochirurgiczne), wobec braku doniesień z piśmiennictwa odnoszących się do ryzyka powikłań krwotocznych, autorzy Zaleceń sugerują wydłużenie okresu od ostatniej dawki leku.

W przypadku zwiększonego ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych ze współistniejącymi czynnikami ryzyka oraz planowanym zabiegiem, u chorych chirurgicznych w okresie okołoperacyjnym należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej opartej na preparatach HDCz (zalecenie klasy C). W przypadku wcześniejszego stosowania profilaktycznych dawek doustnych InhFXa, profilaktyczne dawki HDCz należy zastosować po 24 godzinach od ostatniej dawki InhFXa (zalecenie klasy C).

W sytuacji konieczności stosowania dawek leczniczych InhFXa w okresie okołoperacyjnym, przed planowanym planowym zabiegiem chirurgicznym należy najpierw przejść na terapeutyczne dawki HDCz (zalecenie klasy C), a dalsze postępowanie po zastosowaniu HDCz powinno być zgodne z zasadami okołoperacyjnej terapii pomostowej (*bridging therapy*) opisanymi w Konsensusie Polskim [2].

W przypadku dabigatranu zaleca się dostosowanie czasu przerwania stosowania tego leku przed planowym zabiegiem chirurgicznym do klirensu kreatyniny — i tak, jeśli klirens jest ≥ 80 ml/min, dawkowanie profilaktycznych dawek dabigatranu należy przerwać co najmniej 24 godziny przed planowanym zabiegiem; jeżeli klirens kreatyniny mieści się w przedziale ≥ 50 i < 80 , dawkowanie dabigatranu należy przerwać 1–2 dni przed czasem planowanej operacji; jeśli natomiast klirens mieści się w przedziale ≥ 30 i < 50 , to 2–3 dni przed zabiegiem nie należy podawać dabigatranu (patrz charakterystyka produktu leczniczego: www.thrombosis.pl). W przypadku wskazań do stosowania profilaktyki okołoperacyjnej wskazane jest zastosowanie preparatów HDCz w dawkach profilaktycznych (po wcześniejszym odstawieniu dabigatranu u chorych chirurgicznych wg zasad powyżej).

W przypadku stosowania dabigatranu w dawkach leczniczych, zabieg chirurgiczny związany z niskim ryzykiem krwawienia może być wykonany po 40–54 godzinach upływających od ostatniej dawki dabigatranu (czas od ostatniej dawki leku do chwili zabiegu określa się na podstawie analizy dawki i klirensu kreatyniny). Producent dabigatranu zaleca dostosowanie czasu przerwania stosowania dabigatranu przed planowym zabiegiem chirurgicznym od klirensu kreatyniny — i tak, jeśli klirens jest ≥ 80 ml/min, dawkowanie dabigatranu należy przerwać 2 dni przed planowanym zabiegiem; jeżeli klirens kreatyniny mieści się w przedziale ≥ 50 i < 80 , dawkowanie dabigatranu należy przerwać 2–3 dni przed czasem planowanej operacji; jeśli natomiast klirens mieści się w przedziale ≥ 30 i < 50 , to 4 dni przed zabiegiem nie należy podawać dabigatranu (patrz charakterystyka produktu leczniczego: www.thrombosis.pl). W przypadku zabiegów związanych ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych czas ten, zdaniem ekspertów, powinien zostać wydłużony, a w jego ocenie powinno się uwzględnić klirens kreatyniny.

W przypadku stosowania dabigatranu w dawkach leczniczych, mając w perspektywie planowy zabieg operacyjny w przypadku wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, wskazane jest w pierwszym etapie przejście na HDCz w dawkach leczniczych w okresie poprzedzającym planową operację, a sam zabieg należy wykonać zgodnie z zasadami „*bridging therapy*” opisanymi w Konsensusie Polskim [2].

e. Stosowanie doustnych InhFXa lub InhFIIa oraz zaistnienie konieczności wykonania planowanego zabiegu wymiany stawu biodrowego i kolanowego

W przypadku stosowania doustnych InhFXa lub InhFIIa w dawkach zalecanych w profilaktyce udarów mózgu i zatorów systemowych u chorych z migotaniem przedsionków należy przerwać ich stosowanie oraz podać podskórnie HDCz, zgodnie z wytycznymi opisanymi powyżej (zalecenie klasy C). Dobór dawki HDCz oraz dalsze postępowanie muszą być zgodne z zasadami „bridging therapy” opisanymi w Konsensusie Polskim [2].

Obecnie brakuje jednoznacznych danych naukowych wskazujących, że zastosowanie doustnych InhFXa lub InhFIIa przed zabiegiem planowej wymiany stawu, a następnie kontynuacja jest bezpieczne. We wszystkich wykonanych i opublikowanych badaniach klinicznych doustne InhFXa lub InhFIIa podawano po zabiegu, dlatego ich zastosowanie w okresie poprzedzającym operację może zwiększyć częstość poważnych powikłań krwotocznych w okresie okołoperacyjnym. Jedynym rozwiązaniem tego problemu jest zastosowanie HDCz i wdrożenie postępowania zgodnego z zasadami „bridging therapy” opisanymi w Konsensusie Polskim [2].

f. Stosowanie doustnych InhFXa lub InhFIIa i zaistnienie konieczności wykonania pilnego zabiegu chirurgicznego

Pilność zabiegu chirurgicznego określają zaistniałe okoliczności i wskazania. W trakcie podejmowania decyzji należy wziąć pod uwagę czas, który upłynął od zażycia ostatniej dawki doustnego InhFXa lub InhFIIa. Należy pamiętać, że maksymalne stężenie apixabanu osiągnięte jest po 3–4 godzinach; rivaroxabanu po 2–4 godzinach, a dabigatranu — po 0,5–2 godzinach upływających od przyjęcia tabletki.

Jeśli zabieg musi być wykonany w czasie osiągnięcia stężenia maksymalnego, to należy się liczyć z możliwością wystąpienia zwiększonej częstości powikłań krwotocznych i przygotować się na taką ewentualność: zamówić większą ilość krwi oraz, jeśli to możliwe, poprawić technikę zabiegu, tak aby zapewnić najlepszą hemostazę po jego zakończeniu. Tak jak podano w uwagach ogólnych, celowe wydaje się zastosowanie aktywowanego węgla lekarskiego w czasie do 2–4 godzin upływających od chwili za-

życia rivaroxabanu — wtedy postępowanie to może być skuteczne.

Jeśli zabieg można odroczyć i wykonać w okresie zbliżonym do okresu półtrwania lub później, po zażyciu ostatniej dawki doustnych InhFXa lub InhFIIa, to zaleca się taką taktykę postępowania (zalecenie klasy C).

Uwaga: jeśli stosowano doustne InhFIIa, nie należy wykonywać znieczulenia zewnątrzoponowego (zalecenie klasy A).

Postępowanie w przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych opisano poniżej.

III. Zalecane testy laboratoryjne, odzwierciedlające stopień antykoagulacji InhFXa lub InhFIIa

a. Doustne inhibitory aktywnego czynnika X

Choć rutynowe oznaczanie stężenia rivaroxabanu nie jest konieczne, to jednak w nagłych sytuacjach klinicznych może zaistnieć taka potrzeba. Stężenie rivaroxabanu można oznaczyć, stosując komercyjnie dostępny test bazujący na określeniu aktywności anti-Xa w osoczu (szerokie spektrum stężeń rivaroxabanu: 20–660 mg/ml) [4].

Metoda ta nie jest jednak rutynowo stosowana w laboratoriach. Ponadto nie ma określonych przedziałów stężeń rivaroxabanu, które odpowiadałyby pożądanemu stopniowi antykoagulacji w określonej sytuacji klinicznej.

Oznaczanie czasu protrombinowego może być przydatne w „przybliżonej” ocenie stężenia rivaroxabanu [5]. Wyniki zależą między innymi od rodzaju zastosowanej tromboplastyny w teście PT.

Brakuje danych dotyczących komercyjnie dostępnych testów służących ocenie stężenia apixabanu. Wydaje się jednak możliwe zastosowanie oznaczenia czasu protrombinowego, ale jedynie w przybliżonej ocenie stężenia apixabanu. Zapewne najlepszym sposobem określenia stopnia antykoagulacji przy stosowaniu apixabanu będzie pomiar aktywności anti-Xa w osoczu.

b. Doustne inhibitory aktywnego czynnika II

Jedynym komercyjnym testem potencjalnie zalecanym do monitorowania dabigatranu jest rozcieńczony czas trombinowy (dTT). Czas aPTT jest czuły na obecność dabigatranu, ale stopień wydłużenia aPTT nie koreluje ściśle ze stopniem antykoagulacji. Test PT nie jest zalecany do monitorowania dabiga-

tranu. Czas trombinowy (TT) jest zbyt czuły, by się nadawał do monitorowania dabigatranu. Testem potencjalnie zalecanym do monitorowania dabigatranu jest czas ekarynowy (ECT), ale wymaga on walidacji.

IV. Postępowanie w przypadkach krwawień u pacjentów, którzy stosują doustne InhFXa lub InhFIIa

W walce z powikłaniami krwotocznymi zaistniałymi w trakcie terapii doustnymi InhFXa lub InhFIIa należy stosować ogólnie przyjęte zasady. Podkreśla się, że szybkie i gwałtowne przerwanie terapii przeciwzakrzepowej może spowodować wystąpienie epizodu powikłań zakrzepowo-zatorowych (zator tętnicy płucnej, skrzepliny udar mózgu u chorego z migotaniem przedsionków lub zator systemowy) u chorych leczonych przeciwzakrzepowo. Powikłania te mogą być znacznie groźniejsze niż następstwa krwawienia. Dlatego przy podejmowaniu decyzji dotyczącej ewentualnego gwałtownego odwrócenia działania przeciwzakrzepowego wszystkich leków przeciwzakrzepowych należy ocenić prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu powikłań oraz ocenić zyski i straty wynikające z planowanego postępowania. Z drugiej strony ciężki krwotok stanowi wskazanie do przerwania antykoagulacji. W wielu badaniach wykazano, że ciężkie krwawienia pogarszają rokowanie u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo. Zatem unikanie powikłań krwotocznych w trakcie antykoagulacji jest niezwykle istotne.

a. Krwawienia, które wystąpiły po zastosowaniu InhFXa

Warto obszerniej omówić pracę [6], w której przeciwzakrzepowe działanie InhFXa próbowano odwrócić, podając koncentrat kompleksu protrombiny (PCC), stosując dawki 50 jm./kg. U 12 ochotników stosowany doustnie rivaroxaban powodował znamienne wydłużenie PT do około 18 s (wyjściowo PT wynosił ok. 12 s). Podany dożylnie PCC natychmiast i całkowicie normalizował PT w badanej grupie. Należy jednak podkreślić, że nie można antycypować, iż skrócenie PT z pewnością przyczyni się do zatrzymania krwawienia, bowiem dotąd nie udowodniono, by wydłużenie PT korelowało ze zwiększoną skłonnością do krwawień u osób przyjmujących rivaroxaban.

Sugeruje się zatem stosowanie PCC w przypadkach poważnych powikłań krwotocznych, wymagających odwrócenia działania przeciwzakrzepowego rivaroxabanu (zalecenie klasy B).

Zastosowanie rekombinowanego czynnika VIIa (rFVIIa; proponowane dawki: 20–120 µg/kg) i aktywowanego koncentratu kompleksu protrombiny (aPCC) oraz aktywnego czynnika X (Xa) może być skuteczne w opanowaniu krwawienia po podaniu InhFXa (zalecenie klasy C) [7, 8].

Wszystkie wymienione leki można prawdopodobnie stosować również w razie konieczności odwrócenia działania przeciwzakrzepowego apixabanu (zalecenie klasy C).

b. Krwawienia, które wystąpiły po zastosowaniu InhFIIa

Zastosowanie PCC u ochotników przyjmujących dabigatran nie znormalizowało aPTT, ECT i TT [6]. Dlatego stosowanie PCC w celu odwrócenia przeciwzakrzepowego działania dabigatranu budzi kontrowersje, choć wyniki tego badania nie przesądzają z całą pewnością, że PCC jest nieskuteczne w tym wskazaniu.

W opinii autorów Wytycznych, w przypadku wystąpienia ciężkiego krwawienia u osoby przyjmującej dabigatran należy rozważyć zastosowanie aPCC lub rFVIIa, choć ich skuteczność w omawianym wskazaniu jest wątpliwa i budzi kontrowersje [9]. W celu przerwania efektu przeciwzakrzepowego dabigatranu możliwe jest zastosowanie hemodializy (zalecenie klasy A) [3, 7].

W walce z powikłaniami krwotocznymi, w modelach zwierzęcych, stosowano 1-desmino-8D-argininę (DDAVP), która zwiększa w osoczu między innymi stężenie czynnika von Willebranda i czynnika VIII, wywołując u doświadczalnych zwierząt korzystny efekt polegający na osłabieniu działania przeciwzakrzepowego, podanych dożylnie bezpośrednich inhibitorów trombiny (rekombinowanej hirudyny) [10]. DDAVP nie podawano dotychczas chorym z powikłaniami krwotocznymi spowodowanymi stosowaniem dabigatranu, dlatego stosowanie DDAVP, choć możliwe, także budzi kontrowersje.

Należy podkreślić, że dożylnie przetoczenia świeżo mrożonego osocza u pacjentów przyjmujących InhXa i InhIIa nie mają uzasadnienia, bowiem anty-

koagulanty neutralizują podawany w osoczu, odpowiednio — czynnik X (substrat dla Xa) i II (substrat dla trombiny, czyli IIa).

V. Zastosowanie doustnych InhFXa lub InhFIIa u chorych otrzymujących HDCz

Doustne InhFXa lub InhFIIa można zastosować po 12 godzinach od ostatniego wstrzyknięcia HDCz (jeśli heparyny drobnocząsteczkowe stosowano $2 \times d.$) lub po 24 godzinach (jeśli HDCz były stosowane w jednym wstrzyknięciu) (zalecenie klasy A) [1].

W każdym przypadku tego typu należy jednak sprawdzić, czy HDCz stosowano w odpowiednich dawkach (podawanie zbyt dużych dawek HDCz jest częstą praktyką w Polsce) oraz czy nie mogło dojść do kumulacji HDCz z powodu niewydolności nerek (kontrola stężenia i klirensu kreatyniny jest konieczna przed wdrożeniem doustnych InhFXa lub InhFIIa) (zalecenie klasy A) [1, 11]. Po podaniu doustnych InhFXa lub InhFIIa heparyny drobnocząsteczkowe należy oczywiście odstawić.

VI. Zastosowanie doustnych InhFXa lub InhFIIa u chorych otrzymujących leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA) (w Polsce: warfaryna i acenocumarol)

Jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych z różnych grup wywołuje zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych. Dotyczy to także planowej zamiany terapii warfaryną czy acenocumarolem na doustne InhFXa lub InhFIIa.

W zdefiniowanej powyżej sytuacji należy:

- ocenić aktualny wynik INR;
- ocenić stabilność INR w okresie kilku miesięcy przed planowaną zmianą terapii z VKA na doustne InhFXa lub InhFIIa;
- wykonać oznaczenie stężenia i klirensu kreatyniny.

W przypadku stabilnego utrzymywania się INR przy stosowaniu tej samej dawki VKA można wdrożyć terapię doustnym InhFXa lub InhFIIa, jeśli po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki warfaryny lub acenocumarolu INR będzie równy lub mniejszy niż 2,0. Charakterystyka produktu leczniczego rivaroxabanu dopuszcza jednak zastosowanie tego leku, wtedy gdy VKA stosowano w profilaktyce udarów mózgu i INR jest $\leq 3,0$, oraz u chorych, u których VKA stosowano we wtórnej profilaktyce ŻChZZ i INR jest $\leq 2,5$. Taki spo-

sób postępowania okazał się bezpieczny u pacjentów otrzymujących VKA i randomizowanych do badania EINSTEIN EXT oraz ROCKET AF [1, 12].

Jednak członkowie Grupy Roboczej zalecają bardziej bezpieczny sposób postępowania i zastosowanie doustnych InhFXa lub InhFIIa, gdy INR osiągnie wartość $\leq 2,0$ (zalecenie klasy C).

U pacjentów, u których dokonywano zmiany dawkowania VKA oraz u których obserwowano niestabilny INR, zaleca się oznaczenie INR w dniu podejmowania decyzji zamiany terapii, a następnie, jeśli INR mieści się w przedziale $> 2,0$, opuszczenie dawki VKA i wykonanie oznaczenia INR w dniu następnym, aż do osiągnięcia INR $\leq 2,0$ (zalecenie klasy A).

W przypadku gdy wartość INR był $> 3,0$, zaleca się postępowanie opisane w Konsensusie Polskim [2].

Alternatywą dla przedstawionego powyżej postępowania jest podanie HDCz w jednym wstrzyknięciu w dawkach terapeutycznych lub 50–75% dawki terapeutycznej wybranej HDCz w monoterapii przez następne kilka dni z jednoczesnym przerwaniem podawania VKA. Jeśli INR osiągnie wartość $< 2,0$, to po 24 godzinach upływających od ostatniego wstrzyknięcia HDCz można bezpiecznie zastosować doustne InhFXa lub InhFIIa (zalecenie klasy C). Opisany powyżej sposób postępowania zaleca się u chorych z bardzo wysokim ryzykiem nawrotu ŻChZZ lub bardzo wysokim ryzykiem udaru mózgu (zalecenie klasy C).

Charakterystyka produktu leczniczego dotycząca rivaroxabanu (patrz: www.thrombosis.pl) dopuszcza zamianę terapii tym lekiem na leki z grupy antagonistów witaminy K (warfarynę lub acenocumarol). Przez pierwsze dwa dni zamiany terapii zalecane jest stosowanie standardowych dawek VKA, równocześnie z rivaroxabanem. Jeśli INR osiągnie wartość $\geq 2,0$, można przerwać stosowanie rivaroxabanu.

Członkowie Grupy Roboczej rekomendują jednak w takiej sytuacji odstawienie rivaroxabanu, a po 24 godzinach podanie HDCz w dawkach adresowanych do określonego wskazania, a następnie zastosowanie leków z grupy VKA, posługując się ogólnie przyjętymi zasadami, pozwalającymi na odstawienie HDCz, jeśli INR osiągnie wartość $\geq 2,0$. Zdaniem autorów, taki sposób dawkowania został bardzo dobrze sprawdzony w dotychczasowej praktyce lekarskiej (zalecenie klasy C).

VII. Ocena ryzyka udaru mózgu lub zatoru systemowego oraz ocena ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych u chorych z „niezastawkowym” migotaniem przedsionków

Zarówno w ocenie ryzyka udaru mózgu, jak i w ocenie ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych zalecamy posługiwanie się wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dedykowanymi tym zagadnieniom [13, 14].

W ocenie ryzyka udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków rekomenduje się stosowanie skal CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASC [14–17].

Dostępne narzędzia w ocenie ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych nie są obecnie równie doskonałe — z tym zastrzeżeniem autorzy zaleceń sugerują stosowanie skali HAS-BLED [18].

VIII. Konieczność wykonania pilnych zabiegów rewaskularyzacyjnych u chorych otrzymujących doustne InhFXa lub InhFIIa

W analizie zaistniałej sytuacji zaleca się szczegółowe przeanalizowanie:

- czasu, który upłynął od przyjęcia ostatniej dawki doustnych inhibitorów;
- czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia stosowanego leku;
- okresu półtrwania stosowanego doustnego inhibitora.

Na podstawie przeprowadzonej analizy, dawki HDCz lub HNF, których zastosowanie planuje się w trakcie zabiegu rewaskularyzacji u chorego przyjmującego doustne InhFXa lub InhFIIa, należy tak dostosować, aby nie zwiększyć znacząco prawdopodobieństwa powikłań krwotocznych.

Piśmiennictwo

1. EINSTEIN Investigators (2010) Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 363: 2499–2510.
2. Tomkowski W, Zawilska K, Chęciński P et al (2011) Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: „Konsensus Polski” — aktualizacja 2011. *Acta Angiologica*, 17 (supl. A): 1–22.
3. Tomkowski W (2010) Nowo zarejestrowane leki przeciwzakrzepowe: rywaroksaban i dabigatran. *Hematologia*, 1: 151–156.
4. Samama MM, Contant G, Spiro TE et al (2012) for the Rivaroxaban Anti-Factor Xa Chromogenic Assay Field Trial Laboratories. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost*, 107: 379–387.
5. Samama MM, Guinet C (2011). Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med*, 49: 761–772.
6. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M (2011) Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*, 124: 1573–1579.
7. Bhagirath VC, O’Malley L, Crowther MA (2011) Management of bleeding complications in the anticoagulated patient. *Semin Hematol*, 48: 285–294.
8. Kazmi RS, Lwaleed BA (2011) New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. *Br J Clin Pharmacol*, 72: 593–603.
9. Persborn E, Harwardt M (2007) Recombinant factor VIIa partially reverses the effect of the factor Xa inhibitor rivaroxaban on thrombin generation, but not the effects of thrombin inhibitors, in vitro. *J Thromb Haemost* 2007, 5 supl. 2: P-W-640.
10. Dickneite G, Nicolay U, Friesen HJ, Reers M (1998) Development of an anti-bleeding agent for recombinant hirudin induced skin bleeding in the pig. *Thromb Haemost*, 80: 192–198.
11. Mills R, Berkowitz RD, Damaraju CV, Jennings LK, Wildgoose P (2011) Initiation of rivaroxana following low molecular weight heparin for prophylaxis of venous thromboembolism: the safe, simple transitions study. *J Thromb Haemost*, (supl.): abstract P-TH-285.
12. ROCKET AF Study Investigators (2010) Rivaroxaban — once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*, 159: 340–347.
13. Lip GY (2011) Atrial fibrillation in 2011: stroke prevention in AF. *Nat Rev Cardiol*, 20: 71–73.
14. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L et al (2011) European Heart Rhythm Association. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost*, 106: 997–1011.
15. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task

- Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 12: 1360–1420.
16. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM (2010) Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*, 137: 263–272.
17. Lip GY (2010) Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at “moderate risk” [CHADS2 score = 1]: simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. *Thromb Haemost*, 103: 683–685.
18. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY (2010) A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest*, 138: 1093–1100.