

**Maria Podolak-Dawidziak**

Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

# Niektóre nabyte osoczowe skazy krwotoczne u chorych na nowotwory

Some acquired plasma bleeding disorders in patients with neoplasms

**Adres do korespondencji:**

Prof. dr hab. n. med.  
 Maria Podolak-Dawidziak  
 Katedra i Klinika Hematologii,  
 Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku  
 Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich  
 Wybrzeże Pasteura 4, 50-367 Wrocław  
 Tel.: + 48 (71) 784 25 76 lub 784 25 78  
 Faks: + 48 (71) 784 01 12  
 e-mail: podolak-dawidziak@neostrada.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
 2013, tom 9, nr 3, 97-101  
 Copyright © 2013 Via Medica  
 ISSN 1734-3542  
 www.opk.viamedica.pl

**STRESZCZENIE**

W pracy przedstawiono wielospecjalistyczne podejście diagnostyczne i lecznicze do nabytych osoczowych skaz krwotocznych w przebiegu chorób nowotworowych.

**Słowa kluczowe:** krwawienie, niewydolność wątroby, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, przedawkowanie leków przeciwkrzepliwych

**ABSTRACT**

Multidisciplinary diagnostic and therapeutic approach to acquired plasma bleeding disorders due to neoplastic disorders has been shown.

**Key words:** bleeding, liver failure, disseminated intravascular coagulation, overanticoagulation

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 3: 97-101

**Wstęp**

Nabyte osoczowe skazy krwotoczne są często skutkiem niedoboru kilku czynników krzepnięcia. Najważniejsze przyczyny to: upośledzenie syntezy czynników krzepnięcia (głównie w niewydolnej wątrobie), ich nadmierne zużycie (np. w przebiegu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego lub działania patologicznych inhibitorów), rozcieńczenie po masywnych przetoczeniach lub przedawkowanie leków przeciwkrzepliwych.

**Niewydolność wątroby**

Do niewydolności wątroby upośledzającej jej strukturę i czynność dochodzi najczęściej wskutek nadużywania alkoholu i działania wirusów hepatotropowych. Wśród wielu potwierdzonych przyczyn marskości wymienia się: autoimmunologiczne zapalenie wątroby, choroby metaboliczne, choroby dróg żółciowych, choroby z utrudnieniem odpływu żylnego, jelitowe zespolenie

omijające, toksyny i leki. Także przerzuty nowotworowe do wątroby zaburzają jej funkcję. Komórki nowotworowe docierają do wątroby przez tętnicę wątrobową i żyłę wrotną. Nowotwory dające przerzuty do wątroby to: rak jelita grubego i odbytnicy, gruczolakorak z przewodów trzustkowych, rak przełyku, rak żołądka, guzy neuroendokryne oraz rak piersi, rak płuca, rak jajnika, rak endometrium, rak nerkowo-komórkowy, czerniak i mięsaki. Przerzuty do wątroby rzadko same są przyczyną zaburzeń hemostazy. Opisano niebezpieczny dla życia przypadek krwawienia do wątroby i jamy otrzewnej z pękniętego przerzutu do wątroby raka o nieznanym punkcie wyjścia u 85-letniego chorego [1].

U chorych na nowotwory ze współistniejącą niewydolnością wątroby mogą wystąpić złożone zaburzenia krzepnięcia krwi i układu fibrynolizy. Do krwawień przyczyniają się: 1) zmniejszenie liczby płytek wskutek osłabienia syntezy trombopoetyny i zaburzenie ich czynności; 2) zmniejszenie stężenia czynników krzepnięcia — zależnych od witaminy K (II, VII, IX, X) i innych (I — fibrynogen, V, VIII, XI, XIII); 3) niskie stężenie

Tabela 1. Podstawowe laboratoryjne testy krzepnięcia w niektórych nabytych osoczowych skazach krwotocznych

Stan kliniczny	PT [s]	APTT [s]	TT [s]	Płytki krwi [g/l]	Inne
Choroba wątroby	↑	↑	N/↑	N/↓	Dysfibrinogenemia, ↑ stężenia D-dimeru, w rozmazie krwi obwodowej fragmenty krwinek czerwonych
Niedobór witaminy K	↑	↑ lub N	N	N	
Nabyta hemofilia	N	↑	N	N	
Doustne antykoagulanty (acenokumarol, warfaryna)	↑↑ (monitorowanie)	↑	N	N	
Heparyna	↑	↑↑	↑	N (rzadko ↓ HIT)	

APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; HIT (*heparin-induced thrombocytopenia*) — małopłytkowość poheparynowa; N (*normal*) — prawidłowy; PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy; TT (*thrombin time*) — czas trombinowy; ↑ — zwiększony lub wydłużony; ↓ — zmniejszony lub skrócony

inhibitora  $\alpha_2$ -antyplazminy, inhibitora fibrylizacji aktywowanego trombiną (TAFI, *trombin activable fibrinolysis inhibitor*); 4) zwiększenie stężenia i aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*) z niewielkim zwiększeniem stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasmin activator inhibitor 1*). Zmniejszanie stężenia czynników krzepnięcia, postępujące szybko zwłaszcza w ostrej niewydolności wątroby, następuje w kolejności zależnej od ich czasu półtrwania, czyli czynnik VII (1,5–6 godz.), czynnik V (12 godz.), czynnik IX (20–24 godz.), czynnik X (24–48 godz.) i czynnik II (48 godz.).

Niedobór witaminy K sprawia, że do krążenia są uwalniane białka (czynniki II, VII, IX i X) w postaci nieaktywnej i dlatego nie mogą uczestniczyć w procesie krzepnięcia. Są to tak zwane białka indukowane przez niedobór witaminy K (PIVKA, *protein induced by vitamin K absence*). W chorobach wątroby występuje dynamiczna równowaga między niedoborem czynników krzepnięcia a niedoborem naturalnych antykoagulantów [2]. Ryzyko krwawień zwiększają zakażenia bakteryjne, niewydolność nerek i niedobór witaminy K. Witamina K pochodzi z pokarmów roślinnych (zielone rośliny liściaste: sałata, kapusta, szpinak, brukselka, zielona herbata) i zwierzęcych (wątroba), a około 50% z syntezy bakteryjnej w jelicie. Niedobór witaminy K występuje u osób niedożywionych i/lub długotrwale żywionych pozajelitowo, u leczonych długotrwale antybiotykami o szerokim spektrum, przy przewlekłych infekcyjnych biegunkach, w zespole złego wchłaniania, w niedrożności dróg żółciowych oraz różnego pochodzenia nieprawidłowej czynności miąższu wątroby. Warto pamiętać, że zwłaszcza w chorobach zapalnych wątroby może się zwiększyć stężenie czynnika VIII (syntetyzowany w wątrobie oraz w komórkach śródbłonka) i czynnika von Willebranda (powstaje w megakariocytach, komórkach śródbłonka i tkance łącznej podśródbłonkowej). Z kolei stężenie fibrynogenu, białka ostrej fazy, może być pra-

widłowe lub podwyższone przede wszystkim w pierwotnym raku wątroby, przewlekłych zapaleniach wątroby lub w żółtaczce cholestatycznej, lecz jest to fibrynogen niesprawny czynnościowo. Stężenie fibrynogenu maleje w schyłkowej marskości wątroby.

Wyniki badań hemostazy w nabytych skazach osoczowych zestawiono w tabeli 1. Zwraca uwagę małopłytkowość średniego stopnia, przedłużenie czasu protrombinowego (PT, *prothrombin time*), w mniejszym stopniu czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*). Jednakże wyniki badań nie pomagają w przewidywaniu wystąpienia krwawienia u chorych z marskością wątroby, bowiem nie ma korelacji między wydłużeniem PT i APTT a skłonnością do krwawień [3].

U pacjentów krwawiących przetacza się osocze świeżo mrożone (FFP, *fresh frozen plasma*) w dawce 10–15 ml/kg mc. co 12–14 godzin. Jeśli mimo podawania FFP utrzymuje się znaczna hipofibrinogenemia, można przetoczyć krioprecypitat (1–2 j./10 kg mc.), a gdy stężenie fibrynogenu wynosi nadal poniżej 1 g/l — zastosować koncentrat fibrynogenu (1–2 g). Należy rozważyć podanie witaminy K (10 mg *i.v.*), a w razie masywnego krwawienia także koncentratu czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrate*), zawsze pamiętając o ryzyku zakrzepicy. Wskazaniem do podania koncentratu krwinek płytkowych (KKP) jest obecność skazy krwotocznej przy liczbie płytek krwi poniżej 10–30 g/l, a przed procedurami inwazyjnymi poniżej 50 g/l.

### Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe

Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) to heterogeny zespół zaburzeń charakteryzujący się uogólnioną akty-

wacją krzepnięcia i układu fibrynolizy, co usposabia do zakrzepicy, a zużycie płytek krwi i osoczowych czynników krzepnięcia skutkujące ich niedoborem prowadzi do różnie nasilonej skazy krwotocznej skórno-śluzówkowej. Zespół tych zaburzeń może mieć charakter przewlekły (skompensowany) lub ostry (jawny). Pierwszy może wystąpić w przebiegu chorób wątroby lub nowotworów. Drugi obserwuje się między innymi w przebiegu: posocznicy różnego pochodzenia, rozległych urazów (głowy, wielonarządowych, z obecnością zatorów tłuszczowych), malfornacji naczyniowych (duże tętniaki aorty, olbrzymie naczyniaki), zatrucia jadem węża lub żmii, reakcji immunologicznych (reakcja odrzucenia przeszczepu czy po przetoczeniu krwi niezgodnej w układzie ABO), powikłań położniczych (przedwczesne odklejenie łożyska, zator płynem owodniowym, zespół martwego płodu) [4]. W chorobach nowotworowych DIC występuje głównie miejscowo i ma przewlekły przebieg [5]. Najczęściej DIC wraz z nadmierną fibrynolizą wika raka gruczołu krokowego [6]. Ale przebieg DIC może być też gwałtowny, na przykład u chorego na raka ze współistniejącym stanem septycznym lub urazem wielonarządowym.

Poważną konsekwencją ostrego DIC może być zespół niewydolności wielonarządowej (MODS, *multiorgans dysfunction syndrome*). Składają się nań: nieprawidłowości w testach kontrolujących czynność wątroby, zmiany enzymatyczne wskazujące na niedokrwienie serca, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia czynnościowe ośrodkowego układu nerwowego, osłabiona czynność nerek, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*), owrzodzenia i krwawienia ze śluzówki przewodu pokarmowego, niewydolność nadnerczy i ich martwica, plamica piorunująca (*purpura fulminans*).

Rozpoznanie DIC nastęcza czasem trudności, bowiem nie zawsze wyniki badań laboratoryjnych są zbieżne ze stanem pacjenta. Prosty system punktowy zaproponowany w 2001 roku przez Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, *International Society of Thrombosis and Haemostasis*) jest przydatny w potwierdzeniu rozpoznania DIC. Punkty są przydzielone wynikom 4 podstawowych badań laboratoryjnych, jak liczba płytek krwi, czas protrombinowy, stężenie fibrynogenu i stężenie D-dimeru [7]. Uzyskanie 5 lub więcej punktów potwierdza rozpoznanie.

Nie ma standardów postępowania w leczeniu DIC. Najważniejsze jest działanie ukierunkowane na leczenie przyczyny wywołującej zaburzenia (np. obumarły płód, rak, ostra białaczka promielocytowa). Gdy dominuje krwawienie, podejmuje się leczenie substytucyjne: osocze świeżo mrożone (15–20 ml/kg mc.), KKP, krioprecypitat (1 j./10 kg mc.), a jeśli stężenie fibrynogenu wynosi poniżej 1 g/l, podaje się koncentrat fibrynogenu (2–3 g). Przy dominujących objawach zakrzepicy należy rozważyć podanie terapeutycznych dawek heparyny [8]. U niektórych chorych wskazane jest zastosowanie

antytrrombiny lub rekombinowanej trombomoduliny [9]. Przy współistnieniu sepsy celowe może być przetoczenie koncentratu aktywowanego białka C [5]. Przy obfitym krwawieniu opornym na leczenie można podać rekombinowany aktywowany czynnik VII (rVIIa) dożylnie w dawce 90–120 µg/kg mc. U chorych krwawiących, u których występuje nadmierna fibrynoliza (rak gruczołu krokowego, ostra białaczka promielocytowa), wskazane jest ostrożne podawanie leków antyfibrynolitycznych, jak kwas traneksamowy (dożylnie w dawce 10–15 mg/kg mc./godz.) [10].

## Krwawienia po przedawkowaniu leków przeciwkrzepliwych

W leczeniu przeciwkrzepliwym znajdują zastosowanie heparyny, doustne antykoagulanty z grupy antywitamin K (VKA, *vitamin K antagonists*) oraz tak zwane nowe leki przeciwkrzepliwie.

Leczenie heparyną, zwłaszcza niefrakcjonowaną (UFH, *unfractionated heparin*), może wikać małopłytkowość poheparynowa (HIT, *heparin induced thrombocytopenia*).

Doustne antykoagulanty z grupy VKA stosuje się od lat 40. XX wieku, zarówno w profilaktyce pierwotnej żylnych choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻCZZ), jak i w leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie żylnym i tętnicznym. Obecnie około 1% populacji europejskiej przyjmuje VKA. Leki te hamują promowaną przez witaminę K  $\gamma$ -karboksylację czynników krzepnięcia II, VII, IX i X. Hamują też jednak karboksylację naturalnych inhibitorów krzepnięcia, to znaczy białek C, S i Z, co skutkuje zmniejszeniem stężenia białka C i białka S w ciągu pierwszych 2–3 dni podawania VKA i sprawia, że przejściowo — zanim ujawni się działanie przeciwkrzepliwie podawanych leków — wzrasta ryzyko zakrzepicy [11]. Leki z grupy VKA są szybko wchłaniające z przewodu pokarmowego i osiągają maksymalne stężenie we krwi po 1,5 godziny. Są metabolizowane w wątrobie i wydalane z moczem. Czas półtrwania (T<sub>1/2</sub>) jest zróżnicowany — dla acenokumarolu wynosi 6–8 godzin, a dla warfaryny 36–42 godzin. Pewnymi ograniczeniami w stosowaniu VKA są konieczność monitorowania laboratoryjnego [znormalizowany czas protrombinowy (INR, *international normalized ratio*)] i wpływ diety (działanie tych leków osłabiają rośliny zielone, jak: kapusta, szpinak, sałata, brokuły, groszek, a także zielona herbata oraz wątroba i soja).

Warfaryna mocno wiąże się z albuminą i jest metabolizowana w wątrobie. Jej działanie wzmacniają leki zmniejszające w budowywanie do albuminy (kwas acetylosalicylowy, sulfonamidy), zmniejszające metabolizm wątrobowy (allopurinol, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, sulfonamidy), zmniejszające

wchłanianie witaminy K (antybiotyki, środki przeczyszczające), zmniejszające syntezę czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (np. salicylany w dużych dawkach). Działanie warfaryny zmniejszają leki nasilające jej metabolizm (np. barbiturany, rifampicyna) i zwiększające syntezę czynników krzepnięcia (m.in. doustne leki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza).

Najważniejszym powikłaniem stosowania VKA są powikłania krwotoczne. Głównymi czynnikami ryzyka krwawienia u chorych leczonych VKA są: krwawienie w wywiadzie (szczególnie z przewodu pokarmowego) lub udar niedokrwienny, wartość INR powyżej 5, wiek powyżej 75 lat, liczba płytek krwi poniżej 100 g/l lub stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl, współistnienie innych ciężkich schorzeń, na przykład nowotworu złośliwego (szczególnie z odległymi przerzutami), niewydolność nerek i/lub wątroby, ostatnio przeżyty uraz, niewyrównane nadciśnienie tętnicze, nadużywanie alkoholu, równoległe podawanie leków przeciwplatek (kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych [12, 13].

Przy zwiększeniu wartości INR bez towarzyszących objawów krwawienia postępowanie może polegać na ominięciu kolejnej dawki lub czasowym zaprzestaniu podawania leku (na 1–2 dni) i powtórnym oznaczeniu INR. Lecz gdy wartość INR wynosi powyżej 6, samo wstrzymanie podawania VKA nie zapewni jego powrotu do pożądanych wartości terapeutycznych, to jest wartości w zakresie 2–4, w ciągu 24 godzin [14]. W takich przypadkach należy dodać do leczenia witaminę K, można doustnie w dawce 0,5–2,5 mg, bowiem podana tą drogą jest równie skuteczna jak zastosowana dożylnie, a wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznej [15].

Przed planowym zabiegiem operacyjnym (lub inwazyjnym diagnostycznym) należy odstawić VKA, warfarynę na 4–5 dni, a acenokumarol na 2–3 dni przed interwencją chirurgiczną [16]. Tuż przed zabiegiem wartość INR powinna wynosić poniżej 1,5, a przed niektórymi poważnymi zabiegami neurochirurgicznymi należy ją znormalizować. W przypadku zabiegów o małym prawdopodobnym ryzyku krwawienia, jak na przykład usunięcie pojedynczych zębów, zwłaszcza gdy INR wynosi 2–3, odstawienie VKA nie jest wymagane.

Szybkie odwrócenie działania VKA jest niezbędne, gdy konieczna jest natychmiastowa interwencja chirurgiczna lub w przypadku krwawienia zagrażającego życiu, na przykład do ośrodkowego układu nerwowego. W takiej sytuacji klinicznej choremu należy podać witaminę K dożylnie, najlepiej z PCC złożonym z 3 czynników krzepnięcia: II, IX, X, lub z 4 czynników krzepnięcia — wtedy z czynnikiem VII [17]. Wprawdzie nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących skuteczność PCC i FFP, ale PCC zawiera około 25 razy więcej czynników krzepnięcia zespołu protrombiny, działa szybciej (w ciągu 10 min od podania) i mniej obciąża krążenie.

Nie jest znana optymalna dawka PCC, uzależnia się ją od aktualnej wartości INR. Tak więc gdy INR wynosi 2,0–3,9, podaje się PCC w dawce 25 j./kg mc., przy INR 4,0–5,9 — PCC 35 j./kg mc., a przy INR wynoszącym 6,0 lub więcej — PCC 50 j./kg mc. Ważne jest, aby ze względu na potencjalne działanie prozakrzepowe łączna jednorazowa dawka PCC nie przekraczała 3000 j. [18].

Jeśli nie można zastosować PCC, podaje się witaminę K i FFP w dawce 10–30 ml/kg mc. (optymalna dawka nie została dotychczas ustalona). Przetoczenie FFP wiąże się z koniecznością zbadania grupy krwi chorego (FFP przetacza się zgodnie z antygenami układu ABO pacjenta) oraz z przeciążeniem krążenia znaczną objętością przetoczonego osocza [19].

Istnieją doniesienia o skuteczności rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rVIIa) w odwracaniu działania przeciwkrzepliwego VKA [20–23], także w ciężkich krwawieniach śródczaszkowych [24], lecz żadne z tych badań nie było randomizowane.

Coraz powszechniej stosuje się tak zwane nowe leki przeciwkrzepliwe, czyli bezpośrednie inhibitory trombiny i inhibitory czynnika Xa. W odróżnieniu od warfaryny czy acenokumarolu, nie wymagają one monitorującej kontroli laboratoryjnej. Jest to cenione przez chorych, ale przy przedawkowaniu krwawienie pojawia się nagle, a nie przeprowadzono dotychczas badań oceniających możliwość skutecznego odwrócenia ich działania. Szczególną ostrożność należy zachować przy stosowaniu tych leków u chorych z zaburzoną czynnością nerek (np. w usunięciu nadmiaru dabigatranu skuteczna okazała się dopiero hemodializa) [25].

## Podsumowanie

Diagnostyka i skuteczne leczenie nabytych osoczowych skaz krwotocznych stanowią poważne wyzwanie kliniczne oraz wymagają rzetelnej i ścisłej współpracy onkologa z hematologiem.

## Piśmiennictwo

1. Seetho J.W., Stinchcombe S., Rizeq M.M. Bleeding from ruptured hepatic metastases as a cause of syncope in an octogenarian: a case report. *J. Med. Case Reports* 2010; 4: 94.
2. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116: 878–885.
3. Tripodi A. The coagulopathy of chronic liver disease: is there a causal relationship with bleeding? *No. Eur. J. Intern. Med.* 2010; 21: 65–69.
4. Okamoto K., Wada H., Hatada T. i wsp. Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Frequency and hemostatic abnormalities in pre-DIC patients. *Thromb. Res.* 2010; 126: 74–78.
5. Levi M., Toh C.H., Thachil J., Watson H.G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br. J. Haematol.* 2009; 145: 24–33.
6. Hyman D., Soff G., Kampel L. Disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis and prostate cancer: a case series and review of literature. *Oncology* 2011; 81: 119–125.

7. Taylor Jr F.B., Toh C.H., Hoots W.K., Wada H., Levi M. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 1327–1330.
8. Levi M. Disseminated intravascular coagulation in cancer patients. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2009; 22: 129–136.
9. Wada H., Thachil J., Di Nisio M. i wsp. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of recommendations from three guidelines. *J. Thromb. Haemost.* 2013. Doi: 10.1111/jth.12155.
10. Windyga J. Zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrzkrwotoczniowego. W: A. Dmoszyńska (red.). *Hematologia*. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011; 587–594.
11. Becker R.: The importance of factor Xa regulatory pathway in vascular thromboresistance focus on protein Z. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 19: 135-137
12. Forfar J.C. Haemorrhage during long-term oral coumarin anticoagulation by excessive Prediction of haemorrhage during long-term oral coumarin anticoagulation by excessive prothrombin ratio. *Am. Heart J.* 1982; 103: 445–446.
13. Baker R.I., Coughlin P.B., Salem H.H., Gallus A.S., Harper P.L., Wood E.M. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med. J. Aust.* 2004; 181: 492–497.
14. Hylek E.M. Regan S., Go A.S., Hughes R.A., Singer D.E., Skates S.J. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 393–400.
15. DeZee K.J., Shimeall W.T., Douglas K.M., Shumway N.M., O'Malley P.G. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 391–397.
16. Ageno W., Gallus A.S., Wittkowsky A., Crowther M., Hylek E.M., Palareti S. American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9<sup>th</sup> ed). *Chest* 2012; 141 (supl.): e44S–e88S.
17. Holbrook A., Schulman S., Witt D.M. i wsp. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines(9<sup>th</sup> ed). *Chest* 2012; 141 (supl.): e152S–e184S.
18. Dentali F., Marchesi C., Pierfranceschi M.G. i wsp. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2011; 106: 429–438.
19. Diringer M.N., Zazulia A.R. Hemostatic therapy should be used for acute treatment of anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2012; 43: 2535–2536.
20. Levi M., Peters M., Buller H.R. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 883–890.
21. Bartal C., Freedman J., Bowman K., Cusimano M. Coagulopathic patients with traumatic intracranial bleeding: defining the role of recombinant factor VIIa. *J. Trauma* 2007; 63: 725–732.
22. Ingerslev J., Vanek T., Culic S. Use of recombinant factor VIIa for emergency reversal of anticoagulation. *J. Postgrad. Med.* 2007; 53: 17–22.
23. Dzik W. Reversal of drug-induced anticoagulation: old solutions and new problems. *Transfusion* 2012; 52 (supl.): 45–55.
24. Mayer S.A., Brun N.C., Begtrup K. i wsp. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2127–2137.
25. Stangier J., Rathagen K., Stahle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin. Pharmacokinet.* 2010; 49: 259–268.