

Medical sciences (2019) 1–9



Management of bleeding in patients on oral anticoagulants

Džiugas Krečkauskas¹, Andrius Klimašauskas^{1,2}

¹*Vilnius University, faculty of medicine*

²*Vilnius University Hospital, Santaros clinics*

ABSTRACT

The major and most common complication of anticoagulants use is bleeding. Over the last decade three new anticoagulants - dabigatran (a direct thrombin inhibitor), rivaroxaban and apixaban (direct factor Xa inhibitors) - have been approved and widely used as an alternative to warfarin for the prevention of stroke in atrial fibrillation, the prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Various clinical studies have shown that new oral anticoagulants are associated with a lower risk of major bleeding compared to vitamin K antagonists. In case of major and life – threatening bleeding, timely and appropriate bleeding management can reduce the risk and mortality of its complications. In such situations, not only transfusions of blood components are required, but also a specific anticoagulant medication that stops bleeding quickly and effectively. The possibility of administering an antidote such as idarucizumab, which binds strongly with the dabigatran molecule and quickly inhibits its anticoagulant effect, improves the safe and effective use of dabigatran. As the use of new oral anticoagulants increases, the frequency of their induced bleeding will increase, thus it is necessary to ensure that all these anticoagulants have an antidote.

Keywords: novel oral anticoagulants, bleeding, antidote, warfarin, idarucizumab.

Kraujavimų valdymas vartojant geriamuosius antikoaguliantus

Džiugas Krečkauskas¹, Andrius Klimašauskas^{1,2}

¹*Vilniaus Universitetas, medicinos fakultetas*

²*Vilniaus Universitetinė Ligoninė, Santaros klinikos*

SANTRAUKA

Pagrindinė bei dažniausia komplikacija vartojant antikoaguliantus yra kraujavimas. Per pastarąjį dešimtmetį trys naujieji antikoaguliantai – dabigatranas (tiesioginis trombino inhibitorius), rivaroksabanas bei apiksabanas (tiesioginiai Xa faktoriaus inhibitoriai) buvo patvirtinti bei pradėti plačiai vartoti kaip varfarino alternatyva insulto prevencijai sergant prieširdžių virpėjimu, giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos prevencijai ir gydymui. Įvairūs klinikiniai tyrimai demonstruoja, kad naujieji geriamieji antikoaguliantai yra susiję su mažesne didelių kraujavimų rizika lyginant su vitamino K antagonistais. Esant dideliame ir gyvybei pavojingam kraujavimui, savalaikis ir tinkamas kraujavimų valdymas gali sumažinti kraujavimų sąlygotų komplikacijų riziką bei mirtingumą. Didžiųjų kraujavimų atvejais yra reikalinga atlikti ne tik kraujo komponentų transfuzijas, bet ir skirti specifinį antikoaguliacinį poveikį stabdantį vaistą, kuris greitai bei efektyviai stabdytų kraujavimą. Galimybė skirti antidotą, tokį kaip idarucizumabas, kuris stipriai jungiasi su dabigatrano molekule ir greitai slopina jo antikoaguliacinį poveikį, pagerina dabigatrano saugų ir veiksmingą vartojimą. Didėjant naujųjų geriamųjų antikoaguliantų vartojimui, didės ir jų sąlygotų kraujavimų dažnis, todėl būtina užtikrinti, kad visi šie antikoaguliantai turėtų prieinamą antidotą.

Reikšminiai žodžiai: naujieji geriamieji antikoaguliantai, kraujavimas, antidotas, varfarinas, idarucizumabas.

Įvadas

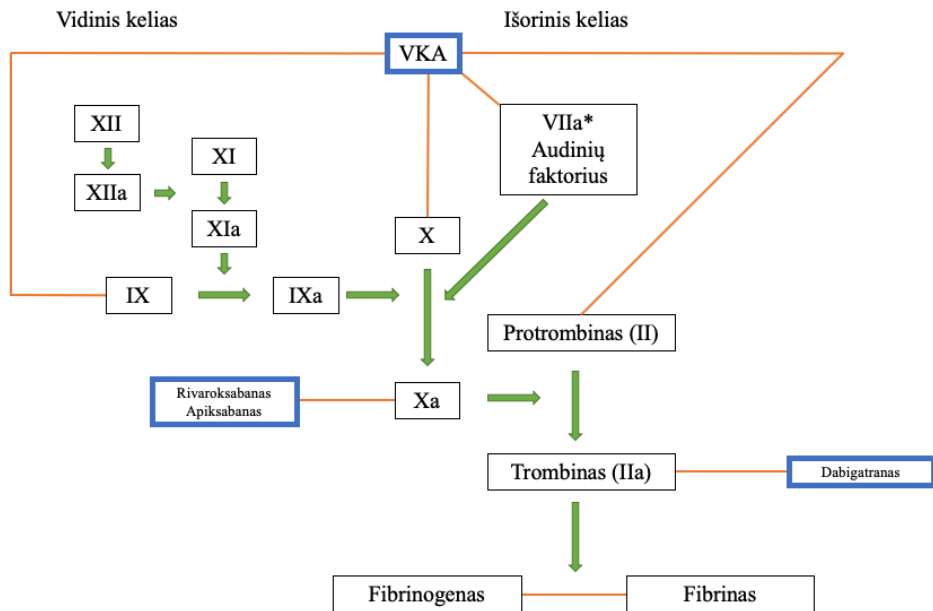
Antikoagulantai yra trombozių bei įvairių ligų sąlygotų tromboembolinių komplikacijų gydymo pagrindas [1]. Pagrindinė bei dažniausia komplikacija vartojant antikoagulantus - kraujavimas. Vitamino K antagonisto (VKA) varfarino kraujavimų komplikacijų dažnis siekia 1,5–5,2 proc. atvejų per metus, o naujųjų geriamųjų antikoagulantų (NGAK), įskaitant dabigatraną, rivaroksabaną ir apiksabaną, 2–3 proc. Įvairūs klinikiniai tyrimai demonstruoja, kad naujieji geriamieji antikoagulantai yra susiję su mažesne didelių kraujavimų rizika lyginant su VKA. Vartojant mažos molekulinės masės heparinus (MMMH) kraujavimo komplikacijų dažnis svyruoja apie 2 proc., o parenterinio nefrakcionuoto heparino siekia net 5,5 proc. atvejų. Esant dideliame ir gyvybei pavojingam kraujavimui, savalaikis ir tinkamas kraujavimų valdymas gali sumažinti kraujavimų sąlygotų komplikacijų riziką, mirtingumą [2].

Naujieji geriamieji antikoagulantai

Daugelio parenterinių (nefrakcionuotų, mažos molekulinės masės heparinų) ir geriamųjų antikoagulantų - VKA skyrimas bei vartojimas venų

ir arterijų trombozinių reiškinių prevencijoje ir gydyme išlieka vienas iš pagrindinių iššūkių medicinoje [3]. Geriamasis antikoaguliantas varfarinas antikoaguliacinio gydymo pagrindu laikytas daugiau kaip 60 metų [4]. Šis antikoaguliantas neatitinka daugelio reikalavimų, keliamų idealiam antikoaguliantui, todėl tai paskatino ieškoti naujųjų medžiagų, kurios galėtų pakeisti šį seną vaistą rinkoje [3]. Per pastarąjį dešimtmetį trys naujieji antikoagulantai – dabigatranas (tiesioginis trombino inhibitorius), rivaroksabanas bei apiksabanas (tiesioginiai Xa faktoriaus inhibitoriai) buvo patvirtinti bei pradėti plačiai vartoti kaip varfarino alternatyva insulto prevencijai sergant prieširdžių virpėjimu, giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos prevencijai ir gydymui [5]. Skirtingai nuo VKA, kurie užkerta kelią koaguliacijos procesui kepenyse inhibuodami vitamino K epoksido reduktazės fermentą taip sumažinant krešėjimo faktorių II, VII, IX ir X ir natūralių antikoagulantų – baltymų C ir S koncentracijas, NGAK yra selektyvūs vienam specifiniam krešėjimo faktoriui trombinui (IIa) arba aktyvuotam X faktoriui (Xa) [3,6] (1 paveikslas).

1 paveikslas. Vitamino K antagonistų (VKA) ir naujųjų geriamųjų antikoagulantų veikimo mechanizmas krešėjimo sistemoje [7]



* - VKA neinhibuoja VIIa faktoriaus, tačiau slopina jų sintezę.

Atliktų tyrimų duomenys demonstruoja, kad NGAK palyginti su VKA turi daugiau privalumų ne tik todėl kad yra susiję su mažesne didelių nepageidaujamų kraujavimų, insulto rizika, bet pasižyminspėjamu terapiniu poveikiu, kadangi turi greitesnę veikimo pradžią. Taip pat vartojant NGAK nereikalinga kraujo krešumo rodiklių (SPA, INR) kontrolė, rečiau pasitaiko galimos vaistų sąveikos, nereikia riboti maisto produktų vartojimo, kurie savo sudėtyje turi vitamino K [8]. Remiantis naujausiomis Europos kardiologų draugijos rekomendacijomis, VKA išlieka pirmo pasirinkimo vaistas insulto profilaktikai pacientams su PV, kuriems diagnozuota vidutinio sunkumo – sunki mitralinio širdies vožtuvo stenozė bei tiems ligoniams, kuriems yra implantuoti mechaniniai širdies vožtuvai (I klasės **rekomendacija, įrodymų lygis A**) [9]. **Nepaisant šių naujų gydymo galimybių, kurios vis plačiau taikomos klinikinėje praktikoje, dauguma NGAK neturi antagonistų, kurie ypač svarbūs didelių kraujavimų valdyme arba yra labai brangūs** [5].

Antikoaguliantų poveikio vertinimas

Antikoaguliacinio poveikio trukmė priklauso nuo laiko kuomet buvo pavartota paskutinioji vaisto dozė. Remiantis laboratorinių tyrimų vertėmis galime įvertinti vartoto antikoagulianto liekamąjį poveikį. Varfarino, nefrakcionuotas heparino ir MMMH poveikis gali būti tiksliai įvertintas remiantis tarptautiniu normalizuotu santykiu (*international normalized ratio*, INR), daliniu tromboplastino laiku (DATL) ir anti-Xa faktoriaus koncentracijos nustatymu kraujo serume atitinkamai. Taip pat remiantis anti-Xa faktoriaus koncentracijos serume nustatymu, galime įvertinti Xa faktoriaus inhibitorių, tokių kaip rivaroksabano ir apiksabano poveikį. Nors yra sukurti nauji tiesiogiai veikiančio trombino

inhibitoriaus dabigatrano kiekybiniai kraujo testai (*HemoClot®*, ekarino krešėjimo laiko testai), tačiau jiems trūksta standartizuotų koncentracijos reikšmių, yra brangūs bei nepasiekiami daugelyje centrų [2,10]. Todėl tuo metu, kai reikia skubiai teikti pagalbą pacientui, dabigatrano poveikiui įvertinti gali būti naudojami praskiesto trombino laiko, trombino laiko ar dalinio aktyvuoto tromboplastino laiko nustatymo tyrimai [2,11] (2 paveikslas).

Kraujavimų valdymas vartojant geriamuosius antikoaguliantus

Remiantis Tarptautinės trombozės ir hemostazės draugijos kriterijais, didieji kraujavimai apibūdinami kaip ūmus hemoglobino koncentracijos sumažėjimas daugiau nei 20 g/l arba kraujavimas į organus: galvos smegenis, nugaros smegenis, akis, raumenis, retroperitoninį tarpą, sąnarių ertmes, perikardą [2,6]. Klinikinėje praktikoje gydytojams neretai tenka susidurti su didžiųjų kraujavimų komplikacijomis, kuomet reikia atlikti skubią chirurginę ar kitokią planinę invazinę intervenciją ar operaciją pacientams, kurie vartoja VKA ar NGAK, todėl prieš numatomą chirurginę operaciją ar intervenciją būtina įvertinti jos apimtį bei galimą kraujavimo riziką (1 lentelė) [12]. Dažnai skubios chirurginės pagalbos poreikis neturi priežastinio ryšio su antikoaguliantų vartojimu. Atliktame tyrime demonstruojama, kad apie 25 proc. antikoaguliuotų pacientų reikės planinės operacijos per 2 metus [13]. Tai paskatino mokslininkus ieškoti naujų medžiagų - antidotų, kurios gautų greitai bei efektyviai trumpam laikotarpiui sustabdyti geriamojo antikoagulianto poveikį. Šiuo metu Lietuvoje yra patvirtinti tokie preparatai kaip keturių faktorių (II, VII, IX, X) žmogaus protrombino kompleksas (PKK; *Octaplex®*), kuris slopina VKA poveikį bei tiesioginio trombino inhibitoriaus dabigatrano antidotas idarucizumabas [6].

1 lentelė. Didelės ir mažos kraujavimų rizikos chirurginės operacijos ir intervencijos [14]

Didelės rizikos (didžiųjų kraujavimų rizika per dvi dienas siekia 2-4 proc.)	Mažos rizikos (didžiųjų kraujavimų rizika per dvi dienas siekia 0-2 proc.)
Operacija, kurios trukmė >45 minutės	Pilvo sienos išvaržos operacija
Pilvinės aortos aneurizmos operacijos	Artroskopinė operacija trunkanti <45 minutes
Aortokoronarinių jungčių operacija	Bronchoskopija su ar be biopsijos
Endoskopijos metu atliekama adatinė punkcija	Riešo kanalo tunelinio sindromo operacija
Pėdos/Rankos/peties sąnarių operacijos	Akies lęšiuoko keitimo operacija (katarakta)
Širdies vožtuvų operacijos	Centrinio veninio kateterio pašalinimas
Inksto biopsija	Cholecistektomija
Kelio sąnario protezavimo operacija	Perkutatinė skyd liaukės/krūties/limfmazgio audinio biopsija
Klubo sąnario protezavimo operacija	Virškinamojo trakto endoskopija, tulžies/kasos lataukų stentavimas be sfinkterotomijos
Neurochirurginio/urologinio/galvos ir kaklo/pilvino/krūties naviko operacijos	Ne vainikinių arterijų angiografija
Polipektomija, venų varikozijų šalinimas	Elektrokardiostimuliacijos ir intrakardinio kardioverterio – defibriliatoriaus implantacija
Transureterinė prostatos rezekcija	Dantų traukimas

Varfarinas

Remiantis Europos anesteziologų draugijos perioperacinio kraujavimo valdymo rekomendacijomis, pacientams, vartojantiems VKA, perioperacinis ar kiti kraujavimai turėtų būti gydomi PKK ir vitaminu K (I B klasės rekomendacija) [13]. Vitaminas K varfarino veikimą sustabdo per 24-48 valandas daugeliui pacientų, kurių INR viršija terapinio intervalo ribas. Jo skyrimas indikuotinas, kai pacientas aktyviai kraujuoja, INR siekia >10 ar INR 4,5-10 ir yra kraujavimo rizikos faktorių. Esant didiesiems kraujavimams, šviežiai šaldyta plazma (ŠŠP) ir PKK skiriamas siekiant slopinti varfarino veikimą nedelsiant, o vitaminas K palaiko slopinamąjį poveikį, kadangi varfarino pusinis eliminacijos laikas siekia 72 valandas. Vitaminas K apsaugo nuo vėlyvųjų kraujavimų komplikacijų, kai PKK ir ŠŠP veikimo trukmė baigiasi. Vidutiniškai ŠŠP reikia 10-15 ml/kg daugumai pacientų siekiant padidinti plazmos koagulacijos faktorių koncentraciją 15 – 25 proc. PKK lyginant su ŠŠP yra pirmo pasirinkimo preparatas esant didiesiems kraujavimams. Jo sudėtyje yra keturi krešėjimo faktoriai (II, VII, IX, X), baltymai C ir S. Šis preparatas yra mažesnio tūrio, rečiau pasitaiko imunologinės reakcijos, nereikia specifinės kraujo grupės nustatymo, galima laikyti kambario

temperatūroje, tačiau yra brangesnis ir sunkiau prieinamas nei ŠŠP. Rekomenduojama PKK dozė yra nuo 20 iki 50 VV/kg, kad kraujo krešėjimo lygis taptų normalus (siektinas INR po reversijos ≤1,5) [2]. INR prieš reversiją esant didiesiems kraujavimams tirti nebūtina, tačiau po reversijos INR iširti būtina, siekiant įvertinti gydymo veiksmingumą. Siekiant išvengti nepageidaujamų kraujavimo komplikacijų, pacientams, kuriems planuojama atlikti mažos kraujavimo rizikos operacijas, VKA nutraukti nerekomenduojama, tačiau planuojant vidutinės ar didelės kraujavimo rizikos operaciją, VKA vartojimą nutraukti būtina 3-5 dienas. Pakaitinės antikoaguliacinės terapijos taktika priklauso nuo trombozės rizikos. Esant mažai ar vidutinei trombozės rizikai pakaitinė terapija nėra reikalinga, o esant didelei trombozės rizikai skiriama pakaitinė terapija MMMH ar nefrakcionuotu heparinu [13] (2 paveikslas).

Parenterinis nefrakcionuotas heparinas ir mmmh

Protamino sulfatas visiškai sustabdo parenterinio nefrakcionuoto heparino ir dalinai MMMH veikimą. Vidutiniškai 1 mg protamino sulfato neutralizuoja 100 VV heparino. Maksimali šio preparato dozė yra 50 mg (2 paveikslas) [2]. Heparinas pasižymi greitu,

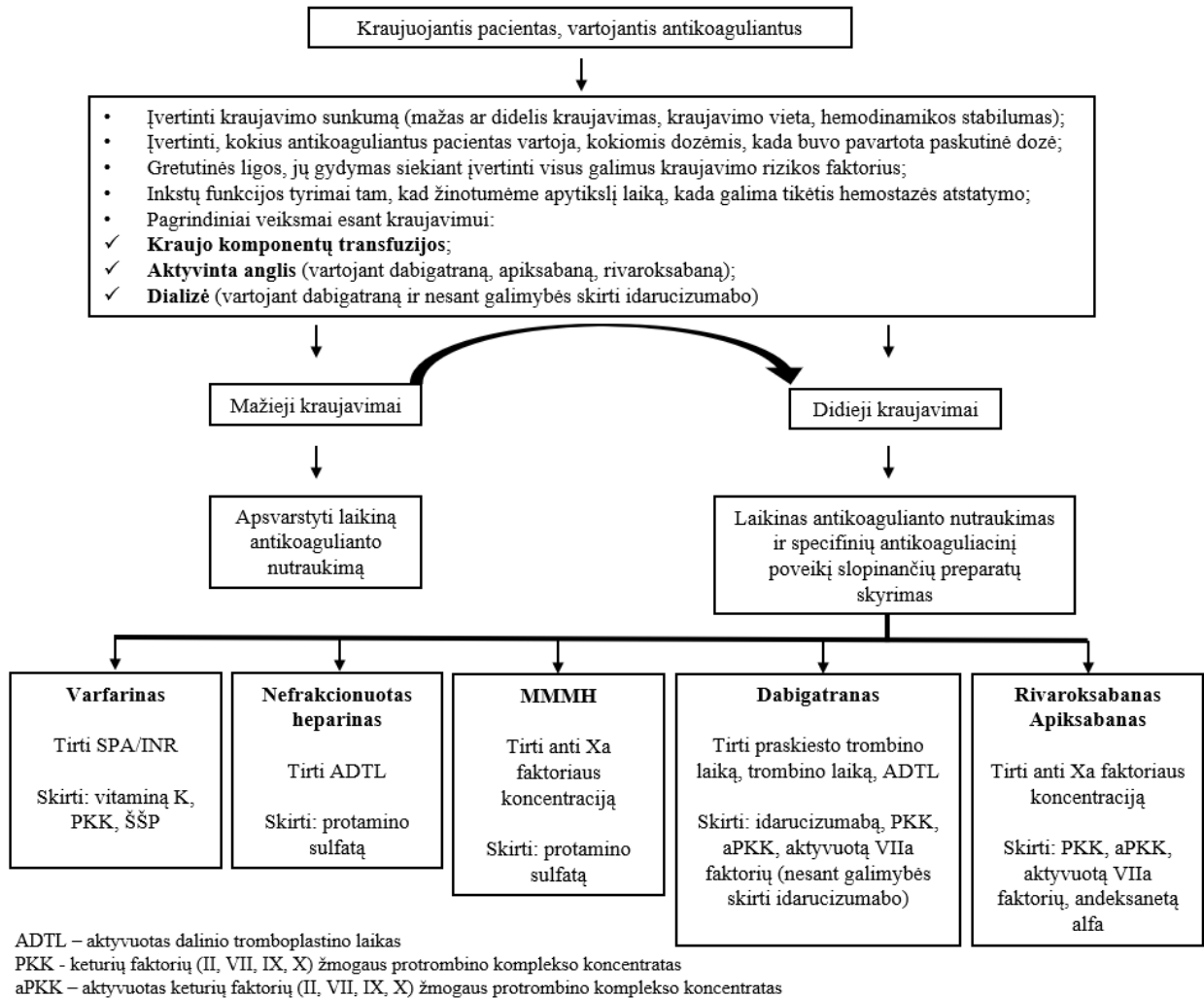
nespecifišku jungimusi su plazmos baltymais, mažo tankio lipoproteinais, todėl turi trumpą pusinės eliminacijos laiką, kuris siekia apie 1,5 valandos. Dėl šios heparino farmakokinetinės savybės svarbu žinoti pradžios laiką, kuomet buvo skirta šio vaisto dozė, pavyzdžiui jeigu heparino buvo suleista prieš 30 minučių, gali pakakti pusės numatytos antidoto dozės [15,16].

Naujieji geriamieji antikoagulantai

Idarucizumabas yra vienintelis patvirtintas naujojo geriamojo antikoagulianto dabigatrano antidotas. Tai yra humanizuotas monokloninio antikūnio fragmentas, kuris stipriai jungiasi su dabigatrano molekule ir greitai slopina jo antikoaguliacinį poveikį, kadangi dabigatranas negali sąveikauti su trombinu. Taip pat susidaręs idarucizumabo – dabigatrano kompleksas yra labai stabilus, o gyvavimo pusperiodis siekia net 260 valandų [17]. Esant gyvybiškai pavojingam kraujavimui ar neefektyviam konservatyviam gydymui yra skiriamos dvi atskiros intraveninio 2,5 g idarucizumabo dozės per 15 minučių [2,17]. Idarucizumabo efektyvumas yra įrodytas atliktame tyrime, kuriame demonstruojama, kad daugiau nei 90 proc. pacientų 5 g idarucizumabo greitai ir visiškai neutralizuoja antikoaguliacinį dabigatrano poveikį [17]. Dabigatranas iš organizmo gali būti pašalintas hemodializės metu dėl mažo jungimosi su baltymais bei didelio tirpumo vandenyje [18]. Taip pat yra duomenų, kad esant ankstyvajam dabigatrano, apiksabano, rivaroksabano perdozavimui, aktyvinta anglis gali sėkmingai absorbuoti >99,99 proc. šių vaistų, tačiau turi būti paskirta per pirmąsias 1-3 valandas nuo vaisto pavartojimo, kad būtų maksimaliai efektyvi [19]. 2018 metais Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) Maisto ir vaistų administracija patvirtino tiesioginių Xa faktoriaus inhibitorių (rivaroksabano, apiksabano) antidotą andeksanetą alfa, o Europos Vaistų Agentūra (angl. *European Medicines Agency*) šį preparatą

Europoje patvirtino 2019 metų kovo mėnesį. Tačiau Lietuvoje šis vaistas dar nėra registruotas [20]. Andeksanetas alfa yra modifikuota rekombinuota žmogaus Xa faktoriaus forma, kuri specifiskai jungiasi su Xa faktoriaus inhibitorių molekulėmis, taip greitai sumažindama jų aktyvumą. Yra duomenų, kad pacientams, kuriems pasireiškė didieji kraujavimai vartojant tiesioginius Xa faktoriaus inhibitorius, paskyrus andeksanetą alfa, greitai bei efektyviai sumažėja tiesioginių Xa faktoriaus inhibitorių poveikis ir net 82 proc. tiariamųjų buvo pasiekta hemostazė [21]. Iki tol, kol andeksanetas alfa buvo patvirtintas JAV, atsirado įrodymų, kad PKK gali slopinti tiesioginių Xa faktoriaus inhibitorių antikoaguliacinį poveikį ir turėtų būti skiriamas pacientams gyvybei grėsmingo kraujavimo metu, esant skubios operacijos ar chirurginės intervencijos poreikiui, kuomet yra didelė kraujavimo rizika. Taip pat esant gyvybei grėsmingo kraujavimo atvejais galima skirti aktyvuotą protrombino komplekso koncentratą (aPKK), tačiau pranašumas klinikinėje praktikoje prieš PKK nėra įrodytas. Kitas preparatas galintis slopinti antikoaguliacinį poveikį yra aktyvuotas VIIa faktorius, tačiau nėra pakankamai duomenų apie papildomą jo naudą kraujavimų valdyje, yra brangus, o įrodymai paremti studijomis su gyvūnais [22]. ŠŠP nepanaikina naujųjų geriamųjų antikoagulantų poveikio, tačiau gali būti skiriama kraujo tūriui koreguoti esant masyvos transfuzijos poreikiui [2]. Šiuo metu yra kuriamas ir universalus antikoaguliacinio poveikio preparatas - ciraparantagas, tačiau dar nėra pakankamai duomenų klinikinėje praktikoje [6] (2 paveikslas). Prieš planines didelės ir mažos kraujavimų rizikos chirurgines operacijas ar intervencijas, siekiant išvengti kraujavimų perioperaciniu laikotarpiu, NGAK vartojimas turėtų būti nutrauktas prieš 24-48 valandas, o pakaitinė antikoaguliacinė terapija MMMH ar nefrakcionuotu heparinu nerekomenduojama [13] (1 paveikslas).

2 paveikslas. Kraujuojančio ir antikoaguliantus vartojančio paciento kraujavimo valdymo algoritmas [2,23]



Apibendrinimas

Kraujavimų valdymas vartojant antikoaguliantus turėtų būti paremtas vertinant paciento hemodinamikos stabilumą, kraujavimo šaltinį ir netekto kraujo kiekį. Esant mažiesiems kraujavimams gali pakakti nutraukti antikoagulianto skyrimą, o didžiųjų kraujavimų atvejais yra reikalinga atlikti kraujo komponentų transfuzijas bei skirti specifinį antikoaguliacinį poveikį stabdantį vaistą. Galimybė skirti antidotą, tokį kaip idarucizumabas, siekiant greitai ir efektyviai sustabdyti dabigatrano antikoaguliacinį poveikį, pagerina dabigatrano saugų ir veiksmingą vartojimą [2]. NGAK lyginant su VKA yra vis dažniau skiriami bei vartojami bendrojoje žmonių populiacijoje, kadangi yra susiję su mažesne kraujavimo rizika, tačiau augant NGAK vartojimui didės ir jų sąlygotų kraujavimų dažnis. Būtina

užtikrinti, kad visi NGAK turėtų antidotą, todėl ateityje tikimasi daugiau antikoaguliacinių poveikį slopinančių preparatų [24, 25].

Literatūros sąrašas

1. 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 Dec 19;70(24):3042-3067.
2. Dhakal P, Rayamajhi S, Verma et al. Reversal of Anticoagulation and Management of Bleeding in

- Patients on Anticoagulants. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017 Jul;23(5):410-415.
3. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB et al. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 Jun 24;11:967-77.
 4. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Calvo-Rojas G et al. Discovery of anticoagulant drugs: a historical perspective. *Curr Drug Discov Technol.* 2012;9(2):83-104.
 5. Zirlik A, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2017 Apr;43(3):365-379.
 6. Milling TJ Jr, Ziebell CM. A review of reversal of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. *Trends Cardiovasc Med.* 2019 Mar 26. pii: S1050-1738(19)30041-6.
 7. Ymer H, Mekaj, Agon Y, Mekaj, Shkelzen B, Duci, Ermira I, Miftari. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 967-977.
 8. Cheng JW, Barillari G. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions. *J Clin Pharm Ther.* 2014 Apr;39(2):118-35.
 9. Kirchhof et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *European Heart Journal* (2016) 37, 2893-2962.
 10. Samos M, Stanciakova L, Ivankova J, et al. Monitoring of dabigatran therapy using HemoClot® Thrombin Inhibitor assay in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2015; 39(1): 95-100.
 11. Funk DM. Coagulation assays and anticoagulant monitoring. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012(1):460-465.
 12. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: results from the RE-LY randomized trial. *Circulation* 2012; 126:343-348.
 13. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017 Jun;34(6):332-395.
 14. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood.* 2012 Oct 11;120(15):2954-62.
 15. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 2001 Jan;119(1 Suppl):64S-94S. Review.
 16. Product Information: Protamine sulfate intravenous injection. Fresenius Kabi USA LLC (per DailyMed), Lake Zurich, IL, 2017.
 17. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N. Engl J Med.* 2017 Aug 3;377(5):431-441.
 18. McBride L, Wang J, Ho P et al. Dabigatran Toxicity in Acute Kidney Injury: Hemodialysis and Idarucizumab Required. *Kidney Int Rep.* 2018 Nov 28;4(3):500-504.
 19. Tummala R, Kavtaradze A, Gupta A et al. Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. *Int J Cardiol.* 2016 Jul 1; 214:292-8.
 20. European Medicines Agency. First antidote for reversal of anticoagulation with factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban. EMA/CHMP/144084/2019.
 21. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW et al. ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N. Engl J Med.* 2019 Apr 4;380(14):1326-1335.
 22. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Management of Bleeding With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of Specific Reversal Agents. *Circulation.* 2016 Jul 19;134(3):248-61.
 23. Eikelboom JW, Kozek-Langenecker S, Kėkėstas G et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Br J Anaesth.* 2018 Apr;120(4):645-656.
 24. Kaatz S, Bhansali H, Gibbs J et al. Reversing factor Xa inhibitors - clinical utility of andexanet alfa. *J Blood Med.* 2017 Sep 13;8:141-149.

25. Marano G, Vaglio S, Pupella S et al. How we treat bleeding associated with direct anticoagulants. *Blood Transfus.* 2016 Sep; 14(5): 465–473.