

Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące stosowania andeksanetu alfa w warunkach polskich — interdyscyplinarny protokół

Ewelina Kazimierczyk¹, Milena Dąbrowska², Marek Gierlotka³, Katarzyna Kapica-Topczewska⁴, Bartosz Karaszewski⁵, Adam Kobayashi⁶, Zbigniew Krasiński⁷, Jacek Kubica⁸, Alina Kułakowska⁴, Krzysztof Kurek⁹, Robert Ładny¹⁰, Eliza Pleban¹¹, Krzysztof Rejdak¹², Grażyna Rydzewska¹³, Agnieszka Słowik¹⁴, Piotr Szopiński¹¹, Arkadiusz Woźniak¹⁵, Agnieszka Tycińska¹

Recenzenci: Anetta Undas¹⁶, Ewa Straburzyńska-Migaj¹⁷

¹Klinika Kardiologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

²Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

³Oddział Kardiologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu

⁴Klinika Neurologii i Oddział Udarowy, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

⁵Klinika Neurologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁶Zakład Farmakologii i Farmakologii Klinicznej, Instytut Nauk Medycznych, Wydział Medyczny Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

⁷Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrzznacyniowej, Angiologii i Flebologii, Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego w Uniwersytecie Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁸Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁹Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

¹⁰Klinika Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

¹¹Klinika Chirurgii Naczyniowej, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego w Warszawie

¹²Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹³Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

¹⁴Oddział Kliniczny Neurologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

¹⁵Klinika Chirurgii Naczyniowej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

¹⁶Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

¹⁷Klinika i Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewelina Kazimierczyk,
Klinika Kardiologii,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A,
15-276 Białystok,
tel.: 85 831 86 56,
e-mail: e-kazimierczyk@wp.pl

Copyright© by the Polish
Cardiac Society, 2023

STRESZCZENIE

Andeksanet alfa (AA) jest rekombinowanym, nieaktywnym analogiem ludzkiego czynnika Xa (FXa), skutecznie odwracającym działanie jego inhibitorów — dostępnych w Polsce rywaroksabanu i apiksabanu. Lek otrzymał rejestrację po opublikowaniu wyników badania ANNEXA-4 (*Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXa Inhibitors 4*), w którym udowodniono jego skuteczność w przywracaniu hemostazy w zagrożających życiu krwawieniach w grupie pacjentów stosujących te leki przeciwkrzepliwe. Dlatego AA jest obecnie zalecany u pacjentów stosujących terapię apiksabanem lub rywaroksabanem z masywnymi i niemożliwymi do opanowania krwotokami, w tym udarami krwotocznymi i krwawieniami z przewodu pokarmowego.

Najodpowiedniejsze do oszacowania stężenia rywaroksabanu i apiksabanu w osoczu, poza jego bezpośrednią oceną, są chromogenne testy anty-Xa specyficzne dla leku. Brak aktywności anty-Xa stwierdzony przy użyciu tych oznaczeń wyklucza istotne klinicznie stężenie inhibitora FXa w osoczu. Dawka AA nie powinna być natomiast modyfikowana na podstawie wyników badań hemostazy. Zależy ona wyłącznie od czasu, jaki upłynął od przyjęcia ostatniej dawki inhibitora FXa, oraz od dawki i rodzaju stosowanego przewlekle leku.

Andeksanet alfa podawany jest w postaci bolusa dożylnego a następnie włączony zostaje wlew dożylny leku. Maksymalne odwrócenie aktywności anty-Xa następuje w ciągu 2 minut od zakończenia podawania bolusa, a kontynuowanie ciągłej infuzji dożylniej umożliwia utrzymanie efektu aż do 2 godzin po jego zakończeniu. Ponieważ aktywność leku przeciwkrzepliwego może się pojawić ponownie po zakończeniu wlewu, obecnie nie jest jasne, w jakim momencie po podaniu AA można (ponownie) podać inhibitory FXa lub heparynę.

Słowa kluczowe: andeksanet alfa, antidotum, apiksaban, doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K, krwawienie, rywaroksaban

WSTĘP

W ostatnich latach doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants* lub DOAC, *direct oral anticoagulant inhibitors*), z uwagi na skuteczność, bezpieczeństwo i przewidywalny efekt terapeutyczny, w zdecydowanej większości, wyparły antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*). Stosowanie NOAC w porównaniu z VKA wiąże się z niższym ryzykiem niewielkich, istotnych klinicznie krwawień oraz poważnych krwawień, w tym zakończonych zgonem. Wyjątek stanowi większe ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących NOAC, prawdopodobnie w związku z obecnością aktywnego leku w przewodzie pokarmowym.

Ze względu na coraz większą liczbę osób stosujących wymienione preparaty spotyka się je częściej wśród pacjentów po przebytych urazach i kierowanych do oddziałów chirurgicznych. Jawne, ostre krwawienia lub konieczność wykonania natychmiastowej interwencji chirurgicznej wiążą się z koniecznością odwrócenia działania przeciwkrzepliwego. Na użytek wewnątrzszpitalny obecnie dostępny jest jedynie preparat odwracający działanie dabigatranu — idarucizumab, a po przeprowadzeniu kolejnych randomizowanych badań wprowadzono do leczenia preparat, który skutecznie odwraca działanie inhibitorów czynnika Xa (FXa) dostępnych w Polsce — rywaroksabanu i apiksabanu. Jest to rekombinowany, zmodyfikowany i nieaktywny analog czynnika Xa — andeksanet alfa (AA) [1, 2].

OPIS DZIAŁANIA INHIBITORÓW FXa

Stosowanie NOAC jest skutecznym, bezpiecznym i polecanym sposobem leczenia w:

- prewencji udaru mózgu i zatorowości obwodowej u pacjentów ze stwierdzonym utrwalonym lub napadowym migotaniem przedsionków;
- u pacjentów podczas leczenia i prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ).

Dostępne w Polsce NOAC to dabigatran hamujący trombinę oraz inhibitory FXa, czyli rywaroksaban, apiksaban. Inhibitory FXa są selektywnymi, bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa (FXa) katalizującego przemianę protrombiny w trombinę, efekt działania leków jest zaś wprost proporcjonalny do ich stężenia. Biodostępność rywaroksabanu wynosi 80%–100%, czas półtrwania zaś 7–11 godzin, natomiast apiksabanu odpowiednio 50% i 12 godzin. Oba leki w 1/3 wydalane są przez nerki w postaci niezmienionej, a w 2/3 ulegają metabolizmowi przez CYP3A4. W przeciwieństwie do dabigatranu inhibitory FXa wykazują większy odsetek wiązania z białkami osocza, dlatego dializa nie wpływa na istotną redukcję stężenia tych leków [3, 4].

Jedną z wielu istotnych zalet NOAC jest brak konieczności rutynowego monitorowania parametrów krzepnięcia krwi, jak to się dzieje w terapii VKA. Należy jednak pamiętać, że leki te znacząco wpływają na wyniki większości badań hemostazy (tab. 1). Rutynowe monitorowanie stężeń NOAC w osoczu i dostosowywanie dawkowania na tej podstawie nie jest zalecane, ponieważ nie zbadano, czy pomiar stężenia NOAC i dostosowanie dawki na podstawie testów koagulologicznych wpływa korzystnie na efekt długoterminowego leczenia. Dawkowanie inhibitorów FXa uwarunkowane jest wyłącznie wskazaniem do ich stosowania i funkcją nerek, natomiast apiksabanu dodatkowo wiekiem i masą ciała pacjenta. Zalecane dawkowanie w poszczególnych wskazaniach klinicznych przedstawiono w tabelach 2 i 3 [1, 5].

Tabela 1. Wpływ doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) na badania hemostazy

Test	Dabigatran	Rywaroksaban	Apiksaban	Uwagi
A. Rutynowe testy (badanie przesiewowe pod kątem NOAC)				Interferencja vs. pomiar
PT	–↑	↑/↑↑	–↑	Różne odczynniki wykazują różną czułość; kolejność wrażliwości: rywaroksaban > dabigatran > apiksaban; tylko kilka odczynników jest wrażliwych na apiksaban
APTT	↑/↑↑	–↑	–↑	Różne odczynniki wykazują różną czułość; kolejność wrażliwości: dabigatran > rywaroksaban > apiksaban
B. Testy ilościowe (pomiar stężenia NOAC)				
dTT/DTI	↑↑	–	–	Testy czułe na dabigatran; niewrażliwe na inhibitory anty-Xa
ECT/ECA	↑↑	–	–	Testy czułe na dabigatran; niewrażliwe na inhibitory anty-Xa
Anty-Xa	–	↑↑	↑↑	Niewrażliwy na dabigatran Czuły na inhibitory anty-Xa

Na podstawie: Favaloro E., Lippi G. *Blood Transfus.* 2017; 15(6): 491–494

Skróty: APTT (*activated partial thromboplastin time*), test częściowej tromboplastyny po aktywacji; dTT (*diluted thrombin time*), czas trombinowy po rozcieńczeniu; ECA (*ecarin chromogenic assay*), ekarynowy test chromogenny; ECT (*ecarin clotting time*), ekarynowy czas krzepnięcia; PT (*prothrombin time*), czas protrombinowy; TGA (*thrombin generation assay*), test generacji trombiny; TT (*thrombin time*), czas trombinowy

Tabela 2. Dawkowanie doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) w prewencji udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*)

Dawka	Rywaroksaban	Apiksaban	Dabigatran
Standardowa	20 mg 1 × dziennie	5 mg 2 × dziennie	150/110 mg 2 × 1
Zredukowana	15 mg 1 × dziennie *Redukcja dawki przy CrCl ≤15–49 ml/min	2,5 mg 2 × dziennie *Redukcja dawki w przypadku spełnienia 2 z kryteriów: 1) masa ciała ≤60 kg, 2) wiek ≥80 lat, 3) stężenie kreatyniny w surowicy ≥133 μmol/l (1,5 mg/dl) lub pojedynczego kryterium: gdy CrCl 15–29 ml/min	110 mg 2 × 1, jeżeli wiek ≥80 lat, pacjent leczony jest jednocześnie werapamilę, podwyższone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego

Na podstawie: [1]

Skróty: ClCr (*creatinine clearance*), klirens kreatyniny**Tabela 3.** Leczenie zakrzepicy żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) i zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*)

	Rywaroksaban	Apiksaban	Dabigatran
Leczenie wstępne	15 mg 2 × dziennie przez 21 dni	10 mg 2 × dziennie przez 7 dni	UFH lub LMWH
Kontynuacja leczenia	20 mg 1 × dziennie (bez redukcji dawki, chyba że ryzyko krwawienia przewyższa ryzyko nawrotu choroby zakrzepowo-zatorowej)	5 mg 2 × dziennie (bez redukcji dawki)	150 mg 2 × 1 (bez redukcji dawki)
Przedłużone leczenie przeciwkrzepliwe po zatorze płucnym u pacjenta bez nowotworu złośliwego (po 6 miesiącach leczenia przeciwkrzepliwego w dawkach leczniczych) — klasa zaleceń IIa	10 mg 1 × dziennie	2,5 mg 2 × dziennie	150 mg 2 × 1 (kryteria redukcji dawki jak w AF)

Na podstawie: [1]

Skróty: AF (*atrial fibrillation*), migotanie przedsionków; LMWH (*low-molecular weight heparin*), heparyna drobnocząsteczkowa; UFH (*unfractionated heparin*), heparyna niefrakcjonowana

ROLA OZNACZEŃ BIOCHEMICZNYCH W OCENIE WSKAZAŃ DO PODANIA ANDEKSANETU ALFA W ASPEKcie CZASU

Po 2–3 godzinach (\pm 1) od momentu przyjęcia NOAC zarówno stężenie leków w osoczu, jak i wpływ na parametry krzepnięcia jest największy. Niestety, rutynowe oznaczanie podstawowych parametrów układu krzepnięcia nie pozwala precyzyjnie ocenić działania przeciwkrzepliwego, przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania leków ani tym bardziej określić czasu, jaki upłynął od przyjęcia ostatniej dawki leku.

W przypadku krwawienia u pacjentów leczonych inhibitorami FXa poza rutynowymi badaniami laboratoryjnymi (morfologia krwi, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji [APTT, *activated partial thromboplastin time*], czas protrombinowy [PT, *prothrombin time*], fibrynogen, aminotransferazy, klirens kreatyniny), wskazana jest ocena stężenia leków w osoczu, przy czym powinny być podjęte niezwłoczne działania podyktowane oceną kliniczną, bez oczekiwania na wyniki badań laboratoryjnych.

Na podstawie wyników badań obserwacyjnych Międzynarodowa Komisja ds. Standaryzacji w Hematologii (ICSH, *International Council for Standardization in Haematology*) w zaleceniach z 2021 roku poszerzyła wskazania,

w których pomiary NOAC mogą być przydatne w celu określenia odpowiednich strategii odwrócenia przeciwzakrzepowego działania leków i/lub wymaganego dawkowania oraz ukierunkowania dalszego leczenia. Pilne wskazania do laboratoryjnej oceny stężenia NOAC zasadniczo dotyczą ciężkiego krwawienia, pilnej operacji, ostrego udaru niedokrwiennego mózgu z rozważeniem trombolizy. Wskazania planowe do takiej oceny są pomocne w opiece długoterminowej pacjentów ze skrajną masą ciała, chorobami nerek/wątroby, podejrzeniem zespołu złego wchłaniania czy interakcji lekowych. Testy oceniające NOAC (w szerokim zakresie stężeń) są objęte większością międzynarodowych programów zewnętrznej kontroli jakości. Mimo braku standaryzacji wykazano dobrą korelację między różnymi systemami pomiarowymi a oznaczenia rywaroksabanu i apiksabanu charakteryzowały się małymi współczynnikami zmienności (CV, *coefficient of variability*).

Nie jest znane minimalne stężenie NOAC, które może się przyczynić do krwawienia. Oparte na opinii ekspertów wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy sugerują rozważenie odwrócenia efektu NOAC u pacjentów z ciężkim krwawieniem i stężeniem NOAC >50 ng/ml oraz u pacjentów przed operacją z dużym ryzykiem krwawienia i stężeniem NOAC >30 ng/ml [1, 6–8].

Metody oceny przeciwzakrzepowej aktywności inhibitorów FXa

Rutynowe czasy krzepnięcia (PT i APTT) nie mogą być stosowane do precyzyjnej oceny działania rywaroksabanu i apiksabanu, mimo że wyniki obu czasów krzepnięcia wydłużają się w obecności inhibitorów anty-Xa w sposób zależny od rodzaju leku oraz dawki. Wyniki testów nie wykazują jednak wystarczającej liniowości, są mało dokładne i zależą od czułości odczynników oraz rodzaju koagulometru. Czas protrombinowy uważany jest jedynie za test przesiewowy w przypadku stosowania rywaroksabanu, który przy odpowiedniej czułości wykaże wydłużenie PT w momencie terapeutycznego stężenia leku. Parametr ten nie powinien być natomiast stosowany w celu oceny stężenia apiksabanu, ponieważ w tym przypadku wydłużenie PT może wystąpić jedynie przy stężeniu maksymalnym. Warto też wspomnieć, że wynik oznaczenia będzie uzależniony od użytego odczynnika. Zatem prawidłowy PT niekoniecznie wyklucza terapeutyczne stężenie rywaroksabanu, a tym bardziej apiksabanu. Dlatego nie powinniśmy się opierać na wyniku PT w trakcie postępowania klinicznego.

Przydatność testów w miejscu opieki nad pacjentem (POCT, *point-of-care testing*) do oceny aktywności NOAC (m.in. tromboelastografii/tromboelastometrii, powierzchniowych fal akustycznych, suchej kropli krwi i techniki mikropróbkowania, testów paskowych do moczu) nie jest potwierdzona. Testy wykazują małą czułość analityczną w warunkach niskich stężeń NOAC, a oznaczenia w moczu nie korelują ze stężeniami leków w osoczu. Obecnie żadna z metod POCT nie spełnia rygorów badań klinicznych urządzeń *in vitro*, ponieważ wykorzystują model zwierzęcy lub dane z małej serii pacjentów, obejmują ograniczoną liczbę NOAC albo krew wzbogaconą NOAC *in vitro*. Przenośne analizatory przeznaczone do monitorowania leczenia VKA też nie odzwierciedlają precyzyjnie parametrów układu krzepnięcia pacjentów leczonych NOAC. Badania mające na celu wdrożenie szybkich testów NOAC wciąż trwają.

Zgodnie z danymi literaturowymi, najbardziej przydatną klinicznie w oznaczaniu stężenia rywaroksabanu i apiksabanu jest chromogenna metoda „anty-Xa” wykalibrowana na podstawie kalibratorów specyficznych dla danego leku. Metoda jest prosta w wykonaniu, ma odpowiednią czułość, szeroki zakres liniowości i dobrą korelację z referencyjnymi dla NOAC metodami spektrofotometrii masowej. Do niedawna metoda anty-Xa była uważana za wysoko specjalistyczną i drogą. Dziś, ze względu na dostępność komercyjnych zestawów odczynnikowych, można ją wykonywać całodobowo przy użyciu praktycznie każdego analizatora koagulologicznego. Wynik może być uzyskany w ciągu 30–60 minut. Zasada metody polega na dodaniu do osocza cytrynianowego odczynnika o dużym stężeniu czynnika Xa. Czynniki Xa wiążą się z inhibitorem FXa obecnym w osoczu pacjenta, a pozostały w mieszaninie reakcyjnej „wolny” czynniki Xa oznaczany jest

metodą chromogenną amidolityczną. W wyniku reakcji z substratem chromogennym powstaje żółty produkt (p-nitroanilina), a mierzony przyrost gęstości optycznej jest odwrotnie proporcjonalny do stężenia NOAC. Wyniki odczytuje się z krzywej kalibracyjnej wykreślonej z użyciem odczynnika o znanym stężeniu oznaczanego leku. Test wykazał silną korelację ze stężeniem rywaroksabanu i apiksabanu w surowicy, można go więc wykorzystać jako klinicznie wiarygodne narzędzie monitorowania. Brak aktywności anty-Xa stwierdzony przy użyciu tych oznaczeń wyklucza istotne klinicznie stężenie leku w osoczu. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa określono, że aktywność anty-Xa <0,50 IU/ml odpowiada stężeniu rywaroksabanu lub apiksabanu w osoczu <30 ng/ml, co stanowi wartość odcięcia dla bezpiecznego podejmowania procedur ratunkowych. Natomiast dostosowywanie dawki i stosowanie terapii odwracających efekt przeciwkrzepliwy na podstawie wyników stężenia anty-Xa wciąż pozostają obszarem zainteresowania. Po pierwsze, nadal nie ustalono zakresów terapeutycznych, a dodatkowo brakuje długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ukierunkowanej na stężenie anty-Xa. Nie jest znana też wartość wskaźnika anty-Xa, na podstawie której można by było wybrać większą lub mniejszą dawkę andeksanetu alfa (AA). Ponadto w praktyce klinicznej także pomiar zmiany aktywności anty-Xa nie będzie przydatny do przewidywania odpowiedzi klinicznej po podaniu AA. Wyniki badania ANNEXA-4 wykazały bowiem, że nie ma istotnego związku między skutecznością hemostatyczną a zmniejszeniem aktywności anty-Xa [1, 2, 6, 8, 9].

Podsumowanie

Ilościowe pomiary NOAC mogą być przydatne w wykrywaniu nadmiernej ekspozycji na te leki przy ryzyku krwawienia (także w aspekcie strategii odwracania działania leku), niedostatecznej ekspozycji na NOAC przy ryzyku zakrzepicy oraz identyfikacji interakcji lekowych, co należy potwierdzić badaniami w większych kohortach. Fakt, że spersonalizowane dawkowanie NOAC może poprawić stosunek korzyści do ryzyka u niektórych pacjentów potwierdza obserwowana w badaniach klinicznych III fazy duża zmienność międzypersoniczna oraz liczne czynniki wpływające na farmakokinetykę i zależność dawka–odpowiedź.

Obecnie uważa się, że najodpowiedniejsze do pomiaru stężeń NOAC w osoczu są chromogenne testy anty-Xa specyficzne dla leku. Koszt wykonania testu anty-Xa (ok. 100 zł) jest wyższy niż PT/APTT, ale porównywalny z wieloma specjalistycznymi testami hemostazy. Uwzględniając ich stosowanie, ograniczone do szczególnych sytuacji, obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej powinno być mniejsze niż obecnie ponoszone przy leczeniu pacjentów stosujących VKA.

W Polsce tylko nieliczne laboratoria podejmują się pomiaru aktywności anty-Xa, co jest niekorzystne dla pa-

cientów, u których pomiar NOAC jest wskazany, zwłaszcza w świetle ograniczeń wartości analitycznej i klinicznej testów przesiewowych. W związku z automatyzacją oznaczeń oraz dostępnością stabilnych, płynnych odczynników, a także rosnącym wykorzystaniem NOAC laboratoria powinny umożliwić klinicyście pomiar stężeń tych leków, określając przy tym czułość systemów pomiarowych oraz uczestnicząc w międzynarodowych programach kontroli jakości, które obejmują ocenę wpływu NOAC na ilościowe i jakościowe testy diagnostyczne hemostazy.

Istnieje potrzeba ustalenia docelowych zakresów terapeutycznych i standaryzacji oznaczeń NOAC, co poprawi bezpieczeństwo stosowania tych leków i zapewni międzylaboratoryjną powtarzalność wyników.

Zwiększenie dostępności i wydajności testów do oceny stężenia NOAC jest niezbędne do opracowania i wdrożenia wytycznych dotyczących optymalnego postępowania z pacjentami leczonymi NOAC, jak również określenia strategii podawania i monitorowania działania środków odwracających działanie tych leków.

Do tej pory nie jest znane stężenie NOAC ani wartość wskaźnika anty-Xa, na podstawie których moglibyśmy wybrać większą lub mniejszą dawkę AA. Dlatego też w większości przypadków nieznanego czasu przyjęcia ostatniej dawki NOAC, na przykład u pacjentów nieprzytomnych, zaleca się podanie większej (w razie przewlekłego przyjmowania przez pacjenta 20 mg rywaroksabanu i 5 mg apiksabanu) lub mniejszej dawki leku (pacjenci leczeni przewlekłe zredukowaną dawką rywaroksabanu i apiksabanu).

ANDEKSANET ALFA

Zarejestrowane i niezarejestrowane wskazania

Andeksanet alfa (AA) stanowi rekombinowany nieaktywny ludzki analog czynnika Xa, który poprzez nieswoiste wiązanie do inhibitorów czynnika Xa uniemożliwia jego hamowanie przez wszystkie znane inhibitory, w tym także LMWH i heparynę niefrakcjonowaną (UFH, *unfractionated heparin*).

Andeksanet alfa otrzymał rejestrację do stosowania u pacjentów z poważnymi lub zagrażającymi życiu krwawieniami, przyjmujących apiksaban lub rywaroksaban. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania AA została potwierdzona w licznych badaniach. Początkowo działanie oceniono na modelach zwierzęcych [10, 11], a następnie w trakcie badań II fazy z wykorzystaniem różnych dawek leku u zdrowych ochotników otrzymujących inhibitory FXa w celu ustalenia schematu dawkowania [12, 13]. Wpływ podawania bolusa i wlewu dożylnego AA na zmiany stężenia apiksabanu, rywaroksabanu, na aktywność anty-Xa i generację trombin udokumentowano w dwóch badaniach fazy III: ANNEXA-A z apiksabanem i ANNEXA-R z rywaroksabanem [14]. Ostatecznie AA został dopuszczony do obrotu po opublikowaniu wyników badania ANNEXA-4. Było to wielośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie, do którego

zrekrutowano 352 pacjentów leczonych inhibitorami FXa, u których wystąpiło ostre poważne krwawienie, głównie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego. Pierwszorządowe punkty końcowe obejmowały procentową zmianę aktywności anty-FXa oraz odsetek uczestników, u których uzyskano dobry lub doskonały efekt hemostatyczny w ciągu 12 godzin po infuzji [2].

Na podstawie dostępnego piśmiennictwa wiadomo także, że zastosowanie AA można rozważyć poza wskazaniami (*off-label*) w zagrażających życiu sytuacjach klinicznych wymagających pilnej interwencji chirurgicznej [1, 15, 16].

Schemat dawkowania i farmakokinetyka

Mała dawka: Początkowy bolus dożylny 400 mg (z prędkością 30 mg/min, ok. 15 min) → ciągły wlew dożylny 4 mg/min w ciągu 120 min (480 mg).

Duża dawka: Początkowy bolus dożylny 800 mg (z prędkością 30 mg/min, ok. 30 min) → ciągły wlew dożylny 8 mg/min w ciągu 120 min (960 mg).

Wybór dawki AA uzależniony jest od przyjmowanej dawki inhibitora FXa oraz czasu, jaki upłynął od przyjęcia ostatniej dawki (ryc. 1 i 2). Maksymalne odwrócenie aktywności anty-Xa następuje w ciągu 2 minut od zakończenia podawania bolusa. Z kolei kontynuowanie ciągłej infuzji dożylnej umożliwia utrzymanie efektu zmniejszenia aktywności anty-Xa, aż do 2 godzin po jego zakończeniu. Wtedy stężenie anty-Xa powraca do poziomu stwierdzonego w grupie placebo i powyżej niego [1, 2, 17].

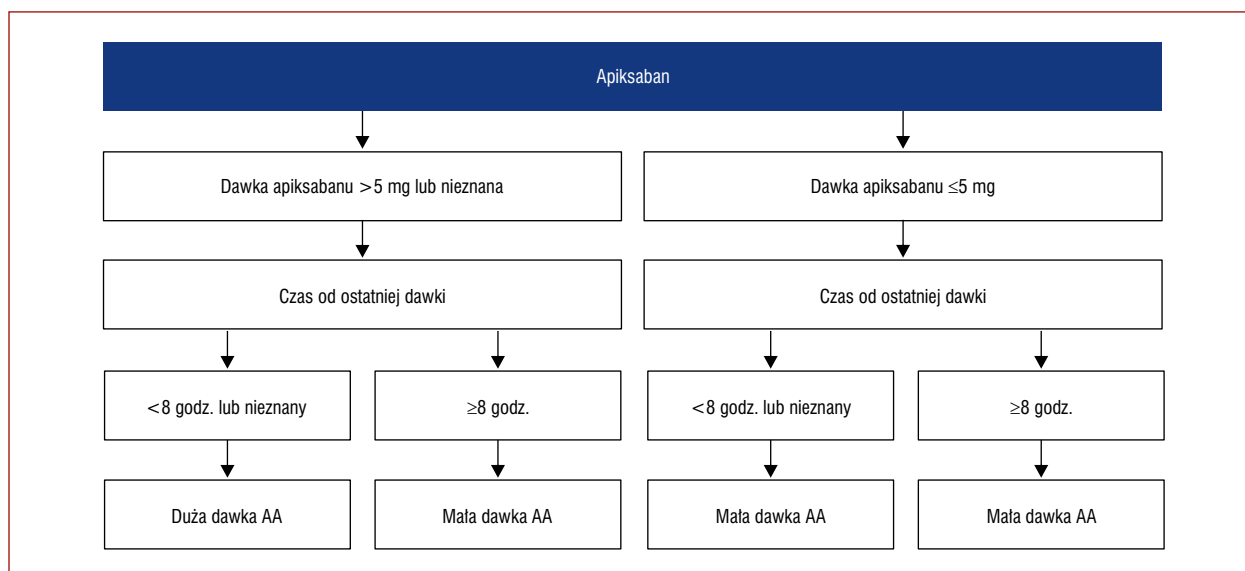
Monitorowanie leczenia, przeciwwskazania, możliwe działania niepożądane

Jak wspomniano, oznaczanie aktywności anty-Xa nie ma zastosowania w monitorowaniu odwracania efektu przeciwkrzepliwego inhibitorów FXa. Powszechnie dostępne testy są bowiem nieodpowiednie do oznaczania aktywności anty-Xa po podaniu AA. Wysoki stopień rozcieńczenia próbki i odwracalność wiązania AA z inhibitorem Xa prowadzące do dysocjacji inhibitora i AA skutkują zawyżeniem oznaczenia aktywności anty-Xa, co może być przyczyną znacznego niedoszacowania efektu działania leku.

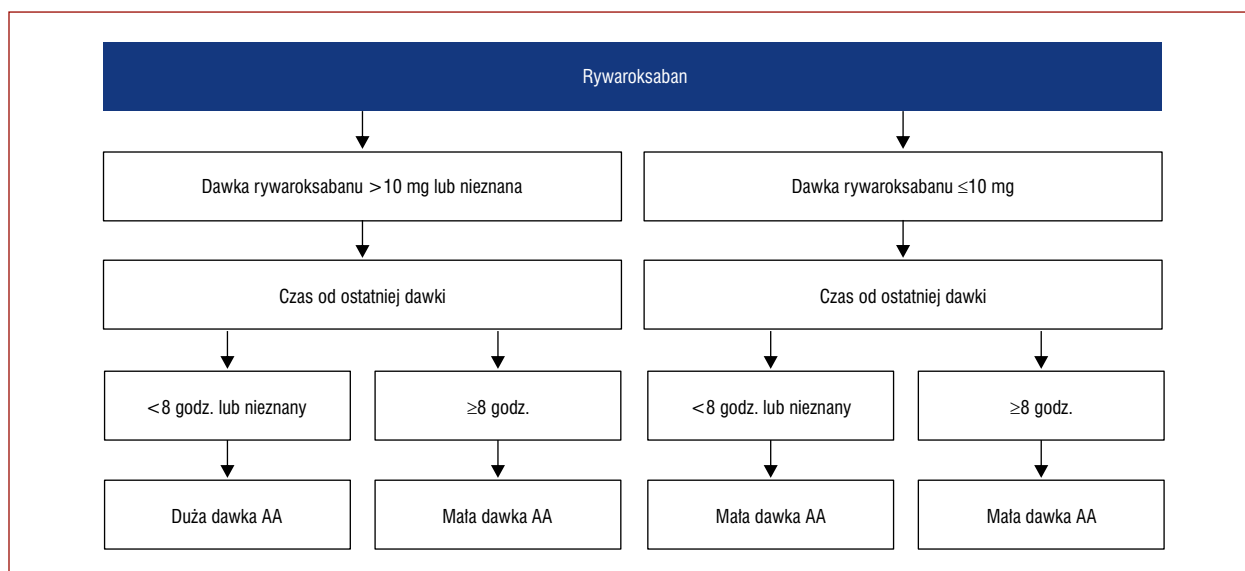
Monitorowanie leczenia powinno się opierać przede wszystkim na parametrach klinicznych — ocenie hemostazy lub działań niepożądanych.

Interakcje

Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa łącznego stosowania AA z kompleksem czynników zespołu protrombin (PCC, *prothrombin complex concentrates*), aktywowanego kompleksu czynników zespołu protrombin (aPCC, *activated prothrombin complex concentrates*), rekombinowanego czynnika VIIa, świeżo mrożonego osocza lub krwi pełnej, należy tego unikać, o ile nie ma takiej bezwzględnej konieczności. Łącznie opublikowanych zostało kilka serii przypadków, których wyniki podkreślają potencjalnie zwiększone ry-



Rycina 1. Dawkowanie andeksanetu alfa (AA) w przypadku stosowania apiksabanu (na podstawie [17])



Rycina 2. Dawkowanie andeksanetu alfa (AA) w przypadku stosowania rywaroksabanu (na podstawie [17])

zyko zakrzepowe związane ze stosowaniem kombinacji AA i PCC [18, 19].

Należy unikać także stosowania AA w przypadku planowanej heparynizacji podczas zabiegu operacyjnego, co może skutkować brakiem reakcji na heparynę. Andeksanet alfa nie został natomiast zarejestrowany jako antidotum do odwracania działania heparyn [20, 21].

U około 10% pacjentów w trakcie leczenia pojawiają się w niskich mianach nieneutralizujące przeciwciała przeciwko AA. Nie wykazano natomiast konsekwencji klinicznych ich obecności.

Przeciwwskazaniem do stosowania leku jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którykolwiek

z pozostałych składników preparatu i stwierdzona reakcja alergiczna na białka chomika [17].

Działania niepożądane

Najczęstszymi, łagodnymi działaniami niepożądanymi są reakcje związane z infuzją, takie jak uczucie gorąca, zaczerwienienie twarzy, dyskomfort w klatce piersiowej czy wzmożona potliwość.

W przypadku zaobserwowania takich łagodnych działań niepożądanych może wystarczyć wyłącznie ścisłe monitorowanie pacjenta. W przypadku objawów o umiarkowanym nasileniu można rozważyć krótkotrwałe przerwanie lub spowolnienie infuzji ze wznowieniem jej po

ustąpieniu dolegliwości. Można rozważyć podanie leków przeciwhistaminowych [17].

Stosowanie AA wiąże się z istotnym ryzykiem zakrzepicy. Jest ono związane z chorobą podstawową będącą podstawą do terapii NOAC (głównie ŻChZZ, migotanie przedsionków), odstawieniem leku przeciwkrzepliwego, aktywacją krzepnięcia w przebiegu krwawienia, częstym unieruchomieniem w łóżku w trakcie hospitalizacji, jak też zastosowaniem leku odwracającego efekt przeciwkrzepliwymy inhibitora FXa. Andeksanet alfa wykazuje niezależne działanie prokoagulacyjne, związane z hamowaniem inhibitora szlaku czynnika tkankowego (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*). Okres zwiększonego ryzyka u pacjentów poddanych leczeniu AA pozostaje nieznany, ale opisywane zdarzenia zakrzepowo-zatorowe mogą wystąpić nawet do 30 dni po infuzji. W badaniu ANNEXA-4 powikłania zakrzepowo-zatorowe dotyczyły 10,4% pacjentów, a mediana czasu ich wystąpienia stanowiła 9 dni. Były to incydenty mózgowo-naczyniowe, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, a nawet ostry zawał serca. Co ważne, nie wystąpiły one u żadnego pacjenta po ponownym włączeniu NOAC. Na 50 chorych, u których wystąpiły powikłania zakrzepowo-zatorowe, u 34 nie wznowiono leczenia przeciwkrzepliwego albo dostali zakrzepicy przed jego wznowieniem.

Dlatego niezwykle istotne jest monitorowanie chorych pod kątem objawów zakrzepicy oraz jak najwcześniejsze rozważenie wznowienia leczenia przeciwzakrzepowego po przebytych krwawieniu. Do tej pory brakuje jednak wyników badań randomizowanych dotyczących optymalnego czasu ponownego włączenia leczenia przeciwkrzepliwego. Decyzja o leczeniu powinna więc być podejmowana indywidualnie, uwzględniając stosunek korzyści do ryzyka [2, 17].

Jeśli chodzi o badania laboratoryjne, często pod wpływem infuzji AA u osób zdrowych obserwowano zwiększenie stężenia D-dimeru i fragmentów protrombiny F1+2 powyżej 2-krotności górnej granicy normy. Zmiany utrzymywały się od kilku godzin do kilku dni, jednak nie miało to związku z występowaniem powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Andeksanet alfa wykazuje niewielki klirens nerkowy i nie ma konieczności dostosowywania dawki leku do funkcji nerek i wątroby. Ulega szybkiemu rozkładowi w osoczu przez proteazy endogenne, z czym wiąże się jego względnie krótki okres półtrwania leku (1 godz.) [17].

POPULACJE PACJENTÓW Z CIĘŻKIM KRWAWIENIEM I WSKAZANIEM DO STOSOWANIA ANDEKSANETU ALFA

Pacjent z udarem krwotocznym/ /krwawieniem do OUN

Udar mózgu jest spowodowany ograniczeniem dopływu krwi do mózgu lub jej wynaczynieniem, a w zależności od tego wyróżnić można udar niedokrwienny (80%) lub udar

krwotoczny (UK) (15%) lub krwotok podpajęczynówkowy (5%). Częstość występowania UK gwałtownie wzrasta wraz z wiekiem i w związku z tym oczekuje się, że pozostanie na wysokim poziomie ze względu na starzenie się społeczeństwa, nawet przy poprawie leczenia ciśnienia tętniczego [22, 23]. Innym rosnącym źródłem UK jest coraz powszechniejsze stosowanie w leczeniu doustnych antykoagulantów [22, 24]. Częstość krwawień wewnątrzczaszkowych związanych ze stosowaniem doustnych antykoagulantów w badaniach III fazy (w których porównywano NOAC z terapią warfaryną i aspiryną) wynosiła od 0,2 do 0,5 na 100 osobolat. Warto jednak zauważyć, że ryzyko takiego powikłania podczas leczenia NOAC jest i tak około 2-krotnie mniejsze niż w przypadku przewlekłej terapii warfaryną [25]. W wielośrodkowych badaniach randomizowanych, w których porównywano warfarynę z rywaroksabanem w dawce 20 mg (ROCKET-AF) lub z apiksabanem w dawce 2 × 5 mg (ARISTOTLE), krwawienia wewnątrzczaszkowe dotyczyły odpowiednio — 0,8% w ciągu mediany 707 dni obserwacji (0,5/100 osobolat) w badaniu ROCKET-AF i 0,33% rocznie w badaniu ARISTOTLE. Dla porównania, w przypadku leczenia warfaryną wynosiły one odpowiednio: 1,2% (0,7/100 osobolat) (współczynnik ryzyka [HR, hazard ratio] 0,67) i 0,8%/rok (HR 0,42) [26, 27].

Do znanych czynników ryzyka krwotoku śródmózgowego mimo odpowiedniej terapii NOAC zalicza się: zaawansowany wiek, jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek, udar lub przemijający udar niedokrwienny w wywiadzie, krwawienia w wywiadzie, zmniejszone stężenie albumin w surowicy, małopłytkowość, rasę (Azja, Ameryka Łacińska lub czarna) szczególnie nadciśnienie tętnicze [25–28].

Udar krwotoczny, który występuje u pacjentów przyjmujących doustne antykoagulanty, jest związany ze zwiększoną objętością i ekspansją krwiaka, jak również ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością [22, 29]. Śmiertelność w UK związanym z przyjmowaniem doustnych antykoagulantów wynosi około 60% [30]. Stosowanie NOAC wiąże się z mniejszym niż w przypadku stosowania leków z grupy antagonistów witaminy K, ale nadal istotnym ryzykiem wystąpienia UK [31].

Nie ulega wątpliwości, że odwrócenie działania NOAC powinno zmniejszać ryzyko narastania ogniska krwotocznego. Dlatego w terapii należy uwzględnić możliwość zastosowania szybko działających specyficznych antidotów [22].

W badaniu ANNEXA-4 wykazano, że 79% pacjentów ze wskazaniem do odwrócenia działania inhibitorów czynnika Xa w przebiegu UK po podaniu AA osiągnęło doskonałą lub dobrą skuteczność hemostatyczną zdefiniowaną jako <35% wzrost objętości krwiaka po 12 godzinach [2, 32]. Inne badania retrospektywne wykazały porównywalne wyniki skuteczności hemostatycznej stosowania AA w zakresie od 64,7% do 88,9% [33–35].

W obecnych badaniach retrospektywnych lub seriach przypadków bezpośrednio porównuje się ryzyko i korzyści

AA i koncentratu czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (PCC) u pacjentów z pourazowymi i samoistnymi krwawkami śródmózgowymi (KS). Badania te dały jednak sprzeczne wyniki dotyczące przewagi któregośkolwiek z tych preparatów w uzyskiwaniu hemostazy, ryzyka zgonu lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Dlatego obecnie dostępne dowody nie potwierdzają jednoznacznie klinicznej skuteczności AA lub PCC w odwracaniu ostrego poważnego krwawienia związanego z inhibitorem czynnika Xa, ani nie pozwalają na konwencjonalną metaanalizę potencjalnej wyższości [36–42]. Trwają dalsze badania kliniczne, które, miejmy nadzieję, wyjaśnią rolę każdego czynnika w leczeniu KS [43].

Udar krwotoczny jest złożonym zdarzeniem klinicznym, w którym potrzebna jest opieka multidyscyplinarna. Pacjent z UK przyjmujący doustne antykoagulanty powinien mieć zapewnioną opiekę medyczną obejmującą wyrównywanie zaburzeń krzepnięcia, odwrócenie antykoagulacji, intensywne obniżanie ciśnienia tętniczego, możliwość interwencji neurochirurgicznej, a także powinien być leczony w pododdziale udarowym lub w oddziale intensywnej terapii. Obrazowanie mózgu jest niezbędne do odróżnienia UK od niedokrwiennego udaru mózgu i określenia objętości krwiaka. Tomografia komputerowa głowy jest najbardziej szeroko stosowaną metodą obrazowania w celu potwierdzenia UK ze względu na jej powszechną dostępność, szybkość i łatwość wykonania, a także wysoką dokładność diagnostyczną. Obrazowanie mózgu podczas ostrej fazy UK może dostarczyć informacji prognostycznych oraz pomóc w monitorowaniu ewolucji ogniska, rozwoju wodogłowia, obrzęku mózgu, zwłaszcza u pacjentów, u których stan neurologiczny uległ pogorszeniu, jak też u osób z zaburzeniami świadomości. Celem terapeutycznym w UK jest zminimalizowanie ryzyka ekspansji krwiaka powodującego szybkie pogorszenie stanu neurologicznego. Ekspansja krwiaka ma tendencję do wczesnego występowania (zwykle w ciągu pierwszych 24 godz.) i wiąże się ze złym rokowaniem i śmiertelnością. Ryzyko ekspansji krwiaka jest zwiększone u pacjentów stosujących doustne antykoagulanty. Dodatkowo większość pacjentów z ostrym UK ma podwyższone ciśnienie tętnicze, które także wiąże się z większym ryzykiem ekspansji krwiaka i wymaga ścisłego monitorowania.

Dlatego w przypadku stwierdzenia UK związanego z terapią inhibitorami FXa powinno się wstrzymać stosowanie tych leków oraz dążyć do jak najszybszego przywrócenia funkcji układu krzepnięcia. U tych pacjentów należy rozważyć niezwłoczne podanie specyficznego antidotum lub ewentualnie PCC. Leczenie należy stosować, gdy podejrzewa się klinicznie istotne stężenia antykoagulantów na podstawie rodzaju i czasu podania inhibitora FXa. Decyzję o podaniu AA podejmuje neurolog wraz z neurochirurgiem po ustaleniu sposobu leczenia — zachowawczego/operacyjnego. Rozważając zastosowanie leków przywracających funkcje układu krzepnięcia, należy wziąć pod uwagę stopień sprawności pacjenta przed

wystąpienia UK, rozległość ogniska krwotocznego, stan ogólny i neurologiczny pacjenta oraz jego szanse przeżycia. Koszt, status receptariusza szpitala i dostępność leków mogą ograniczać wybór środka odwracającego, szczególnie w małych lokalnych szpitalach.

Konsensus Europejskiej Organizacji Udaru Mózgu (ESO, *European Stroke Organisation*) zaleca w przypadku UK natychmiastowe odwrócenie antykoagulacji dabigatranem poprzez podanie idarucyzumabu, a w przypadku UK związanego z inhibitorami czynnika Xa — natychmiastowe podanie AA (stopień C). Jeśli AA jest niedostępny, zaleca się podanie dużej dawki 4-czynnikowego PCC (50 j.m./kg mc.) (stopień C) [1]. Ze względu na brak wysokiego poziomu zaleceń dotyczących strategii odwracania leczenia KS związanego z NOAC konieczne są dalsze badania kliniczne. Wybór środków odwracających antykoagulację w UK będzie nadal ewoluować, tak jak nasze zrozumienie ich skuteczności, bezpieczeństwa oraz ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej.

Pacjent z krwawieniem do przewodu pokarmowego

Zasady postępowania w przypadku pacjentów z krwawieniem do przewodu pokarmowego będącego wynikiem przedawkowania/nadużywania inhibitorów czynnika Xa regulują wytyczne towarzystw naukowych. Ponieważ inhibitory FXa, analogicznie jak inne NOAC charakteryzują się względnie krótkim okresem półtrwania (12–24 godz.), w większości przypadków krwawień do przewodu pokarmowego będących następstwem ich stosowania wystarczającym postępowaniem jest czasowe wstrzymanie podaży omawianych preparatów. Opublikowane w 2021 roku wspólne zalecenia Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologii (BSG, *British Society of Gastroenterology*) oraz Europejskiego Towarzystwa Endoskopii Przewodu Pokarmowego (ESGE, *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*) [44] zalecają zastosowanie AA (z uwzględnieniem jego ryzyka prozakrzepowego) jako środka odwracającego działanie inhibitorów czynnika Xa wyłącznie w przypadku pacjentów z krwawieniem do przewodu pokarmowego niestabilnych hemodynamicznie (słabe zalecenie, niska jakość danych).

W odniesieniu do poszczególnych źródeł i etiologii krwawień do przewodu pokarmowego wytyczne ESGE dotyczące krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP) o etiologii nieżyłkowej [45] zalecają czasowe wstrzymanie antykoagulantów, w tym inhibitorów FXa. Postępowanie to nie powinno opóźnić wykonania endoskopii GOPP. W przypadku ciężkiego, utrzymującego się krwawienia należy rozważyć zastosowanie środków odwracających ich działanie (silne zalecenie, niska jakość danych). Niemniej jednak cytowane wytyczne określają środki odwracające działanie inhibitorów FXa, w tym AA, mianem preparatów o ograniczonej dostępności [46].

Wytyczne ESGE dotyczące krwawień z GOPP o etiologii żyłkowej [47] zalecają zastosowanie środków odwraca-

jących działanie inhibitorów FXa wyłączenie przy braku możliwości stabilizacji hemodynamicznej pacjenta. Decyzja o zastosowaniu AA powinna być podjęta wspólnie z hematologiem, z uwzględnieniem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych mogących wystąpić na skutek działania omawianego leku (silne zalecenie, niska jakość danych). W pozostałych przypadkach zalecane jest czasowe wstrzymanie terapii inhibitorami FXa do czasu samoistnego ustania ich działania.

Wytyczne ESGE dotyczące krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (DOPP) [48] sugerują zastosowanie AA w przypadku krwawienia utrzymującego się pomimo wdrożonego leczenia endoskopowego oraz w przypadku utrzymującej się niestabilności hemodynamicznej pacjenta (słabe zalecenie, niska jakość danych). W takiej sytuacji ponownie sugerowana jest ocena hemodynamiczna pacjenta. Ponadto wytyczne zwracają uwagę na ograniczoną dostępność preparatu, jego wysoki koszt oraz możliwe powikłania wynikające z aktywności prozakrzepowej [2].

Wspólne wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (ACG, *American College of Gastroenterology*) i Kanadyjskiego Towarzystwa Gastroenterologii (CAG, *Canadian Association of Gastroenterology*) opublikowane w 2022 roku nie zalecają stosowania AA u pacjentów z podejrzeniem krwawienia do przewodu pokarmowego będącego następstwem działania inhibitorów FXa (warunkowe zalecenie, bardzo niska jakość danych) [49]. Powyższe stanowisko argumentowane jest bardzo niską jakością dostępnych danych literaturowych (m.in. brak grupy kontrolnej, niezgodność metodologiczna w zakresie wdrożonego leczenia endoskopowego), wysokimi kosztami oraz możliwymi działaniami niepożądanymi omawianego preparatu. Niemniej jednak cytowane wytyczne ACG i CAG dopuszczają zastosowanie AA w przypadkach zagrażających życiu krwawień do przewodu pokarmowego, u pacjentów, którzy przyjmowali rywaroksaban lub apiksaban w ciągu 24 godzin.

Reasumując przedstawione powyżej zalecenia towarzystw naukowych, w przypadku krwawień do przewodu pokarmowego będących następstwem inhibitorów FXa zastosowanie AA jest zarezerwowane dla pacjentów niestabilnych hemodynamicznie oraz z krwawieniem utrzymującym się pomimo wdrożonego leczenia endoskopowego. Niezależnie od etiologii i źródła krwawienia do przewodu pokarmowego działania mające na celu odwrócenie wpływ inhibitorów FXa, to jest podanie AA, nie powinny opóźnić wykonania endoskopii przewodu pokarmowego oraz być poprzedzone konsultacją hematologiczną.

Pacjent hospitalizowany na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR)

Ustawowe zadania SOR precyzowane są jako udzielanie świadczeń zdrowotnych, polegających na wstępnej diagnostyce i podjęciu leczenia w zakresie niezbędnym do stabilizacji funkcji życiowych osób znajdujących się

w stanie nagłego zagrożenia życia lub zdrowia, z przyczyny wewnętrznej lub zewnętrznej, a w szczególności w razie wypadku, urazu, zatrucia u dorosłych i dzieci [50]. Pośród ofiar wypadków komunikacyjnych oraz pacjentów, którzy doznali urazów w innych okolicznościach, największy problem na SOR stanowią chorzy z urazami głowy. Krwotoki wewnątrzczaszkowe związane z NOAC charakteryzują się szybkim pogorszeniem się stanu pacjenta w czasie 24–48 godzin wraz z powiększaniem objętości krwiaków, złe rokowanie związane jest zaś z rozległością krwiaków i krwawieniem śródkomorowym. W tych przypadkach szybkie odwracanie efektów działania NOAC zapobiega powiększaniu się krwiaków oraz ułatwia właściwą interwencję chirurgiczną. Ogólnie rzecz ujmując, należy odstawić przyjmowany NOAC, ustalić czas przyjęcia ostatniej dawki oraz określić termin eliminacji leku z organizmu. Inne działania obejmują oznaczenie morfologii, wykonanie testów krzepnięcia, oznaczenie stężenia kreatyniny/szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*). Należy osiągnąć prawidłowy kompromis hemodynamiczny i — jeśli można — odroczyć operację i kontrolować krwawienie.

U osób przyjmujących inhibitory FXa będących ofiarami wypadków komunikacyjnych lub ofiarami urazów w innych okolicznościach, z zagrażającym życiu krwawieniem pourazowym, powinien być zastosowany AA.

Szczegółowe postępowanie w przypadku powikłań krwotocznych po inhibitorach FXa

Podział ciężkości krwawień i schematy postępowania

Postępowanie w przypadku krwawienia u pacjentów leczonych NOAC powinno być podyktowane ciężkością krwawienia, jak również być uzależnione od stanu klinicznego i czynników ryzyka związanych z pacjentem. Do tej pory powstały liczne skale oceny ciężkości krwawień, z których najczęściej stosuje się skale TIMI, ACUITY, GUSTO lub często stosowaną w badaniach nad środkami odwracającymi działanie antykoagulantów skalę Międzynarodowego Stowarzyszenia Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) (tab. 4). Ujednocnieniem tych różnych klasyfikacji jest skala BARC (skala *Bleeding Academic Research Consortium*), którą zaleca się do stosowania w oddziałach intensywnej terapii kardiologicznej (OITK) [51, 52] (tab. 5).

Czynniki ryzyka związane z pacjentem obejmują:

- stosowane leczenie przeciwkrzepliwe, w tym czas, jaki upłynął od ostatniej dawki leku;
- wiek;
- czynność nerek i wątroby;
- choroby współistniejące (np. współistniejąca choroba nowotworowa, zwiększająca ryzyko krwawienia lub zakrzepicy);

Tabela 4. Definicja poważnego krwawienia u chorych niechirurgicznych według Międzynarodowego Stowarzyszenia Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, *International Society on Thrombosis and Haemostasis*)

1	Krwawienie śmiertelne i/lub
2	Krwawienie objawowe w krytycznym obszarze lub narządzie (np. wewnątrzrdzeniowe, wewnątrzczaszkowe, wewnątrzgałkowe, dostawowe, do worka osierdziowego, zaotrzewnowe lub wewnątrzmięśniowe z zespołem ciasnoty powięziowej) i/lub
3	Krwawienie z towarzyszącym zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl (lub do bezwzględnego stężenia ≤ 8 g/dl, gdy nie mamy wcześniejszego wyniku) lub wymagające przetoczenia ≥ 2 jednostek pełnej krwi lub koncentratu krwinek czerwonych

Na podstawie: Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Thromb Haemost.* 2005; 3: 692–694.

Tabela 5. Skala BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*)

0	Bez krwawienia	
1	Nieaktywne krwawienie, niewymagające pomocy specjalistycznej, mogące się jedynie przyczynić do przerwania terapii przeciwplatekowej lub przeciwkrzepliwej	
2	Jawne, czynne krwawienie, niespełniające kryteriów typów 3–5, ale spełniające jedno z trzech kryteriów: 1) wymaga medycznej interwencji niechirurgicznej; 2) prowadzi do hospitalizacji; 3) wymaga natychmiastowej oceny	
3	a	Jawne krwawienie związane ze zmniejszeniem stężenia Hb o 3–5 g/dl lub krwawienie wymagające przetoczenia krwi
	b	Jawne krwawienie związane ze zmniejszeniem stężenia Hg o ≥ 5 g/dl lub tamponada serca lub krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej
	c	Krwawienie wewnątrzczaszkowe lub wewnątrzgałkowe
4	Krwawienie związane z CABG	
5	a	Prawdopodobnie krwawienie śmiertelne (podejrzanie kliniczne bez potwierdzenia w badaniu sekcyjnym lub obrazowym)
	b	Krwawienie śmiertelne (jawne lub potwierdzone w badaniu obrazowym/sekcyjnym)

Skróty: CABG (*coronary artery bypass grafting*), pomostowanie aortalno-wieńcowe

- stosowane leki mające wpływ na metabolizm NOAC (dotyczy to głównie inhibitorów P-gp i inhibitorów CYP3A4), jednoczesne stosowanie leków przeciwplatekowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ);
- ryzyko zakrzepowo-zatorowe, które jest istotne w kontekście powrotu do leczenia przeciwkrzepliwego [1]; Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego różnicują krwawienia na:
 - łagodne (zwykle BARC 2);
 - poważne, niezagrażające życiu (BARC 3a);
 - krwawienia zagrażające życiu lub do narządu krytycznego (BARC 3b).

Ogólne zalecenia w przypadku krwawień w trakcie leczenia NOAC obejmują ocenę podstawowych parametrów układu hemostazy (hemoglobina, hematokryt, liczba płytek krwi, PT, TT, APTT) i funkcji nerek. Jak wspomniano wcześniej, nie należy oceniać efektu działania inhibitorów FXa i szacować czasu przyjęcia ostatniej dawki na podstawie oznaczeń parametrów krzepnięcia. Należy pamiętać, że mogą być one nieprawidłowe z wielu innych przyczyn, szczególnie w przypadku masywnego krwawienia lub zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Jedynie prawidłowa aktywność anty-Xa wyklucza terapeutyczne stężenie inhibitorów Xa, oczywiście przy zastosowaniu metod o odpowiedniej czułości.

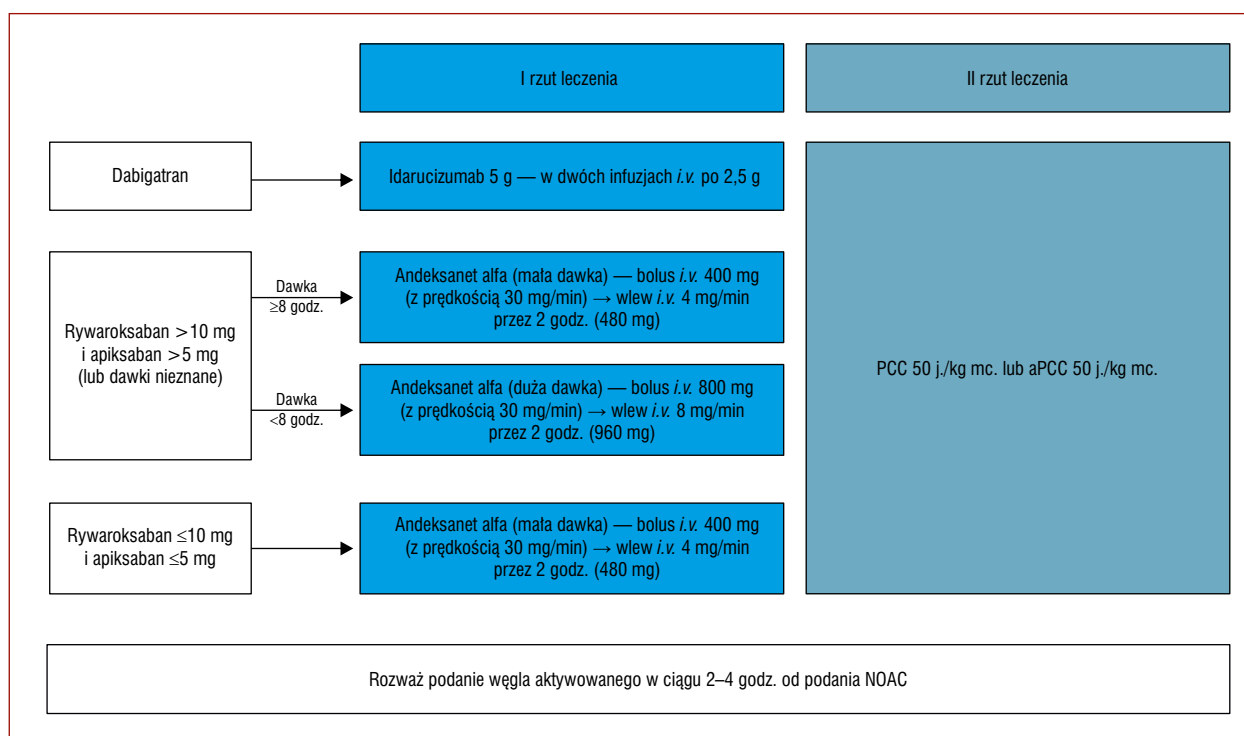
Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące postępowania w przypadku krwawień w zależności od ciężkości:

Łagodne krwawienie:

- należy opóźnić lub pominąć kolejną dawkę NOAC,
- przed ponownym włączeniem leczenia należy dokładnie przeanalizować dawkę i rodzaj stosowanego NOAC, a także zweryfikować konieczność przyjmowania innych leków zwiększających ryzyko krwawień.

Poważne, niezagrażające życiu krwawienie:

- istotne jest zatrzymanie krwawienia i utrzymanie odpowiedniej objętości naczyniowej: ucisk mechaniczny, chirurgiczne lub endoskopowe uzyskanie hemostazy, płynoterapia, przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) przy zmniejszeniu stężenia Hb < 7 – 8 g/dl, przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych (KKP), jeśli liczba płytek wynosi ≤ 50 G/l lub pacjent przyjmował leki przeciwplatekowe, podawanie kwasu traneksamowego, leczenie przyczynowe krwawienia;
- należy określić czas przyjęcia ostatniej dawki NOAC — w ciągu 3–4 godzin od przyjęcia NOAC można rozważyć podanie węgla aktywowanego;
- u pacjentów leczonych dabigatranem rozważyć podanie idarucizumabu lub hemodializę.



Rycina 3. Odwrócenie działania doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*)

Na podstawie: Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70: 3042–3067.

Skróty: aPCC (*activated prothrombin complex concentrates*), aktywowany kompleks czynników zespołu protrombiny; i.v. (*intravenous*), dożylnie; PCC (*prothrombin complex concentrates*), kompleks czynników zespołu protrombiny

Krwawienia zagrażające życiu lub do narządu krytycznego

U pacjentów leczonych NOAC, u których doszło do wystąpienia takiego krwawienia, poza wdrożeniem standardowego postępowania w przypadku krwawienia (jak powyżej) wskazane jest odwrócenie efektu działania przeciwkrzepliwego.

Zgodnie z zaleceniami towarzystw europejskich i amerykańskich postępowaniem pierwszego rzutu będzie podanie idarucizumabu w dawce 5 g dożylnie pacjentom leczonym dabigatranem lub AA pacjentom leczonym apiksabanem i rywaroksabanem (dawkowanie powyżej).

Preparaty PCC lub aPCC są zalecane jako leki odwracające działanie NOAC w przypadku braku dostępnego antidotum: PCC stosuje się w dawce 25 j./kg mc., a dawkę można w razie potrzeby powtórzyć jeszcze 1–2 razy, aż do dawki 50–75 j./kg mc., aPCC stosowane jest w dawce 50 j./kg mc., do maksimum 200 j./kg mc./d.

Chociaż odwrócenie działania przeciwkrzepliwego NOAC samo w sobie czasami nie wystarcza do zahamowania krwawienia, to może pozwolić na przeprowadzenie innych potrzebnych interwencji inwazyjnych.

Ani witamina K, ani siarczan protaminy nie są skuteczne w leczeniu krwawień u pacjentów leczonych NOAC. Podobnie osocze świeżo mrożone (FFP, *fresh frozen plasma*)

nie znajduje zastosowania w opanowywaniu krwawień u pacjentów leczonych NOAC. Dzieje się tak głównie za sprawą obecnego NOAC w osoczu, które po podaniu FFP hamują aktywność czynników krzepnięcia. Dlatego do istotnego klinicznie efektu potrzebne byłoby przetoczenie dużej objętości FFP [1, 51].

Na rycinie 3 przedstawiono zalecenia *American College of Cardiology* dotyczące postępowania w przypadku krwawień u pacjentów leczonych NOAC [53].

Andeksanet alfa vs. PCC (obecny standard terapii)

Na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego PCC lub aPCC są zalecane jako leki odwracające działanie NOAC w przypadku zagrażających życiu krwawień przy braku dostępnego antidotum, a wybór między dwoma preparatami powinien być uzależniony od dostępności i doświadczenia danego ośrodka [1].

W przypadku dużych krwawień AA ma więcej dowodów na skuteczne i bezpieczne odwrócenie efektu przeciwkrzepliwego niż PCC. Opublikowano kilka badań kohortowych w grupie pacjentów z krwawieniem leczonych preparatami anty-Xa, którym podano PCC, a dowody pochodzące z tych badań są nieco sprzeczne [54–57]. O ile Schulman i Majeed uzyskali wyniki świadczące o podobnej skuteczności PCC do AA, liczebności grup badanych były dość małe (odpowiednio 66 i 84 pacjentów). Andeksanet

alfa z kolei przeszedł szeroko zakrojony program przedkliniczny na modelach zwierzęcych, a następnie na kohortach niekrwawiących pacjentów leczonych różnymi preparatami anty-Xa [58, 59]. Ostatecznie potwierdził swoją skuteczność w badaniu ANNEXA-4, do którego zrekrutowano pacjentów z ciężkim krwawieniem (wewnątrzczaszkowym lub z przewodu pokarmowego) w przebiegu leczenia różnymi anty-Xa [2].

Badania, w których porównywano stosowanie zaakceptowanego przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) AA i użycia *off-label* PCC, jak badanie Costa i wsp., przemawia za stosowaniem AA z uwagi na większą szansę na uzyskanie hemostazy [36]. Z kolei Schmidt i wsp. [59] udowadniają w swojej pracy podobną skuteczność obu preparatów z większą częstością zdarzeń zakrzepowych po AA [59]. Próba oceny obu preparatów *head to head* jest trwające badanie ANNEXA-I (NCT03661528), w którym porównuje się zastosowanie AA ze „zwykłą opieką” u pacjentów z krwotokiem śródczaszkowym na antagoniście Xa, przy czym zwykła opieka w wielu sytuacjach będzie polegała na stosowaniu PCC. Próba rozpoczęła się na początku 2019 roku i trwa nadal.

Wznowienie leczenia przeciwkrzepliwego

Nie jest jasne, po jakim czasie od podania AA można podać ponownie inhibitory czynnika Xa lub heparynę. Działanie AA ustaje po około 2 godzinach od zaprzestania wlewu leku, wtedy też można zaobserwować ponowne pojawienie się niskich stężeń rywaroksabanu i apksabanu w krwiobiegu.

Powrót do leczenia przeciwkrzepliwego po przebytych ciężkim krwawieniu wiąże się z lepszą prognozą, redukcją ryzyka zgonu i powikłań zakrzepowo-zatorowych, zwiększając jednocześnie ryzyko krwawienia [60]. Z kolei ryzyko krwawienia, zwłaszcza ekspansji krwiaka w UK, jest najwyższe w ciągu pierwszych 72 godzin. Czas ponownego włączenia NOAC jest bardzo ważną, ale nadal niejasną kwestią. Aktualne badania retrospektywne, opinie ekspertów i praktyka kliniczna dotyczące czasu wznowienia leczenia przeciwkrzepliwego są bardzo różnicowane. Wytyczne ESC zalecają powrót do leczenia NOAC po 4–8 tygodniach po przebytych krwawieniu wewnątrzczaszkowym, po uwzględnieniu korzyści i ryzyka oraz biorąc pod uwagę wyniki badań obrazowych. W przypadku krwawienia z przewodu pokarmowego należy włączyć NOAC tak szybko, jak to klinicznie możliwe [1, 2, 60].

Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem nawrotu krwawienia z przewodu pokarmowego:

- brak zidentyfikowanego źródła krwawienia i odwracalnej przyczyny;
- krwawienie w okresie przerwy w stosowaniu NOAC /w czasie stosowania nieterapeutycznych dawek NOAC;

- liczne zmiany o charakterze angiodyspazji w przewodzie pokarmowym;
- przewlekłe nadużywanie alkoholu;
- podeszły wiek.
Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem nawrotu krwawienia do OUN:
- brak odwracalnej przyczyny;
- krwawienie w okresie przerwy w stosowaniu NOAC /w czasie stosowania nieterapeutycznych dawek NOAC;
- jednoczesne leczenie przeciwplatek;
- modyfikowalne czynniki ryzyka:
 - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,
 - uzależnienie od alkoholu/nikotyny/działających sympatykomimetycznie narkotyków,
 - niskie stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości/trójglicerydów,
 - jednoczesne leczenie przeciwplatek;
- niemodyfikowalne:
 - starszy wiek,
 - rasa azjatycka,
 - płeć męska,
 - niewydolność nerek,
 - choroba małych naczyń,
 - mózgowia angiopatia amyloidowa;
 - obecność mikrokrwawień w badaniach obrazowych mózgu.

Obecnie brak badań randomizowanych dotyczących momentu wznowienia NOAC po przebytych krwawieniu. Trwają cztery badania III fazy dotyczące powrotu do leczenia przeciwkrzepliwego po przebytych krwawieniu wewnątrzczaszkowym (ENRICH AF, ASPIRE, PRESTIGE-AF i Restart TICrH) [2].

Decyzja o wznowieniu leczenia przeciwkrzepliwego powinna być uwarunkowana stanem klinicznym pacjenta, jego ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, a także zależeć od tego, czy zidentyfikowano miejsce krwawienia i czy udało się skutecznie wdrożyć leczenie zapobiegające krwawieniu.

W przypadku krwawienia z odwracalnych przyczyn lub krwawień pourazowych leczenie przeciwkrzepliwie zwykle może być włączone po identyfikacji i usunięciu przyczyny. Są pewne aspekty dotyczące zarówno krwawienia z przewodu pokarmowego, jak i krwotoków śródczaszkowych, które przemawiają za ponownym włączeniem leczenia przeciwkrzepliwego lub za zaprzestaniem leczenia.

W przypadku poważnych krwawień bez zidentyfikowanej, odwracalnej przyczyny decyzja o leczeniu przeciwkrzepliwym powinna być uzależniona od możliwych korzyści netto leczenia i oceny ryzyka nawrotu krwawienia. Innym rozwiązaniem w przypadku przeciwwskazań do terapii przeciwkrzepliwych w migotaniu przedsionków jest przezskórne zamknięcie uszka lewego przedsionka (klasa zaleceń IIb). Jednak i w tym przypadku pacjent wymaga kontynuacji leczenia przeciwplatekowego [1].

PACJENT PRZED ZABIEGAMI CHIRURGICZNYMI

Zabiegi operacyjne niekardiologiczne wykonywane planowo i w trybie przyspieszonym wymagają jedynie odstawienia leków przeciwkrzepliwych w stosownym czasie. Leki z grupy NOAC, przy prawidłowym klirensie kreatyniny, należy odstawić powyżej 24 godzin przed operacją niskiego ryzyka i 48 godzin przed operacją wysokiego ryzyka (np. zabiegi na aorcie, tętnicach trzewnych i biodrowych). Najdłuższego — powyżej 72 i 96 godzin — odstawienia wymaga dabigatran u chorych z upośledzoną funkcją nerek (tab. 6).

Dokładny moment przerwania terapii powinien zależeć przede wszystkim od rodzaju zabiegu oraz funkcji nerek pacjenta. Nie ma natomiast dowodów na uzależnianie momentu odstawienia NOAC przed operacją od ich rezydualnego stężenia w osoczu. Ponadto nie są znane stężenia NOAC pozwalające na bezpieczne wykonywanie poszczególnych zabiegów chirurgicznych [61].

Inna sytuacja występuje przy zabiegach ze wskazaniami do wykonania w trybie natychmiastowym i pilnym. W tych wypadkach, zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, zaleca się niezwłocznie odstawić NOAC, a także wykonać pełny panel krzepnięcia krwi (PT, APTT, anty-Xa itd.) i oznaczenie stężenia NOAC w osoczu, jeżeli jest dostępne. Operację lub interwencję, jeśli to możliwe, należy odroczyć do co najmniej 12 godzin, a optymalnie do 24 godzin po ostatniej dawce NOAC. W przypadku, kiedy pacjent wymaga natychmiastowej operacji ratującej życie związanej z pośrednim lub dużym ryzykiem krwawienia, a ostatnia dawka leku przeciwkrzepliwego została przyjęta wcześniej, wskazane jest zastosowanie preparatów odwracających ich działanie (ryc. 4) [1, 61].

Badania dotyczące odwracania działania NOAC w sytuacjach konieczności pilnych operacji, służące rejestracji AA i idarucizumabu są trudne do porównania.

W badaniu faz IIIb do IV (ANNEXA-4) oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo AA u chorych leczonych za pomocą inhibitorów czynnika Xa z ostrym poważnym

krwawieniem, nie uwzględniono jednak chorych otrzymujących leczenie przeciwkrzepliwie, wymagających zabiegów operacyjnych oraz procedur inwazyjnych w trybie nagłym [2]. Dodatkowo kryterium wyłączenia z badania ANNEXA-4 był zabieg planowany w ciągu 12 godzin. Mimo to dopuszcza się pozarejestryjne podanie AA (*off-label*) w sytuacjach wyjątkowych, kiedy istnieje konieczność przeprowadzenia natychmiastowej interwencji chirurgicznej ratującej życie u pacjenta leczonego inhibitorem FXa. Skuteczność takiej strategii postępowania udowodniono wielokrotnie w przypadkach klinicznych i badaniach retrospektywnych [15, 16, 62]. Niestety, z uwagi na zdolność AA do nieswoistego wiązania wszystkich inhibitorów czynnika Xa, leczenie jest problematyczne w przypadku interwencji wymagających podawania UFH lub LMWH [20]. Leczenia AA nie należy monitorować na podstawie aktywności anty-Xa. Dostępne testy aktywności anty-Xa są nieodpowiednie do jej oznaczania po podaniu AA, ponieważ uzyskane wyniki oznaczenia aktywności anty-Xa są zawyżone, co prowadzi do znacznego niedoszacowania zmiany aktywności AA [63]. W razie niedostępności preparatów odwracających działanie NOAC, należy rozważyć podanie PCC lub aPCC, mimo braku jednoznacznych dowodów na ich bezpieczeństwo i skuteczność w tym wskazaniu (tab. 5). Dodatkową możliwością jest zastosowanie rekombinowanego aktywowanego czynnika VII [1].

Skład PCC obejmuje czynniki krzepnięcia: II, VII, IX, X, z mniejszą zawartością białka C i białka S, a także niewielką ilością heparyny. W aPCC znajdują się z kolei zarówno aktywowane, jak i nieaktywowane czynniki II, VII, IX i X. Preparaty PCC dostarczane przez różnych producentów różnią się nieznacznie pod względem ilości czynników krzepnięcia oraz ich inhibitorów.

W celu minimalizacji ryzyka krwaka nadtworówkowego rozsądny w sytuacji pilnej lub natychmiastowej operacji będzie także preferencyjny wybór znieczulenia ogólnego, nie rdzeniowego.

Na oddziałach chirurgii naczyniowej w trybie natychmiastowym i pilnym przeprowadzane są przede wszystkim zabiegi:

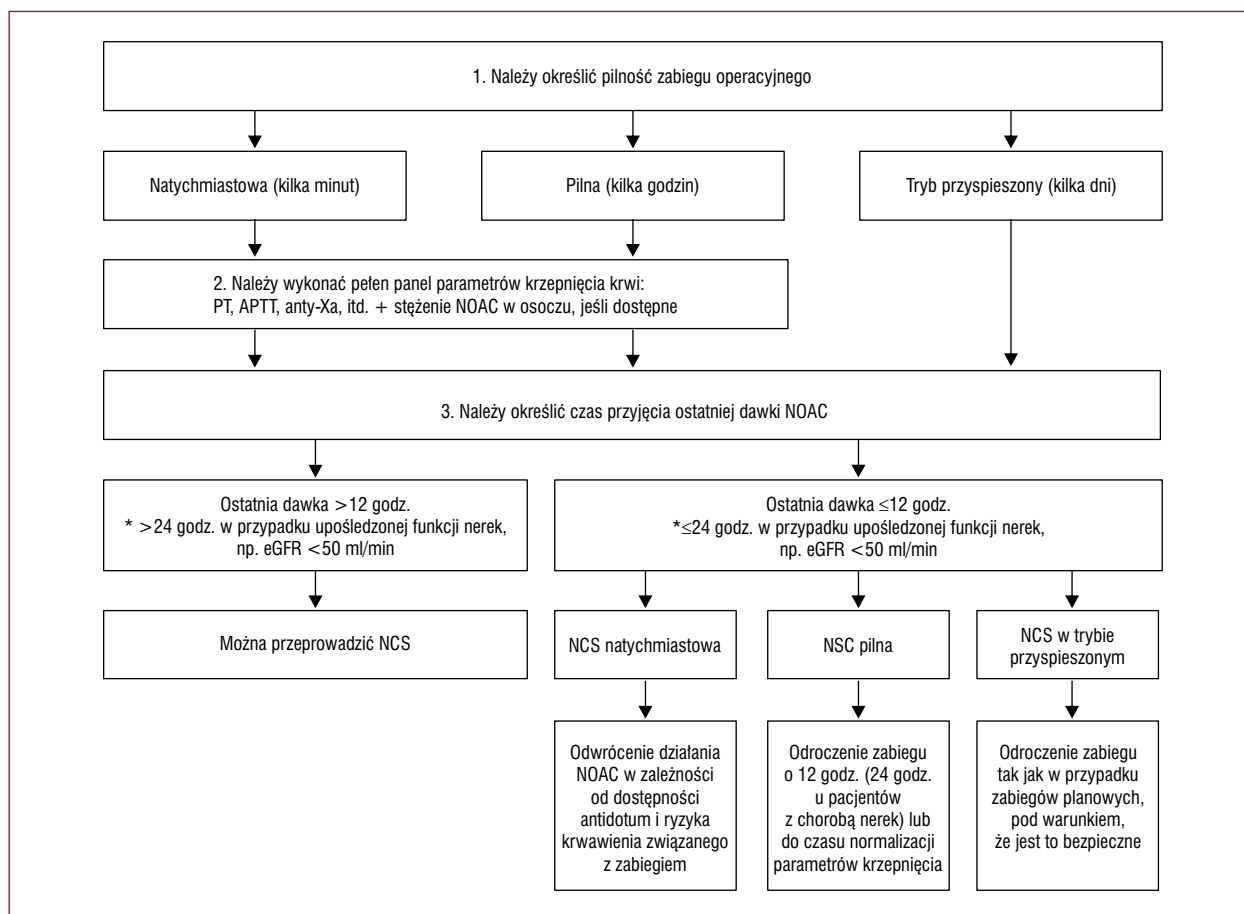
Tabela 6. Czas, jaki powinien upłynąć od ostatniej dawki doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) przed planowanymi zabiegami operacyjnymi

Ryzyko krwawienia	Apiksaban/rywaroksaban		Dabigatran	
	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
CrCl ≥80 ml/min	≥24 godz.	≥48 godz.	≥24 godz.	≥48 godz.
CrCl 50–79 ml/min			≥36 godz.	≥72 godz.
CrCl 30–49 ml/min			≥48 godz.	≥96 godz.
CrCl 15–29 ml/min	≥36 godzin		Przeciwwskazane wg ChPL	
CrCl <15 ml/min		Przeciwwskazane wg ChPL		

W przypadku zabiegów o bardzo małym ryzyku krwawienia należy wykonywać zabieg w okresie minimalnego stężenia NOAC w osoczu (po 12 lub 24 godz. od przyjęcia ostatniej dawki w przypadku preparatów stosowanych odpowiednio 2 razy lub 1 raz dziennie)

Na podstawie: [1]

Skróty: CrCl (*creatinine clearance*), klirens kreatyniny



Rycina 4. Proponowany schemat postępowania u pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) przed niekardiologicznymi zabiegami chirurgicznymi (NCS, *non-cardiac surgery*) Na podstawie: [61]

Skróty: APTT (*activated partial thromboplastin time*), test częściowej tromboplastyny po aktywacji; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*), szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; PT (*prothrombine time*), czas protrombinowy

- pękniętych tętniaków aorty brzusznej, aorty piersiowo-brzusznej, pękniętych tętniaków tętnic biodrowych czy tętnic trzewnych;
- urazów, w których doszło do uszkodzenia dużych naczyń, również tych odpowiadających za żywotność kończyn;
- operacji ostrego niedokrwienia kończyn górnych lub dolnych.

Operacje pękniętych tętniaków niosą za sobą bardzo duże ryzyko powikłań krwotocznych. Wpływ na to ma już sam stan pacjenta przyjętego z takim rozpoznaniem — najczęściej z objawami wstrząsu krwotocznego i obecnymi zaburzeniami krzepnięcia. Klasyczna operacja z otwarciem jamy otrzewnej i przestrzeni zaotrzewnowej, przy aktywnym działaniu leków przeciwkrzepliwych, jest obciążona ogromnym ryzykiem krwawienia niemożliwego do opanowania i tym samym ogromnym ryzykiem zgonu. Obecnie istnieje możliwość wykonania operacji pękniętych tętniaków aorty metodą wewnątrznacyniową, co może potencjalnie zmniejszyć ryzyko powikłań krwotocznych. Nie powinno to jednak zmieniać podejścia chirurgicznego w tej grupie chorych, ponieważ w trakcie trwania zabiegu

może zająć konieczność konwersji z operacji endowaskularnej do zabiegu klasycznego.

Urazy dużych naczyń w obrębie jamy brzusznej czy klatki piersiowej bezwzględnie wymagają zastosowania leków odwracających działanie inhibitorów FXa. Związane jest to przede wszystkim z rozległością zabiegu, koniecznością zaopatrzenia uszkodzonych naczyń.

Operacje ostrego niedokrwienia kończyn górnych i dolnych są zabiegami bardzo często wykonywanymi w ramach ostrego dyżuru naczyniowego. Pomimo że są to zabiegi o wiele mniej obciążające dla chorego, najczęściej z niewielkim dostępem naczyniowym i cięciem skórnym, to również należy rozważyć w tych wypadkach zablokowanie działania NOAC. Część z nich w postaci trombektomii mechanicznej można wykonać przezskórnie. W obu przypadkach — zarówno zabiegów otwartych, jak i wewnątrznacyniowych — istnieje ryzyko perforacji jatrogennej naczynia, a co się z tym wiąże — niekontrolowanego krwawienia. W przypadkach ostrego, długo trwającego niedokrwienia kończyny może dochodzić do zespołu ciasnoty śródpowięzowej. Objaw ten należy bezwzględnie leczyć operacyjnie, wykonując fasciotomię, najczęściej

3-przedziałową otwartą. Zabieg polega na odbarczeniu obrzękniętych i z dużym prawdopodobieństwem martwiczo zmienionych grup mięśniowych niedokrwionej kończyny poprzez przecięcie powięzi i skóry, co wiąże się z ryzykiem dużego krwawienia.

Chociaż brak publikacji dotyczących stosowania leczenia fibrynolitycznego u chorych leczonych NOAC, to wydaje się, że w tej grupie pacjentów leczenie trombolityczne ostrego niedokrwienia kończyn powinno być przeciwwskazane.

Natychmiastowe i pilne zabiegi otwarte, jak i endowaskularne praktycznie w każdym przypadku wymagałyby zastosowania preparatów odwracających działanie NOAC.

Niestety działanie AA utrzymuje się jedynie do około 2 godzin po zakończeniu infuzji, co stanowi istotny problem w przypadku pacjentów poddawanych wielogodzinnym zabiegom chirurgicznym. Wówczas zahamowanie aktywności anty-Xa przez AA może nie wystarczyć do utrzymania hemostazy [17].

Biorąc pod uwagę powyższe, przy braku zagrażającego życiu krwawienia podanie AA należałoby prawdopodobnie opóźnić do momentu bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym, aby zapewnić maksymalny efekt odwrócenia działania przeciwkrzepliwego i uniknąć powtarzania dawek. Dostępne są natomiast w literaturze przykłady podania 2-krotnie standardowej dawki AA [64] lub jednorazowej standardowej dawki AA z przedłużonym wlewem leku ze zredukowaną o połowę szybkością podczas długotrwałej operacji [65].

Konieczne pozostaje jednak stworzenie wielodyscyplinarnych wytycznych dotyczących określenia ryzyka krwawienia okołozabiegowego oraz czasu podania AA w przypadku poszczególnych procedur. Wraz z pojawianiem się nowych danych można się spodziewać, że zastosowanie AA w warunkach okołoperacyjnych będzie ewoluowało.

KARDIOLOG — ZNACZENIE KOORDYNACJI WSPÓŁPRACY INTERDYSCYPLINARNEJ W PODJĘCIU DECYZJI CO DO ZASTOSOWANIA ANDEKSANETU ALFA

Decyzja o odwróceniu działania NOAC i podaniu antidotum w postaci AA jest decyzją trudną, wymagającą oceny przewagi ewentualnych korzyści nad ryzykiem. Podjęcie takiej decyzji umożliwi interdyscyplinarna współpraca specjalistów różnych dziedzin. W zależności od rodzaju powikłań stosowania NOAC będą to neurologi, chirurdzy lub lekarze medycyny ratunkowej. Największe doświadczenie w stosowaniu NOAC mają natomiast kardiologowie, co wynika z tego, że leki te w większości podawane są ze wskazań kardiologicznych. Zalecane byłoby więc, aby to kardiologowie koordynowali pracę tych wielospecjalistycznych zespołów, a AA był dostępny na oddziałach kardiologicznych.

OKREŚLENIE WARUNKÓW DO FINANSOWANIA ANDEKSANETU ALFA

Obecnie jedyną zarejestrowaną w Europie i Stanach Zjednoczonych substancją przeznaczoną do specyficznego odwracania działania antykoagulacyjnego apiksabanu i rywaroksabanu jest andeksanet alfa (kod ATC: V03AB38 — wszystkie pozostałe środki lecznicze, odtrutki). Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków w listopadzie 2013 roku zarejestrowała ten lek jako terapię przełomową (*breakthrough designation*). W maju 2018 roku lek otrzymał przyspieszoną rejestrację (*accelerated approval*) [66, 67]. W Europie (w tym w Polsce) Europejska Agencja ds. Leków w kwietniu 2019 roku przyznała AA warunkową rejestrację (*conditional approval*), która jest stosowana dla leków o szczególnym znaczeniu dla zdrowia publicznego i pozwalających na zaspokojenie potrzeb zdrowotnych populacji w sytuacji, gdy korzyści kliniczne przewyższają ryzyko ich zastosowania [17].

Andeksanet alfa jest więc obecnie rekomendowaną metodą odwracania działania rywaroksabanu i apiksabanu u pacjentów z zagrażającymi życiu lub niemożliwymi do opanowania krwotokami, czyli do zastosowania w stanach nagłych i zagrożenia życia w warunkach szpitalnych (tab. 7), a w Polsce brak jest obecnie finansowania tego leku ze środków publicznych w ramach ryczałtu szpitalnego. Istnieje więc pilna potrzeba stworzenia produktu rozliczeniowego dla tego leku, na przykład poprzez umieszczenie go w katalogu produktów do sumowania, przez co będzie mógł być sumowany z procedurami wykonywanymi w ramach istniejących Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) związanych z leczeniem krwotoków lub produktem z katalogu produktów odrębnych: 5.52.01.0001384 — hospitalizacja z przyczyn nieujętych gdzie indziej. Zanim to jednak nastąpi, potrzeba jest już teraz poszukiwania w ramach procedur szpitalnych alternatywnych metod finansowania u jednostkowych pacjentów.

WNIOSKI

Andeksanet alfa (AA) jest zalecany u pacjentów z zagrażającymi życiu i niemożliwymi do opanowania krwotokami (poważne krwawienie wg ISTH lub BARC 3b), w tym udarami krwotocznymi i krwawieniami pourazowymi, u pacjentów stosujących inhibitory FXa. Koncentrat czynników zespołu protombiny (PCC) lub aktywowany kompleks czynników zespołu protrombiny (aPCC) są zalecane natomiast jako leki odwracające działanie wszystkich NOAC w przypadku braku dostępnego antidotum.

Postępowanie u pacjenta z ciężkim krwawieniem obejmuje ustalenie rodzaju i dawki stosowanego NOAC oraz czasu, jaki upłynął od jego ostatniego podania. Należy wykonać pełen panel parametrów krzepnięcia, w tym stężenia NOAC w osoczu, jeśli badanie jest dostępne. Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy sugeruje rozważenie odwrócenia efektu NOAC u pacjentów z ciężkim krwawieniem i stężeniem NOAC >50 ng/ml.

Tabela 7. Zalecenia dotyczące stosowania andeksanetu alfa u pacjentów z zagrażającymi życiu lub niemożliwymi do opanowania krwotokami

Anticoagulation Forum 2018	Sugerowany	[68]
American Society of Hematology 2018	Sugerowany	[69]
European Stroke Organisation 2019	Zalecany w pierwszej linii	[70]
American College of Cardiology 2020	Zalecany w pierwszej linii	[71]
Japanese Circulation Society/Japanese Heart Rhythm Society 2022	Do rozważenia	[72]
American College of Emergency Physicians 2020	Zalecany	[73]
American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society 2019	Może być użyteczny	[74]
Asia Pacific Heart Rhythm Society 2021	Może być użyteczny	[75]
European Heart Rhythm Association 2021	Zalecany	[1]
Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2022	Do rozważenia	[76]
American College of Chest Physicians 2018	Zalecany	[77]
Spanish Society of Digestive Pathology/Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis 2022	Zalecany, jeśli dostępny	[78]

Obecnie uważa się, że najodpowiedniejsze do oszacowania stężenia rywaroksabanu i apiksabanu w osoczu są chromogenne testy anty-Xa specyficzne dla leku. Brak aktywności anty-Xa stwierdzony przy użyciu tych oznaczeń wyklucza istotne klinicznie stężenie NOAC w osoczu.

Dawka AA nie powinna być natomiast modyfikowana na podstawie wyników badań hemostazy. Zależy ona wyłącznie od czasu, jaki upłynął od przyjęcia ostatniej dawki inhibitora FXa oraz od przewlekłego dawkowania leku przeciwkrzepliwego. W przypadku stosowania rywaroksabanu w dawce >10 mg, apiksabanu >5 mg lub gdy dawka jest nieznana, zaleca się podanie dużej dawki AA, gdy leki były przyjęte w ciągu 7 godzin, lub małej dawki, gdy od przyjęcia leków minęło minimum 8 godzin. W przypadku stosowania rywaroksabanu w dawce ≤10 mg i apiksabanu ≤5 mg zaleca się podanie małej dawki AA. Gdy czas przyjęcia ostatniej dawki NOAC nie jest znany, stosuje się dużą dawkę w przypadku przewlekłego stosowania większych dawek NOAC i małą w przypadku przewlekłego stosowania mniejszych dawek NOAC.

Andeksanet alfa podawany jest w postaci bolusa dożylnego 400 mg (mała dawka) lub 800 mg (duża dawka) z szybkością 30 mg/min. Następnie włączony zostaje wlew dożylny leku z szybkością 4 mg/min. (mała dawka) lub 8 mg/min. (duża dawka) przez 120 minut. Maksymalne odwrócenie aktywności anty-Xa następuje w ciągu 2 minut od zakończenia podawania bolusa, a kontynuowanie ciągłej infuzji dożylną umożliwia utrzymanie efektu aż do 2 godzin po jego zakończeniu.

Oznaczanie aktywności anty-Xa nie ma zastosowania w monitorowaniu odwracania efektu przeciwkrzepliwego inhibitorów FXa. Monitorowanie leczenia powinno się opierać przede wszystkim na parametrach klinicznych — ocenie hemostazy lub działań niepożądanych, w tym zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Z uwagi na wysokie i uwarunkowane wieloczynnikowo ryzyko zakrzepowo-zatorowe u pacjentów wymagających podania AA należy rozważyć, jak najwcześniejsze ponowne wznowienie leczenia przeciwzakrzepowego po opanowaniu krwawienia.

Na podstawie dostępnego piśmiennictwa wiadomo także, że zastosowanie AA można rozważyć poza wskazaniami (*off-label*) w zagrażających życiu sytuacjach klinicznych wymagających pilnej interwencji chirurgicznej. Operację lub interwencję, jeśli to możliwe, należy odroczyć do co najmniej 12 godzin, a optymalnie do 24 godzin po ostatniej dawce NOAC. W przypadku, kiedy pacjent wymaga natychmiastowej operacji ratującej życie związanej z pośrednim lub dużym ryzykiem krwawienia, a ostatnia dawka leku przeciwkrzepliwego została przyjęta wcześniej, wskazane jest zastosowanie antidotum. Niestety, krótki czas działania AA po zakończeniu infuzji stanowi istotny problem w przypadku pacjentów poddawanych wielogodzinnym zabiegom chirurgicznym. Sformułowanie ostatecznych zaleceń dotyczących stosowania AA w tym wskazaniu wymaga dalszych badań. Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy sugeruje konieczność odwrócenia działania inhibitorów FXa u pacjentów przed operacją z dużym ryzykiem krwawienia i stężeniem NOAC >30 ng/ml.

Niestety, w Polsce nadal brakuje finansowania AA ze środków publicznych w ramach ryczałtu szpitalnego. Istnieje więc pilna potrzeba stworzenia produktu rozliczeniowego dla tego leku i poszukiwania alternatywnych metod finansowania u jednostkowych pacjentów w ramach procedur szpitalnych.

Informacje o artykule

Konflikt interesów: Brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021; 23(10): 1612–1676, doi: 10.1093/europace/euab065, indexed in PubMed: 33895845.
2. Milling TJ Jr, Middeldorp S, Xu L, et al. Final study report ofandexana for major bleeding with factor Xa inhibitors. *Circulation*. 2023; 147(13): 1026–1038, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057844, indexed in PubMed: 36802876.
3. Mutschler E, Geisslinger G, Kroeme HK, Menzel S, Ruth P. *Farmakologia i toksykologia*. Wyd. IV. MedPharm Polska, Wrocław 2013.

4. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2018; 118(3): 437–450, doi: 10.1055/s-0038-1627480, indexed in Pubmed: 29433148.
5. Gorczyca-Głowacka I, Kapłon-Cieślicka A, Welnicki M, et al. Rules for using reduced doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. The expert opinion of the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol.* 2022; 80(12): 1299–1306, doi: 10.33963/KP.a2022.0286, indexed in Pubmed: 36601886.
6. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, et al. 2021 update of the International Council for Standardization in Haematology recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2021; 121(8): 1008–1020, doi: 10.1055/a-1450-8178, indexed in Pubmed: 33742436.
7. Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(3): 623–627, doi: 10.1111/jth.13227, indexed in Pubmed: 26911798.
8. Akpan IJ, Cuker A. Laboratory assessment of the direct oral anticoagulants: who can benefit? *Kardiol Pol.* 2021; 79(6): 622–630, doi: 10.33963/KP.a2021.0021, indexed in Pubmed: 34029374.
9. Hutt Centeno E, Militello M, Gomes MP. Anti-Xa assays: What is their role today in antithrombotic therapy? *Cleve Clin J Med.* 2019; 86(6): 417–425, doi: 10.3949/ccjm.86a.18029, indexed in Pubmed: 31204981.
10. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 2013; 19(4): 446–451, doi: 10.1038/nm.3102, indexed in Pubmed: 23455714.
11. Pine PR, Hollenbach SJ, Tan S, et al. Andexanet alfa reverses edoxaban-induced anticoagulation in a rabbit liver laceration model of acute bleeding. Presented at the European Society of Cardiology Congress. London, United Kingdom, 29 August–2 September 2015.
12. Lu G, Conley PB, Leeds JM, et al. A phase 2 PK/PD study of andexanet alfa for reversal of rivaroxaban and edoxaban anticoagulation in healthy volunteers. *Blood Adv.* 2020; 4(4): 728–739, doi: 10.1182/bloodadvances.2019000885, indexed in Pubmed: 32092140.
13. Siegal D, Lu G, Leeds JM, et al. Safety, pharmacokinetics, and reversal of apixaban anticoagulation with andexanet alfa. *Blood Adv.* 2017; 1(21): 1827–1838, doi: 10.1182/bloodadvances.2017007112, indexed in Pubmed: 29296829.
14. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med.* 2015; 373(25): 2413–2424, doi: 10.1056/NEJMoa1510991, indexed in Pubmed: 26559317.
15. Bradshaw PG, Keegan SP, Droegge ME, et al. Reversal of apixaban and rivaroxaban with andexanet alfa prior to invasive or surgical procedures. *Pharmacotherapy.* 2022; 42(10): 780–791, doi: 10.1002/phar.2727, indexed in Pubmed: 36073083.
16. Brown CS, Scott RA, Sridharan M, et al. Real-world utilization of andexanet alfa. *Am J Emerg Med.* 2020; 38(4): 810–814, doi: 10.1016/j.ajem.2019.12.008, indexed in Pubmed: 31870672.
17. European Medicines Agency AaSoPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_en.pdf (September 12, 2020).
18. Liu J, Elsamadisi P, Philips E, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate plus andexanet alfa for reversal of factor Xa inhibitor-associated bleeding: Case series. *Am J Health Syst Pharm.* 2022; 79(16): 1323–1329, doi: 10.1093/ajhp/zxac079, indexed in Pubmed: 35291008.
19. Bradshaw PG, Keegan S, Foertsch M, et al. Andexanet alfa after 4-factor PCC administration for intracranial hemorrhage: a case series. *J Thromb Thrombolysis.* 2022; 54(2): 295–300, doi: 10.1007/s11239-022-02658-w, indexed in Pubmed: 35507109.
20. Watson CJ, Zettervall SL, Hall MM, et al. Difficult Intraoperative Heparinization Following Andexanet Alfa Administration. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2019; 3(4): 390–394, doi: 10.5811/cpcem.2019.9.43650, indexed in Pubmed: 31763596.
21. Eche IM, Elsamadisi P, Wex N, et al. Intraoperative unfractionated heparin unresponsiveness during endovascular repair of a ruptured abdominal aortic aneurysm following administration of andexanet alfa for the reversal of rivaroxaban. *Pharmacotherapy.* 2019; 39(8): 861–865, doi: 10.1002/phar.2306, indexed in Pubmed: 31251821.
22. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2022; 53(7): e282–e361, doi: 10.1161/STR.0000000000000407, indexed in Pubmed: 35579034.
23. Jolink WMT, Klijn CJM, Brouwers PJ, et al. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2015; 85(15): 1318–1324, doi: 10.1212/WNL.0000000000002015, indexed in Pubmed: 26377254.
24. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007; 68(2): 116–121, doi: 10.1212/01.wnl.0000250340.05202.8b, indexed in Pubmed: 17210891.
25. Hankey GJ. Intracranial hemorrhage and novel anticoagulants for atrial fibrillation: what have we learned? *Curr Cardiol Rep.* 2014; 16(5): 480, doi: 10.1007/s11886-014-0480-9, indexed in Pubmed: 24643903.
26. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883–891, doi: 10.1056/NEJMoa1009638, indexed in Pubmed: 21830957.
27. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11): 981–992, doi: 10.1056/NEJMoa1107039, indexed in Pubmed: 21870978.
28. Wu T, Lv C, Wu L, et al. Risk of intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol.* 2022; 269(2): 664–675, doi: 10.1007/s00415-021-10448-2, indexed in Pubmed: 33594452.
29. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, et al. Location and outcome of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2006; 5(3): 197–201, doi: 10.1385/NCC.5.3.197, indexed in Pubmed: 17290088.
30. Troyer C, Nguyen W, Xie A, et al. Retrospective review of andexanet alfa versus 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of doac-associated intracranial hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis.* 2023; 55(1): 149–155, doi: 10.1007/s11239-022-02715-4, indexed in Pubmed: 36355324.
31. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015; 313(8): 824–836, doi: 10.1001/jama.2015.0846, indexed in Pubmed: 25710659.
32. Demchuk AM, Yue P, Zotova E, et al. Hemostatic efficacy and anti-FXa (factor Xa) reversal with andexanet alfa in intracranial hemorrhage: AN-NEXA-4 substudy. *Stroke.* 2021; 52(6): 2096–2105, doi: 10.1161/STROKEA-HA.120.030565, indexed in Pubmed: 33966491.
33. Barra ME, Das AS, Hayes BD, et al. Evaluation of andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for reversal of rivaroxaban- and apixaban-associated intracranial hemorrhages. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(7): 1637–1647, doi: 10.1111/jth.14838, indexed in Pubmed: 32291874.
34. Vestal ML, Hodulik K, Mando-Vandrick J, et al. Andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate for reversal of apixaban and rivaroxaban in patients diagnosed with intracranial hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis.* 2022; 53(1): 167–175, doi: 10.1007/s11239-021-02495-3, indexed in Pubmed: 34101050.
35. Giovino A, Shomo E, Busey KV, et al. An 18-month single-center observational study of real-world use of andexanet alfa in patients with factor Xa inhibitor associated intracranial hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020; 195: 106070, doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106070, indexed in Pubmed: 32679541.
36. Costa OS, Connolly SJ, Sharma M, et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score-overlap weighted analysis. *Crit Care.* 2022; 26(1): 180, doi: 10.1186/s13054-022-04043-8, indexed in Pubmed: 35710578.
37. Ammar AA, Ammar MA, Owusu KA, et al. Andexanet alfa versus 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of factor Xa inhibitors in intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2021; 35(1): 255–261, doi: 10.1007/s12028-020-01161-5, indexed in Pubmed: 33403588.

38. Pham H, Medford WG, Horst S, et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhages. *Am J Emerg Med.* 2022; 55: 38–44, doi: [10.1016/j.ajem.2022.02.029](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.02.029), indexed in Pubmed: [35272069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35272069/).
39. Parsels KA, Seabury RW, Zyck S, et al. Andexanet alfa effectiveness and safety versus four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in intracranial hemorrhage while on apixaban or rivaroxaban: A single-center, retrospective, matched cohort analysis. *Am J Emerg Med.* 2022; 55: 16–19, doi: [10.1016/j.ajem.2022.02.036](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.02.036), indexed in Pubmed: [35245776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35245776/).
40. Lipski M, Pasciolla S, Wojcik K, et al. Comparison of 4-factor prothrombin complex concentrate and andexanet alfa for reversal of apixaban and rivaroxaban in the setting of intracranial hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis.* 2023; 55(3): 519–526, doi: [10.1007/s11239-022-02752-z](https://doi.org/10.1007/s11239-022-02752-z), indexed in Pubmed: [36566473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36566473/).
41. Chaudhary R, Singh A, Chaudhary R, et al. Evaluation of direct oral anticoagulant reversal agents in intracranial hemorrhage. *JAMA Network Open.* 2022; 5(11): e2240145, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.40145](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.40145), indexed in Pubmed: [36331504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36331504/).
42. Nederpelt CJ, Naar L, Krijnen P, et al. Andexanet alfa or prothrombin complex concentrate for factor xa inhibitor reversal in acute major bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2021; 49(10): e1025–e1036, doi: [10.1097/CCM.0000000000000509](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000509), indexed in Pubmed: [33967205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33967205/).
43. Alexion Pharmaceuticals : Trial of andexanet in ICH patients receiving an oral FXa inhibitor. *ClinicalTrials.gov Identifier NCT03661528*. September 9, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03661528> (October 9, 2022).
44. Veitch AM, Radaelli F, Alikhan R, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. *Gut.* 2021; 70(9): 1611–1628, doi: [10.1136/gutjnl-2021-325184](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325184), indexed in Pubmed: [34362780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34362780/).
45. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — update 2021. *Endoscopy.* 2021; 53(3): 300–332, doi: [10.1055/a-1369-5274](https://doi.org/10.1055/a-1369-5274), indexed in Pubmed: [33567467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567467/).
46. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2016; 375(12): 1131–1141, doi: [10.1056/nejmoa1607887](https://doi.org/10.1056/nejmoa1607887), indexed in Pubmed: [27573206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573206/).
47. Gralnek IM, Camus Duboc M, Garcia-Pagan JC, et al. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2022; 54(11): 1094–1120, doi: [10.1055/a-1939-4887](https://doi.org/10.1055/a-1939-4887), indexed in Pubmed: [36174643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36174643/).
48. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021; 53(8): 850–868, doi: [10.1055/a-1496-8969](https://doi.org/10.1055/a-1496-8969), indexed in Pubmed: [34062566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34062566/).
49. Abraham NS, Barkun AN, Sauer BG, et al. American College of Gastroenterology-Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: management of anticoagulants and antiplatelets during acute gastrointestinal bleeding and the periendoscopic period. *Am J Gastroenterol.* 2022; 117(4): 542–558, doi: [10.14309/ajg.0000000000001627](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001627), indexed in Pubmed: [35297395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35297395/).
50. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 maja 2002 r. w sprawie szpitalnego oddziału ratunkowego. <https://www.prawo.pl/akty/dz-u-2002-74-687,16964620.html> (June 27, 2023).
51. Kuliczkowski W, Gierlotka M, Tycińska A, et al. Postępowanie w krwawieniach u pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii kardiologicznej. Opinia Zespołu Ekspertów Asocjacji Intensywnej Terapii Kardiologicznej oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego we współpracy ze specjalistami z innych dziedzin medycyny. *Zeszyty Edukacyjne Kardiologii Pol.* 2020; 78(1): 88–115.
52. Undas A, Drabik L, Potpara T. Krwawienie u chorych z migotaniem przedsionków leczonych przeciwkrzepliwie: uwagi praktyczne. *Zeszyty Edukacyjne Kardiologii Pol.* 2020; 78(3): 136–152.
53. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(24): 3042–3067, doi: [10.1016/j.jacc.2017.09.1085](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1085), indexed in Pubmed: [29203195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203195/).
54. Majeed A, Ågren A, Holmström M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood.* 2017; 130(15): 1706–1712, doi: [10.1182/blood-2017-05-782060](https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-782060), indexed in Pubmed: [28835439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835439/).
55. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa inhibitors: a prospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2018; 118: 842–51, doi: [10.1055/s-0038-1636541](https://doi.org/10.1055/s-0038-1636541), indexed in Pubmed: [29564837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29564837/).
56. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, et al. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 2018; 83(1): 186–196, doi: [10.1002/ana.25134](https://doi.org/10.1002/ana.25134), indexed in Pubmed: [29314216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29314216/).
57. Arachchilage DRJ, Alavian S, Griffin J, et al. Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate in patients treated with rivaroxaban or apixaban compared to warfarin presenting with major bleeding. *Br J Haematol.* 2019; 184(5): 808–816, doi: [10.1111/bjh.15705](https://doi.org/10.1111/bjh.15705), indexed in Pubmed: [30515764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30515764/).
58. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 2013; 19(4): 446–451, doi: [10.1038/nm.3102](https://doi.org/10.1038/nm.3102), indexed in Pubmed: [23455714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23455714/).
59. Schmidt LE, Hinton MS, Martin ND. Real-world reversal of factor Xa inhibition in the setting of major life-threatening bleeding or urgent surgery. *J Pharm Pract.* 2022 [Epub ahead of print]: 8971900221125516, doi: [10.1177/08971900221125516](https://doi.org/10.1177/08971900221125516), indexed in Pubmed: [36083782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36083782/).
60. Milling TJ, King B, Yue P, et al. ANNEXA-4 Investigators. Restart of anticoagulant therapy and risk of thrombosis, rebleeding, and death after factor Xa inhibitor reversal in major bleeding patients. *Thromb Haemost.* 2021; 121(8): 1097–1106, doi: [10.1055/a-1400-6159](https://doi.org/10.1055/a-1400-6159), indexed in Pubmed: [33634446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33634446/).
61. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022; 43(39): 3826–3924, doi: [10.1093/eurheartj/ehac270](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270), indexed in Pubmed: [36017553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017553/).
62. Kainz M, Bsuehner P, Schellongowski P, et al. Intraoperative off-label reversal of apixaban by andexanet alfa while on VA-ECMO immediately after emergent surgery for acute type aortic dissection. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021; 35(1): 262–264, doi: [10.1053/j.jvca.2020.08.017](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.08.017), indexed in Pubmed: [32868154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32868154/).
63. Portola Netherlands, B.V. in Agreement with the European Medicines Agency and the National Competent Authority. Ondexxya (Andexanet Alfa): Commercial Anti-FXa Activity Assays are Unsuitable for Measuring Anti-FXa Activity Following Administration of Andexanet Alfa. Communication to Healthcare Professional 2020.
64. Flaherty D, Connors JM, Singh S, et al. Andexanet alfa for urgent reversal of apixaban before aortic surgery requiring cardiopulmonary bypass: a case report. *A A Pract.* 2019; 13(7): 271–273, doi: [10.1213/XAA.0000000000001052](https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000001052), indexed in Pubmed: [31265446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31265446/).
65. Philpott CD, Ernst NE, Makley AT, et al. Case report: extended duration andexanet alfa infusion in a surgical trauma patient. *J Pharm Pract.* 2022; 36(4): 1002–1007, doi: [10.1177/08971900221078779](https://doi.org/10.1177/08971900221078779).
66. Portola gets FDA breakthrough therapy status for andexanet alfa. 2013. <https://www.pharmaceutical-technology.com/uncategorized/newsportola-gets-fda-breakthrough-therapy-status-for-andexanet-alfa/> (June 27, 2023).
67. FDA (2018) Summary Basis for Regulatory Action. <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/May-3--2018-Summary-Basis-for-Regulatory-Action---ANDEXXA.pdf> (June 27, 2023).

68. Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol.* 2019; 94(6): 697–709, doi: [10.1002/ajh.25475](https://doi.org/10.1002/ajh.25475), indexed in Pubmed: [30916798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30916798/).
69. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2018; 2(22): 3257–3291, doi: [10.1182/bloodadvances.2018024893](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893), indexed in Pubmed: [30482765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482765/).
70. Christensen H, Cordonnier C, Körv J, et al. European Stroke Organisation guideline on reversal of oral anticoagulants in acute intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J.* 2019; 4(4): 294–306, doi: [10.1177/2396987319849763](https://doi.org/10.1177/2396987319849763), indexed in Pubmed: [31903428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31903428/).
71. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(5): 594–622, doi: [10.1016/j.jacc.2020.04.053](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053), indexed in Pubmed: [32680646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32680646/).
72. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *Chest.* 2018; 154(5): 1121–1201, doi: [10.1016/j.chest.2018.07.040](https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.040).
73. Baugh CW, Levine M, Cornutt D, et al. Anticoagulant reversal strategies in the emergency department setting: recommendations of a multidisciplinary expert panel. *Ann Emerg Med.* 2020; 76(4): 470–485, doi: [10.1016/j.annemergmed.2019.09.001](https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.09.001), indexed in Pubmed: [31732375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31732375/).
74. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(1): 104–132, doi: [10.1016/j.jacc.2019.01.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011), indexed in Pubmed: [30703431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30703431/).
75. Chao TF, Joung B, Takahashi Y, et al. 2021 Focused update of the 2017 consensus guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) on stroke prevention in atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2021; 37(6): 1389–1426, doi: [10.1002/joa3.12652](https://doi.org/10.1002/joa3.12652), indexed in Pubmed: [34887945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34887945/).
76. Steiner T, Unterberg A. Treatment of spontaneous intracerebral bleeding, S2k guidelines, 2021, in: German Society for Neurology (Ed.), *Guidelines for Diagnostics and Therapy in Neurology.* <https://dgn.org/leitlinien/> (October 6, 2022).
77. Ono K, Iwasaki YK, Akao M, et al. JCS/JHRS 2020 guideline on pharmacotherapy of cardiac arrhythmias. *Circ J.* 2022; 86(11): 1790–1924, doi: [10.1253/circj.CJ-20-1212](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-1212), indexed in Pubmed: [35283400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35283400/).
78. Carballo Álvarez F, Albillos Martínez A, Llamas Silero P, et al. Consensus document of the Spanish Society of Digestive Diseases and the Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis on massive nonvariceal gastrointestinal bleeding and direct-acting oral anticoagulants. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022; 114(7): 375–389, doi: [10.17235/reed.2022.8920/2022](https://doi.org/10.17235/reed.2022.8920/2022), indexed in Pubmed: [35686480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35686480/).