

Jak odwrócić krwawienie u chorych stosujących bezpośrednie doustne antykoagulanty?

Mark Crowther¹, Adam Cukier²

¹ McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

² University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

SŁOWA KLUCZOWE

krwawienie, doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K, środki odwracające działanie leków

STRESZCZENIE

Stosowanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów (*direct oral anticoagulants* – DOAC) lub doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants* – NOAC), obejmujących dabigatran hamujący trombinę, jak również rywaroksaban, apiksaban, edoksaban oraz betriksaban, które hamują czynnik Xa, wiąże się z podobnym lub mniejszym ryzykiem krwawienia w porównaniu z warfaryną. Odwrócenie ich działania przeciwkrzepliwego może się okazać konieczne u chorych z zagrażającym życiu krwawieniem lub u pacjentów wymagających zabiegów operacyjnych w trybie nagłym. Obecnie jedyne swoiste antidotum dla dabigatranu, idarucyzumab, jest szeroko dostępne, podczas gdy andeksanet alfa, który odwraca działanie inhibitorów czynnika Xa, zatwierdzono w Stanach Zjednoczonych Ameryki dopiero w maju 2018 roku. Ciraparantag, który zaprojektowano w celu odwracania działania wszystkich DOAC oraz innych antykoagulantów, jest obecnie oceniany w badaniach klinicznych. Z uwagi na brak zatwierdzonych substancji odwracających działanie inhibitorów czynnika Xa u pacjentów z zagrażającym życiu krwawieniem sugeruje się stosowanie koncentratów kompleksu protrombiny. Nie należy stosować witaminy K oraz świeżo mrożonego osocza w celu odwrócenia działania DOAC. Poniższy artykuł przeglądkowy prezentuje aktualne dowody dotyczące ryzyka krwawienia podczas stosowania DOAC oraz strategie odwracania ich działania, by udzielić wskazówek dotyczących postępowania u chorych przyjmujących DOAC, u których dochodzi do poważnego krwawienia.

Wprowadzenie

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants* – NOAC) lub celowane doustne antykoagulanty (*target-specific oral anticoagulants* – TSOAC), które bezpośrednio hamują czynnik krzepnięcia Xa (rywaroksaban, apiksaban, edoksaban oraz betriksaban) lub trombinę (dabigatran), są coraz szerzej stosowane na całym świecie. W poniższym artykule przeglądowym stosowane będzie określenie bezpośrednie doustne antykoagulanty (*direct oral anticoagulants* – DOAC), które jest zalecane przez International Society on Thrombosis and Haemostasis.¹ Wspólne cechy DOAC: 1) są przyjmowane drogą doustną; 2) charakteryzują się szybkim wchłanianiem, a ich profil farmakokinetyczny jest bardzo podobny do heparyn drobnocząsteczkowych; 3) w porównaniu z pozostałymi doustnymi antykoagulantami,

szczególnie warfaryną, mają bardzo krótki czas półtrwania (ok. 12 godzin); 4) nie wykazują toksyczności niezwiązanej z układem krzepnięcia. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia białaczki, niewydolności wątroby lub innych działań niepożądanych, a reakcje alergiczne na DOAC są wywołane przez barwnik wykorzystywany do produkcji tabletek lub kapsułek, a nie przez samą substancję czynną.

Badania III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DOAC zarówno w prewencji udaru mózgu oraz zatorowości w krążeniu systemowym u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków,²⁻⁶ jak i w leczeniu i prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)⁷⁻¹⁰ wykazały, że DOAC charakteryzują się korzystnym profilem ryzyka i korzyści w porównaniu z antagonistą witaminy K (*vitamin K antagonists* – VKA) – warfaryną.

Adres do korespondencji:
Mark Crowther, MD, MSc,
FRCPC, FRSC, Chair, Department
of Medicine, Leo Pharma
Chair in Thromboembolism
Research, Rm 4V32 McMaster
University Medical Centre,
Hamilton, Ontario, Canada,
e-mail: crowthrm@mcmaster.ca
©
Copyright by Polskie Towarzystwo
Kardiologiczne, Warszawa 2019

Wciąż jednak istnieją wskazania, w przypadku których w najbliższej przyszłości wszyscy klinicyści będą stosować warfarynę – szczególnie u chorych po implantacji zastawek mechanicznych oraz u chorych z zespołem antyfosfolipidowym o dużym ryzyku.¹¹

Ryzyko krwawienia u chorych przyjmujących DOAC

Istnieją przekonujące dowody, że DOAC wykazują równoważną skuteczność w zakresie redukcji liczby epizodów zakrzepowo-zatorowych jak warfarynę, lecz charakteryzują się lepszym profilem bezpieczeństwa pod względem poważnych i śmiertelnych krwawień, w szczególności krwotoków śródczaszkowych.^{12,13} Wszystkie duże badania kliniczne dotyczące DOAC prowadzone w czasie, gdy specyficzne antidota pozostawały niedostępne.

Badania oparte na rejestrach klinicznych oraz dużych retrospektywnych bazach danych, obejmujące przeprowadzoną przez Food and Drug Administration (FDA) analizę ponad 134 000 pacjentów z migotaniem przedsionków oraz dużą analizę prowadzoną na szczeblu krajowym, wykazują wyniki spójne z pochodzącymi z randomizowanych badań klinicznych (*randomized controlled trials* – RCT).¹⁴⁻¹⁸

Przegląd systematyczny autorstwa Chai-Adisaksopha i wsp., uwzględniający wyniki 12 RCT (7 dotyczących ŻChZZ oraz 5 na temat migotania przedsionków), obejmujących 102 607 pacjentów (TAB. 1) był pierwszą metaanalizą oceniającą skutki powikłań krwotocznych u chorych stosujących DOAC w porównaniu z pacjentami przyjmującymi VKA w populacji pacjentów z ŻChZZ lub migotaniem przedsionków. Chorzy byli leczeni od 1,6 roku do 2,0 lat w większości badań dotyczących migotania przedsionków, podczas gdy w przypadku badań na temat ŻChZZ terapia trwała od 3 do 12 miesięcy. Średni wiek wynosił od 70 do 73 lat w badaniach na temat migotania przedsionków oraz od 54 do 57 lat wśród uczestników badań dotyczących ŻChZZ.¹⁹ Potwierdzono, że częstość występowania krwawienia śródczaszkowego, czyli powikłania budzącego największe obawy w przypadku chorych przyjmujących doustne antykoagulanty, uległa redukcji o ponad 50% podczas stosowania DOAC w porównaniu z warfaryną. Krwawienie śródczaszkowe stanowi 8,7% wszystkich epizodów poważnych krwawień u pacjentów przyjmujących VKA i skutkuje śmiertelnością wynoszącą 46–55%.^{20,21}

Wśród pacjentów z migotaniem przedsionków lub ŻChZZ, przyjmujących DOAC, stwierdzono mniejsze całkowite ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia (ryzyko względne [*relative risk* – RR] 0,72; liczba pacjentów, których trzeba podać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu [*number needed to treat* – NNT] 156),

krwawienia prowadzącego do zgonu (RR = 0,53; NNT = 454), istotnego klinicznie krwawienia, lecz niespełniającego kryteriów poważnego krwawienia (RR = 0,78; NNT = 99) oraz wszystkich krwawień (RR = 0,76; NNT = 18).¹⁹ Co ciekawe, Chai-Adisaksopha i wsp.¹⁹ nie zaobserwowali zwiększonego ryzyka krwawienia do przewodu pokarmowego (RR = 0,94; 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 0,88–1,34; (TAB. 1), w przeciwieństwie do kilku opublikowanych wcześniej przeglądów systematycznych, w których DOAC porównywano ze standardową opieką.^{12,22} Zwiększenie ryzyka krwawienia do przewodu pokarmowego obserwowano w RCT oceniających dabigatran i rywaroksaban u chorych z migotaniem przedsionków.^{2,4} W badaniu RE-LY dabigatran podawany dwa razy dziennie w dawce 150 mg (lecz nie dabigatran podawany 2 × dz. w dawce 110 mg) zwiększał ryzyko poważnego krwawienia do przewodu pokarmowego w porównaniu z warfaryną (RR 1,50; 95% CI 1,19–1,89), podczas gdy w badaniu ROCKET-AF rywaroksaban podawany raz dziennie w dawce 20 mg zwiększał to ryzyko o 1% (3,2 vs 2,2%).⁴ Mechanizmem odpowiadającym za związane ze stosowaniem DOAC krwawienia do przewodu pokarmowego jest prawdopodobnie obecność aktywnych postaci leków w przewodzie pokarmowym, co wywołuje krwawienie z odsłoniętych zmian.²³ Niespójność wyników różnych przeglądów systematycznych mogą tłumaczyć różnice w badanych populacjach oraz stosowanych kryteriach porównawczych.

Obecny konsensus stanowi, że najlepszym sposobem leczenia krwawienia u chorego przyjmującego antykoagulant jest unikanie jego wystąpienia. Można to osiągnąć poprzez stosowanie leku charakteryzującego się najmniejszym ryzykiem wystąpienia krwawienia.

W związku z tym że przyjmowanie warfaryny wiąże się z największym ryzykiem poważnego krwawienia, u wielu pacjentów o dużym ryzyku krwawienia powinno się stosować DOAC.

Kolejna bardzo częsta przyczyna krwawień, których można było uniknąć to jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (*acetylsalicylic acid* – ASA) oraz DOAC lub warfaryny. Łącznego podawania leków przeciwplatek oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych powinno się unikać, o ile to tylko możliwe. Większość chorych przyjmujących warfarynę oraz ASA w rzeczywistości nie wymaga stosowania ASA. U chorego przyjmującego jakikolwiek doustny antykoagulant oraz jakikolwiek lek przeciwplatekowy najistotniejszą interwencją w prewencji krwawienia jest rozważenie wskazań do podwójnej terapii przeciwzakrzepowej oraz przekonanie o odstawieniu jednego z leków przeciwzakrzepowych, jeżeli nie ma wskazań do jego stosowania. Aktualne wytyczne European Society of Cardiology (ESC) zalecają stosowanie samego doustnego antykoagulantu zamiast terapii

TABELA 1 Ryzyko krwawienia w badaniach klinicznych z randomizacją porównujących skuteczność oraz bezpieczeństwo bezpośrednich doustnych antykoagulantów w porównaniu z warfaryną u chorych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową lub migotaniem przedsionków

Badanie (testowany antykoagulant)	Rok publikacji	Wskazanie do antykoagulacji	Wiek chorych przyjmujących DOAC/VKA	Poważne krwawienie HR (95% CI)	Krwawienie śródczaszkowe HR (95% CI)	Poważne krwawienie do przewodu pokarmowego HR (95% CI)	Krwawienie prowadzące do zgonu HR (95% CI)
RE-COVER (dabigatran) ⁵	2009	proksymalna ŻŹG lub ZP	55,0 ± 15,8/54,4 ± 16,2	0,83 (0,46–1,49)	0,14 (0,01–2,74)	1,79 (0,60–5,32)	0,99 (0,06–15,86)
RE-LY (dabigatran) ²	2009	AF, ≥1 czynnik ryzyka	71,4 ± 8,6/71,6 ± 8,6	0,88 (0,78–0,98)	0,37 (0,27–0,50)	1,30 (1,07–1,56)	0,65 (0,43–0,99)
RE-MEDY (dabigatran) ⁶	2013	proksymalna ŻŹG lub ZP	55,4 ± 15,0/53,9 ± 15,3	0,52 (0,27–1,01)	0,50 (0,09–2,72)	0,62 (0,20–1,90)	0,33 (0,01–8,15)
RE-COVER II (dabigatran) ¹⁰	2014	proksymalna ŻŹG lub ZP	54,7 ± 16,2/55,1 ± 16,3	0,69 (0,36–1,32)	1,01 (0,14–7,14)	0,60 (0,22–1,66)	0,34 (0,01–8,24)
ROCKET AF (rywaroksaban) ⁴	2011	niezastawkowe AF, wynik w skali CHADS ₂ ≥2	73 (65–78) ^a /73 (65–78) ^a	0,87 (0,52–1,45)	0,66 (0,47–0,92)	1,46 (1,19–1,78)	0,49 (0,31–0,78)
EINSTEIN-PE (rywaroksaban) ⁷⁷	2012	ostra ZP	57,9 ± 7,3/57,5 ± 7,2	0,50 (0,31–0,80)	0,25 (0,07–0,88)	nie raportowano	0,66 (0,11–3,97)
J-ROCKET AF (rywaroksaban) ⁷⁸	2012	niezastawkowe AF, ≥2 czynniki ryzyka	71,0 (34–89) ^a /71,2 (43–90) ^a	0,87 (0,52–1,45)	0,50 (0,17–1,45)	0,50 (0,19–1,32)	0,33 (0,03–3,20)
EINSTEIN-DVT (rywaroksaban) ⁷⁹	2010	proksymalna ŻŹG bez objawowej ZP	55,8 ± 16,4/56,4 ± 16,3	0,70 (0,35–1,28)	1,00 (0,14–7,06)	0,57 (0,30–1,08)	0,20 (0,02–1,70)
ARISTOTLE (apiksaban) ⁵	2011	AF, ≥1 czynnik ryzyka	70 (63–76) ^a /70 (63–76) ^a	0,70 (0,61–0,81)	0,42 (0,31–0,59)	0,88 (0,65–1,14)	0,62 (0,40–0,94)
AMPLIFY (apiksaban) ⁷	2013	proksymalna ŻŹG lub ZP	57,2 ± 16/56,7 ± 16	0,31 (0,17–0,55)	0,50 (0,13–2,01)	0,39 (0,16–0,93)	0,50 (0,05–5,54)
ENGAGE-AF-TIMI-48 (edoksaban) ⁶	2013	AF, wynik w skali CHADS ₂ ≥2	72 (64–78) ^a /72 (64–78) ^a	0,64 (0,57–0,72)	0,39 (0,30–0,50)	0,95 (0,80–1,13)	0,45 (0,31–0,65)
HOKUSAI-VTE (edoksaban) ⁸	2013	proksymalna ŻŹG lub ZP	55,7 ± 16,3/55,9 ± 16,2	0,85 (0,60–1,21)	0,28 (0,10–0,75)	nie raportowano	0,20 (0,04–0,91)

a Mediana (minimum–maksimum)

Skróty: AF – migotanie przedsionków, CI – przedział ufności, HR – hazard względny, VKA – antagonisty witaminy K, ZP – zatorowość płucna, ŻŹG – zakrzepica żył głębokich

łączonej, obejmującej ASA lub inny lek przeciw-
płytkowy, u chorych z migotaniem przedsion-
ków ze stabilną chorobą niedokrwienną serca,
u których nie występuje ostry zespół wieńcowy
i/lub nie byli poddawani interwencji wieńcowej
w ciągu poprzednich 12 miesięcy.^{24,25}

Specyficzne strategie odwracania działania przeciwwkrzepliwego DOAC

W procesie podejmowania wszystkich decyzji
klinicznych dowody naukowe wysokiej jakości
mają nieocenioną wartość. Niestety, w dziedzi-
nie odwracania działania leków przeciwwkrze-
pliwych, w tym DOACs, nie są dostępne dowody
klasy IA i trudno się spodziewać, by kiedy-
kolwiek miały się pojawić.

Idarucyzumab

Idarucyzumab jest fragmentem humanizowa-
nego przeciwciała monoklonalnego oraz spe-
cycznym środkiem odwracającym działanie
dabigatranu. W ciągu kilku minut od podania
wiąże się on z wolnym oraz związanym z trom-
biną dabigatranem z 350 razy większym powi-
nowactwem niż trombina.²⁶ Reakcja ta jest nie-
odwracalna.²⁷ Idarucyzumab jest eliminowany
z organizmu głównie przez nerki,^{28,29} a ekspo-
zycja na lek jest zwiększona u chorych z zaburze-
niami czynności nerek, co pozostaje w spójno-
ści z większymi stężeniami dabigatranu u tych
chorych. W badaniach klinicznych I i II fazy na
podstawie pomiaru czasu częściowej trombopla-
styny po aktywacji (*activated partial thrombopla-
stin time* – APTT), czasu trombinowego (*thrombin
time* – TT), czasu trombinowego w rozcieńczonym
osoczu (*diluted thrombin time* – dTT), ekar-
ynowego czasu krzepnięcia oraz czasu krzep-
nięcia po aktywacji (*activated clotting time* – ACT)
u zdrowych ochotników oraz u osób ze zredu-
kowanym klirensiem kreatyniny, zademonstrowano
w przekonujący sposób dawkozależne od-
wrócenie działania przeciwwkrzepliwego dabiga-
tranu przez idarucyzumab.^{28,30,31}

Nie obserwowano jakiegokolwiek wpływu
na parametry krzepnięcia, gdy idarucyzumab
podawano osobom, które nie przyjmowały
dabigatranu.²⁸

Idarucyzumab został zatwierdzony w Sta-
nach Zjednoczonych Ameryki przez FDA w paź-
dzierniku 2015 roku oraz miesiąc później w Eu-
ropie. Gdy tylko jest dostępny, jego stosowanie
pozostaje standardem w odwracaniu działania
dabigatranu.³²⁻³⁴

RE-VERSE AD (Reversal Effects of Idarucizu-
mab on Active Dabigatran) było prospektywnym,
kohortowym badaniem III fazy, zaprojektowa-
nym w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności
idarucyzumabu (podawanego w 2 kolejnych do-
żylnych bolusach po 2,5 g) u chorych przyjmu-
jących dabigatran, u których doszło do niekon-
trolowanego lub zagrażającego życiu krwawie-
nia (grupa A) lub u chorych bez cech krwawienia,

jednak wymagających zabiegu operacyjnego lub
innej procedury inwazyjnej w trybie nagłym
(grupa B).³⁵ Pierwotnym punktem końcowym
w badaniu RE-VERSE AD było maksymalne pro-
centowe odwrócenie działania przeciwwkrzepli-
wego dabigatranu, oceniane za pomocą pomia-
rów dTT oraz ekarynowego czasu krzepnięcia
wykonywanych w laboratorium centralnym.
Wyniki RE-VERSE AD opublikowano w „New
England Journal of Medicine” 2-krotnie – naj-
pierw wstępny analizę obejmującą 90 pacjen-
tów (51 z niekontrolowanym, zagrażającym ży-
ciu krwawieniem [grupa A] oraz 39 poddawa-
nych zabiegom operacyjnym lub innym pro-
cedurom inwazyjnym w trybie nagłym [gru-
pa B]) w 2015 roku,³⁵ następnie końcową analizę
uwzględniającą 503 chorych (301 osób w gru-
pie A oraz 202 chorych w grupie B) w 2017 roku.³⁶

Większość uczestników (95,7%) z 39 krajów le-
czono dabigatranem w ramach prewencji udaru
mózgu związanego z migotaniem przedsionków.
Mediana wieku uczestników wynosiła 78 lat.
Analizą skuteczności objęto 461 pacjentów z wy-
dłużonym dTT lub wydłużonym ekarynowym
czasem krzepnięcia. Mediana maksymalnego
procentowego odwrócenia działania dabigatra-
nu wyniosła 100% w ciągu 4 godzin po podaniu
idarucyzumabu. Mediana czasu do ustania krwa-
wienia u chorych krwawiących wynosiła 2,5 go-
dziny. Mediana czasu do rozpoczęcia zabiegu
u wymagających go chorych wynosiła 1,6 go-
dziny, a hemostazę oceniono jako prawidłową
u 93,4% uczestników. Śmiertelność 30-dniowa
wynosiła 13,5% w grupie A oraz 12,6% w gru-
pie B, przy czym do większości zgonów doszło
w ciągu 5 dni po włączeniu do badania.

Co istotne, 9 uczestników otrzymało dodat-
kową dawkę idarucyzumabu z powodu nawrotu
krwawienia lub w następstwie konieczności
wykonania kolejnego zabiegu w trybie nag-
łym, co wiązało się z ponownym wydłużeniem
czasu krzepnięcia wynikającym z redystrybucji
niezwiązanego dabigatranu z przedziału poza-
naczyniowego do wewnątrznaczyniowego.

Badanie RE-VERSE AD wykazało przydat-
ność idarucyzumabu w dwóch grupach chorych:
u pacjentów z zagrażającym życiu krwawieniem,
u których zademonstrowano bardzo dużą sku-
teczność pod względem uzyskiwania hemostazy
klinicznej, oraz u pacjentów skierowanych na za-
bieg operacyjny w trybie nagłym, u których udo-
wodniono doskonałą efektywność leku w okre-
sie okołozabiegowym.³⁶

Istnieją pewne obawy, że osoba, u której do-
szło do odwrócenia działania przeciwwkrzepliwe-
go, może być narażona na powikłania zakrzepo-
we. W badaniu RE-VERSE AD w ciągu 90 dni do-
szło do 35 epizodów zakrzepowych u 31 z niemal
500 chorych. Czas wznowienia leczenia przeciw-
krzepliwego był różny – jego mediana wynosiła
4,1 dnia u chorych z krwawieniem zagrażają-
cym życiu w porównaniu ze znacznie krótszym

okresem (1,4 dnia) u pacjentów wymagających zabiegu w trybie nagłym.³⁶ Chociaż okresy półtrwania dabigatranu i idarucyzumabu są wydłużone u chorych z zaburzeniem czynności nerek, dostosowanie czasu powrotu do podawania dabigatranu nie jest konieczne. Niemal u 2/3 pacjentów w chwili wystąpienia epizodu zakrzepowego podawanie leku przeciwkrzepliwego nie zostało jeszcze wznowione. Zatem nasuwa się kolejny istotny wniosek, że u pacjentów, u których odwracano działanie leków przeciwkrzepliwych, należy wznowić ich podawanie pod warunkiem niewystępowania bardzo dużego ryzyka krwawienia.

Andeksanet alfa

Andeksanet alfa jest bardzo specyficznym środkiem odwracającym działanie leków, który wiąże się z dużym powinowactwem nie tylko do bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa, ale również do heparyn drobnocząsteczkowych oraz fondaparynuksu, pośredniego inhibitora czynnika Xa, czyli pośrednich inhibitorów czynnika Xa.³⁷ Andeksanet alfa jest rekombinowanym, zmodyfikowanym ludzkim białkiem czynnika Xa, pozbawionym aktywności katalitycznej dzięki zastąpieniu seryny w miejscu aktywnym enzymu przez alaninę oraz poprzez usunięcie domeny wiążącej błonę, co uniemożliwia temu białku uczestniczenie w tworzeniu kompleksu protrombinazy.^{37,38}

W badaniach *in vitro* wykazano, że andeksanet alfa koryguje zwiększoną aktywność przeciwko czynnikowi Xa (anty-FXa) wywoływaną przez wszystkie cztery DOAC działające jako inhibitory czynnika Xa, tzn. rywaroksaban, apiksaban, edoksaban oraz betriksaban.^{38,39} Co więcej, na zwierzęcych modelach krwawienia andeksanet alfa zmniejszał utratę krwi oraz przywracał hemostazę.⁴⁰⁻⁴² W badaniach II fazy andeksanet charakteryzował się szybkim, dawkozależnym odwracaniem działania przeciwkrzepliwego (aktywność anty-FXa, stężenie niezwiązanego czynnika Xa, przywrócenie potencjału trombinu) u zdrowych ochotników, którzy otrzymywali apiksaban, rywaroksaban lub enoksaparynę.^{39,43-45} Z uwagi na farmakodynamiczny czas półtrwania andeksanetu alfa, wynoszący godzinę, jego działanie oceniano zarówno po podaniu w postaci bolusa, jak i po podaniu jako bolus z następowym wlewem, obserwując powrót aktywności anty-FXa do wartości jak przy podawaniu placebo, zamiast leków przeciwkrzepliwych, w ciągu 2 godzin od zakończenia podania.

Obecnie opublikowano wyniki dwóch podwójnie zaślepionych badań z randomizacją (badania ANNEXA – Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors trials) przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach w wieku od 50 do 75 lat, którzy otrzymywali apiksaban (ANNEXA-A) oraz rywaroksaban (ANNEXA-R).³⁷ Opierając się na badaniach

II fazy, w przypadku rywaroksabanu stosowano większe dawki andeksanetu niż u chorych przyjmujących apiksaban z uwagi na jego większe stężenie w osoczu oraz większą objętość dystrybucji. W badaniu ANNEXA-A, dotyczącym apiksabanu, podawano 400 mg andeksanetu w bolusie dożylnym (30 mg/min) w części pierwszej oraz 400 mg w bolusie dożylnym z następowym wlewem ciągłym w dawce 4 mg/min przez 120 minut (w sumie 480 mg) w drugiej części. Analogiczne dawki w badaniu ANNEXA-R, dotyczącym rywaroksabanu, wynosiły 800 mg w bolusie dożylnym oraz 800 mg w bolusie dożylnym z następowym wlewem ciągłym w dawce 8 mg/min przez 120 minut (w sumie 960 mg) kolejno w części pierwszej i drugiej. Pierwotnym punktem końcowym w badaniach ANNEXA-A i ANNEXA-R była maksymalna procentowa zmiana aktywności anty-FXa. Aktywność anty-FXa ulegała szybkiemu (2–5 min) zmniejszeniu o 92–94% po podaniu bolusa andeksanetu, podczas gdy w grupie placebo obserwowano jej spadek o 20%. Po podaniu dawki andeksanetu dochodzi do zmniejszenia aktywności anty-Xa, po którym z czasem następuje powolny powrót działania przeciwkrzepliwego inhibitora Xa. Odwrócenie aktywności anty-FXa utrzymuje się przez 120 minut z powolnym wzrostem już po 15 minutach od chwili zakończenia podawania środka. Po bolusie andeksanetu z następowym wlewem uzyskuje się trwałe zahamowanie czynnika Xa pod warunkiem kontynuacji wlewu.

Warto odnotować dobry profil bezpieczeństwa andeksanetu, charakteryzujący się brakiem epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz innych poważnych działań niepożądanych, zwraca również uwagę brak dowodów na powstawanie przeciwciał neutralizujących ten lek lub czynnik X, lub czynnik Xa. Znaczenie przejściowego zwiększenia stężenia markerów aktywacji krzepnięcia krwi, obserwowanego w badaniach ANNEXA-A i ANNEXA-R (tzn. dimeru D oraz fragmentów protrombiny 1,2) u osób badanych, ma niejasne znaczenie kliniczne.

Badanie fazy IIIb do IV (ANNEXA-4) oceniło skuteczność oraz bezpieczeństwo andeksanetu alfa u chorych leczonych za pomocą inhibitorów czynnika Xa z ostrym poważnym krwawieniem, nie uwzględniało jednak chorych otrzymujących leczenie przeciwkrzepliwe, wymagających zabiegów operacyjnych oraz procedur inwazyjnych w trybie nagłym, co stanowi istotną różnicę w porównaniu z badaniem REVERSE-AD.^{36,46} Ostateczne wnioski powinny zostać opublikowane niebawem,

Obecnie w Europie i Kanadzie nie są dostępne strategie odwracania działania inhibitorów czynnika Xa. 4 maja 2018 roku andeksanet alfa zatwierdzono w Stanach Zjednoczonych Ameryki. Istnieją jednak pewne zastrzeżenia dotyczące tego antidotum: (1) będzie ono dostępne w bardzo ograniczonej ilości co najmniej przez

rok, a następnie będzie szerzej dostępne jedynie w Stanach Zjednoczonych Ameryki; (2) producent szacuje koszt tego leku na około 25 000 USD za mniejszą dawkę oraz 50 000 USD za większą, co oznacza, że znakomita większość chorych leczonych za pomocą rywaroksabanu lub apiksabanu nigdy nie uzyska do niego dostępu, szczególnie poza terenem Stanów Zjednoczonych Ameryki.

Ciraparantag

Ciraparantag jest małą, rozpuszczalną w wodzie kationową syntetyczną cząsteczką zaprojektowaną, by swoiście wiązać się z heparyną niefrakcjonowaną, heparyną drobnocząsteczkową oraz DOAC, zarówno inhibitorami trombiny, jak i czynnika Xa. Związek ten może stanowić uniwersalne antidotum, lecz obecnie pozostaje na wczesnym etapie rozwoju. Mechanizm jego hamującego działania obejmuje tworzenie niekovalencyjnych wiązań wodorowych oraz interakcje ładunek-ładunek. Zademonstrowano, że ciraparantag normalizuje czas krzepnięcia w czasie od 10 do 30 minut od podania.⁴⁷ Ciraparantag badano jako antidotum dla edoksabanu (60 mg) w podwójnie zaślepionym badaniu z placebo.⁴⁸ Pojedyncza dożylna dawka ciraparantagu (od 100 do 300 mg) odwracała efekt przeciwkrzepliwy w ciągu 10 minut i utrzymywała swoje działanie przez 24 godziny u 80 zdrowych osób. Po podaniu u osób zdrowych ciraparantag jest bezpieczny i dobrze tolerowany z niewielkimi, nieograniczającymi dawkowania, działaniami niepożądanymi, np. zaczerwienieniem w okolicy oczodołów i na twarzy oraz uczucie zimna.⁴⁸

Nieswoiste metody odwracania działania przeciwkrzepliwego

Dostępne metody odwracania działania inhibitorów Xa opierają się na niespecyficznym strategiiach o nieznanym skuteczności. Koncentraty kompleksu protrombiny (*prothrombin complex concentrates* – PCC) są szeroko stosowane w ramach tych strategii, obecnie jednak brakuje dowodów na ich skuteczność.

Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne lub duża seria przypadków, opublikowana w lipcu 2017 roku, opisywała, jak w rzeczywistości klinicyści na świecie postępują w przypadku krwawienia podczas przyjmowania DOAC.⁴⁹ Wykazała ona, że strategie odwracania działania przeciwkrzepliwego są niespójne i charakteryzują się dużą różnorodnością. Krwawienia występowały u pacjentów w średnim wieku około 82 lat. Na podstawie analizy 460 przypadków krwawień, do których doszło u chorych przyjmujących DOAC, autorzy stwierdzili, że niemal 20% tych chorych otrzymało witaminę K, która jest bezużyteczna w takiej sytuacji klinicznej. Pomimo braku możliwości skutecznego działania witaminy K była ona najprawdopodobniej podawana z uwagi na to, że

u wielu z opisywanych chorych stwierdzono podwyższoną wartość wystandaryzowanego współczynnika czasu protrombinowego (*international normalized ratio* – INR) z powodu przyjmowania rywaroksabanu.

Kwas traneksamowy, środek antyfibrynolityczny skuteczny w krwawieniach pourazowych i poporodowych, działa jako analog lizyny, który zaburza aktywację plazminogenu na fibrynie. U chorych stosujących DOAC jego skuteczność pozostaje niejasna, jednak można go stosować.

Świeżo mrożone osocze jest nieskuteczne w przypadku krwawienia u chorych stosujących DOAC, lecz stosowano je u około 10% pacjentów opisywanych przez Xu i wsp.⁴⁹ Świeżo mrożone osocze można stosować w celu zwiększenia objętości osocza po transfuzjach, jednak charakteryzuje się ono licznymi wadami, wśród których znajdują się czynniki ograniczające jego skuteczność, a także wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia reakcji potransfuzyjnych oraz ostrej niewydolności serca, szczególnie u chorych w podeszłym wieku, z powodu zwiększonej objętości oraz ładunku onkotycznego.⁵⁰⁻⁵³

Koncentraty kompleksu protrombiny są produktami osoczopochodnymi, zawierającymi trzy (czynniki II, IX i X) lub cztery (dodatek czynnika VII) czynniki krzepnięcia i zmienną ilość heparyny oraz naturalnych inhibitorów krzepnięcia, białka C i białka S, które są stosowane w celu odwrócenia działania przeciwkrzepliwego VKA u chorych z poważnym krwawieniem. Aktywowane koncentraty kompleksu protrombiny (*activated prothrombin complex concentrates* – aPCC), znane jako czynniki o aktywności omijającej inhibitor czynnika VIII, zawierają aktywowany czynnik VII wraz z głównie nieaktywowanymi czynnikami II, IX oraz X. Badania na zwierzętach wykazały, że w przypadku DOAC PCC charakteryzują się zmienną zdolnością do normalizowania parametrów krzepnięcia i zapobiegania krwawieniu lub łagodzenia krwawienia.⁵³⁻⁶⁰ Trzy randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne przeprowadzono na 12–93 zdrowych ochotnikach, którym podawano DOAC. Wykazano, że PCC mogą odwracać działanie przeciwkrzepliwe rywaroksabanu i edoksabanu z całkowitym jego odwróceniem przy dawce 50 j./kg oraz częściowym przy dawce 25 j./kg, podczas gdy podobnego efektu (brak zmian w TT, APTT, fazie opóźnienia generacji endogennej trombiny oraz ekarynowym czasie krzepnięcia) nie obserwowano u chorych przyjmujących dabigatran.⁶¹⁻⁶⁴ Badania *in vitro* prowadzone na zdrowych ochotnikach wykazały, że dodanie aPCC do osocza zawierającego DOAC ma silniejszy wpływ na parametry krzepnięcia niż zastosowanie samego PCC.^{65,66} Jeżeli zdecydowano o zastosowaniu PCC lub aPCC w leczeniu pacjenta z poważnym lub zagrażającym życiu krwawieniem związanym z DOAC, wówczas, uwzględniając brak dowodów dotyczących tej interwencji, zaleca się stosowanie dawki PCC lub aPCC wynoszącej 50 j./kg.

Kolejną opcję terapeutyczną w przypadku krwawienia u chorych przyjmujących DOAC stanowi rekombinowany aktywowany czynnik VII (*recombinant activated factor VII* – rFVIIa; Novoseven). Opublikowano kilka badań *in vivo* oraz *ex vivo* demonstrujących różnorodną skuteczność rFVIIa w odwracaniu zmian w parametrach krzepnięcia związanych ze stosowaniem DOAC.^{65,66-73} Dostępne są pojedyncze opisy przypadków pacjentów otrzymujących ten preparat z powodu zagrażającego życia krwawienia, jednak nie są dostępne badania kliniczne oceniające tę strategię. Opierając się na ograniczonych doświadczeniach, zaproponowano dawkę 90 j./kg stosowaną u chorych z nabytą hemofilią A, jako skuteczną w ograniczaniu najcięższych krwawień podczas stosowania DOAC.⁴⁹

Co ciekawe, rozsądne strategie, które mogłyby być stosowane w sytuacjach nagłych, w tym PCC, aPCC lub rFVIIa, wykorzystano zaledwie u niespełna 20% chorych z poważnym krwawieniem podczas stosowania DOAC w badaniu przeprowadzonym przez Xu i wsp.⁴⁹

Eksperti sugerują, że szpitale powinny tworzyć protokoły odwracania działania leków przeciwkrzepliwych tworzone przez multidyscyplinarny zespół, obejmujący specjalistów intensywnej terapii, kardiologii, hematologii, chirurgii, gastroenterologii, neurologii i innych. Przykłady takich protokołów są dostępne dla klinicystów, należy je jednak dostosować do warunków lokalnych.⁷⁴ Dzięki standaryzacji postępowania oraz minimalizacji ryzyka braku możliwości wdrożenia kluczowych interwencji takie badania mogą poprawić jakość opieki nad chorymi z krwawieniem.

Przykłady podejmowania decyzji dotyczących krwawień u chorych przyjmujących DOAC

Przypadek 1

79-letni pacjent z utrwalonym migotaniem przedsionków, przyjmujący dabigatran w dawce 150 mg dwa razy na dobę, zgłosił się na oddział ratunkowy z powodu świeżego niedowładu połowicznego oraz afazji. W tomografii komputerowej opisano krwawienie podtwardówkowe. Badania laboratoryjne ujawniły: INR 1,1; APTT 35 s oraz TT 135 (zakres referencyjny poniżej 30 s). Pytanie kliniczne brzmi: Czy opisany pacjent powinien otrzymać środek odwracający działanie leku przeciwkrzepliwego?

Podjęto decyzję, by nie podawać idarucyzumabu. TT wynoszący 135 s wskazuje, że we krwi krążącej nadal pozostaje pewna ilość dabigatranu, warto jednak pamiętać, że po podaniu dabigatranu TT wzrasta bardzo gwałtownie, zatem wynik 135 s oznacza, że pozostała ilość leku w organizmie prawdopodobnie jest niewielka. Co istotne, do czasu otrzymania antidotum dabigatran najpewniej nie byłby już obecny we krwi pacjenta.

Przypadek 2

71-letni pacjent zgłosił się na oddział ratunkowy w sobotę o godzinie 20.00 z powodu bólu brzucha oraz niskich wartości ciśnienia tętniczego. Badania obrazowe ujawniły pęknięty tętniak aorty brzusznej. Pacjent chorował na niezastawkowe migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię, a w wywiadzie udar niedokrwienny mózgu, do którego doszło przed rukiem. Przyjmował apiksaban w dawce 5 mg dwa razy dziennie. Ostatnią dawkę przyjął około 12 godzin wcześniej. Chirurg zlecił wykonanie badania potwierdzającego brak efektu przeciwkrzepliwego. Wyniki badań laboratoryjnych pacjenta: hemoglobina 10,2 g/dl, liczba płytek krwi 292 000/ μ l. Czas protrombinowy, INR oraz APTT mieściły się w zakresie normy. Przesłano krew celem wykonania pomiaru stężenia anty-Xa, lecz wynik miał być prawdopodobnie później. Należało zatem podjąć decyzję, czy u opisanego chorego występuje istotne działanie przeciwkrzepliwie leku oraz czy podjąć interwencję w celu redukcji ryzyka krwawienia podczas zabiegu. Konieczne było podjęcie natychmiastowej decyzji – chirurg naczyniowy zalecał wykonanie zabiegu otwartego, a 2-godzinny okres oczekiwania był za długi. Którą strategię należało zalecić?

Można by pomyśleć, że prawidłowe wyniki badań koagulologicznych wskazują na brak istotnego efektu przeciwkrzepliwego u tego pacjenta, jednak apiksaban nie wpływa na najpowszechniej dostępne testy układu krzepnięcia. Zatem, jeżeli pacjent przyjmuje apiksaban, oznaczanie INR, czasu protrombinowego, APTT oraz czasu trombinowego jest bezużyteczne. Jeżeli u osoby przyjmującej apiksaban dojdzie do pęknięcia tętniaka aorty brzusznej, zabieg należy przeprowadzić, informując chirurga o zwiększonym ryzyku krwawienia. PCC są szeroko stosowane w leczeniu krwawienia u chorych przyjmujących DOAC i można je rozważyć, jeżeli u pacjenta dochodzi do znacznego krwawienia w czasie zabiegu. Z dużym prawdopodobieństwem u opisanego pacjenta nie dojdzie do nieprawidłowego krwawienia, ponieważ apiksaban przyjął aż 12 godzin wcześniej.

Podsumowanie

Strategia odwracania działania leków u chorych przyjmujących DOAC zależy od stosowanego antykoagulantu, lokalizacji i ciężkości krwawienia i/lub pilności procedury inwazyjnej. Dostępne specyficzne antidotum dla dabigatranu – idarucyzumab – rzadko się stosuje w celu odwrócenia działania DOAC i nie zwiększa ono ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych. Andeksanet alfa, zaprojektowany w celu odwracania działania inhibitorów czynnika Xa, został niedawno zatwierdzony przez FDA. Dowody wspierające stosowanie niespecyficznych terapii odwracających działanie leków przeciwkrzepliwych,

obejmujące PCC, aPCC, rFVIIa, pozostają ograniczone z punktu widzenia danych na temat klinicznych wyników leczenia. Podanie PCC lub aPCC można rozważyć poza leczeniem wspomagającym u chorych z ciężkim lub zagrażającym życiu krwawieniem.

Co najważniejsze – najlepszym sposobem leczenia krwawienia związanego z DOAC jest jego prewencja poprzez stosowanie właściwego leku w odpowiedniej dawce u dobrze wybranego chorego oraz poprzez odstawianie leczenia przeciwkrzepliwego u osób bez wskazań do takiej terapii.

INFORMACJE O ARTYKULE

KONFLIKT INTERESÓW: Mark Crowther otrzymał opłaty konsultacyjne oraz honoraria za wykłady od firm: Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Janssen, Portola Pharmaceuticals oraz Pfizer. Adam Cuker otrzymał opłaty konsultacyjne od firm: Genzyme, Kedrion oraz Synergy oraz otrzymał wsparcie badawcze od firm Alexion, Bayer, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi, Shire oraz Spark.

Powyższy tekst jest tłumaczeniem artykułu: Mark Crowther, Adam Cuker. How can we reverse bleeding in patients on direct oral anticoagulants? *Kardiol. Pol.* 2019; 77: 3-11, która powstała na podstawie wykładu wygłoszonego w Krakowie 12 maja 2018 roku w czasie czwartej konferencji McMaster International Review Course in Internal Medicine (MIRCIM).

PIŚMIENNICTWO

- 1 Barnes GD, Ageno W, Ansell J i wsp. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015; 13: 1154-1156.
- 2 Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-1151.
- 3 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, i wsp. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1875-1876.
- 4 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, i wsp. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883-891.
- 5 Granger C, Alexander J, McMurray J, i wsp. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-992.
- 6 Giugliano R, Ruff C, Braunwald E i wsp. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369(22): 2093-2104.
- 7 Agnelli G, Buller HR, Cohen A i wsp. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369: 799-808.
- 8 Buller HR, Dècouss H, Grosso MA i wsp. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1406-1415.
- 9 Prins MH, Lensing AWa, Bauersachs R, i wsp. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013; 11: 21.
- 10 Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ i wsp. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014; 129: 764-772.
- 11 Pengo V, Denas G, Zoppellaro G i wsp. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018; 132: 1365-1371.
- 12 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E i wsp. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014; 383: 955-962.
- 13 van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL i wsp. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014; 12: 320-328.
- 14 Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S i wsp. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood.* 2014; 124: 955-962.
- 15 Ebertz F, Förster K, Gelbricht V i wsp. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2015; 113: 1247-1257.
- 16 Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M i wsp. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015; 131: 157-164.
- 17 Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F i wsp. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 2264-2273.

- 18 Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, i wsp. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2014; 127: 650-656.e5.
- 19 Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T i wsp. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2014; 124: 2450-2458.
- 20 Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 893-900.
- 21 Fang MC, Go AS, Chang Y i wsp. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med.* 2007; 120: 700-705.
- 22 Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ i wsp. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013; 145: 105-112.e15.
- 23 Desai J, Kolb JM, Weitz JI i wsp. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants-defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost.* 2013; 110: 205-212.
- 24 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D i wsp. [2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS]. *Kardiol Pol.* 2016; 74: 1359-1469.
- 25 Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA i wsp. [2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS]. *Kardiol Pol.* 2017; 75: 1217-1299.
- 26 Schiele F, van Ryn J, Canada K i wsp. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 2013; 121: 3554-3562.
- 27 Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J i wsp. Idarucizumab: The antidote for reversal of dabigatran. *Circulation.* 2015; 132: 2412-2422.
- 28 Glund S, Moschetti V, Norris S i wsp. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015; 113: 943-951.
- 29 Meibohm B, Zhou H. Characterizing the impact of renal impairment on the clinical pharmacology of biologics. *J Clin Pharmacol.* 2012; 52(Supl 1): 54S-62S.
- 30 Glund S, Stangier J, Schmöhl M i wsp. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. *Blood.* 2014; 124: 344-353.
- 31 Glund S, Stangier J, Schmöhl M i wsp. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet.* 2015; 386: 680-690.
- 32 Pruszczyk P, Tomaszuk-Kazberuk A, Słowik A i wsp. Management of bleeding or urgent interventions in patients treated with direct oral anticoagulants: 2017 recommendations for Poland. *Pol Arch Intern Med.* 2017; 127: 343-351.
- 33 Mazur P, Darocha T, Filip G i wsp. Idarucizumab for dabigatran reversal in patients with atrial fibrillation undergoing emergency surgery for acute aortic syndrome. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126: 579-581.
- 34 Tomaszuk-Kazberuk A, Łopatowska P, Młodawska E i wsp. Successful use of idarucizumab as a reversal agent for dabigatran in a patient with acute dissected aortic aneurysm. *Pol Arch Intern Med.* 2017; 127: 68-70.
- 35 Pollack C, Reilly P, Eikelboom J i wsp. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015; 373: 511-520.
- 36 Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, i wsp. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017; 377: 431-441.
- 37 Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ i wsp. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2413-2424.
- 38 Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ i wsp. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 2013; 19: 446-451.
- 39 Crowther M, Levy G, Lu G i wsp. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of edoxaban induced anticoagulation in healthy subjects by andexana (PRT064445), a universal antidote for factor Xa (fXa) inhibitors. *Blood.* 2014; 124: 4269.
- 40 Hashizume M, Tan SL, Takano J i wsp. Tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody, as an emerging therapeutic option for rheumatoid arthritis: molecular and cellular mechanistic insights. *Int Rev Immunol.* 2015; 34: 265-279.
- 41 Zhang LJ, Lu GM. Takayasu's arteritis involving the pulmonary arteries: evaluation by quantitative dual-energy computed tomographic pulmonary angiography. *Eur Heart J.* 2012; 33: 928.
- 42 Lu G, Deguzman F, Hollenbach S, i wsp. Reversal of low molecular weight heparin and fondaparinux by a recombinant antidote (r-Antidote, PRT064445). *Circulation.* 2010; 122: 12420.
- 43 Crowther M, Lu G, Conley P i wsp. Reversal of factor Xa inhibitors induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa. *Crit Care Med.* 2014; 42: A1469.
- 44 Crowther M, Mathur V, Kitt M i wsp. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445), an antidote for FXa inhibitors. *Blood.* 2014; 124: 4269.

- 45 Crowther M, Kitt M, Lorenz T i wsp. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT064445, a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(Supl 2): 30.
- 46 Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Management of bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the era of specific reversal agents. *Circulation.* 2016; 134(3): 248-261.
- 47 Ansell JE, Bakhru SH, Laulich BE i wsp. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2141-2142.
- 48 Ansell JE, Bakhru SH, Laulich BE i wsp. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost.* 2017; 117: 238-245.
- 49 Xu Y, Schulman S, Dowlatshahi D i wsp. Direct oral anticoagulant- or warfarin-related major bleeding: characteristics, reversal strategies, and outcomes from a multicenter observational study. *Chest.* 2017; 152: 81-91.
- 50 Sarode R, Milling TJ, Refaai MA i wsp. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013; 128: 1234-1243.
- 51 Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M i wsp. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015; 17: 1467-1507.
- 52 Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ i wsp. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 1340-1360.
- 53 Weitz JL, Pollack CV. Practical management of bleeding in patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2015; 114: 1113-1126.
- 54 Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, i wsp. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 1841-1848.
- 55 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.
- 56 Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ, Gataiance S, i wsp. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 1830-1840.
- 57 Perzborn E, Gruber A, Tinel H, i wsp. Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates. *Thromb Haemost.* 2013; 110: 162-172.
- 58 Martin AC, Le Bonniec B, Fischer AM i wsp. Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate, and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model of bleeding and thrombosis. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 4228-4233.
- 59 Zhou W, Zorn M, Nawroth P i wsp. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with rivaroxaban. *Stroke.* 2013; 44: 771-778.
- 60 Honickel M, Treutler S, van Ryn J i wsp. Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: Porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab. *Thromb Haemost.* 2015; 113: 728-740.
- 61 Aronis KN, Hylek EM. Who, when, and how to reverse non-vitamin K oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41: 253-272.
- 62 Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, 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.
- 63 Levi M, Moore KT, Castillejos CF, i wsp. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2014; 12: 1428-1436.
- 64 Zahir H, Brown KS, Vandell AG i wsp. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation.* 2015; 131: 82-90.
- 65 Marlu R, Hodaj E, Paris A 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.
- 66 Escolar G, Fernandez-Gallego V, Arellano-Rodrigo E i wsp. Reversal of apixaban induced alterations in hemostasis by different coagulation factor concentrates: significance of studies in vitro with circulating human blood. *PLoS One.* 2013; 8: e78696.
- 67 Fukuda T, Honda Y, Kamisato C i wsp. Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents. *Thromb Haemost.* 2012; 107: 253-259.
- 68 Herrmann R, Thom J, Wood A i wsp. Thrombin generation using the calibrated automated thrombinoscope to assess reversibility of dabigatran and rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 2014; 111: 989-995.
- 69 Körber MK, Langer E, Ziemer S i wsp. Measurement and reversal of prophylactic and therapeutic peak levels of rivaroxaban: an in vitro study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014; 20: 735-740.
- 70 Perzborn E, Heitmeier S, Laux V i wsp. Reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII in vitro. *Thromb Res.* 2014; 133: 671-681.
- 71 Escolar G, Arellano-Rodrigo E, Lopez-Vilchez I i wsp. Reversal of rivaroxaban-induced alterations on hemostasis by different coagulation factor concentrates - in vitro studies with steady and circulating human blood. *Circ J.* 2015; 79: 331-338.
- 72 Halim AB, Samama MM, Mendell J. Ex vivo reversal of the anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Res.* 2014; 134: 909-913.
- 73 Siegal DM. Managing target-specific oral anticoagulant associated bleeding including an update on pharmacological reversal agents. *J Thromb Thrombolysis.* 2015; 39: 395-402.
- 74 Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK i wsp. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135: e604-e633.
- 75 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK i wsp. RE-COVER Study Group, Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2342-2352.
- 76 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK i wsp. RE-MEDY Trial Investigators, RE-SONATE Trial Investigators, Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 709-718.
- 77 Büller HR, Prins MH, Lensin AWA i wsp. EINSTEIN-PE Investigators, Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1287-1297.
- 78 Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N i wsp. J-ROCKET AF study investigators, Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study. *Circ J.* 2012; 76: 2104-2111.
- 79 Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B i wsp. EINSTEIN Investigators, Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499-2510.