

# POSTUPNICI ZA PERIPROCEDURALNO ZBRINJAVANJE I ZBRINJAVANJE KRVARENJA U BOLESNIKA LIJEČENIH NOVIM ORALNIM ANTIKOAGULANTNIM LIJEKOVIMA

## ALGORITHMS FOR PERIPROCEDURAL MANAGEMENT AND MANAGEMENT OF BLEEDING IN PATIENTS TREATED WITH NON-VITAMIN K ORAL ANTICOAGULANTS

IVAN GORNIK, INGRID PRKAČIN, VIŠNJA NESEK ADAM, VLATKO GRABOVAC, VANJA GILJAČA, ALJOŠA ŠIKIĆ\*

**Deskriptori:** Antikoagulansi – neželjeni učinci, terapijska primjena; Peroralna primjena; Vitamin K – antagonisti; Varfarin – neželjeni učinci, terapijska primjena; Fibrilacija atrijska – farmakoterapija, komplikacije; Moždani udar – etiologija, prevencija; Venska tromboembolija – farmakoterapija, prevencija; Krvarenje – etiologija, prevencija; Glomerularna filtracija; Kreatinin – u krvi; Hitna stanja; Prijeoperacijsko zbrinjavanje; Postupnici

**Sažetak.** Cilj terapije antagonistima vitamina K (varfarin) i novim oralnim antikoagulantnim lijekovima (NOAK-ima) jesu prevencija moždanog udara i drugih embolija kod bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske te liječenje i prevencija venske tromboembolije. Kod svih bolesnika potrebno je odrediti bubrenu funkciju klirensom kreatina jer o tome ovisi izbor i doziranje NOAK-a. Izuzetno je važno obratiti pozornost na starije bolesnike s brojnim pridruženim stanjima i interakcijama lijekova zbog velike učestalosti neuroloških simptoma i lošijeg ishoda. Oralno antikoagulantno liječenje izaziva, posebno u stanjima nenamjernog predoziranja lijeka, u krvarenjima ili u stanjima hitnoga prijeoperacijskog zbrinjavanja. Zbog sve većeg broja bolesnika koji uzimaju NOAK-e osnovana je 2015. godine ekspertna grupa specijalista hitne medicine koja je u listopadu 2015. održala u Zagrebu Konsenzusnu konferenciju radi donošenja postupnika za prijeoperacijsko zbrinjavanje i zbrinjavanje bolesnika u hitnim stanjima koji uzimaju NOAK-e u Hrvatskoj.

**Descriptors:** Anticoagulants – adverse effects, therapeutic use; Administration, oral; Vitamin K – antagonists and inhibitors; Warfarin – adverse effects, therapeutic use; Atrial fibrillation – complications, drug therapy; Stroke – etiology, prevention and control; Venous thromboembolism – drug therapy, prevention and control; Hemorrhage – etiology, prevention; Glomerular filtration rate; Creatinine – blood; Emergencies; Preoperative care; Algorithms

**Summary.** The goal of therapy with vitamin K antagonists (warfarin), and new direct oral anticoagulant drugs (NOAC or DOAC) is the prevention of stroke and embolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation and treatment and prevention of venous thromboembolism. In all cases it is necessary to determine renal function with creatinine clearance because it determines the choice and dosage of NOAC's. It is extremely important to pay attention to older patients with a number of associated conditions and drug interactions, with a high incidence of neurological symptoms and worse outcomes. Oral anticoagulation can represent a challenge, especially in cases of drug overdose or emergencies such as bleeding and need for urgent surgery. The need for the guidelines has emerged during the last years because of new classes of oral anticoagulants being prescribed more frequently. The expert working group of emergency specialists was formed and gathered on Consensus Conference in October 2015 in Zagreb, to design guidelines for the patients with NOAC therapy and provides details of preoperative management and managements in emergency conditions.

Liječ Vjesn 2017;139:67–71

Saznanja o sve većoj upotrebi novih antikoagulantnih lijekova u liječenju bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske i venskom tromboembolijom nalažu potrebu izrade postupnika za zbrinjavanje u slučaju komplikacija, kao i u prijeoperacijskim uvjetima u hitnim službama.

Fibrilacija atrijska najčešći je poremećaj srčanog ritma koji se dijagnosticira u hitnim službama.

U bolesnika s FA postoji sklonost nastanku tromba u liječenju atrijske – posebno u aurikuli. Najvažniji rizik povezan s fibrilacijom atrijske (FA) jest mogućnost nastanka moždanog udara<sup>1</sup> pa je antikoagulantna terapija radi prevencije moždanog udara ključna u ovih bolesnika. Jednako važne indikacije za antikoagulantnu terapiju jesu liječenje i prevencija duboke venske tromboze i plućne tromboembolije.<sup>2</sup> Prvi lijek koji je široko primjenjivan u te svrhe jest varfarin, prvotno upotrebljavan kao rodenticid, a od 1955. g. primjenjuje se u humanoj medicini. Nadzor učinka liječenja varfarinom provodi se mjerenjem razine INR-a (*international normalised ratio* ili omjer normalizacije) i izuzetno je bitan

\* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Ivan Gornik, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur** (prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Sveti Duh** (doc. dr. sc. Višnja Neseck Adam, dr. med.), **KB Dubrava** (Vlatko Grabovac, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (Vanja Giljača, dr. med.), **KBC Sestre milosrdnice** (Aljoša Šikić, dr. med.)

**Drugi sudionici Konsenzusne konferencije:** Petar Stapar (OB Koprivnica), Duško Cerovec (SB Krapinske Toplice), Karlo Stanić (SB Thalassotherapie, Opatija), Ivo Blaće (OB Šibenik), Anto Lukenda (OB Slavonski Brod), Dragan Slunjski (OB Varaždin), Ana Jurin Martić (OB Čakovec), Ivanka Jelić (OB Gospić), Davorka Špišić-Treurić (OB Sisak), mr. sc. Mirjana Petrović (OB Vinkovci), Vlasta Soukup-Podravec (OB Bjelovar), Edi Karuc (OB Zadar), Mario Ilić (OB Dubrovnik), doc. dr. sc. Kristina Selthofer Relatić (Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek), Stanislav Glumbić (OB Virovitica)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. I. Gornik, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: ivan.gornik@kbc-zagreb.hr

Primljeno 17. veljače 2016., prihvaćeno 6. veljače 2017.

radi prilagodavanja doze zbog nepredvidivog učinka lijeka, brojnih interakcija s drugim lijekovima, interakcija s hranom, genetskog polimorfizma, kao i sporog nastupa djelovanja uz produljen učinak nakon izostavljanja lijeka.<sup>3</sup>

Ciljnu vrijednost INR-a između 2 i 3,5 potrebno je dostići u 70% mjerenja, što postiže tek oko 10% pacijenata. Rizik od ishemijskoga moždanog udara značajno se povisuje kada je vrijednost INR-a < 2,0; rizik od krvarenja raste kada je vrijednost INR-a > 3,5, a pri ocjeni rizika od krvarenja služimo se procjenom HAS-BLED.<sup>4-5</sup> Najveći broj hitnih hospitalizacija vezan je upravo uz terapiju varfarinom (20%), posebno u starijih bolesnika koji istodobno uzimaju nesteroidne antireumatike ili antibiotike poput ciprofloksacina.<sup>6</sup>

Prilikom praćenja bolesnika s fibrilacijom atrija i bolesnika liječenih zbog tromboembolije pokazano je da se nizak postotak vremena u ciljnoj vrijednosti INR-a (TTR – *time in therapeutic range* ispod 60%) povezuje s lošijim ishodom nego visoki TTR bilo da je u pitanju moždani udar, krvarenje ili smrt.<sup>7</sup> Stoga je razumno htijenje za otkrivanje idealnog oralnog antikoagulansa koji bi imao ove karakteristike: fiksno doziranje, širok terapijski raspon, predvidiv učinak, bez rutinskog monitoriranja. Novi (direktni) oralni antikoagulansi imaju upravo takve karakteristike: imaju fiksno doziranje, drugačiji mehanizam utjecaja na koagulacijski sustav od varfarina pa nije potrebno rutinsko praćenje INR-a, imaju brz nastup djelovanja, postoji znatno manje interakcija s drugim lijekovima nego prilikom liječenja varfarinom, djetna ograničenja nisu potrebna, a djeluju i kraće od varfarina.<sup>8,9</sup>

Danas raspoložemo s 4 takva lijeka: dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban. Ciljno mjesto djelovanja NOAK-a nije isto: za dabigatran je trombin, za ostale je aktivirani faktor X. Faktor Xa ima ključnu ulogu u procesu koagulacije – svaka molekula faktora Xa generira oko 1000 molekula trombina. Apiksaban i dabigatran uzimaju se dva puta na dan, dok se rivaroksaban i edoksaban uzimaju jedanput na dan. U pojedinačnim studijama do 2014. godine dokazano je da su svi NOAK-i jednako učinkoviti kao varfarin u prevenciji moždanog udara i arterijske embolije, a svi imaju manju učestalost fatalnih krvarenja (za 50%), intrakranijalnih krvarenja (za 33%), krvarenja u kritične organe (za 31%) i manju smrtnost od bilo kojeg uzroka (15%).<sup>10-14</sup>

Metaanaliza Caldeira i suradnika 2015. godine o učinkovitosti i sigurnosti NOAK-a potvrdila je to na više od 100.000 bolesnika, a ako se javi krvarenje uz primjenu NOAK-a, klinički je manje izraženo i ima blaži tijek.<sup>15</sup>

Svi NOAK-i u određenim se postocima odstranjuju putem bubrega (bubrežni klirens za dabigatran je > 80%, za edoksaban 50%, rivaroksaban 35%, za apiksaban 25%),

stoga se preporučuje da prije započinjanja antikoagulantnog liječenja odredimo bubrežnu funkciju procjenom glomerularne filtracije.<sup>16</sup>

Iako imaju brojne prednosti pred varfarinom, NOAK-i ga ne mogu zamijeniti u svim indikacijama, ponajprije u antikoagulaciji bolesnika s mehaničkim umjetnim srčanim zalicima. Budući da su studije s NOAK-ima pokazale veći broj komplikacija u usporedbi s varfarinom, u ovih bolesnika varfarin je i dalje jedina opcija. Za neke indikacije, npr. antifosfolipidni sindrom i nasljednu trombofiliju, varfarin je također terapija izbora jer nema dokaza za prednost NOAK-a, dok je u bolesnika s malignim bolestima i trombozom antikoagulantni lijek izbora i dalje niskomolekularni heparin.<sup>2</sup> Zasad još visoka cijena NOAK-a limitirajući je čimbenik primjene u bilo kojoj indikaciji, posebno u Hrvatskoj.

S obzirom na sve veći broj bolesnika koji uzimaju NOAK-e, čini se razumnom izrada postupnika za zbrinjavanje ovih bolesnika u hitnim slučajevima (trauma, krvarenje iz probavnog trakta), kao i u prijeoperacijskom zbrinjavanju (uključujući ginekološke zahvate, ORL zahvate, oftalmološke, prije bronhoskopije, vadenja zuba...) ove brzo rastuće skupine bolesnika. Stoga je 2015. godine osnovana ekspertna grupa specijalista hitne medicine koja je u listopadu 2015. održala u Zagrebu Stručni sastanak o zbrinjavanju krvarenja bolesnika liječenih novim oralnim antikoagulantima. Donesen je Konsenzus o izradi postupnika za prijeoperacijsko zbrinjavanje i zbrinjavanje krvarenja u bolesnika koji uzimaju NOAK-e u Hrvatskoj. U radu prikazujemo preporuke o zbrinjavanju ove rastuće skupine bolesnika u hitnim službama koje smo podijelili na nekoliko poglavlja: Prekid liječenja NOAK-om prije planiranoga kirurškog zahvata ili invazivnog postupka,<sup>17</sup> Zbrinjavanje bolesnika prije hitnoga kirurškog zahvata ili hitnog invazivnog postupka,<sup>18-19</sup> Nastavak uzimanja NOAK-a nakon kirurškog zahvata ili invazivnog postupka,<sup>20</sup> Zbrinjavanje krvarenja u bolesnika liječenih novim oralnim antikoagulantima,<sup>21</sup> Reverzija učinaka NOAK-a specifičnim lijekovima.<sup>22-23</sup>

### Prekid liječenja NOAK-om prije PLANIRANOGA kirurškog zahvata ili invazivnog postupka

Ako se uoči planiranoga („hladnog“) zahvata prekida terapija NOAK-om, za vrijeme tog prekida NIJE potrebno premošćivanje (*bridging*) niskomolekularnim heparinom.

Vrijeme prekida uzimanja NOAK-a ovisi o očekivanom riziku od krvarenja i bubrežnoj funkciji. Očekivani rizik od krvarenja tijekom planiranih zahvata prikazan je u tablici 1.

Za zahvate s minimalnim rizikom od krvarenja nije potrebno prekidati terapiju NOAK-om. Idealno je planirati

Tablica 1. Klasifikacija planiranih zahvata prema riziku od krvarenja  
Table 1. Classification of planned procedures according to bleeding risk

Minimalni rizik / Minimal risk	Umjereni rizik od krvarenja Low bleeding risk	Visoki rizik od krvarenja High bleeding risk
Mali kirurški zahvati, npr. incizija apscesa, ekscizija nevusa / Minimal surgery, i.e. abscess incision, small cutaneous excision	Endoskopija s biopsijom / Endoscopy with biopsy	Kompleksna ljevostrana ablacija / Complex left ablation
Endoskopija bez biopsije / Endoscopy without biopsy	Biopsija prostate / Prostate biopsy	Spinalna ili epiduralna anestezija / Spinal or epidural anaesthesia
Stomatološki zahvati / Dental procedures	Biopsija mokraćnog mjehura / Urinary bladder biopsy	Lumbalna punkcija / Lumbar puncture
– ekstrakcija 1-og do 3-ju zuba / 1 to 3 teeth extraction	Angiografija / Angiography	Torakalna kirurgija / Thoracic surgery
– parodontalna kirurgija / parodontal surgery	Implantacija elektrostimulatora / Pace-maker implantation	Abdominalna kirurgija / Abdominal surgery
– incizija apscesa / abscess incision	Elektrofiziološke studije / Electrophysiological studies	Veliki ortopedski zahvati / Major orthopaedic surgery
Oftalmološki zahvati / Ophthalmology procedures	Radiofrekventna ablacija zbog SVPT-a / RF ablation for SVPT	Biopsija jetre / Liver biopsy
– zahvat zbog katarakte / cataract procedures		Biopsija bubrega / Kidney biopsy
– zahvati zbog glaukoma / glaucoma procedures		Transuretralna resekcija prostate / Transurethral prostate biopsy

kirurški zahvat u vrijeme najniže koncentracije lijeka (12 – 24 sata nakon prethodne doze) te ponovo započeti 6 sati nakon zahvata.

Za zahvate s umjerenim i visokim rizikom prekida se terapija ovisno o bubrežnoj funkciji, kako je prikazano u tablici 2.

Procjena bubrežne funkcije (e-GFR ili *estimated glomerular filtration rate*) izračunava se prema Cockcroft-Gaultovoj formuli (jer je ona upotrijebljena u studijama s NOAK-ima). Mi predlažemo određivanje e-GFR-a formulom MDRD ili formulom CKD-EPI.

### Zbrinjavanje bolesnika prije HITNOGA kirurškog zahvata ili hitnog invazivnog postupka

Postupak s bolesnikom koji je na terapiji NOAK-om, a potreban mu je hitni zahvat ovisi o vremenu uzimanja po-

Tablica 2. Uzimanje posljednje doze NOAK-a prije planiranoga kirurškog zahvata, ovisno o riziku od krvarenja i bubrežnoj funkciji  
Table 2. Timing of stopping NOAC before planned procedures, according to bleeding risk and renal function.

Bubrežna funkcija (e-GFR) Renal function (e-GFR)	Dabigatran		Rivaroksaban, apiksaban, edoksaban Rivaroxaban, apixaban, edoxaban	
	Umjereni rizik Low risk	Visoki rizik High risk	Umjereni rizik Low risk	Visoki rizik High risk
> 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50 – 80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30 – 50 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15 – 30 ml/min	–	–	≥ 36 h	≥ 48 h

e-GFR – procijenjena glomerularna filtracija / estimated glomerular filtration rate; umjereni rizik / low risk – zahvati s predvidljivim niskim rizikom od krvarenja / procedures with estimated low bleeding risk; visoki rizik / high risk – zahvati s predvidljivim visokim rizikom od krvarenja / procedures with estimated high bleeding risk

Tablica 3. Koagulacijski testovi za procjenu antikoagulantnog učinka NOAK-a prije hitnoga kirurškog zahvata  
Table 3. Coagulation tests for estimation of anticoagulant effects of NOACs before emergency procedures

	Dabigatran	Rivaroksaban / Rivaroxaban	Apiksaban / Apixaban	Edoksaban / Edoxaban
Vršna koncentracija / Peak concentration	2 h nakon unosa / 2h after dose	2 – 4 h nakon unosa / 2–4h after dose	1 – 4 h nakon unosa / 1–4h after dose	1 – 2 h nakon unosa / 1–2h after dose
Najniža koncentracija / Low concentration	12 – 24 h nakon unosa / 12–24h after last dose	16 – 24 h nakon unosa / 16–24h after last dose	12 – 24 h nakon unosa / 12–24h after last dose	12 – 24 h nakon unosa / 12–24h after last dose
PV / PT	Nije koristan / Not useful	Produljen neoplastinski PV upućuje na prisutan antikoagulantni učinak / Prolonged neoplastin PT suggests presence of anticoagulant effect	Nije koristan / Not useful	Nije koristan / Not useful
aPTV / aPTT	Produljen aPTV upućuje na prisutan antikoagulantni učinak / Prolonged aPTT suggests presence of anticoagulant effect	Nije koristan / Not useful	Nije koristan / Not useful	Nije koristan / Not useful
INR	Nije koristan / Not useful	Nije koristan / Not useful	Nije koristan / Not useful	Nije koristan / Not useful
dTT (Hemoclot)	Dobro korelira s koncentracijom lijeka* / Correlates well with drug concentrations *	Nije koristan / Not useful	Nije koristan / Not useful	Nije koristan / Not useful
Anti-Xa	Nije koristan / Not useful	Kvantitativan, ** potrebna je kalibracija za lijek, sigurne vrijednosti nisu ustanovljene / Quantitative ** needs calibration for each drug, safe limits have not been established		

\* test detektira i vrlo niske koncentracije lijeka; test uglavnom nije u rutinskoj upotrebi u RH / the test detects very small concentrations of the drug; not in routine use in Croatia

\*\* test često nije u rutinskoj upotrebi u RH, nije preporučljiv za perioperacijsko zbrinjavanje bolesnika na NOAK-u / the test is not in routine use in Croatia; not recommended for perioperative management of patients on NOACs

sljednje doze NOAK-a, bubrežnoj funkciji i mogućnosti odgode zahvata.

Određivanje bubrežne funkcije (mjerenje serumskog kreatinina i procjena glomerularne filtracije, tj. eGFR-a) i antikoagulantnog učinka (tablica 3.) nezaobilazno je u planiranju zbrinjavanja. Za bolesnike liječene dabigatranom preporučuje se određivanje aPTV-a, čije produljeno vrijeme upućuje na prisutan klinički značajan antikoagulantni učinak lijeka. Za bolesnike liječene rivaroksabanom preporučuje se određivanje neoplastinskog PV-a. Anti-Xa-testovi nisu široko dostupni i nije određena sigurna vrijednost pri kojoj se može bez povećanog rizika pristupiti zahvatu.

Ako je moguće, zahvat je potrebno odgoditi najmanje 12 sati od uzimanja posljednje doze lijeka. Idealno je zahvatu pristupiti kad se normalizira vrijednost aPTV-a (bolesnici koji uzimaju dabigatran), odnosno neoplastinskog PV-a (bolesnici koji uzimaju rivaroksaban). Rizik od krvarenja najveći je 2 – 4 sata nakon uzimanja posljednje doze NOAK-a.

Za hitne zahvate tipa emergencije, kada postoji znatna antikoagulantna aktivnost, treba razmotriti reverziju antikoagulantnog učinka (vidi odjeljak o zbrinjavanju krvarenja).

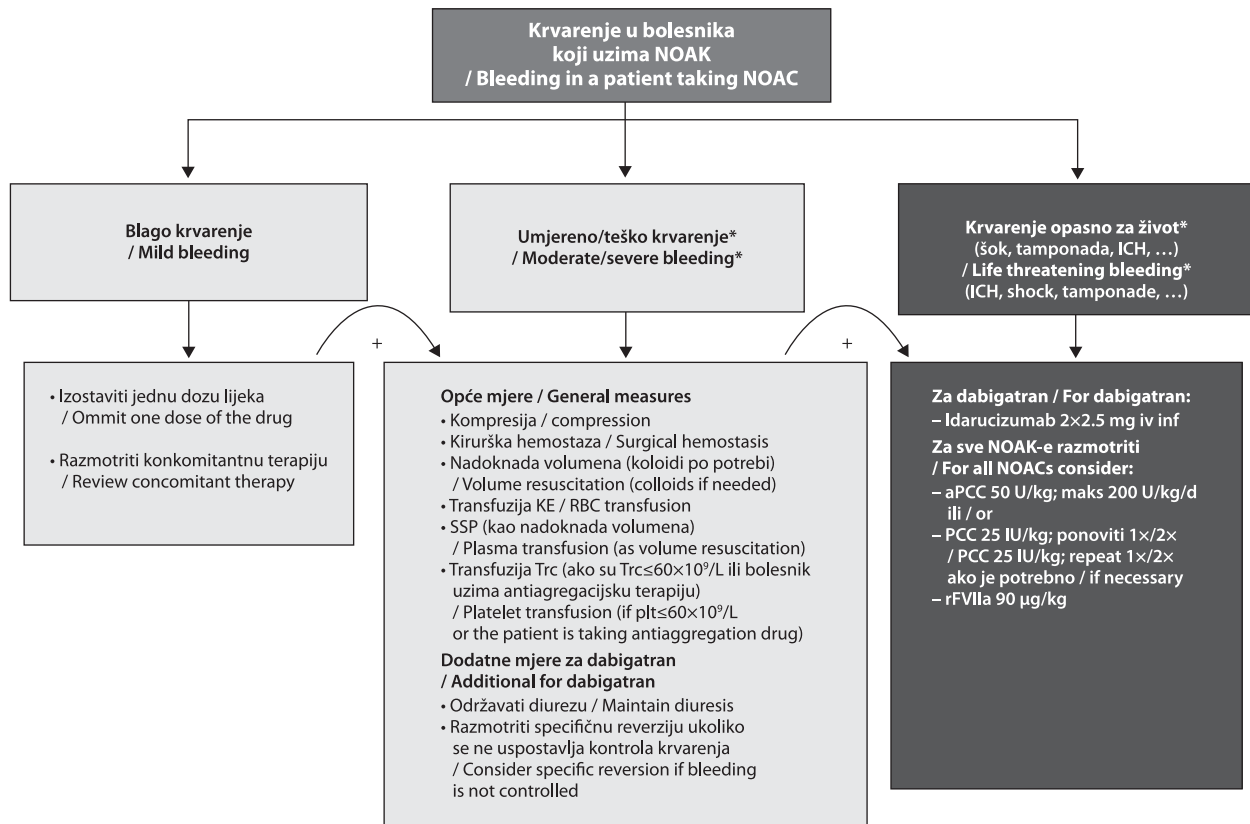
### Nastavak uzimanja NOAK-a nakon kirurškog zahvata ili invazivnog postupka

Uzimanje NOAK-a valja nastaviti što prije, tj. kada to klinička situacija dopušta i kada je rizik od komplikacija (krvarenja) dovoljno smanjen.

U procjeni rizika od krvarenja nakon učinjene operacije ili zahvata potrebno je konzultirati se s operaterom prije ponovnog uvođenja NOAK-a.

U bolesnika s niskim rizikom od krvarenja moguće je nastaviti terapiju NOAK-om uvečer prvi poslijeoperacijski dan.

U bolesnika s povišenim rizikom od krvarenja potrebno je odgoditi ponovno uvođenje NOAK-a za 48 – 72 sata, tj. do smanjenja rizika od krvarenja.



\* Procjena težine krvarenja i ugroženosti bolesnika ne ovisi o kriterijima u kliničkim studijama. Težinu krvarenja procjenjuje liječnik koji zbrinjava na temelju specifične kliničke situacije i raspoloživih informacija / Estimation of bleeding severity and patient risk does not depend on the criteria from clinical trials, but on the estimation of the managing physician based on clinical situation and available information

Slika 1. Postupnik zbrinjavanja krvarenja u bolesnika koji uzimaju NOAK (prilagođeno prema ref. 8.)  
Figure 1. Algorithm for management of bleeding in patients taking NOACs

Ako se uvođenje antikoagulantne terapije odgađa više od 24 sata, potrebno je započeti s prevencijom duboke venske tromboze/plućne embolije prema lokalnom protokolu, preporučljivo istim NOAK-om koji će biti upotrijebljen i za antikoagulantnu terapiju. Ako je skor CHADS<sup>2</sup> viši od 4 i prekinuto je davanje NOAK-a dulje od 5 dana, potrebno je uvesti niskomolekularni heparin.

### Zbrinjavanje krvarenja u bolesnika liječenih novim oralnim antikoagulantima

Postupak ovisi o naravi krvarenja, bubrežnoj funkciji i vremenu uzimanja posljednje doze lijeka. Kod krvarenja obvezatno je privremeno prekinuti ili odgoditi uzimanje NOAK-a.

Uvijek je potrebno provesti opće mjere zaustavljanja krvarenja:

- lokalnu kompresiju,
- kiruršku obradu,
- nadoknadu volumena,
- korekciju broja trombocita,
- održavanje diureze,
- primjenu koncentrata eritrocita.

Određivanje bubrežne funkcije (mjerjenje serumskog kreatinina te procjena glomerularne filtracije) i antikoagulantnog učinka (aPTV za dabigatran, neoplastinski PV za rivaroksaban, anti-X-a za apiksaban i edoksaban) potrebno

je u planiranju zbrinjavanja, no to ovisi o mogućnostima dostupnog laboratorija.

Osim uobičajene laboratorijske analize postoji i specifičan test – Hemoclot za određivanje rezidualne aktivnosti/koncentracije dabigatrana. Smatra se da je koncentracija  $< 30 \text{ ng/ml}$  sigurna ako je potrebna hitna operacija.

U bolesnika s minimalnim i blagim krvarenjem (blaga epistaksa, površinske ili manje ozljede i sl.) dovoljno je izostaviti jednu ili dvije doze lijeka.

Za umjerena i teža krvarenja valja upotrijebiti opće mjere (slika 1.) te razmotriti dodatne mjere, a za bolesnike liječene dabigatranom i reverziju učinka lijeka specifičnim agensom.

Ako se općim mjerama ne uspostavlja kontrola krvarenja i u krvarenjima koja ugrožavaju život (intrakranijalna krvarenja, perikardijalni hematom, hemoragični šok), potrebno je razmotriti reverziju učinka NOAK-a specifičnim reverznim agensom (vidi sljedeći odlomak), a ako takav nije dostupan, primjenom (aktiviranog) koncentrata protrombinskog kompleksa (FEIBA, Octaplex). Ako se ne postigne kontrola krvarenja, može se pokušati i s primjenom aktiviranog faktora sedam (aFVII-NovoSeven) radi smanjenja intenziteta krvarenja.<sup>8</sup>

Ako je potreban neodgodiv kirurški zahvat, reverzija učinka NOAK-a može se postići koncentratom protrombinskog kompleksa, odnosno specifičnim agensom za dabigatran.

Ako je posljednja doza NOAK-a uzeta u 2 do 4 sata od dolaska bolesnika u hitnu službu, dolazi u obzir primjena aktivnog ugljena peroralno radi smanjenja apsorpcije.

### Reverzija učinaka NOAK-a specifičnim lijekovima

Ako je bolesnik liječen dabigatranom zbog nekontroliranog krvarenja ili krvarenja koje ugrožava život ili neodgodivoga kirurškog zahvata, indicirano je primijeniti idarucizumab (Praxbind) koji je specifični antidot (humanizirani Fab). Preporučena je doza 5 g, odnosno dvije kratke infuzije bočica po 2,5 g/50 ml iv. Nije potrebna prilagodba doze idarucizumaba kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, oštećenjem jetre ili kod starijih bolesnika.

Jedna doza specifičnoga reverznog agensa idarucizumaba (Praxbind) praktički trenutčno, potpuno i protrahirano (tijekom 12 sati) poništava učinke dabigatrana na sustav koagulacije.<sup>23,24</sup> Također, reverzni agens nema prokoagulantnog učinka, a ni drugih učinaka na sustav koagulacije pa je u slučaju potrebe moguće primjenjivati druge krvne pripravke bez rizika od interakcija.<sup>23,24</sup>

Procjena potrebe za reverzijom učinka dabigatrana ostaje u domeni liječnika koji zbrinjava hitnog bolesnika. To uključuje procjenu težine krvarenja i ugroženosti bolesnika, koje je teško kvantificirati i objektivizirati pa će klinička procjena ostati temelj odluke. Potreba za čekanjem laboratorijskih nalaza također treba biti procijenjena pa je nedvojbeno i opravdano da će se u ugroženog bolesnika za reverzijom posegnuti i bez laboratorijske potvrde antikoagulantnog učinka, npr. pri politraumi ili intrakranijalnom krvarenju.

### LITERATURA

1. Lip GH, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA* 2015;313:1950–62.
2. Kearon C, Akl EA, Ornelas J i sur. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315–52.
3. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT i sur. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433–41.
4. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–100.
5. Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S i sur. Improving quality measurement for anticoagulation: adding international normalized ratio variability to percent time in therapeutic range. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:664–9.
6. Prkacin I, Cerkez-Habek J. Adverse drug events with warfarin in older patients. *Thromb Rese* 2014;133:S46.
7. Lind M, Fahlen M, Kosiborod M i sur. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* 2012;129:32–5.
8. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M i sur. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625–51.
9. Hellwig T, Gulseth M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: what do they mean for patients with atrial fibrillation? *Ann Pharmacother* 2013;47:1478–87.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S i sur. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139–51.
11. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism in atrial fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;159:340–347.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J i sur. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883–91.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ i sur. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981–92.
14. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E i sur. Endoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104.
15. Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M i sur. 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(15):1204–11.
16. Camm AJ, Lip GYH, Caterina RD i sur. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385–413.
17. Davidson JF, Sharma D, Chatterjee AB, Bellinger CR. Myths and Legends: Vitamin K Antagonists have a better safety profile than direct oral anticoagulants in patients undergoing bronchoscopic procedures. *Clin Pulm Med* 2015;22(5):255–7.
18. Eerenberg ES, Middeldorp S, Levi M, Lensing AW, Buller HR. Clinical impact and course of major bleeding with rivaroxaban and vitamin K antagonists. *J Thromb Haem* 2015; AOP: 10.1111/jth.13051.
19. Abraham NS, Singh S, Alexander GC i sur. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: a population based cohort study. *Br Med J* 2015;350:h1857.
20. Qureshi W, Mittal C, Patsias I i sur. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;113:662–8.
21. Guerrouij M, Uppal CS, Alklabi A, Douketis JD. The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy: assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:419–23.
22. Mo Y, Yam FK. Recent advances in the development of specific antidotes for target-specific oral anticoagulants. *Pharmacotherapy* 2015; 35:198–207.
23. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J i sur. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511–20.
24. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation* 2015;132:2412–22.

