

Elżbieta Nowacka

Zakład Nauczania Anestezjologii
i Intensywnej Terapii WUM, Warszawa
Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
SPSK im prof. A. Grucy, Otwock
Oddział Anestezjologii Szpital Kliniczny
im. ks. A. Mazowieckiej, Warszawa

Pacjent leczony rywaroksabanem ma mieć operację — zalecenia anestezjologa

Patient treated with rivaroxaban will be have surgery — recomendation of anaesthesiologist

STRESZCZENIE

W praktyce lekarza rodzinnego coraz częściej spotyka się pacjentów przygotowywanych do zabiegów operacyjnych przewlekle leczonych rywaroksabanem. Postępowanie okołoperacyjne wymaga ścisłej współpracy specjalisty kardiologa, chirurga i anestezjologa, aby do minimum ograniczyć możliwe powikłania. Przed planowanym zabiegiem chirurgicznym leczenie rywaroksabanem należy wstrzymać na 24 godziny w przypadku zabiegów o małym ryzyku powikłań krwotocznych lub 48 godzin, gdy takie ryzyko jest podwyższone. Jednak w sytuacji krwawienia zagrażającego życiu pacjenta i/lub konieczności wykonania pilnego zabiegu operacyjnego nie dysponujemy prostymi, tanimi i dostępnymi metodami oceny efektu antykoagulacyjnego rywaroksabanu ani swoistym antidotum. W takich sytuacjach zalecane jest zastosowanie zespołu czynników protrombiny (PCC) w dawce 25–50 j./kg m.c. Proponowane postępowanie jest bezpieczne, efektywne i wiąże się z małym ryzykiem powikłań.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, tom 10, nr 4, 196–206

słowa kluczowe: rywaroksaban, postępowanie okołoperacyjne, krwawienie, odwrócenie działania antykoagulacyjnego

ABSTRACT

Family doctor in your practice often meets patient treated with rivaroxaban who is prepared for surgery. Perioperative management to minimize possible complications requires cooperation cardiologist, surgeon and anaesthesiologist. Before elective surgery drug should be interrupted for 24 hours in the case of surgery with low risk of bleeding complications or 48 hours when estimation risk is elevated. However, in case a serious life-threatening bleeding and/or the need to perform urgent surgery we do not have a simple, cheap and accessible method of evaluating anticoagulant effect of the rivaroxaban or a specific antidote. In such situations is recommended the administration of 25 to 50 U/kg 4-factor prothrombin complex concentrates (PCC). This management is safe, effective and is associated with a small risk of complications.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, vol 10, no 4, 196–206

key words: rivaroxaban, perioperative management, bleeding, reversal of anticoagulation

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Elżbieta Nowacka
Zakład Nauczania Anestezjologii
i Intensywnej Terapii WUM, Warszawa
Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
SPSK im prof. A. Grucy, Otwock
Oddział Anestezjologii Szpital Kliniczny
im. ks. A. Mazowieckiej, Warszawa
e-mail:
nowackaelzbieta@poczta.onk.pl

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 1897-3590

WSTĘP

W praktyce każdego lekarza rodzinnego coraz częściej spotyka się pacjentów przygotowywanych do zabiegów operacyjnych, przewlekle leczonych nowoczesnymi bezpośrednimi inhibitorami aktywnego czynnika X, których przedstawicielem w warunkach polskich jest głównie rywaroksaban [1, 2]. Zabieg operacyjny to jedna z opcji terapeutycznych wydłużających czas i poprawiających jakość życia w grupie pacjentów, obciążonych licznymi chorobami związanymi z wiekiem. Jednak, aby pacjent w wieku podeszłym mógł cieszyć się z efektów przeprowadzonego zabiegu, powinien być do takiego leczenia prawidłowo przygotowany, a operowany w możliwie najlepszym lub optymalnie wyrównanym dla siebie stanie ogólnym [3]. Zindywidualizowane podejście do chorego, nakierowane na cel, zmniejsza ryzyko powikłań okołoperacyjnych, ale wymaga często wielodyscyplinarnej współpracy lekarza rodzinnego, kardiologa, chirurga i anestezjologa oraz ogromnego zaangażowania całego zespołu terapeutycznego. Wiedzy — często z pogranicza innych specjalności, śledzenia zmieniających się wytycznych, wzajemnego zrozumienia i szacunku. Spotkanie specjalistów w jednym czasie przy łóżku chorego lub w przyszpitalnej przychodni i możliwość uzyskania konsensusu opisującego właściwe postępowanie terapeutyczne dla chorego jest praktycznie w warunkach codziennej praktyki niemożliwe. W wielu ośrodkach, zwłaszcza monoprofilowych (szpitale okulistyczne, urazowo-ortopedyczne, położniczo-ginekologiczne, urologiczne, onkologiczne itp.) przygotowanie przedoperacyjne pacjentów z chorobami układu krążenia koordynować będą lekarze anestezjolodzy, którzy są jednocześnie ekspertami w zakresie swoistych wymogów proponowanej procedury chirurgicznej, jak i planowanego sposobu znieczulenia. Dla podjęcia właściwych decyzji terapeutycznych związanych najczęściej z koniecznością modyfikacji leczenia przeciwkrzepliwego rywaroksabanem w okresie

okołoperacyjnym istotne jest zdefiniowanie następujących działań: trybu i wskazań do leczenia operacyjnego; rodzaju i zakresu operacji; ryzyka powikłań krwotocznych zależnych od proponowanej procedury chirurgicznej; wskazań do leczenia przeciwkrzepliwego i ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych [3, 4]. Znajomość mechanizmu działania, farmakodynamiki i farmakokinetyki oraz stan kliniczny pacjenta warunkuje moment odstawienia leku w okresie przedoperacyjnym.

RYWAROKSABAN — MECHANIZM DZIAŁANIA, FARMAKOKINETYKA I FARMAKODYNAMIKA

Rywaroksaban należy do nowoczesnych doustnych leków przeciwkrzepliwych, niebędących pochodnymi antywitami K (*non vitamin-K oral anticoagulant*; NOAC, *novel oral anticoagulant*) i jest bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa. Zahamowanie aktywności tego czynnika krzepnięcia uniemożliwia konwersję protrombiny do trombiny, a tym samym tworzenie skrzepu. Lek nie hamuje trombiny i nie wpływa na płytki krwi. Stopień inhibicji aktywności czynnika Xa zależy od dawki leku. Preparat wchłania się szybko i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w krótkim czasie po podaniu tabletki oraz charakteryzuje się prawie liniową farmakokinetyką w zakresie dawek do około 15 mg raz na dobę. Wiąże się z białkami osocza w znacznym odsetku, głównie z albuminami, i z tego powodu nie podlega dializie. Około dwóch trzecich podanej dawki rywaroksabanu podlega przemianom metabolicznym, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a druga połowa z kałem. Pozostała jedna trzecia podanej dawki w postaci niezmiennego związku wydalana się przez nerki z moczem, głównie poprzez aktywne wydzielanie nerkowe. Rywaroksaban metabolizowany jest przez CYP3A4, CYP2J2 oraz w niezależnych od CYP przemianach. Główne mechanizmy biotransformacji to oksydacyjny rozkład części morfolinonowej oraz hydroliza wiązań amidowych. Klirens ogólnoustrojowy wynosi około 10 l/godz., a eliminacja leku z osocza następuje

Tabela 1

Rywaroksaban — mechanizm działania, farmakokinetyka i farmakodynamika

Substancja czynna	Rywaroksaban
Działanie	Bezpośredni inhibitor aktywnego czynnika X FXa
Działanie na inne czynniki krzepnięcia	Nie
Zależność pomiędzy stężeniem leku w osoczu a siłą działania przeciwzakrzepowego	Tak
Początek działania	Po 30 minutach
Maksymalne stężenia w osoczu po podaży doustnej C_{max}	2–4 godz.
Czas działania	24 godz.
Klirens nerkowy postaci aktywnej	33%
Czas półtrwania przy prawidłowej funkcji nerki	5–13 godz.
Wiązanie z białkami osocza	92–95%
Objętość dystrybucji	50 l
Metabolizm i droga eliminacji	2/3 metabolizowane 1/3 niezmieniona Nerkowa (mocz) — 33% Wątrobowa — 34%
Metabolizm z udziałem cytochromu C	Tak
Końcowy okres półtrwania	5–9 godz. młodzi dorośli 11–13 godz. osoby starsze
AUC w niewydolności wątroby	Stopień A według klasyfikacji Childa-Pugha — $1,2 \times \uparrow$ Stopień B według klasyfikacji Childa-Pugha — $2,3 \times \uparrow$
AUC w niewydolności nerek	Klirens kreatyniny 50–80 ml/min — $1,4 \times \uparrow$ Klirens kreatyniny 30–49 ml/min — $1,5 \times \uparrow$ Klirens kreatyniny 15–29 ml/min — $1,6 \times \uparrow$
Dializa	Nie

AUC (*area under the curve*) — pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie

z końcowym okresem półtrwania, zależnym od wieku, a w mniejszym stopniu od masy pacjenta. U chorych z zaburzeniami funkcji wątroby stwierdzono zwiększone oddziaływanie preparatu na organizm — proporcjonalnie do stopnia uszkodzenia wątroby. U pacjentów z tej grupy, podobnie jak u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek, stwierdzano zmniejszone wydalanie rywaroksabanu (tab. 1) [5, 6].

Brak konieczności rutynowej oceny efektywności przeciwkrzepliwiej rywaroksabanu jest ogromnym plusem w standardowych warunkach długoterminowej terapii ambulatoryjnej [7]. Jednak w sytuacji zakwalifikowania chorego do planowego zabiegu operacyjnego

lub wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu i/lub konieczności wykonania pilnego zabiegu operacyjnego, ocena wpływu leku na funkcję układu krzepnięcia może mieć kluczowe znaczenie i warunkować podejmowane decyzje [8–10]. W badaniach populacyjnych obserwowany jest szeroki zakres terapeutycznych stężeń rywaroksabanu, od wartości poniżej 20 ng/ml do ponad 660 ng/ml [11, 12]. Złotym standardem jest oznaczanie aktywności anty-Xa. Z uwagi na bardzo dobrą precyzję i dokładność metody ważne jest oznaczenie stężenia leku w surowicy krwi pacjenta z użyciem tradycyjnych metod chemii analitycznej — spektrometrii masowej połączonej z chromatografią cieczową [13, 14]. W przyszłości

jako przyłóżkowa metoda oceny siły działania leku może posłużyć tromboelastometria lub tromboelastografia (ROTEM, TEG). Wykazano korelację pomiędzy stężeniem rywaroksabanu w surowicy krwi pacjenta a wynikiem badania i wyglądem krzywej [15]. Badanie ilościowe oceniające efekt przeciwkrzepliwy rywaroksabanu to oznaczenie aktywności anty-Xa [16, 17]. Do pracowni należy dostarczyć osocze cytrynianowe pacjenta. Warunkiem prawidłowo wykonanego oznaczenia jest pomiar w obecności odpowiedniego kalibratora, a wynik wyrażony w ng/ml, lekarz otrzymuje po około dwóch godzinach od dostarczenia próbki do laboratorium. Obserwowano różnice między wynikami oznaczeń uzyskiwanymi za pomocą różnych zestawów odczynnikowych, co uniemożliwia porównywanie danych z różnych ośrodków [13, 18, 19]. Za alternatywną metodę stosowaną w kontroli leczenia inhibitorami czynnika Xa uznany został czas krzepnięcia w obecności jadu węża Russella (dRVVT) w wersji kalibrowanej [20]. Niestety mała dostępność wymienionych powyżej sposobów kontrolowania w warunkach polskich jest trudna. W codziennej praktyce klinicznej lekarze są często zmuszeni opierać się tylko na wynikach oznaczeń rutynowych czasów układu krzepnięcia: protrombinowego (PT), kaolinowo-kefalinowego (APTT) i trombinowego (TT) oraz ich wzajemnych korelacji jako badań przesiewowych [21–23] (w przypadku rywaroksabanu orientacyjna ocena przy określaniu czasu protrombinowego). Klasyczne testy oceniające szlak zewnątrzpochodny, wewnątrzpochodny i drogę wspólną mogą ulegać wydłużeniu, ale na ich podstawie nie można wyciągać wniosków o sile efektu przeciwkrzepliwego, a tym samym o prawdopodobnym stężeniu leku w surowicy krwi. Analiza wyników oznaczeń parametrów hemostazy wykazała, że czas PT jest bardziej czuły niż APTT, w odniesieniu do stężeń poszczególnych czynników krzepnięcia. U pacjentów leczonych rywaroksabanem może wystąpić niewielkie wydłużenie zarówno czasu PT,

jak i APTT. Czas protrombinowy jest mało wrażliwy, a czas APTT względnie mało diagnostyczny, dlatego znajdują zastosowanie jedynie we wstępnej ocenie i nie mogą być wykorzystywane do potwierdzenia eliminacji rywaroksabanu z organizmu [13, 18]. Z uwagi na większe wydłużenie PT niż APTT stosowanie rywaroksabanu może silnie oddziaływać na oznaczenia czynników krzepnięcia toru zewnątrzpochodnego oraz drogi wspólnej (czynnik: VII, X, V i II) i zaniżać aktywność mierzonych czynników [24]. Wykonanie testu korekcji nie normalizuje badanego czasu, co sugeruje obecność inhibitorów czynników II, VII, V i X i może stwarzać trudności diagnostyczne przy łóżku chorego. Rywaroksaban zawyża wynik pomiaru białka C i S, oznaczanych z wykorzystaniem metod wykrzepiania [25]. Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa dają fałszywie dodatnie wyniki badań w kierunku antykoagulantu tocznia (LA), nawet w sytuacji, gdy APTT jest prawidłowe, ale nie wpływają na pomiar przeciwciał antyfosfolipidowych metodą ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Wszystkie NOAC nie oddziałują na badania wykonywane z użyciem substratów chromogennych i metod immunoenzymatycznych, w tym oznaczenia dimeru D, antygeny wolnego białka S i białka C metodą chromogenną, oraz antygeny i aktywności czynnika von Willebranda [13, 18]. Czas TT u pacjentów leczonych rywaroksabanem nie ulega zmianie [13, 26].

POSTĘPOWANIE OKOŁOOPERACYJNE Z PACJENTEM LECZONYM RYWAROKSABANEM W TRYBIE PLANOWYM

Leczenie przeciwzakrzepowe, niezależnie od rodzaju leku antykoagulacyjnego, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawień w trakcie operacji i po jej zakończeniu. Sposób modyfikacji leczenia antykoagulacyjnego powinien uwzględniać zarówno ryzyko potencjalnych powikłań krwotocznych w sytuacji utrzymania dotychczasowego leczenia, jak i ocenę stopnia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych

w przypadku zakończenia stosowania antykoagulantów. 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 stosowanej dawki rywaroksabanu, wskazań do jego włączenia oraz potencjalnego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Stratyfikację ryzyka zakrzepowo-zatorowego zdefiniowano jako ryzyko wysokie, umiarkowane i niskie, a grupy pacjentów podzielono w zależności od sytuacji klinicznej, biorąc pod uwagę migotanie przedsionków, zakrzepicę żył głębokich i/lub zatorowość płucną [3]. Do grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych zalicza się pacjentów z migotaniem przedsionków, u których stwierdzono: 5–6 pkt w skali CHADS₂, przebyty udar lub epizod przemijającego ataku niedokrwiennego (TIA, *transient ischemic attack*) w ciągu ostatnich trzech miesięcy lub reumatyczną wadę serca. Pacjenci z niższą punktacją w skali CHADS₂ należą do grupy ryzyka umiarkowanego (CHADS₂ = 3–4 pkt) lub niskiego (CHADS₂ = 0–2 pkt). Chorzy z zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną do trzeciego miesiąca od epizodu oraz z trombofilią lub zespołem antyfosfolipidowym mają duże ryzyko 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. Drugim elementem warunkującym prawidłowe postępowanie jest ocena powikłań krwotocznych skorelowanych z planowanym zabiegiem operacyjnym (tab. 2) [3, 4].

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 sugestie wskazujące, że niektóre zabiegi związane z niskim ryzykiem powikłań krwotocznych należy

wykonać bez przerywania leczenia przeciwkrzepliwego. „Małe” zabiegi stomatologiczne (ekstrakcja do trzech zębów, chirurgia przyzębia, nacięcie ropnia, wszczepienie implantu), dermatologiczne (nacięcie ropnia, usunięcie małych zmian skórnych) czy okulistyczne (operacje zaćmy lub jaskry) należy wykonać wówczas, gdy stężenie leku w surowicy krwi jest najniższe, to znaczy tuż przed przyjęciem kolejnej dawki preparatu [3]. Z uwagi na niekorzystny wpływ terapii pomostowej heparynami drobnocząsteczkowymi, polegający na wzroście ryzyka powikłań krwotocznych zarówno krwawień drobnych, jak i dużych i jednoczesnym braku zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych [27] u większości pacjentów leczonych rywaroksabanem rutynowe postępowanie przedoperacyjne polega na jego odstawieniu na odpowiednio długi czas, zależny od klirensu kreatyniny u chorego i przewidywanego krwawienia [3, 27–29]. Zaleca się przerywanie leczenia antykoagulacyjnego przed operacją na okres 24 godzin w przypadku interwencji chirurgicznych charakteryzujących się „normalnym” ryzykiem krwawienia, a 48 godzin w przypadku ryzyka podwyższonego i/lub konieczności wykonania blokad centralnych (ryc. 1) [4, 27–31].

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min oraz umiarkowanie bądź znacznie zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych moment przerwania leczenia antykoagulacyjnego przed operacją ustala się indywidualnie [27–31]. W tej grupie należy monitorować stężenia rywaroksabanu w surowicy krwi przed zabiegiem operacyjnym, gdyż posługiwanie się tylko kryterium czasu może być mylące. Pernod i wsp. sugerują, że pomiar stężenia NOAC w osoczu jest najlepszym sposobem oceny resztkowej aktywności leku i szacowania ryzyka krwawienia (ryc. 2) [21].

W ośrodkach, w których nie ma możliwości oceny stężeń NOAC w surowicy krwi, należy poszukiwać się korelacją czasu APTT i PT, wyrażonego w indeksie RATIO, który jest stosun-

Tabela 2

Ryzyko powikłań krwotocznych w zależności od rodzaju procedury chirurgicznej

Rodzaj zabiegu operacyjnego	
Ryzyko wysokie	<ul style="list-style-type: none"> neurochirurgia (zabiegi wewnątrzczaszkowe lub chirurgia rdzenia kręgowego) kardiochirurgia (pomostowanie tętnic wieńcowych lub wymiana zastawki serca) chirurgia naczyniowa (operacja tętniaka aorty brzusznej, pomost aortalno-dwuudowy) urologia (operacje stercza, resekcja guza pęcherza moczowego) ortopedia (endoprotezoplastyka stawu kolanowego/ biodrowego) chirurgia klatki piersiowej (resekcja płuca) chirurgia jamy brzusznej (niedrożność, perforacja, choroba nowotworowa jelita grubego) chirurgia miednicy małej (choroba nowotworowa narządu rodnego, wyluszczenie mięśniaków, amputacja trzonu macicy/usunięcie macicy z powodu choroby mięśniakowatej) kardiologia inwazyjna (wszczepienie rozrusznika, kardiowertera/ defibrylatora) wybrane procedury inwazyjne (biopsja nerki, prostaty, pobranie wycinków z szyjki macicy, perikardiocenteza, biopsja okrężnicy, polipektomia)
Ryzyko umiarkowane	Pozostałe zabiegi z zakresu chirurgii jamy brzusznej, miednicy małej, ortopedii i chirurgii naczyniowej
Ryzyko niskie	<ul style="list-style-type: none"> Zabiegi wykonywane techniką laparoskopową (cholecystektomia, laparoscopia diagnostyczna, zabiegi związane z leczeniem kamicy nerkowej itp.) większość procedur stomatologicznych, dermatologicznych i okulistycznych koronarografia gastroskopia kolonoskopia wybrane zabiegi inwazyjne (biopsja aspiracyjna szpiku kostnego, biopsja węzła chłonного, torakocenteza, paracenteza, punkcja stawów)

kiem odpowiedniego czasu osocza badanego do czasu osocza wzorcowego (ryc. 3) [21].

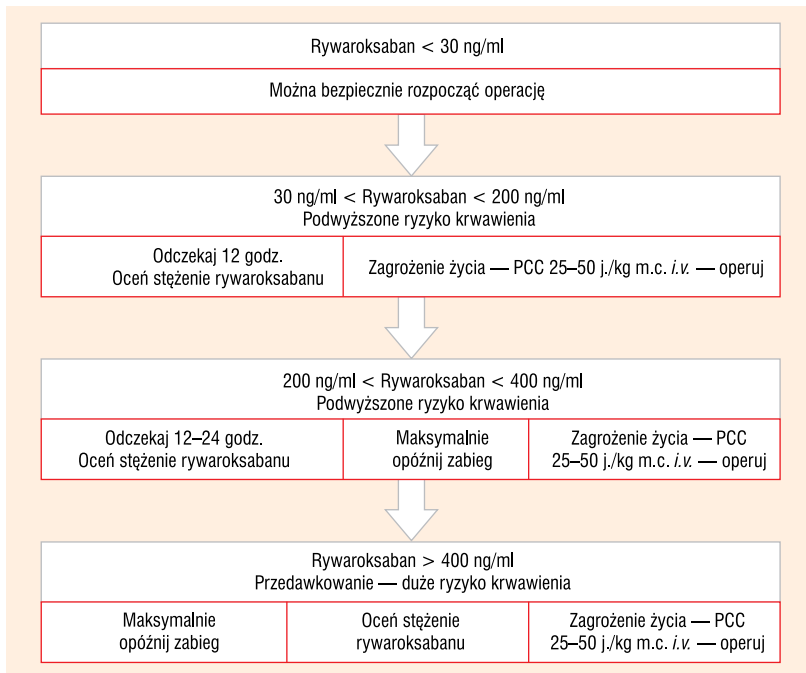
**POSTĘPOWANIE OKOŁOPERACYJNE
 Z PACJENTEM LECZONYM RYWAROKSABANEM
 W TRYBIE PILNYM I W KRWAWIENIACH
 ZAGRAŻAJĄCYCH ŻYCIU**

Leczenie przeciwkrzepliwe, zwłaszcza u pacjentów z chorobami współistniejącymi, wiąże się z możliwością wystąpienia krwawienia w trakcie leczenia. Ryzyko krwawień u pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami zarówno antagonistami witaminy K, jak i lekami nowoczesnymi nie jest jednorodne i zależy od wielu czynników. Dokładna jego estymacja jest trudna. W literaturze opisano wiele skal: *Anticoagulation and Risk Factors*

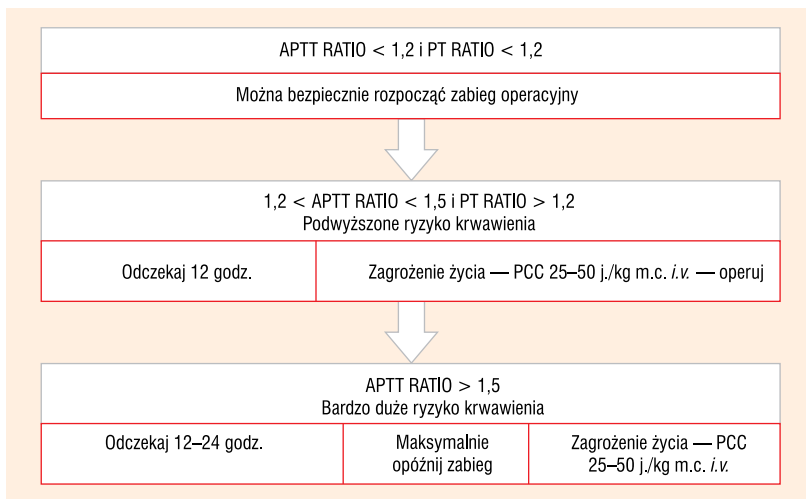
Klirens kreatyniny	Mate ryzyko powikłań krwotocznych	Duże ryzyko powikłań krwotocznych
> 80 ml/min	24 godz.	48 godz.
50–80 ml/min	24 godz.	48 godz.
30–50 ml/min	24 godz.	48 godz.
< 30 ml/min	36 (48) godz.	48 (96) godz.

Rycina 1. Zasady odstawiania rywaroksabanu przed planowym zabiegiem operacyjnym

in *Atrial Fibrillation* (ATRIA; niedokrwistość, współistniejąca choroba nerek, wiek powyżej



Rycina 2. Algorytm postępowania z pacjentem zakwalifikowanym do interwencji chirurgicznej w zależności od stężenia rywaroksabanu w surowicy krwi



Rycina 3. Algorytm postępowania z pacjentem zakwalifikowanym do interwencji chirurgicznej w zależności od wyniku rutynowych badań układu krzepnięcia

liczby płytek w surowicy krwi i/lub upośledzenie funkcji, krwawienie, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, uwarunkowania genetyczne, ryzyko urazu, udar) [32, 33]. Spośród badanych schematów skala HAS-BLED okazała się najlepsza, najprecyzyjniej identyfikująca chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia krwawienia na podstawie rosnącej liczby punktów (wartość $p < 0,0001$) [34]. Większość innych skal stratyfikacji ryzyka krwawienia jest złożona i nie przyjęła się w codziennej praktyce klinicznej. Zwiększone ryzyko krwawienia występuje u pacjentów z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi, niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi, schorzeniami przewodu pokarmowego bez czynnego owrzodzenia, które mogą być przyczynami krwawienia (na przykład choroba zapalna jelit, zapalenie przełyku, zapalenie żołądka i choroba refluksowa przełyku), retinopatią naczyniową oraz rozstrzeniami oskrzeli [5]. Istnieje wiele objawów klinicznych sugerujących możliwość przedawkowania rywaroksabanu: krwimocz, krwawienie ze śluzówek nosa i/lub dziąseł przy myciu zębów, krwawienie z przewodu pokarmowego (czarne stolce, krew w stolcu, fuso-wate wymioty); krwioplucie, siniaki. U mężczyzn krwawienia po zacięciu przy goleniu, a u kobiet przedłużające się, obfite miesiączki mogą sygnalizować nadmierny efekt antykoagulacyjny [35]. Klinicznie istotne krwawienie u pacjenta leczonego rywaroksabanem wymaga dokładnej oceny stanu chorego oraz wdrożenia postępowania adekwatnego z jednej strony do utraconej objętości krwi krążącej, a z drugiej uwzględniającego potencjalne miejsce i przyczynę krwawienia [36]. Proces diagnostyczno-terapeutyczny wymaga wstępnej odpowiedzi na dwa podstawowe pytania: po pierwsze czy krwawienie jest spowodowane wyłącznie terapią? Oraz drugie, czy objawem związanym z potencjalnym urazem, nierozpoznanym procesem nowotworowym, chorobą wrzodową itp. Każdorazowo należy ustalić dawkę i godzinę przyjęcia rywarok-

75. roku życia, krwawienie, nadciśnienie tętnicze); HAS-BLED (nadciśnienie tętnicze, upośledzenie funkcji nerek i/lub wątroby, udar, krwawienie, labilne wartości INR, wiek powyżej 65. roku życia, leki i/lub alkohol); HEMORRHAGE (upośledzenie funkcji nerek i/lub wątroby, alkohol, choroba nowotworowa, wiek powyżej 75. roku życia, zmniejszenie

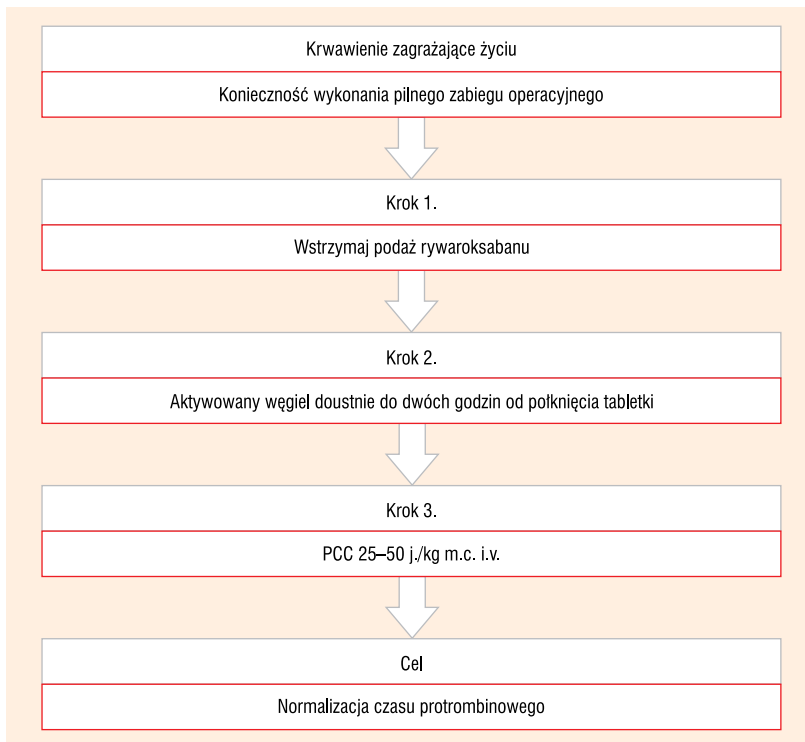
sabanu, skalkulować możliwość oceny efektywności przeciwkrzepliwej (APTT RATIO, PT RATIO, GFR, ROTEM/TEG i/lub testy ilościowe — anty-Xa), uwzględnić obecność czynników sprzyjających krwawieniu (małopłytkowość, stosowanie NLPZ, leki przeciwplatekcyjne, niedobór witaminy K, choroby wątroby). Na podstawie dokładnej oceny stanu ogólnego pacjenta i wyników badań laboratoryjnych należy ocenić stopień utraty i ewentualne wskazania do transfuzji preparatów krwi. Całość obrazu klinicznego i uzyskane wyniki badań laboratoryjnych warunkują prawidłowe postępowanie [4, 21, 28, 29]. Pierwszy krok to odstawienie leku. Jeżeli od przyjęcia tabletki do momentu hospitalizacji nie minęło więcej niż dwie godziny należy podać doustnie węgiel aktywowany w celu opóźnienia wchłaniania preparatu oraz ocenić stężenie leku w surowicy krwi, gdy jest mniejsze niż 30 ng/ml lub APTT RATIO i PT RATIO < 1,2 należy rozpocząć leczenie objawowe oraz zastosować techniki hemostazy miejscowej. W przypadku wyższych stężeń lub przy APTT RATIO i PT RATIO > 1,2 postępowanie powinno być zindywidualizowane [4, 21]. Należy rozpocząć przetaczanie zbilansowanych krystaloidów w celu zachowania perfuzji narządowej oraz podać leków prohemostatycznych hamujących fibrylizację — kwas traneksamowy dożylnie, w dawce wstępnej 1 g. Obniżenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną mięśnia sercowego może stanowić wskazanie do transfuzji koncentratu krwinek czerwonych. U chorych niestabilnych hemodynamicznie spełniających kryteria masywnej utraty (utrata powyżej 20% objętości krwi krążącej) należy rozpocząć masywną transfuzję (koncentrat krwinek czerwonych, osocze świeżo mrożone, krioprecypitat, koncentrat krwinek płytkowych) według zalecanych algorytmów. Każdy pacjent wymaga indywidualnej oceny pod względem ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych i krwotocznych, a decyzja o zastosowaniu leków znoszących efekt przeciw-

krzepliwy powinna być podejmowana bardzo ostrożnie. Większość autorów nie zaleca jednak rutynowego profilaktycznego stosowania tych leków [4, 21, 28, 29]. Takie postępowanie można rozważyć jedynie w przypadku nadmiernego krwawienia śród- i pooperacyjnego, jeżeli zaistniała konieczność chirurgicznego opanowania krwawienia.

Tylko w grupie pacjentów, u których doszło do:

- masywnego krwotoku z klinicznymi objawami ciężkiego wstrząsu, którego nie można opanować postępowaniem konwencjonalnym;
- anatomicznie krytycznego krwawienia o lokalizacji śródczaszkowej, rdzeniowej, ocznej, osierdziowej, stawowej, zaotrzewnowej, mięśniowej, zagrażającego życiu pacjenta bądź funkcji narządu;
- konieczność pilnej interwencji chirurgicznej w celu opanowania krwawienia;
- konieczność zastosowania procedur z zakresu neurologii interwencyjnej lub procedur endoskopowych;
- kwalifikacji do pilnej interwencji chirurgicznej w ciągu sześciu godzin od podjęcia decyzji o konieczności rozpoczęcia zabiegu i braku możliwości odroczenia operacji — **można rozważyć** dożylnie podanie niespecyficznego koncentratu czynników krzepnięcia: zespołu czynników protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrate*) w dawce 25–50 j./kg m.c. [37, 38] lub zespołu aktywowanych czynników protrombiny (aPCC — FEIBA) [39] w dawce 50–80 j./kg m.c. (ryc. 4) [4, 21, 29].

U pacjentów leczonych rywaroksabanem zastosowanie czteroskładnikowego PCC, w dawce wstępnej 25–50 j./kg m.c. jest klinicznie efektywne [40–42]. W ciągu 20 minut od zakończenia podaży PCC dochodzi do normalizacji czasu protrombinowego, co umożliwia bezpieczne rozpoczęcie procedury leczenia chirurgicznego [43]. Badania doświadczalne, prowadzone na zdrowych ochotnikach wykazały, że PCC, aPCC oraz rVIIa normalizują wydłużony czas PT po dodaniu do osocza skuteczniej, niż u pacjentów otrzymujących



Rycina 4. Algorytm postępowania z pacjentem leczonym rywaroksabanem w sytuacji zagrożenia życia

rywaroksaban; ale tylko PCC i aPCC zmodyfikowało wszystkie nieprawidłowe wskaźniki generacji trombiny [44]. Potencjał trombo-geny aPCC, z uwagi, że zawiera w składzie aktywowany czynnik VII, może być większy niż PCC [45, 46]. Nie wykazano korzyści z rutynowego zastosowania rVIIa w celu odwrócenia działania rywaroksabanu i obecnie jego stosowanie nie jest zalecane [4, 21, 29, 47]. Trwają prace kliniczne nad antidotum dla ksabanów (rywaroksaban, apiksaban, edoksaban), którym jest rekombinowany czynnik Xa — andexanet alfa (PRT064445; Portola Pharmaceuticals, San Francisco, CA, Stany Zjednoczone) [48].

PODSUMOWANIE

Największe zalety rywaroksabanu to duża skuteczność w prewencji i leczeniu epizodów

zakrzepowo-zatorowych oraz brak konieczności laboratoryjnej kontroli w terapii ambulatoryjnej, co wynika z jego biodostępności i przewidywalnej farmakokinetyki. Postępowanie okołoperacyjne w trybie planowym jest już dość dobrze zdefiniowane i zależy w dużej mierze od potencjalnego ryzyka powikłań krwotocznych w trakcie zabiegu. Niestety w sytuacji wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu i/lub konieczności pilnej interwencji chirurgicznej — nie dysponujemy prostym, szybkim, tanim i powszechnie dostępnym testem laboratoryjnym, którego wynik pozwoliłby oszacować, w jakim stopniu rywaroksaban upośledza proces krzepnięcia krwi, ani swoistym antidotum. Zastosowanie czteroskładnikowego PCC wydaje się na dzień dzisiejszy bezpieczną opcją terapeutyczną u pacjentów w stanie zagrożenia życia. Jednak nadal istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań w celu wyjaśnienia idealnej interwencji terapeutycznej.

WNIOSKI

1. Pacjent leczony rywaroksabanem w sytuacji zabiegu operacyjnego wymaga właściwego przygotowania, w zależności od trybu, rodzaju procedury chirurgicznej oraz potencjalnego ryzyka powikłań krwotocznych i zakrzepowo-zatorowych.
2. Należy oceniać efektywność antykoagulacyjną rywaroksabanu w przypadku masywnych krwawień zagrażających życiu i/lub konieczności pilnej interwencji chirurgicznej.
3. Decyzje o konieczności zastosowania PCC powinny być podejmowane ostrożnie, po dokładnej analizie aktualnej sytuacji klinicznej.

Konflikt interesów: Autorka otrzymała honoraria za wygłoszenie wykładów od Bayer, CSL-Behring, Octapharma.

PIŚMIENNICTWO

- Aronis K.N., Hylek E.M. Who, when, and how to reverse non-vitamin K oral anticoagulants. *J. Thromb. Thrombolysis* 2016; 41: 253–72.
- Schulman S., Crowther M.A. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012; 119: 3016–23.
- Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. i wsp. 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: 2383–431.
- 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. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2094–106.
- Charakterystyka produktu leczniczego Xarelto. Dostępne: <http://leki.urpl>.
- Eriksson B.I. i wsp. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin. Pharmacokinet.* 2009; 48: 1–22.
- Samama M.M., Guinet C., Flem L.L. Do new oral anticoagulants require laboratory monitoring? The clinician point of view. *Thrombosis Res.* 2012; 130: S88–S89.
- Favaloro E.J., 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: 208–27.
- Cuker A., Siegal D.M., Crowther M.A. i wsp. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 1128–1139.
- Tran H., Joseph J., Young L. i wsp. 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: 525–36.
- Chin P.K. Which patients may benefit from dose adjustment of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants? *Semin. Thromb. Hemost.* 2015; 41: 195–207.
- Gong I.Y., Kim R.B. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29: S24–33.
- Raszeja-Specht A., Michno A. Doustne antykoagulanty o działaniu bezpośrednim — nowe wyzwanie dla diagnostyki laboratoryjnej. *Diagn. Lab.* 2015; 51: 221–228.
- Barrett Y.C., Wang Z., Frost C. i wsp. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb. Haemost.* 2010; 104: 1263–71.
- Dias J.D., Norem K., Doorneweerd D.D., Thurer R.L., Popovsky M.A., Ormert L.A. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015; 139: 665–73.
- Barrett Y.C., Wang Z., Frost C. i wsp. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb. Haemost.* 2010; 104: 1263–71.
- Samama M.M., Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49: 761–72.
- Adcock D.M., Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the laboratory: 2015 Review. *Thrombosis Res.* 2015; 136: 7–12.
- Lippi G., Favaloro E.J. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53: 185–197.
- Gosselin R.C., Adcock Funk D.M., Taylor J.M. i wsp. Comparison of anti-Xa and DRVVT assays in quantifying drug levels in patients on therapeutic doses of rivaroxaban. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014; 138: 1680–4.
- 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: 382–93.
- Douxflis J., Mullier F., Loosen C. i wsp. 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.
- Francart S., Hawes E.M., Deal A. i wsp. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of rivaroxaban. A cross-sectional pharmacodynamics study based on peak and trough plasma levels. *Thromb. Hemost.* 2014; 111: 1133–40.
- Mani H. Interpretation of coagulation test results under direct oral anticoagulants. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2014; 36: 261–268.
- Eby C. Novel anticoagulants and laboratory testing. *Int. J. Lab. Hematol.* 2013; 35: 262–268.
- Hillarp A., Baghaei F., Fagerberg Blixter I. i wsp. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 133–9.
- Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Kaatz S. i wsp. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 823–33.
- Pernod G., Godier A., Gozalo C. i wsp. 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.
- Faraoni D., Levy J.H., Albaladejo P., Samama C.M. Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Crit. Care.* 2015; 19: 203.
- De Caterina R., Husted S., Wallentin L. i wsp. 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: 1413–1425.
31. Baron T.H., Kamath P.S., McBane R.D. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 2113–24.
 32. Senoo K., Proietti M., Lane D.A., Lip G.Y. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin. *Am. J. Med.* 2015; pii: S0002–9343(15)00926–2.
 33. 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: 555–61.
 34. Lip G.Y., Frison L., Halperin J.L., Lane D.A. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 173–80.
 35. Bouillon K., Bertrand M., Maura G., Blotière P.O., 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: e150–9.
 36. Miyares M.A., 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: 1473–1484.
 37. Eerenberg E.S. i wsp. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573–1579.
 38. Marlu R. i wsp. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb. Haemost.* 2012; 108: 217–224.
 39. Ehrlich H.J. i wsp. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002; 8: 83–90.
 40. Pinto I., Giri A., Arshad U., Gajra A. New Oral Anticoagulants and Their Reversal. *Curr. Drug Saf.* 2015; 10: 208–16.
 41. Akwa F., Spyropoulos A.C. Treatment of bleeding complications when using oral anticoagulants for prevention of strokes. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2013; 15: 288–98.
 42. Siegal D.M., Cuker A. Reversal of novel oral anticoagulants in patients with major bleeding. *J. Thromb. Thrombolysis* 2013; 35: 391–8.
 43. Eerenberg E.S., Kamphuisen P.W., Sijpkens M.K., Meijers J.C., Buller H.R., Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573–9.
 44. Herrmann R. i wsp. Thrombin generation using the calibrated automated thrombinoscope to assess reversibility of dabigatran and rivaroxaban. *Thromb. Haemost.* 2014; 111: 989–995.
 45. Godier A., Miclot A., Le Bonniec B. i wsp. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012; 116: 94–102.
 46. Dickneite G., Hoffman M. Reversing the new oral anticoagulants with prothrombin complex concentrates (PCCs): what is the evidence? *Thromb. Haemost.* 2014; 111: 189–198.
 47. Marlu R. i wsp. Effect of non-specific 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. Tummala R., Kavtaradze A., Gupta A., Ghosh R.K. Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. *Int. J. Cardiol.* 2016; 214: 292–298.