

Nowe leki przeciwkrzepliwe.

Rafał Drwiła
Uniwersytet Jagielloński



-csp11773442

18



leki przeciwzakrzepowe-krótka historia



Rivaroxaban, apixaban and edoxaban with 'xa', thereby indicating the inhibition effect on the factor Xa.

Dabigatran inhibits the thrombin complex (factor IIa).



**EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®**

European
Society of
Anaesthesiology

ESA



American Society of
Anesthesiologists



'New' direct oral anticoagulants in the perioperative setting

Georg Breuer^a, Dominik R. Weiss^b, and Juergen Ringwald^b

Table 1. Overview about the ongoing approval process in context with clinical indications

	Prophylaxis of VTE following elective hip and knee replacement surgery		Treatment and secondary prophylaxis of VTE		Prophylaxis of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation		Acute coronary syndrome	
Dabigatran etexilate/Pradaxa	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA
	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Ø	Ø
Rivaroxaban/ Xarelto	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA
	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Ø	✓
Apixaban/Eliquis	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA
	✓	✓	Ø	Ø	✓	✓	Ø	Ø
Edoxaban/ Lixiana	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA
	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; VTE, venous thromboembolism (deep-vein thrombosis/pulmonary embolism).



October 17, 2013 — Data from 2012 Quarter 4 and Annual Report

Table 1. Most frequent drugs in direct reports to FDA, 2012

Rank	Drug name	Brand name*	Cases	Prominent side effect
1	DABIGATRAN	PRADAXA	683	Hemorrhage
2	WARFARIN	COUMADIN	492	Hemorrhage
3	LISINOPRIL	PRINIVIL	378	Angioedema & hives
4	LEVOFLOXACIN	LEVAQUIN	330	Tendon/joint disorders
5	DULOXETINE	CYMBALTA	302	Withdrawal syndrome

(A third anticoagulant, rivaroxaban (XARELTO), ranked tenth.)

In 2012, the FDA received a total of 210,648 domestic reports of serious, disabling, or fatal adverse events associated with therapeutic drugs.

Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD, Mattison DR. QuarterWatch 2012 Quarter 4: leading drug safety issues of 2012. ISMP. 2013. <http://www.ismp.org/QuarterWatch/pdfs/2012Q4.pdf>

Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin

Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial



Table 3. Perioperative Bleeding and Thrombotic Events by Treatment Allocation

	D110 (N=1487) % (n)	D150 (N=1546) % (n)	Warfarin (N=1558) % (n)	D110 vs Warfarin RR (95% CI, P Value)	D150 vs Warfarin RR (95% CI, P Value)
Bleeding events					
Minor bleed	8.1 (120)	9.0 (139)	7.8 (122)	1.03 (0.81–1.31, 0.81)	1.15 (0.91–1.45, 0.24)
Major bleed	3.8 (57)	5.1 (78)	4.6 (72)	0.83 (0.59–1.17, 0.28)	1.09 (0.80–1.49, 0.58)
Fatal bleed	0.2 (3)	0.1 (2)	0.1 (2)	1.57 (0.26–9.39, 0.62)	1.01 (0.14–7.15, 0.99)
Requiring reoperation	0.6 (9)	1.4 (22)	1.0 (16)	0.59 (0.26–1.33, 0.20)	1.39 (0.73–2.63, 0.32)
Requiring RBC transfusion	3.3 (49)	3.5 (54)	4.0 (64)	0.81 (0.56–1.18, 0.27)	0.86 (0.60–1.23, 0.42)
Thrombotic events					
CV death	0.6 (9)	0.5 (7)	0.5 (7)	1.35 (0.50–3.61, 0.55)	1.01 (0.35–2.96, 0.99)
Stroke (all-cause)	0.5 (7)	0.5 (7)	0.6 (10)	0.73 (0.28–1.92, 0.53)	0.71 (0.27–1.85, 0.48)
Ischemic stroke	0.40 (6)	0.39 (6)	0.39 (6)	1.05 (0.34–3.24, 0.94)	1.01 (0.33–3.12, 0.99)
Hemorrhagic stroke	0.00 (0)	0.00 (0)	0.26 (4)	0.00 (0.04)	0.00 (0.046)
Systemic embolism	0.1 (1)	0.1 (1)	0.1 (1)	1.05 (0.07–16.7, 0.97)	1.01 (0.06–16.1, 1.0)
Ischemic stroke or systemic embolism	0.5 (7)	0.5 (7)	0.5 (7)	1.05 (0.55–2.01, 0.89)	1.01 (0.35–2.87, 0.99)
Myocardial infarction	0.1 (2)	0.5 (8)	0.3 (5)	0.42 (0.08–2.16, 0.28)	1.61 (0.53–4.92, 0.40)
Pulmonary embolism	0.1 (1)	0.1 (2)	0.2 (3)	0.35 (0.04–3.35, 0.34)	0.67 (0.11–4.02, 0.66)
Composite of CV death, ischemic stroke, non-CNS and pulmonary embolism	1.2 (18)	1.5 (23)	1.2 (18)	1.05 (0.55–2.01, 0.89)	1.29 (0.70–2.38, 0.42)

D110 indicates dabigatran 110 mg BID; D150, dabigatran 150 mg BID; RR, relative risk; RBC, red blood cell; CV, cardiovascular; and CNS, central nervous system.

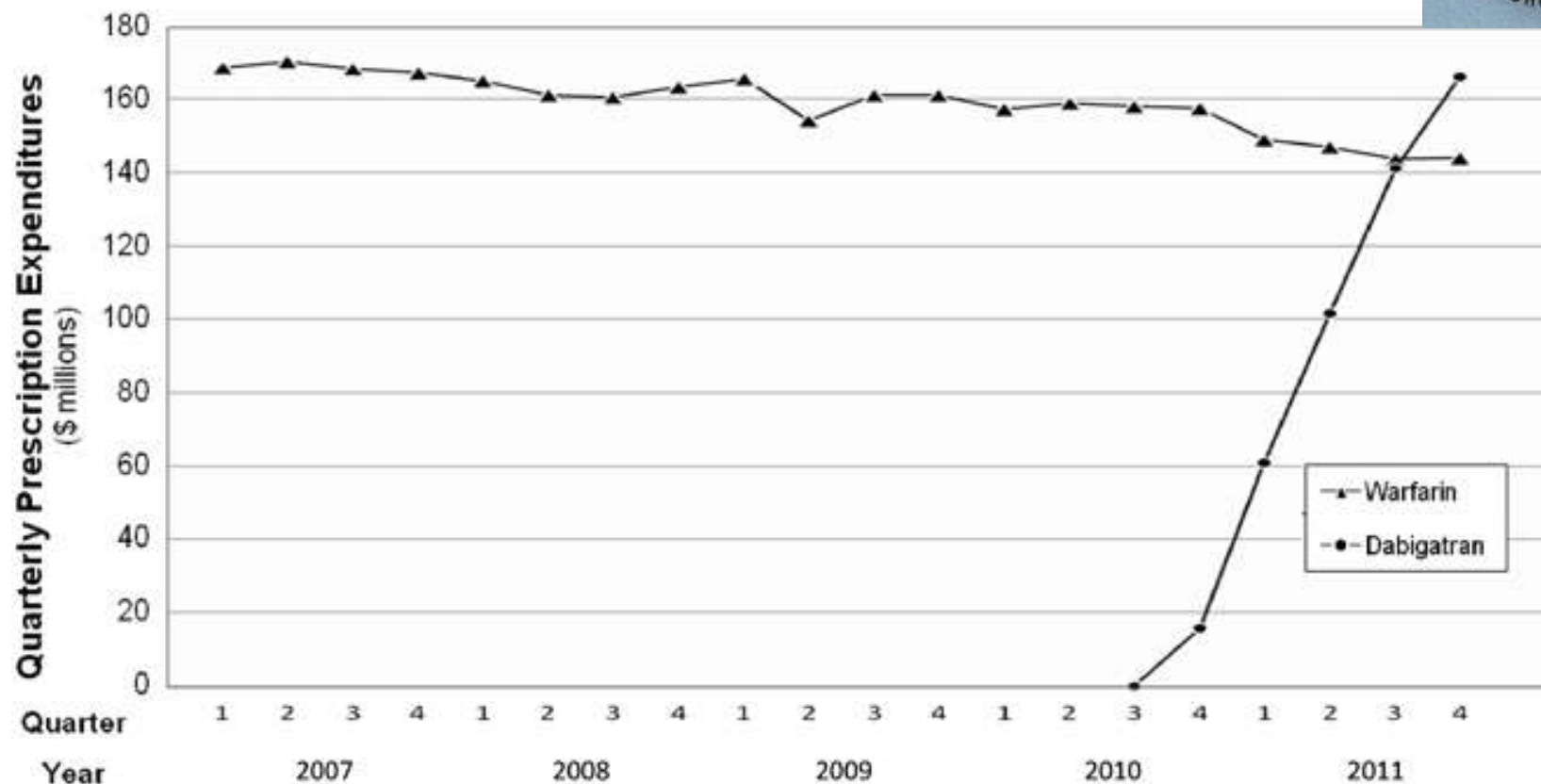
**4500 pacjentów
porównywalna ilość
powikłań**



Garber ST, Sivakumar W, Schmidt RH. Neurosurgical complications of direct thrombin inhibitors – **catastrophic hemorrhage** after mild traumatic brain injury in a patient receiving dabigatran. J Neurosurg 2012; 116: 1093–6.

P. Stein, M. Bosshart, B. Brand, Dabigatran anticoagulation and Stanford type A aortic dissection: **lethal coincidence**. Acta Anaesthesiol Scand 2014; 58: 630–637

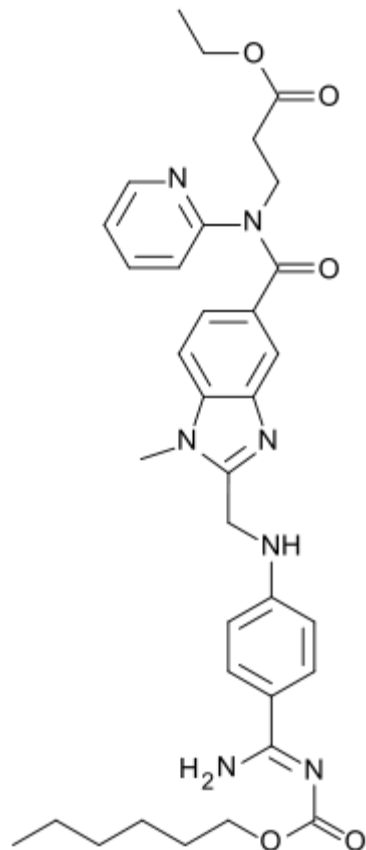
National Trends in Oral Anticoagulant Use in the United States, 2007 to 2011



Source: IMS Health National Health National Prescription Audit, 2007-2011

Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5:615-621;

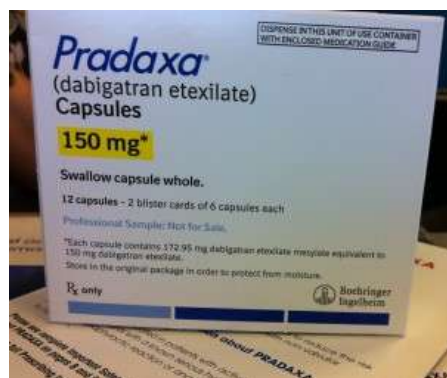
Nowe doustne antykoagulanty.



Dabigatran można stosować w Europie od 2011 roku u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

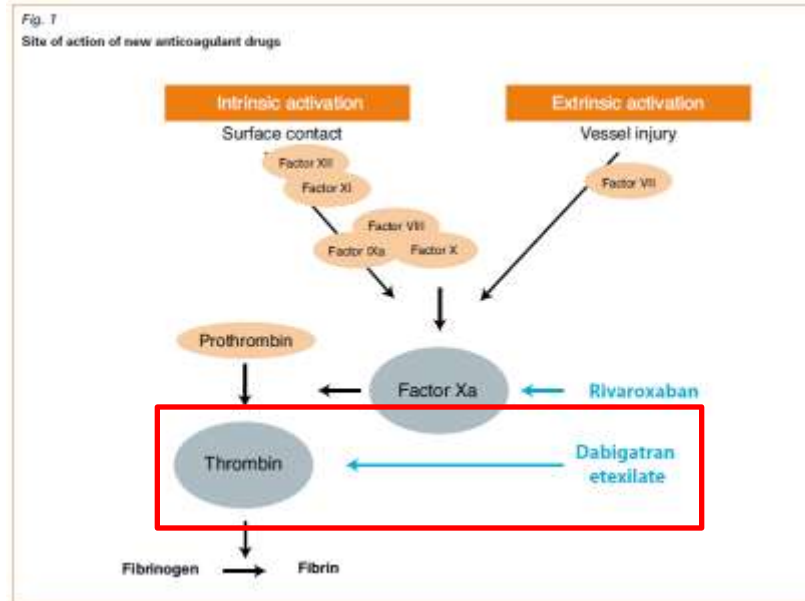
Dabigatran- dostępny w Polsce pod handlową nazwą **Pradaxa** jako kapsułki po 75,110,150 miligramów do stosowania doustnego.

dabigatran etexilate

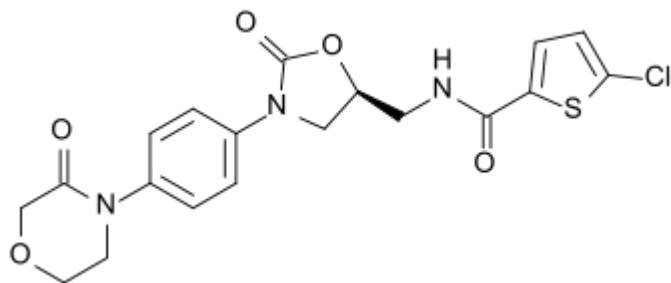


2013	535
2012	493
2011	257
2010	157

Liczba prac w medline
W kolejnych latach



Nowe doustne antykoagulanty.



Rivaroxaban structure

Rywaroksaban można stosować w Europie od 2011 roku jako lek zapobiegający udarom mózgu i zatorowości obwodowej w przebiegu niezastawkowego migotania przedsionków oraz w leczeniu zakrzepicy żył głębokich. Od 2014 w ACS.

Rivaroxaban- dostępny w Polsce pod handlową nazwą **Xarelto jako tabletki powlekane 10,15,20 miligramów do stosowania doustnego.**

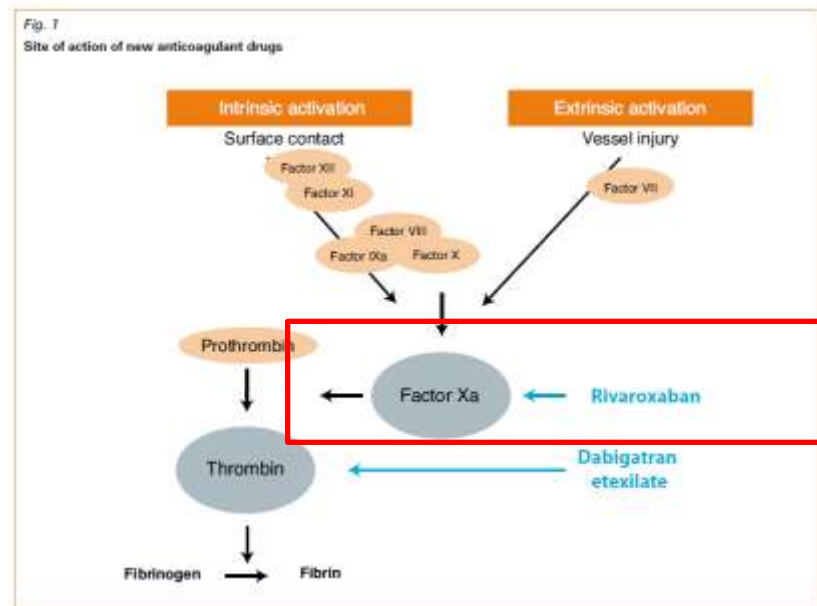
Apixaban- dostępny w Polsce pod nazwą handlową **Eliquis jako tabletki powlekane po 2,5 i 5 miligramów.**



2013	406
2012	348
2011	171
2010	97



Liczba prac w medline
W kolejnych latach



1 procent populacji jest leczonych lekami przeciwkrzepliwymi.

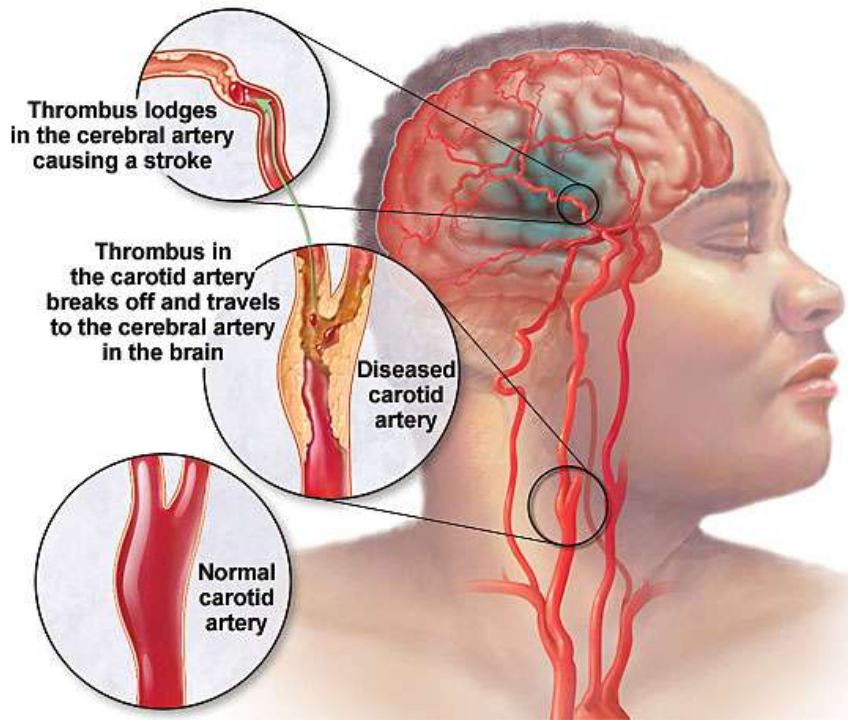


1 na 10 osób rocznie leczonych lekami przeciwkrzepliwymi wymaga inwazyjnego leczenia.



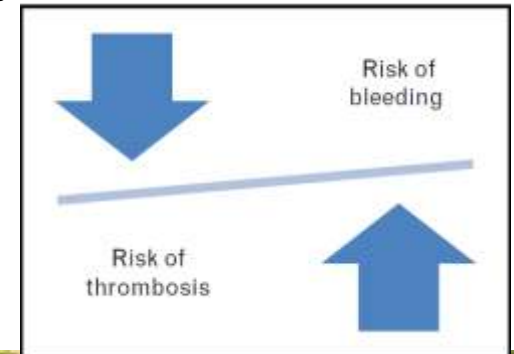
Sie P, Samama CM, Godier A, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors .Arch Cardiovasc Dis 2011; 104:669–676.

Brian Bergmark, MD; Robert P. Giugliano. Perioperative Management of Target-Specific Oral Anticoagulants. Hospital Practice. Volume 42, Number 1 (February, 2014)



Co się dzieje gdy przerywamy leczenie przeciwkrzepliwe.

Udar, zator t.płucnej.



Co się dzieje gdy nie odstawiamy leczenia przeciwkrzepliwego.

Duże prawdopodobieństwo krwotoku.



Pernod G, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. . . . Arch Cardiovasc Dis (2013),

'New' direct oral anticoagulants in the perioperative setting

Georg Breuer^a, Dominik R. Weiss^b, and Juergen Ringwald^b

Table 2. Pharmacological properties of NOACs [7–12]

	Dabigatran [13–15]	Rivaroxaban [16]	Apixaban [17]	Edoxaban [18]
Route and frequency of administration	Oral, twice-daily	Oral, once-daily	Oral, twice-daily	Oral, once-daily
Bioavailability	6–7%	80%	66%	45%
Time to maximal concentration (T _{max})	1.25–3 h	2–4 h	1–3 h	1–2 h
Half-life (h)	12–14 h	5–13 h (9–13)	8–15 h (10–14)	9–11 h
Half-life in function of renal impairment (h)				
CrCl >80 ml/min	14–17	5–9	8–15	9–11
CrCl 50–79 ml/min	16.6 (12–18)	8.7	14.6	No data
CrCl 30–49 ml/min	18.7 (18–24)	9.0	17.6	No data
CrCl <30 ml/min	27.5	9.5	17.3	No data
Excretion/elimination	80% Renal; 20% via feces	65% Renal; 35% hepatic	25% Renal; approximately 70% hepatic	35% Renal; approximately 60% via feces
Plasma protein binding	35%	>90%	87%	40–60%
Elimination with dialysis	Yes	Very little	Very Little	Little
P-gp-transporter interaction	++	+	+	?
Interaction CYP3A4	–	+	+	?

Pacjenci poddawani planowym zabiegom chirurgicznym.



Interwencje niekoniecznie wymagające odstawienia leku przeciwzakrzepowego

Zabiegi wykonywać przy stężeniach minimalnych NDA. Rozważyć interwencję 18-24 h po ostatniej dawce, a kolejną dawkę podać 6 godzin później (tzn. pominąć 1 dawkę, przy podawaniu NDA 2 x dziennie)

- Interwencje dentystyczne
 - Ekstrakcja 1 do 3 zębów
 - Chirurgia przyzębia
 - Nacięcie ropnia
 - Wszczepienie implantu
- Okulistyka
 - Operacja zaćmy lub jaskry
- Endoskopia bez operacji chirurgicznej
- Powierzchnowy zabieg chirurgiczny (np. nacięcie ropnia, niewielkie zabiegi dermatologiczne)

Planowy zabieg chirurgiczny



Czas wyłączenia leków przed operacją zależy od:

1. ryzyko krwawienia związanego z zabiegiem inwazyjnym (duże lub małe)
2. czynności nerek ocenianej na podstawie aktualnego wyniku pomiaru GFR

Klasyfikacja zabiegów chirurgicznych według ryzyka krwawienia



Niskie ryzyko

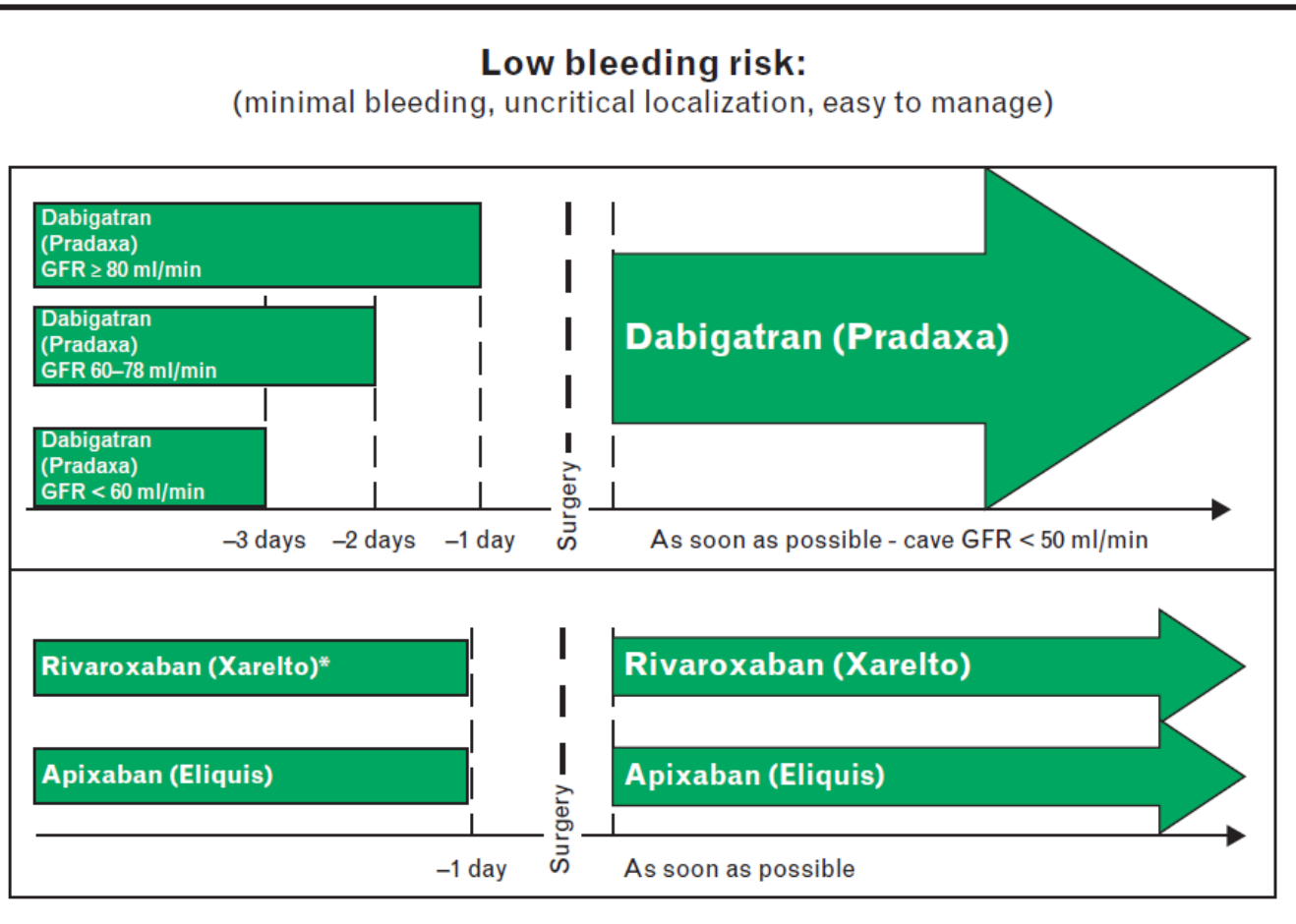
- Endoskopia z biopsją
- Biopsja prostaty lub pęcherza moczowego
- Badanie elektrofizjologiczne lub ablacja przezskórna podłoża częstoskurczu nadkomorowego, (w tym ablacja lewostronna z pojedynczego nakłucia przezprzegrodowego).
- Angiografia
- Wszczepienie rozrusznika lub kardiowertera-defibrylatora (ICD) (chyba że złożone warunki anatomiczne, np. wrodzona wada serca)

Wysokie ryzyko

- Złożona ablacja lewostronna: izolacja żyły płucnej , ablacja podłoża częstoskurczu komorowego)
- Znieczulenie dokanałowe lub zewnątrzoponowe; diagnostyczne nakłucie lędźwiowe
- Chirurgia klatki piersiowej
- Chirurgia jamy brzusznej
- Duże zabiegi ortopedyczne
- Biopsja wątroby
- Przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego
- Biopsja nerki

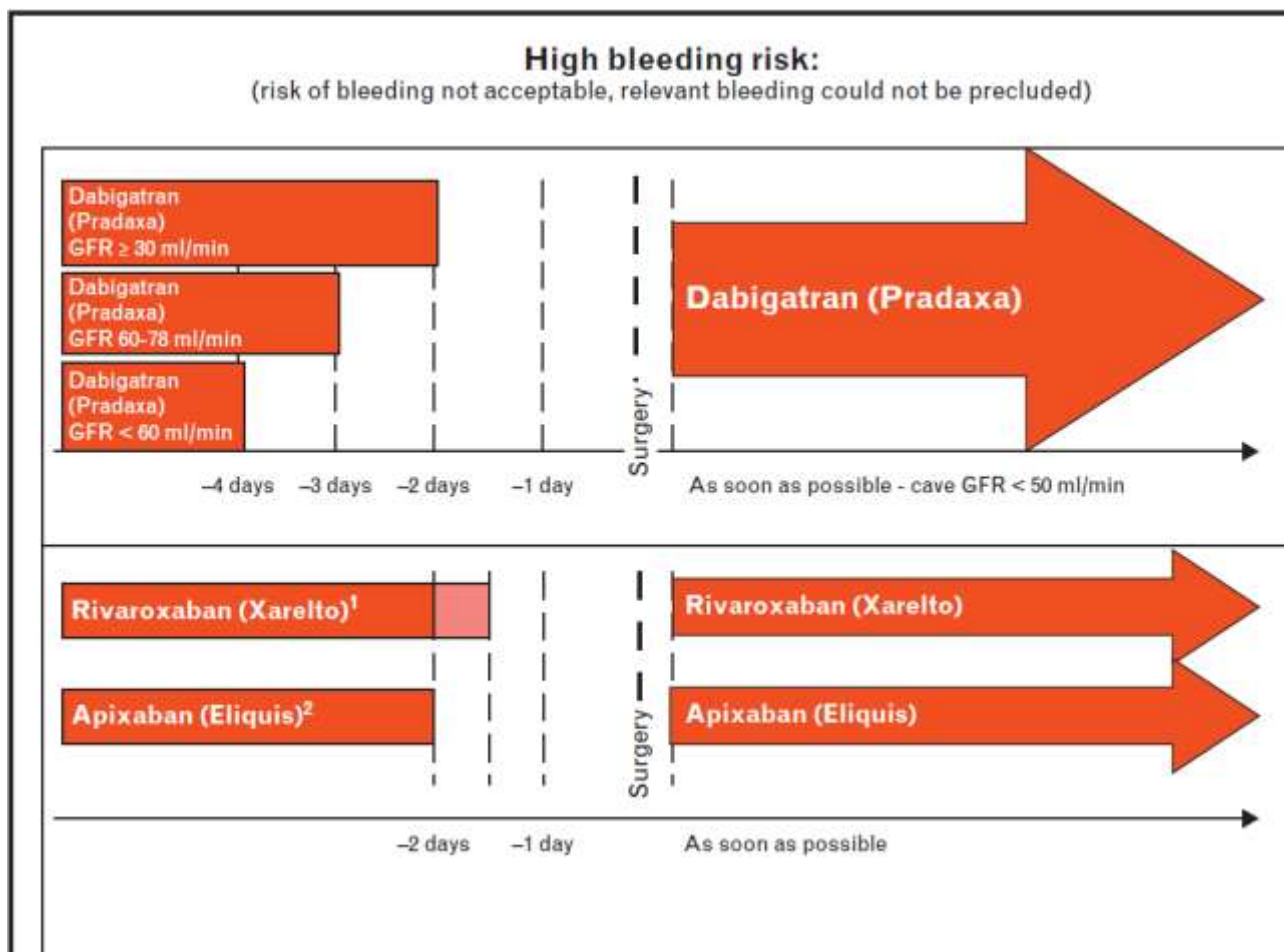
Kiedy przerwać stosowanie NDA przed planowym zabiegiem chirurgicznym

Ostatnie przyjęcie leku przed planowym zabiegiem chirurgicznym



Kiedy przerwać stosowanie NDA przed planowym zabiegiem chirurgicznym

Ostatnie przyjęcie leku przed planowym zabiegiem chirurgicznym



Skala HAS-BLED do oceny ryzyka krwawieniaaa u chorych z migotaniem przedsionków

Skala CHA2DS2–VASc – do oceny ryzyka udaru mózgu w niezastawkowym migotaniu przedsionków. U pacjentów z wynikiem równym lub większym 2, zaleca się stosowanie doustnych antykoagulantów:
antagonisty witaminy K (VKA) w dawce dostosowywanej (INR 2,0–3,0), lub
bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu), lub
doustnego inhibitora czynnika Xa (np. rywaroksabanu, apiksabanu) chyba że występują przeciwwskazania.

CHA2DS2VASc	pkt.	HAS-BLED	pkt.
Niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory ($EF \leq 40\%$)	1	Nadciśnienie tętnicze (a)	1
Nadciśnienie tętnicze	1	Nieprawidłowa czynność nerek lub wątroby (b,c)	1 lub 2
Wiek ≥ 75 lat	2	Udar mózgu	1
Cukrzyca	1	Krwawienie (d)	1
Udar mózgu/TIA/incydent zakrzepowozatorowy	2	Niestabilne wartości INR (e)	1
Choroba naczyniowa (zawał serca, miażdżyca naczyń obwodowych, blaszki miażdżycowe w aortalii)	1	Podeszły wiek (np. > 65 lat)	1
Wiek 65–74 lata	1	Leki (ASA, KLOPIDOGREL, NLPZ) lub Alkohol (f)	1 lub 2
Płeć żeńska	1	Łącznie:	

Czy stosować leczenie pomostowe ?

Jeżeli międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) czasu protrombinowego wynosi $\leq 1,5$, to można bezpiecznie przeprowadzić operację, jednak u pacjentów poddanych leczeniu przeciwzakrzepowemu, którzy należą do grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, np.

1. u pacjentów: z AF i ≥ 4 punktami w skali CHA₂DS₂VASc;
2. z mechaniczną protezą zastawki serca bądź niedawno wszczepioną biologiczną protezą zastawkową;
3. po naprawie zastawki mitralnej (w ciągu ostatnich 3 miesięcy);
4. po niedawno przebytej żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (w ciągu ostatnich 3 miesięcy);
5. z trombofilią,

przerwanie podawania VKA jest niebezpieczne i wymagają oni pomostowego leczenia heparyną niefrakcjonowaną (UFH) lub LMWH w dawce terapeutycznej

Czy stosować leczenie pomostowe ?

Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients with an elective surgery or procedure
Substudy of the RE-LY trial

James D. Douketis¹; Jeff S. Healey^{1,2}; Martina Brueckmann^{3,4}; John W. Eikelboom^{1,2}; Michael D. Ezekowitz⁵; Mandy Fraessdorf³; Herbert Noack³; Jonas Oldgren⁶; Paul Reilly⁷; Alex C. Spyropoulos⁸; Lars Wallentin⁶; Stuart J. Connolly^{1,2}

Clinical outcome	Bridging status	Warfarin group (n = 1,415)		Dabigatran group (2,691)	
		% (N) patients with events / (N) patients assessed	OR (95 % CI): bridged vs not bridged†	% (N) patients with events / (N) patients assessed	OR (95 % CI): bridged vs not bridged†
Major bleeding	Bridged	6.8 (26/383)	4.62 (2.45–8.72) P < 0.001	6.5 (27/417)	3.68 (2.24–6.04), P < 0.001
	Not bridged	1.6 (16/1,032)		1.8 (42/2,274)	
	Treatment interaction (warfarin vs. dabigatran) ¶	p = 0.577			

Ilość udarów i powikłań zatorowych podobna.

Duża szansa na poważne krwawienie jeżeli stosujemy heparyny jako pomost

Pacjenci nieprzytomni, utrudniony kontakt, operacje w trybie innym niż planowy

1. Klasyczne testy APTT, PT
2. Ocena tromboelastograficzna
3. Ocena stężenia leków we krwi.

NOAC-induced alterations of the two most common global coagulation assays, PT and aPTT, **do not correlate with** the clinical bleeding risk.

Temat	Doustne antykoagulanty	Test	Efekt
Pacjenci po operacjach ortopedycznych	Rivaroxaban 10 mg raz na dobę	PT	Przedłużenie czasu o 1,4 raza
		aPTT	Przedłużenie czasu o 1,4 raza
		TT	Brak efektu
Ludzkie osocze	Dabigatran 4.7 ng/ml – 943.0 ng/ml	aPTT	Przedłużenie
		TT	Przedłużenie
		PT	Przedłużenie

Colomina MJ, Díez Lobo A, Garutti I, et al.: Perioperative use of prothrombin complex concentrates. *Minerva Anestesiol.* 2012 Mar;78(3):358-68.

Tylko wartości normalne PT i aPTT (ale nie zawsze) wskazują na ustanie efektów leków.

Ringwald J, Grauer M, Eckstein R, Jelinek T. The place of new oral anticoagulants in travel medicine. *Travel Med Infect Dis* 2014; 12:7–19.

LABORATORY-GUIDED HEMOSTATIC THERAPY



	Recommendations
NIH Consensus Conference, ¹⁸ 1988	<70 g/L (acute)
American College of Physicians, ¹⁹ 1992	No number
American Society of Anesthesiologists, ²⁰ 1996	<60 g/L (acute)
American Society of Anesthesiologists, ²¹ 2006	No number
Canadian Medical Association, ²² 1997	No number
Canadian Medical Association, ²³ 1998	No number
College of American Pathologists, ²⁴ 1998	60 g/L (acute)
British Committee for Standards in Haematology, ²⁵ 2001	No number
British Committee for Standards in Haematology, ²⁶ 2012	70 g/L*
Australasian Society of Blood Transfusion, ²⁷ 2001	70 g/L
Society for Thoracic Surgeons, Society of Cardiovascular Anesthesiology, ²⁸ 2007	70 g/L
Society for Thoracic Surgeons, Society of Cardiovascular Anesthesiology, ²⁹ 2011	80 g/L*
American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine, ³⁰ 2009	70 g/L
American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine, ³¹ 2009	70 g/L
Society for the Advancement of Blood Management, ³² 2011	80 g/L
National Blood Authority, Australia, ³³ 2012	No number
AABB, ³⁴ 2012	70-80 g/L or 80 g/L†
Kidney Disease: Improving Global Outcomes, ³⁵ 2012	No number
National Cancer Center Network, ³⁶ 2012	70 g/L

*For patients with acute blood loss. †For patients with symptoms of end-organ ischaemia.

Table 3: Medical society clinical practice guidelines for red blood cell transfusion

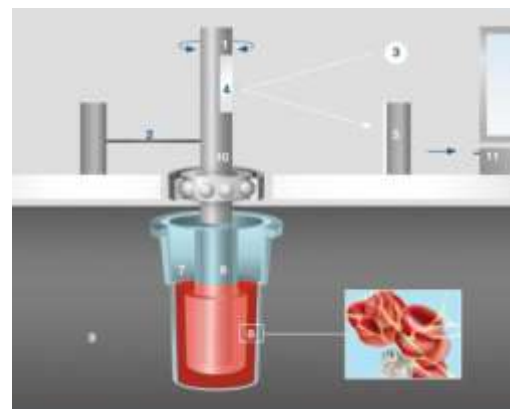
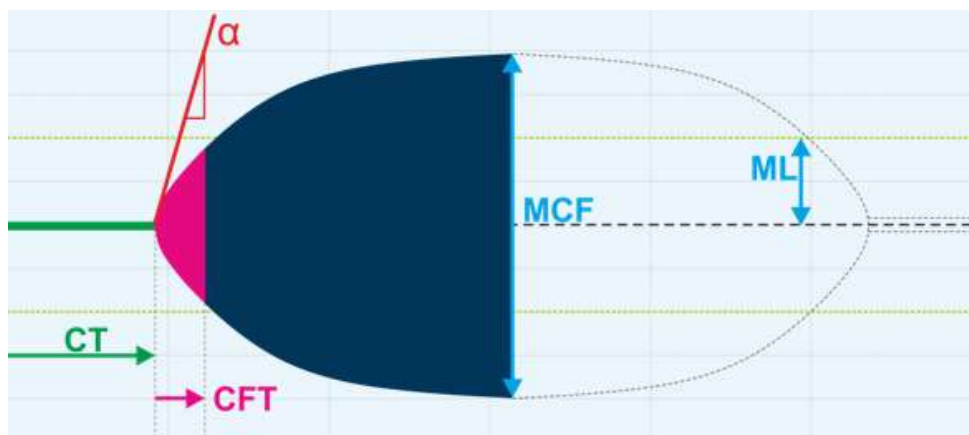


Zdjęcie jednej z tokijskich dzielnic wykonane 10 marca 1945 roku



Thrombelastography Detects the Anticoagulant Effect of Rivaroxaban in Patients With Stroke

Ritvij Bowry, MD; Stuart Fraser, BA; Joancy M. Archeval-Lao, BS;
 Stephanie A. Parker, RN, BSN; Chunyan Cai, PhD; Mohammad H. Rahbar, PhD; James C. Grotta, MD



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



Urgent surgery and DABIGATRAN (PRADAXA®)

[Dabigatran] ≤ 30 ng/ml	•• Operate
30 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 200 ng/ml	•• Wait up to 12 h* and obtain new dosage** or (if time is not compatible with emergency) •• Operate, if abnormal bleeding : antagonise the anticoagulant effect***
200 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 400 ng/ml	• Wait up to 12 h* and obtain new dosage** or (if time is not compatible with emergency) • Maximum delay surgery • Discuss haemodialysis, especially if CrCl < 50 ml/mn • Operate, if abnormal bleeding : antagonise ***
[Dabigatran] > 400 ng/ml	• Overdose – Major haemorrhagic risk • Discuss haemodialysis before surgery

Urgent surgery and RIVAROXABAN (XARELTO®)

[Rivaroxaban] ≤ 30 ng/ml	•• Operate
30 ng/ml < [Rivaroxaban] ≤ 200 ng/ml	•• Wait up to 12 h* and obtain new dosage** or (if time is not compatible with emergency) •• Operate, if abnormal bleeding : antagonise the anticoagulant effect***
200 ng/ml < [Rivaroxaban] ≤ 400 ng/ml	• Wait up to 12-24 h and obtain new dosage** or (if time is not compatible with emergency) • Maximum delay surgery • Operate, if abnormal bleeding : antagonise ***
[Rivaroxaban] > 400 ng/ml	• Overdose – Major haemorrhagic risk

Gilles Pernod, Pierre Albaladejo et al: Archives of Cardiovascular Disease (2013)





Deficiency of factor IX - Christmas disease (Occurring in about one in 25,000 male births, **hemophilia B** affects about 3,300 individuals in the United States



Factor X deficiency- Stuart -Prower deficiency. Inherited Factor X is estimated at 1 in 500,000-1,000,000 individuals

Factor VII deficiency can also be known as Alexander's disease, stable factor deficiency, or proconvertin deficiency. The incidence is estimated at 1 in 500,000, the disorder may be more common

Factor II deficiency is quite rare, with only 26 cases reported in the medical literature. The incidence is estimated at 1 in 2 million.

The early PCC products contained three clotting factors, II, IX, and X (three factor concentrates)

Newer formulations, are deemed “four factor concentrates” as they also contain factor VII in a significant concentration.



Perioperative use of prothrombin complex concentrates



TABLE II.—*Contents in coagulation and anticoagulant factors of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrates marketed in Spain (data in IU/mL).*

	FFP (*) (IU/mL)	PROTHROMPLEX INF (IU/mL)	BERIPLEX (IU/mL)	OCTAPLEX (IU/mL)
F-II	1	30	20-48	11-38
F-VII	1	25	10-25	9-24
F-IX	1	30	20-31	25
F-X	1	30	22-60	18-30
Protein C	1	>20	15-45	7-31
Protein S	1	14-16	13-26	7-32
AT	1	0.75-1.5	9.2-1.5	—
Heparin	—	15.5	0.4-2.0	5-12.5
Viral inactivation/ elimination	MB —	Steam treatment Nanofiltration	Pasteurization Nanofiltration	Solvent-detergent Nanofiltration

FFP: fresh frozen plasma; MB: methylene blue; AT: antithrombin.

(*) By definition, FFP consists of 1 IU/mL of each of the stable and labile coagulation factors ($\pm 25\%$), except for fibrinogen. (Prothrombin complex concentrate data based on manufacturer information and on the labels of the different products available at www.agemed.es)

Operacja w trybie nagłym a stosowanie Dabigatranu	
Dabigatran $\leq$ 30 ng/ml	Operuj
30 ng/ml < Dabigatran $\leq$ 200 ng/ml	Odczekaj 12 godzin i powtórz oznaczenie. Operuj- jeśli występuje krwawienie zastosuj PCC, FEIBA, rFVIIa.
200 ng/ml < Dabigatran $\leq$ 400 ng/ml	Odczekaj 12 godzin i powtórz oznaczenie Maksymalnie opóźnij operację Rozważ hemodializę szczególnie jeśli klirens kreatyniny < 50ml/min Operuj- jeśli występuje krwawienie zastosuj PCC, FEIBA, rFVIIa.
Dabigatran > 400 ng/ml	Przedawkowanie – poważne ryzyko krwotoku Rozważ hemodializę przed operacją

Pernod G, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. . . . Arch Cardiovasc Dis (2013),

Operacja w trybie nagłym a stosowanie Rivaroxabanu	
[Rivaroxaban] $\leq$ 30 ng/ml	Operuj
30 ng/ml < [Rivaroxaban] $\leq$ 200 ng/ml	Odczekaj 12 godzin i ponów oznaczenia Operuj- jeśli występuje krwawienie zastosuj PCC,FEIBA,rFVIIa.
200 ng/ml < [Rivaroxaban] $\leq$ 400 ng/ml	Odczekaj 12- 24 godzin i ponów oznaczenie Maksymalnie opóźnij operację Operuj- jeśli występuje krwawienie zastosuj PCC,FEIBA,rFVIIa.
[Rivaroxaban] > 400 ng/ml	Przedawkowanie – poważne ryzyko krwotoku

Pernod G, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. . . . Arch Cardiovasc Dis (2013),

Kiedy w naszych szpitalach...

Table 3. Checklist for the perioperative management of NOACs

	☒	Think of ...
Which substance is administered?	☐	Of elimination pathways and pharmacokinetics
Renal impairments?	☐	Relevant is the creatinine clearance calculated with the Cockcroft–Gault formula!
Hepatic failure?	☐	Laboratory check
Postoperative impairments of renal or liver function expected?	☐	Potential postoperative complications?
Dual anticoagulant therapy (oral anticoagulant and antiplatelet agent)	☐	Think also of half-life of the antiplatelet agent
Major operation and high bleeding risk?	☐	Delaying the procedure
High risk of postoperative thromboembolism?	☐	Early restart of NOACs or switching methods
Uncertainty of remaining NOAC plasma levels at operation	☐	Additional laboratory analysis
Is neuroaxial anesthesia necessary?	☐	Alternatives for postoperative pain treatment
Age >75 years	☐	Be aware of extended half-times

NOACs, new oral anticoagulants.

Important 2013

EJA

Eur J Anaesthesiol 2013; **30**:270–382



GUIDELINES

Management of severe perioperative bleeding

Guidelines from the European Society of Anaesthesiology

Sibylle A. Kozek-Langenecker, et al.

Spahn et al. *Critical Care* 2013, **17**:R76
<http://ccforum.com/content/17/2/R76>



RESEARCH

Open Access

Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline

Donat R Spahn ,et all:



Prothrombine complex concentrates...



In patients with INR > 1.5, with life-threatening bleeding or ICH, we **recommend** that four-factor PCCs (20–40 IU kg⁻¹), supplemented with vitamin K (10 mg by slow intravenous infusion), should be used for rapid reversal of vitamin K-antagonists (VKA).

1C

New oral anticoagulants, such as **rivaroxaban and dabigatran**, may increase surgical bleeding and ICH growth. We **suggest** that **PCC**, FEIBA or rFVIIa may be used as non-specific antagonists in life threatening bleeding or ICH.

2C

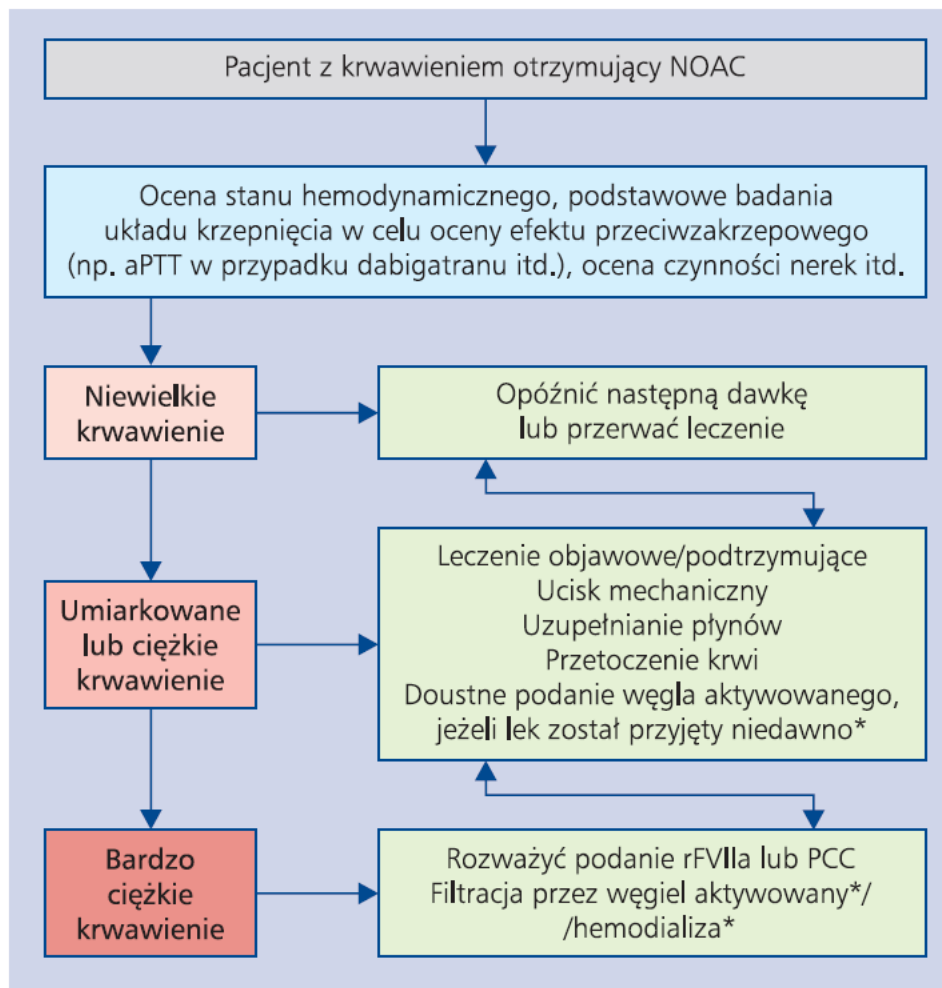
Prothrombine complex concentrates...



We recommend the early use of prothrombin complex concentrate (PCC) for the emergency reversal of vitamin K-dependent oral anticoagulants. **Grade 1B**

If bleeding is life-threatening, we suggest reversal of rivaroxaban, apixaban and endoxaban with highdose **(25 to 50 U/kg) PCC. (Grade 2C)**

2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management



Take home message: krwawienie NOAC.



Odwrócenie efektów nowych doustnych antykoagulantów(sugestia)może być dokonywane stosując PCC.

Stosujemy wytyczne towarzystw naukowych.



Kurs nr 2 - Układ sercowo – naczyniowy-bis

30 wrzesień-3 październik 2015 – Kurs nr 2



How do patients really feel about doctors? Google shares their secrets.

JAMES CHANG, MD | PHYSICIAN | MAY 7, 2015

376
SHARES

f Share on Facebook

Share on Twitter

g+

in

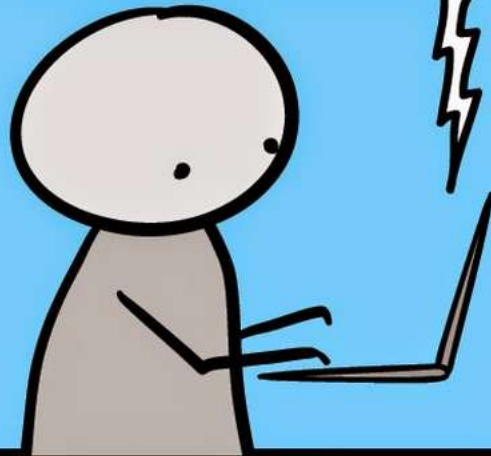
POORMD.COM

J.CHANG MD

Google

Google,

Google, you autocomplete me.



Google

anesthesiologists are

anesthesiologists are **lazy**

anesthesiologists are **gaming the system**

anesthesiologists are **stupid**

anesthesiologists are **overpaid**

anesthesiologists are **rich**

r.drwila@szpitaljp2.krakow.pl