

# Postępowanie okołozabiegowe u pacjenta z migotaniem przedsionków przyjmującego eteksylan dabigatranu — opis przypadku

Perioperative management in patient receiving dabigatran etexilate for atrial fibrillation — case report

Piotr Kaźmierski, Rafał Ziółkowski, Michał Pająk

Oddział Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

## Streszczenie

*Wprowadzenie do praktyki medycznej nowych doustnych antykoagulantów (NOACs) pozwoliło wyeliminować wiele niedogodności związanych ze stosowaniem antagonistów witaminy K (VKA). Podstawową wadą NOACs jest jednak brak specyficznego antidotum.*

*W przypadku wystąpienia powikłań i konieczności odwrócenia ich działania przed pilnymi zabiegami chirurgicznymi niezbędne jest zapewnienie hemostazy. W pracy przedstawiono przypadek 69-letniego pacjenta z migotaniem przedsionków, stosującego przewlekle eteksylan dabigatranu, którego przyjęto na Oddział Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Mikołaja Kopernika w Łodzi z powodu ostrego niedokrwienia lewej kończyny dolnej. Chory wymagał pilnej operacji chirurgicznej, jednak należało się liczyć z wysokim ryzykiem krwawienia śródoperacyjnego ze względu na ponad 7-krotne wydłużenie czasu trombinowego. W celu zapewnienia hemostazy chorego przed zabiegiem poddano dializoterapii oraz podano mu aktywowany koncentrat zespołu protrombiny. Zator tętniczy usunięto chirurgicznie, bez istotnego krwawienia, i uzyskano poprawę ukrwienia kończyny. W 14. dobie po zabiegu chorego wypisano do domu.*

*Pacjenci z migotaniem przedsionków wymagają stałej profilaktyki udarów mózgu i zatorów obwodowych. Leki przeciwzakrzepowe stosowane w profilaktyce incydentów zakrzepowo-zatorowych mogą być nieefektywne. Przed pilnym zabiegiem chirurgicznym z wysokim ryzykiem krwawienia chorzy przyjmujący profilaktycznie NOACs wymagają zapewnienia hemostazy. W celu szybkiego odwrócenia działania eteksylanu dabigatranu przed pilną operacją chirurgiczną z powodzeniem można stosować dializoterapię oraz podawać aktywowane czynniki zespołu protrombiny.*

**Słowa kluczowe:** eteksylan dabigatranu, ostre niedokrwienia kończyny, pilny zabieg angiochirurgiczny, dializoterapia, aktywowany koncentrat zespołu protrombiny

*J. Transf. Med. 2016; 9: 54–60*

## Summary

*Introduction of new oral anticoagulants (Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants-NOACs) helped to eliminate some vitamin K antagonist-related inconveniences. The main disadvantage of NOACs is the lack of specific antidote. Before any surgical emergency patients with vascular complications, who receive novel oral anticoagulants, require restoration of normal blood coagulation. This case report presents a 69-year old male patient, on regular dabigatran etexilate for atrial fibrillation (AF) who was admitted to the Department of Vascular, General and Oncologic Surgery (Copernicus Memorial Hospital, Lodz, Poland) for acute limb ischemia. He required immediate vascular surgery, but the high risk of intraoperative bleeding was recognized. Laboratory findings revealed a 7-fold prolongation of thrombin time (TT). The patient was qualified for dialysis and received activated prothrombin complex concentrate to restore blood coagulation. He was then subjected to successful open embolectomy of the left iliac and femoral artery with no significant bleeding. He was discharged on the 14<sup>th</sup> postoperative day.*

*Patients with atrial fibrillation (AF) require permanent pharmacological prevention for stroke and systemic embolism. The medication used for the prevention of thromboembolic events may prove ineffective. Before an urgent surgical intervention patients, who receive novel oral anticoagulants, require restoration of normal blood coagulation. In such cases dialysis and administration of activated prothrombin complex concentrate may be a successful option for reversing dabigatran-induced coagulopathy.*

**Key words:** dabigatran etexilate, acute limb ischemia, urgent vascular procedure, dialysis, activated prothrombin complex concentrate

*J. Transf. Med. 2016; 9: 54–60*

## Wstęp

Wprowadzenie do praktyki medycznej nowych doustnych antykoagulantów (NOACs, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) pozwoliło wyeliminować wiele niedogodności związanych ze stosowaniem tradycyjnych leków z grupy antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) [1–5]. Pomimo szeregu niewątpliwych zalet podstawową wadą NOACs jest jednak brak specyficznego antidotum, co nabiera istotnego znaczenia w przypadku wystąpienia krwawień i konieczności odwrócenia ich działania przed pilnymi zabiegami operacyjnymi, szczególnie w chirurgii serca i naczyń [6–19]. Zapewnianie pełnej hemostazy w okresie okołozabiegowym w przypadku pacjentów przyjmujących NOACs wymaga zastosowania leczenia niestandardowego. Zalecane metody postępowania są oparte na doniesieniach pojedynczych ośrodków i opracowane zazwyczaj na podstawie doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach lub na wynikach monitorowania nielicznych grup pacjentów. Obecnie trwają intensywne działania nad opracowaniem, rejestracją i wprowadzeniem do praktyki klinicznej nowych środków znoszących działanie NOACs.

W tym roku zarejestrowano *Idaricizumab* — przeciwciało będące swoistym antidotum eteksyłanu dabigatranu.

## Opis przypadku

Pacjent — mężczyzna, lat 69 (nr dokumentacji: 30605/15) — został przywieziony w dniu 8 czerwca 2015 roku przez zespół ratowników pogotowia ratunkowego na oddział ratunkowy szpitala imienia Mikołaja Kopernika w Łodzi z powodu podejrzenia rwy kulszowej. W wywiadzie chory zgłaszał silny ból lewej kończyny dolnej w obrębie podudzia i stopy, który pojawił się 3 dni wcześniej wraz z towarzyszącymi zaburzeniami czucia, drętwieniem kończyny oraz ograniczeniem ruchomości w stawie skokowym. Pacjent leczył się z powodu zwyrodnienia kręgosłupa i podobne dolegliwości miewał już w przeszłości, chociaż nigdy w nasileniu uniemożliwiającym poruszanie się. Ponadto miał rozpoznane nadciśnienie tętnicze, nietolerancję glukozy, hipertrójglicydemie oraz chorobę niedokrwienną serca. W 2005 roku przeżył zawał serca w obrębie przegrody międzykomorowej i leczony był angioplastyką tętnic wieńcowych z implantacją

stentu, a w 2013 roku doznał udaru niedokrwienego mózgu, spowodowanego niedrożnością tętnicy szyjnej. Z powodu napadowego migotania przedsionków wszczepiono mu kardiostymulator; przewlekle przyjmował eteksyłan dabigatranu (*Pradaxa*<sup>®</sup>) w dawce 150 mg, 2 × na dobę. Ostatnią dawkę leku chory przyjął rano w dniu hospitalizacji. Badanie przedmiotowe wykazało, że pacjent był w dobrym stanie ogólnym, wydolny krążeniowo i oddechow. Stwierdzono niemierną akcją serca (o częstości 90/min), tony serca głośne, czyste, dźwięczne, ciśnienie tętnicze 170/90 mm Hg. Poza zblednięciem i oziębieniem lewego podudzia i stopy potwierdzono zaburzenia czucia powierzchownego i głębokiego oraz brak ruchomości palców i stawu skokowego. Tętno w lewej tętnicy udowej, podkolanowej oraz tętnicy piszczelowej tylnej i grzbietowej stopy było niewyczuwalne.

W badaniu USG-D opisano niedrożność lewej tętnicy biodrowej zewnętrznej, udowej wspólnej, głębokiej uda i udowej powierzchownej. Pacjenta skierowano w trybie pilnym na Oddział Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Onkologicznej. Po przyjęciu do szpitala, na podstawie badań laboratoryjnych, stwierdzono u chorego nieznaczne podwyższenie wskaźnika stanu zapalnego (CRP — 5,98 mg/l) i leukocytozy (WBC —  $12,92 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Pozostałe parametry morfologii krwi nie odbiegały od normy (E —  $4,00 \times 10^6/\mu\text{l}$ ; Hb — 11,8 g/dl; Ht — 36,1%; MCV — 90,3 fl; MCH — 29,5 pg; MCHC — 32,7 g/dl; PLT —  $289 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Stężenie glukozy wynosiło 190 mg/dl; sodu — 138 mmol/l; potasu — 3,9 mmol/l; mocznika — 47 mg/dl; kreatyniny — 1,26 mg/dl; GFR według MDRD było większe niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W wykonanym badaniu koagulologicznym oznaczono: czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*) — 11,2 s; wskaźnik protrombinowy (PI, *prothrombin index*) — 79,5%; międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) — 1,23; czas kaolinowo-kefalinowy (APTT, *activated partial thromboplastin time*) — 87,2 s. Czas trombinowy (TT, *thrombin time*) był wydłużony pięciokrotnie i wyniósł 104,7 s.

W wykonanym badaniu RTG nie stwierdzono zmian pourazowych w odcinku krzyżowo-lędźwiowym, opisano jedynie dwa zwapnienia tkanek miękkich. Na podstawie stanu klinicznego rozpoznano ostre niedokrwienie lewej kończyny dolnej, które według kryteriów zmodyfikowanej klasyfikacji towarzystw chirurgii naczyniowej SVS/ISCVS (*Society for Vascular Surgery / International Society for Cardiovascular Surgery*) zakwalifikowano do kategorii IIB — przeżycie kończyny zagrożone

bezpośrednio. Czynniki rokownicze wskazywały, że uratowanie kończyny chorego było możliwe pod warunkiem natychmiastowego przystąpienia do rewaskularyzacji. Ryzyko wystąpienia krwawienia podczas operacji angiochirurgicznej oceniono jako bardzo wysokie.

Ponieważ od przyjęcia ostatniej dawki eteksyłanu dabigatranu minęło 9 godzin, podjęto decyzję o zakwalifikowaniu chorego do niestandardowych metod leczenia zalecanych przez producenta leku (*Boehringer Ingelheim*) oraz Amerykańskie Kolegium Lekarzy Chorób Klatki Piersiowej (APCC, *American College of Chest Physicians*) w razie konieczności odwrócenia działania leku przed planowanym zabiegiem, które mają na celu poprawę hemostazy i eliminację leku z ustroju. Zabieg hemodializy wykonano po implantacji czasowego cewnika dializacyjnego do żyły udowej. Zabieg przeprowadzono bez heparyny, w czasie 4 godzin, z użyciem płynu normopotasowego, z odwodnieniem 0,5 kg. W kontrolnym badaniu koagulologicznym stwierdzono zmiany parametrów krzepnięcia: PT — 11,8 s; PI — 75,7%; INR — 1,29; APTT — 31,5 s. Czas trombinowy był wydłużony sześciokrotnie (TT — 113 s), a w kolejnym oznaczeniu przekraczał 240 s. Po konsultacji z hematologiem podjęto decyzję o przetoczeniu koncentratu aktywowanego zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) w dawce 50 j./kg masy ciała.

Przed operacją chory otrzymał 4000 jednostek preparatu FEIBA (*Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity*). Pacjenta zakwalifikowano do leczenia angiochirurgicznego. Zabieg embolektomii tętnic: lewej biodrowej zewnętrznej, udowej wspólnej, głębokiej uda i udowej powierzchownej wykonano sposobem Fogarthy'ego w znieczuleniu ogólnym złożonym dotchawiczym, z dostępu w lewej pachwinie. Podczas operacji oraz po niej nie obserwowano istotnego krwawienia z rany. Po zabiegu stwierdzono poprawę ukrwienia kończyny, ze stopniowym powrotem prawidłowego zabarwienia i ucieplenia skóry, wraz z dobrze wyczuwalnym tętnem w tętnicach. Po kilku godzinach od zakończenia zabiegu pojawiły się objawy narastającego zespołu ciasnoty przedziałów powięziowych w obrębie lewego podudzia z cechami porażenia nerwu strzałkowego. W związku z powyższym chorego zakwalifikowano do zabiegu przecięcia powięzi głębokiej w obrębie podudzia i odbarczenia przedziałów mięśniowych (fasciotomii). Przed ponowną operacją, ze względu na utrzymujące się wydłużenie czasu trombinowego (TT — 104,7 s), choremu podano kolejnych 4000 jednostek preparatu FEIBA. Zabieg fasciotomii wykonano w znieczuleniu ogólnym dożylnym.

Podczas odbarczania przedziału powięziowego głębokiego podudzia doszło do uszkodzenia tętnicy piszczelowej tylnej, które wymagało rekonstrukcji chirurgicznej. Nie zaobserwowano zwiększonego krwawienia z operowanych tkanek lewego podudzia. Stwierdzono stopniową normalizację czasu trombinowego (TT — 93,9 s i 75 s w kolejnym pomiarze) oraz pozostałych parametrów koagulologicznych (PT — 8,4 s; PI — 106,1%; APTT — 31,5 s). W drugiej dobie włączono profilaktykę przeciwzakrzepową w postaci podskórnych iniekcji haparyny drobnocząsteczkowej, nadroparyny (*Fraxiparyne*) w dawce 0,3 ml, 2 × na dzień. W okresie pooperacyjnym, pomimo przywrócenia prawidłowego ukrwienia kończyny, utrzymywały się objawy porażenia nerwu strzałkowego. Ponadto, z powodu długotrwałego niedokrwienia kończyny i zespołu reperfuzji doszło do ostrego uszkodzenia nerek z przejściową anurią i wzrostem parametrów nerkowych (kreatynina — 4,7 mg/dl; GFR — 14; mocznik — 73 mg/dl). Po zastosowanym leczeniu funkcja nerek uległa stopniowej poprawie i nastąpił spadek parametrów nerkowych (kreatynina — 2,56 mg/dl; GFR — 27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Ze względu na anemizację (E — 2,82 × 10<sup>6</sup>/μl; Hb — 8,4 g/dl; Ht — 26,7%; MCV — 94,7 fl; MCH — 29,8 pg; MCHC — 31,5 g/dl; PLT — 365 × 10<sup>3</sup>/μl) pacjent wymagał przetoczenia 2 jednostek preparatu koncentratu krwinek czerwonych. Długotrwałego leczenia wymagały rany pooperacyjne. Ostatecznie po ich zszyciu pacjenta wypisano do domu w 14. dobie od momentu przyjęcia do szpitala.

## Dyskusja

Nowe doustne antykoagulanty, w porównaniu z tradycyjnymi lekami z grupy VKA, charakteryzują się szybkim początkiem działania, krótszym okresem półtrwania, przewidywalnym efektem działania przeciwkrzepliowego i brakiem konieczności kontroli laboratoryjnej [20–25]. Wszystkie te cechy sprawiają, że stosowane są coraz częściej u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) w prewencji udarów niedokrwienych mózgu i zatorów obwodowych [26–29]. Jednakże mimo wymienionych zalet podstawową wadą NOACs jest brak swoistego antidotum odwracającego ich działanie w szybki i bezpośredni sposób. Jest to szczególnie ważne w nagłych przypadkach związanych z krwawieniem, koniecznością pilnego wykonania zabiegu lub zastosowania leczenia trombolitycznego oraz w przypadku ich przedawkowania [30–37]. W takich sytuacjach niezwykle istotnego znaczenia nabiera

określenie dawki i czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku, a także funkcji nerek chorego, gdyż NOACs wydalone są (choć w różnym stopniu) właśnie przez nerki [38]. U większości chorych przyjmujących NOACs przy krwawieniu o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu wystarczy odstawić te leki i włączyć postępowanie wspomagające w postaci przetoczenia płynów infuzyjnych oraz uzyskania hemostazy metodami zabiegowymi [34–35]. Chorem, którzy przyjęli ostatnią dawkę dabigatranu zaledwie 4 godziny wcześniej, można podać doustnie węgiel aktywowany w celu zmniejszenia wchłaniania leku z przewodu pokarmowego. Nieskuteczne jest natomiast przetoczenie osocza lub podanie witaminy K [37].

W opisanym przez nas przypadku od momentu przyjęcia ostatniej pełnej dawki eteksylatu dabigatranu upłynęło 9 godzin, dlatego podanie węgla aktywowanego było bezcelowe. W literaturze produkty koncentratów kompleksu protrombiny (PCC, *protrombine complex concentrate*) wymienia się jako środki, które można stosować w sytuacjach nagłych, wymagających szybkiego odwrócenia działania antykoagulacyjnego [39]. Podczas przyjmowania rywaroksabanu w razie wystąpienia poważnych i zagrażających życiu krwawień należy rozważyć zastosowanie 3- lub 4-składnikowego PCC w dawce 25–50 j./kg mc. [33, 34]. Natomiast przy stosowaniu dabigatranu skuteczniejsze jest podanie koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny w postaci preparatu FEIBA — w dawce 50–200 j./kg mc. [34–37].

Preparat FEIBA jest zespołem czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII, zawierającym białka ludzkiego osocza z aktywnością omijającą inhibitor czynnika VIII. Preparat składa się z aktywowanego czynnika VII oraz czynników II, IX i X, głównie w postaci nieaktywowanej. Podstawowym zarejestrowanym wskazaniem do jego stosowania jest leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A oraz hemofilią B. Najnowsze doniesienia sugerują, że FEIBA może być użyty poza rejestracją jako środek o działaniu znoszącym efekt antykoagulacyjny leków z grupy NOACs [40–45]. Na podstawie dostępnych danych klinicznych Europejskie Stowarzyszenie Zaburzeń Rytmu Serca (EHRA, *European Heart Rhythm Association*) uznało za dopuszczalne użycie PCC lub aPCC u pacjentów przyjmujących NOACs w przypadku krwawienia zagrażającego życiu [46]. Zwraca się uwagę zarówno na ewentualne korzyści związane ze zniesieniem działania antykoagulacyjnego używanych leków, jak i na możliwe powikłania zakrzepowe związane ze stosowaniem

PCC [39]. Zaleca się ich bardzo rozważnie stosowanie w leczeniu powikłań terapii antykoagulacyjnej — zwłaszcza że dotychczas ich pozarejestracyjne użycie nie zostało jeszcze odpowiednio ocenione pod względem skuteczności i bezpieczeństwa u ludzi [39]. Użycie preparatu FEIBA w zastosowaniu pozarejestracyjnym oparte jest na kilku badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na zwierzętach oraz na niewielkich grupach ochotników stosujących NOACs i nadal pozostaje przedmiotem badań [47–49].

Preparat rekombinowanego czynnika VIIa (*Novoseven*) jest stosowany rzadko ze względu na nieokreśloną dotychczas skuteczność w przypadku zagrażającego życiu krwawienia u chorych leczonych NOACs [34]. Do preparatów leków pozwalających uzyskać hemostazę zalicza się leki antyfibrynolityczne, takie jak kwas traneksamowy i kwas  $\epsilon$ -aminokapronowy, chociaż ich skuteczność w takich sytuacjach klinicznych nie jest do końca poznana [35, 37]. U chorych przyjmujących dabigatran, u których występuje krwawienie lub konieczność odwrócenia jego działania przed pilnym zabiegiem, należy rozważyć wykonanie hemodializy, ponieważ lek ten tylko w niewielkim stopniu wiąże się z białkami krwi [34, 35, 37, 38].

W przedstawionym przypadku zabieg hemodializy wykonano bez heparyny, w czasie 4 godzin, z użyciem płynu normopotasowego, z odwodnieniem 0,5 kg.

Powyższe metody postępowania pozwalają zmniejszyć ryzyko krwawienia okołoperacyjnego u chorych znajdujących się pod działaniem NOACs, szczególnie w przypadku konieczności pilnego lub natychmiastowego wykonania zabiegu chirurgicznego [50–52]. Jeśli zabieg można odroczyć, zaleca się jego wykonanie w okresie dwukrotnie dłuższym niż czas półtrwania danego leku ( $T^{1/2}$ ), licząc od momentu zażycia ostatniej dawki. Daje to czas na eliminację leku z organizmu, przez co zmniejsza się ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych. W przypadku pacjentów chirurgicznych, obarczonych wysokim ryzykiem krwawień zagrażających życiu, przed operacją wskazane jest oznaczenie TT. Wynik prawidłowy wskazuje na nieistotne stężenie dabigatranu w osoczu, nie jest natomiast pomocny w przypadku pacjentów stosujących apiksaban lub rywaroksaban [35]. Testem zlecanym do monitorowania dabigatranu jest rozcieńczony czas trombinowy (dTT, *diluted thrombin time*) lub czas ekarynowy (ECT, *ecarin clotting time*), ale test ten wymaga walidacji. W stanach nagłych i w wypadku konieczności oznaczania stężenia rywaroksabanu pomocne może być określenie aktywności anty-

-Xa w osoczu [53, 54]. Obecnie trwają prace nad rejestracją i wprowadzeniem do praktyki klinicznej swojego antidotum dla leków z grupy NOACs [55]. Ostatnio zarejestrowano *Idaricizumab* — przeciwciało będące antidotum dla eteksylanu dabigatranu [56].

W okresie przedoperacyjnym u pacjentów przyjmujących leki przeciwkrzepliwne powinno się przerwać doustną antykoagulację ze względu na związane z nimi ryzyko krwawienia. Przed podjęciem decyzji o wstrzymaniu antykoagulacji należy uwzględnić ryzyko krwawienia związanego z zabiegiem oraz czynność nerek w oparciu o klirens kreatyniny ( $CrCl$ , *creatinine clearance*). Przy małym ryzyku krwawienia ( $CrCl > 60$  ml/min) dabigatran, rywaroksaban oraz apiksaban należy odstawić na 24 godziny przed planowanym zabiegiem, natomiast w wypadku dużego ryzyka ( $CrCl < 50$  ml/min) zaleca się odstawienie dabigatranu 7 dni przed planowaną procedurą, a apiksaban i rywaroksaban — 5 dni przed zabiegiem [57, 58].

U pacjentów z AF profilaktycznie przyjmujących VKA należy zastosować w okresie okołoperacyjnym terapię pomostową, która polega na zastąpieniu doustnych antykoagulantów heparynami drobnocząsteczkowymi (HDCz) do czasu ustąpienia ryzyka krwawienia. Krótki okres półtrwania NOACs umożliwia ich bezpieczne odstawienie bez konieczności zastosowania terapii pomostowej [59]. Jednak w przypadku zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych z zabiegiem lub ze współistniejącymi czynnikami ryzyka, u chorych z AF w okresie okołoperacyjnym zaleca się rozważenie postępowania opartego na zasadach terapii pomostowej (*bridging therapy*) z użyciem stosownych dawek HDCz [59, 60]. W okresie pooperacyjnym przywrócenie doustnej antykoagulacji możliwe jest po ustaniu ryzyka krwawienia. W celu zmniejszenia ryzyka powikłań krwotocznych po zabiegach zaleca się podanie połowy dawki NOACs (75 mg dabigatranu lub 10 mg rywaroksabanu) bądź stosowanie profilaktycznych dawek HDCz, z przywróceniem pełnych dawek NOACs dopiero od 3. lub 4. doby od zabiegu [61]. Postępowaniem alternatywnym, szczególnie w przypadku przeciwwskazań do doustnej antykoagulacji, jest profilaktyka udarów mózgu u chorych z AF przy użyciu HDCz [59].

## Wnioski

Pacjenci z migotaniem przedsionków wymagają profilaktyki udarów mózgu i zatorów obwodowych. Leki przeciwzakrzepowe stosowane

w profilaktyce incydentów zakrzepowo-zatorowych mogą być nieefektywne. Przed pilnym zabiegiem chirurgicznym z wysokim ryzykiem krwawienia chorzy przyjmujący profilaktycznie NOACs wymagają zapewnienia hemostazy. W celu szybkiego odwrócenia działania eteksylanu dabigatranu przed pilną operacją chirurgiczną z powodzeniem można stosować dializoterapię oraz podawać aktywowane czynniki zespołu protrombiny.

## Piśmiennictwo

1. Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S. i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–1151.
2. Patel M., Kenneth W., Garg J. i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 883–891.
3. Granger C., Alexander J., Murray J. i wsp. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *A. Engl. J. Med.* 2011; 365: 981–992.
4. Camm A., Lip G., Caterian R. i wsp. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur. Heart. J.* 2012; 33: 2719–2747.
5. Conolly S., Ezekovitz M., Yusuf S. i wsp. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1875–1876.
6. Grashey R., Mathonia P., Mutschler W. i wsp. Perioperative coagulation management controlled by thrombelastography. Clinical implementation illustrated by reference to a case of acquired coagulopathy following aortic stab injury. *Unfallchirurg* 2007; 110: 259–263.
7. Cinà C., Clase C., Bruin G. Effects of acute normovolaemic haemodilution and partial exchange transfusion on blood product utilization, haemostasis and haemodynamics in surgery of the thoracoabdominal aorta. A cohort study in consecutive patients. *Panminerva Med.* 2000; 42: 211–215.
8. Whitten C., Greilich P., Ivy R. i wsp. D-Dimer formation during cardiac and noncardiac thoracic surgery. *Anesth. Analg.* 1999; 88: 1226–1231.
9. Reece M., Klein A., Salviz E. i wsp. Near-patient platelet function testing in patients undergoing coronary artery surgery: a pilot study. *Anaesthesia* 2011; 66: 97–103.
10. Girdauskas E., Kempfert J., Kuntze T. i wsp. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 140: 1117–1124.
11. Kempfert J., Anger K., Rastan A. i wsp. Postoperative development of aspirin resistance following coronary artery bypass. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009; 39: 769–774.
12. Hertfelder H., Bös M., Weber D. i wsp. Perioperative monitoring of primary and secondary hemostasis in coronary artery bypass grafting. *Semin. Thromb. Hemost.* 2005; 31: 426–440.
13. Holt R., Martin T., Hess P. i wsp. Jehovah's Witnesses requiring complex urgent cardiothoracic surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78: 695–697.
14. Hudzik B., Kaczmarski J., Pacholewicz J. i wsp. Individualized antithrombotic therapy in high risk patients after coronary stenting. A double-edged sword between thrombosis and bleeding. *Thromb. Haemost.* 2008; 99: 487–493.
15. Menkis A., Martin J., Cheng D. i wsp. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. *Innovations (Phila)* 2012; 7: 229–241.
16. Im H., Min J., Yang J. i wsp. Anesthetic management of a patient with polycythemia vera undergoing emergency repair of a type-A aortic dissection and concomitant coronary artery bypass grafting: a case report. *Korean J. Anesthesiol.* 2015; 68: 608–612.
17. Davies R., Abdelhamid M., Vohra R. i wsp. Perioperative myocardial injury and hemostasis in patients undergoing endovascular aneurysm repair for asymptomatic infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Vasc. Endovascular Surg.* 2011; 45: 712–716.
18. Davies R., Abdelhamid M., Wall M. i wsp. Coagulation, fibrinolysis, and platelet activation in patients undergoing open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *J. Vasc. Surg.* 2011; 54: 865–878.
19. Holmgren H., Sandqvist A., Schneede J. Preoperative withdrawal of drugs that affect hemostasis. Evidence-based recommendation. *Lakartidningen* 2011; 108: 1754–1759.
20. Saraf K., Morris P., Garg P. i wsp. Non-vitamin antagonist oral anticoagulants (NOACs): clinical evidence and therapeutic considerations. *Postgrad. Med. J.* 2014; 90: 520–528.
21. da Silva R. Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2014; 12: 3–8.
22. Guimarães P., Kaatz S., Lopes R. Practical and clinical considerations in assessing patients with atrial fibrillation for switching to non-vitamin K anticoagulants in prime care. *Int. J. Gen. Med.* 2015; 8: 283–291.
23. Hellenbart E., Drambarean B., Lee J. i wsp. The evolving role of dabigatran etexilate in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 2053–2072.
24. Yaghi S., Kamel H., Elkimd M. Potential new uses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants to treat and prevent stroke. *Neurology* 2015; 85: 1078–1084.
25. Verheugt F., Granger C. Oral anticoagulants for stroke in atrial fibrillation: current status, social situations, and unmet needs. *Lancet* 2015; 386: 303–310.
26. Sabir I., Khavandi K., Brownrigg J. i wsp. Oral anticoagulants for Asian patients with atrial fibrillation. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014; 11: 290–303.
27. Toyoda K., Arihiro S., Todo K. i wsp. Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan: the SAMURAI-NVAF study. *Int. J. Stroke* 2015; 10: 836–842.
28. Maura G., Blotière P., Bouillon K. i wsp. Comparison of the Short-Term Risk of Bleeding and Atrial Thromboembolic Events in Nonvalvular Atrial Fibrillation patients Newly Treated with Dabigatran or Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonists: A French Nationwide Propensity — matched Cohort Study. *Circulation* 2015; 132: 1252–1260.
29. Harenberg J., Marx S., Diener HC. i wsp. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *Int. Angiol.* 2012; 31: 330–339.
30. Garcia Callejo F., Bècares Martínez C., Calvo Gonzalez J. i wsp. Epistaxis and dabigatran, a new non-vitamin K antagonist oral anticoagulant. *Acta Otorrinolaringol. Esp.* 2014; 65: 346–354.
31. Caldeira D., Rodrigues F., Barra M. i wsp. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2015; 101: 1204–1211.

32. Lip G., Larsen T., Skj th F. i wsp. Indirect comparison of new oral anticoagulant drugs for efficiency and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 738–746.
33. Perzborn E., Heitmeier S., Laux V. i wsp. Reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII in vitro. *Thrombosis Research* 2014; 133: 671–681.
34. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. i wsp. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625–651.
35. Schulman S., Crowther M. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012; 119: 3016–3023.
36. Siegal D., Crowther M. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 489–498b.
37. Siegal D., Garcia D., Crowther M. How treat: target specific oral anticoagulant associated bleeding. *Blood* 2014; 123: 1152–1158.
38. Liew A., Douketis J. Perioperative management of patients who are receiving a novel oral anticoagulant. *Intern. Emerg. Med.* 2013; 8: 477–484.
39. Awad N., Cocchio C. Activated prothrombin complex concentrates for the reversal of anticoagulant-associated coagulopathy. *Pharm. and Therap.* 2013; 38: 696–701.
40. Wojcik C., Schymik M., Cure E. Activated prothrombin complex concentrate factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA) for the reversal of warfarin-induced coagulopathy. *Int. J. Emerg. Med.* 2009; 2: 217–225.
41. Desmurs-Clavel H., Huchon C., Chatard B. i wsp. Reversal of the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation by rFVIIa, aPCC, and PCC. *Thrombosis Res.* 2009; 123: 796–798.
42. Turecek P., Vrdi K., Gritsch H. i wsp. FEIBA: Mode of action. *Haemophilia* 2004; 10 (supl. 2): 3–9.
43. van Ryn J., Ruehl D., Priepe H. i wsp. Reversibility of the anticoagulant effect of high doses of the direct thrombin inhibitor dabigatran by recombinant factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. *Haematologica* 2008; 93 (supl. 1): 148.
44. Perzborn E., Gruber A., Tinel H. i wsp. Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates. *Thromb. Haemost.* 2013; 110.
45. Marlu R., Hodaj E., Paris A. i wsp. Effect of non-specific reversal of agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. *Thromb. Haemost.* 2012; 108: 217–224.
46. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. i wsp. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Europ. Heart J.* 2013; 34: 2094–2106.
47. Marlu R., Hodaj E., Paris A. i wsp. Effect of nonspecific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb. Haemost.* 2012; 108: 217–224.
48. Escolar G., Arellano-Rodrigo E., Reverter J. i wsp. Reversal of apixaban induced alterations of hemostasis by different coagulation factor concentrates: studies in vitro with circulating human blood. *AHA Emerging Science Series*, June 20, 2012. *Circulation* 2012; 126: 520–521.
49. van Ryn J., Ruehl D., Priepe H. i wsp. Reversibility of the anticoagulant effect of high doses of the direct thrombin inhibitor dabigatran, by recombinant factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. *Haematologica* 2008; 93 (supl. 1): 148.
50. Kyrle P., Binder K., Eichinger S. i wsp. Dabigatran: patient management in specific clinical settings. *Wien Klin. Wochenschr.* 2014; 126: 503–508.
51. Pernod G., Albaladejo P., Godier A. i wsp. 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: 382–293.
52. Lessire S., Dincq A., Douxfils J. i wsp. Preventive strategies against bleeding due to nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 616405.
53. Samama M., Contant G., Spiro T. i wsp. 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 concentration using calibrators and controls. *Thromb. Haemost.* 2012; 107: 379–387.
54. Samama M., Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49: 761–772.
55. Siegal D. Managing target-specific oral anticoagulant associated bleeding including an update on pharmacological reversal agents. *J. Thromb. Thrombolysis* 2015; 39: 395–402.
56. Eikelboom J., Quinlan D., van Ryn J. i wsp. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation* 2015; 132: 2412–2422.
57. Gallego P., Apostalakis S., Lip G. Bridging evidence-based practice and practice based evidence in periprocedural anticoagulation. *Circulation* 2012; 126: 1573–1576.
58. Wysokinski W., McBane R. II. Perioperative bridging management of anticoagulation. *Circulation* 2012; 126: 486–490.
59. Ferrandis R., Castillo J., de Andres J. i wsp. The perioperative management of new direct oral anticoagulants: question without answers. *Thromb. Haemost.* 2013; 110: 515–522.
60. Sie P., Samama C., Godier A. i wsp. Working Group on Perioperative Haemostasis; French Study Group on Thrombosis and Haemostasis: Surgery an invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2011; 104: 669–676.
61. Huisman M., Lip G., Diener H. i wsp. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation resolving uncertainties in routine practice. *Thromb. Haemost.* 2012; 107: 838–847.