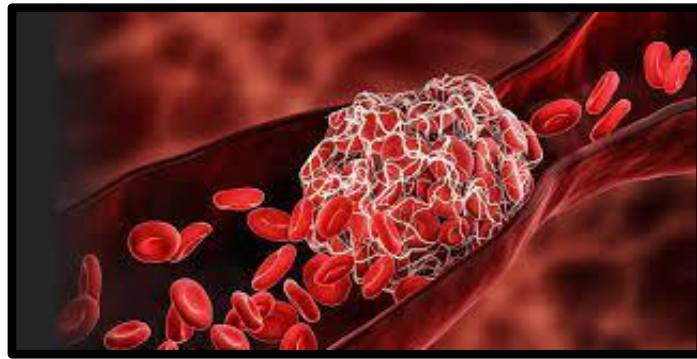




33ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

***‘ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΑΠΟ
ΤΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ-Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΔΟΤΩΝ’***

υπο:

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΣ ΚΑΡΑΠΠΕΡΙΔΟΥ

Τεχνολόγου Ιατρικών Εργαστηρίων

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

Αλέξανδρος Τσελέπης , Καθηγητής Βιοχημείας , Κλινικής Χημείας , Τμήμα Χημείας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1.Α.ΤΣΕΛΕΠΗΣ

2.Σ.ΤΣΙΑΡΑ

3.Γ.ΚΟΥΒΕΛΟΣ

Αναπληρωματικό μέλος:

Μ.ΜΑΤΣΑΓΚΑΣ

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**‘TREATMENT OF HEMORRHAGIC COMPLICATIONS FROM
ANTICOAGULANTS - THE ROLE OF ANTIDOTES ‘**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τον Πρόεδρο του ΠΜΣ καθηγητή κύριο Μιλτιάδη Ματσάγκα , τους καθηγητές και όλη την οργανωτική ομάδα για το ωραίο ταξίδι της γνώσης και της εξειδίκευσης , τον καθηγητή κύριο Αλέξανδρο Τσελέπη για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση του για την συγγραφή της εργασίας μου και την οικογένεια μου για την στήριξη που μου παρείχε σε όλη τη διάρκεια του προγράμματος.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντιπηκτική αγωγή είναι θεμελιώδους σημασίας για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Η ταυτοποίηση των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας είναι υψίστης σημασίας για την επιλογή και την διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής με σκοπό την πρόληψη των αιμορραγικών επιπλοκών. Για την σωστή αντιμετώπιση της αιμορραγίας από αντιπηκτικά φάρμακα απαιτείται ένας εμπειριστατωμένος αλγόριθμος , η επιλογή του οποίου καθορίζεται από την βαρύτητα του αιμορραγικού επεισοδίου αλλά και από την αντιπηκτική αγωγή που ακολουθεί ο ασθενής. Τα αντιπηκτικά φάρμακα χωρίζονται σε δυο κατηγορίες ανάλογα με την οδό χορήγησης τους, τα παρεντερικά και τα από του στόματος αντιπηκτικά .Αρχικά στο παρόν πόνημα ,αναφέρεται η ασφάλεια των αντιπηκτικών αλλά και οι βασικές αρχές πρόβλεψης του κινδύνου της αιμορραγίας. Ακολούθως παρατίθενται πληροφορίες για τη διαχείριση των αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή και δίνεται τέλος έμφαση στους παράγοντες αντιστροφής αλλά και στον ρόλο των αντιδότων για την αντιμετώπιση των αιμορραγιών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Αιμορραγία, Αναστροφή, Υποτροπή, VKAs, NOACs DOACs, Αντιπηκτικά, Pubmed , Research Gate

ABSTRACT

Anticoagulant therapy is fundamental to the prevention of thromboembolic events in a large number of patients. Identification of patients with an increased risk of bleeding is of major importance for the selection and duration of anticoagulant treatment in order to prevent bleeding complications. The correct treatment of bleeding from anticoagulant drugs requires a thorough algorithm, the choice of which is determined by the severity of the bleeding episode as well as by the anticoagulant treatment followed by the patient. Anticoagulant drugs are divided into two categories depending on their route of administration, parenteral and oral anticoagulants. The following is information on the management of bleeding complications in patients receiving anticoagulant therapy and an end to the reversal factors and the role of the antigens in the treatment of bleeding.

KEYWORDS

Bleeding, Inversion, Anticoagulants, VKAs , NOACs, , Pubmed , Research Gate

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	- 4 -
ABSTRACT	- 5 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	- 10 -
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ	- 10 -
1.1 Γενικά για την Αιμορραγία	- 10 -
1.2 Αιτιολογία	- 11 -
1.5 Επιπλοκές	- 14 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	- 14 -
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ	- 14 -
2.1 Γενικά για τα αντιπηκτικά.....	- 14 -
2.2 Αιτιολογία	- 17 -
2.2.1 Γενετική Παραλλαγή	- 20 -
2.3 Επιδημιολογία	- 20 -
2.4 Παθοφυσιολογία.....	- 23 -
2.4.1 Συστήματα Πρόβλεψης Κινδύνου Αιμορραγίας	- 23 -
2.4.2 Συστήματα Πρόβλεψης Κινδύνου Αιμορραγίας στην Κλινική Πρακτική.....	- 26 -
2.5 Ασφάλεια των Άμεσων Αντιπηκτικών από το Στόμα	- 27 -
2.5.1 Αιμορραγία που Σχετίζεται με το <i>Dabigatran</i>	- 28 -
2.5.2 Αιμορραγία συσχετιζόμενη με <i>Factor Xa Inhibitor's</i>	- 30 -
3.2 Επιδημιολογία της Μείζονος Αιμορραγίας που Σχετίζεται με τα Αντιπηκτικά ..	- 32 -
3.3 Διαχείριση Σημαντικής Αιμορραγίας	- 34 -
3.4 Αντιμετώπιση Αιμορραγίας που Σχετίζεται με Άμεσα Αντιπηκτικά από το Στόμα	- 36 -
3.5 ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ -ICH	- 37 -
3.7 Αντιστροφή Αντιπηκτικών Παραγόντων.....	- 39 -

3.7.1 Βιταμίνη Κ.....	- 41 -
3.7.2 Πλάσμα Έναντι PCC.....	- 42 -
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ.....	- 43 -
4.1 Αντιστροφή των Ηπαρινών.....	- 43 -
4.1.2 rFVIIa.....	- 44 -
4.2 Αντιστροφή των Αντιπηκτικών Πεντασακχαρίτη.....	- 45 -
4.2.1 aPCC.....	- 46 -
4.2.2 rFVIIa.....	- 46 -
4.3 Αντιστροφή των DTI.....	- 46 -
Εικόνα 4.3.1 Δράση των άμεσων αναστολέων της Θρομβίνης.....	- 47 -
4.3.1 Αιμοκάθαρση.....	- 47 -
4.3.2 PCC.....	- 48 -
4.3.3 aPCC.....	- 48 -
4.3.4 Idarucizumab.....	- 48 -
4.4 Αναστροφή των Αναστολέων Παράγοντα Χα.....	- 49 -
4.4.1 4F- PCC.....	- 49 -
4.4.2 Andexanet Αλφα.....	- 50 -
5.1 Μη Ειδικοί Προπηκτικοί Παράγοντες.....	- 52 -
5.2 Ειδικά Αντίδοτα.....	- 54 -
5.3 Αντίδοτα Έναντι Υποστηρικτικής Φροντίδας.....	- 58 -
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	- 58 -
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	- 61 -

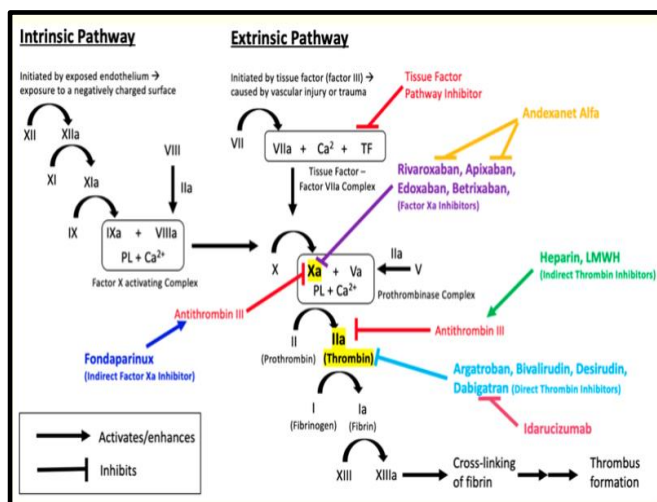
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αιμορραγία είναι το κυρίαρχο ανεπιθύμητο συμβάν της θεραπείας με οποιοδήποτε αντιπηκτικό (Goldhaber SZ 2012). Σημαντικές αιμορραγικές επιπλοκές όπως η ενδοκράνια αιμορραγία (ICH) ή η μαζική αιμορραγία γαστρεντερικού συστήματος , αποτρέπουν πολλούς ασθενείς και γιατρούς να ξεκινήσουν θεραπεία με αντιπηκτικά. Σε μια έρευνα, οι Αυστραλοί οικογενειακοί γιατροί προτιμούσαν να επιλέξουν έναν αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα ή καμία θεραπεία σε σχέση με τα αντιπηκτικά για τους ασθενείς (Mannucci PM 2011) με κατάγματα από πτώσεις , με ιστορικό αιμορραγίας πεπτικού έλκους οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με αναστολέα αντλίας πρωτονίων ή με συχνές ρινορραγίες , παρά τον πολύ υψηλό κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (Mannucci PM 2011). Οι κλινικά μη σημαντικές αιμορραγίες (CRNMB¹s) μπορεί να αποτελέσουν ανασταλτικό παράγοντα για περιορισμένη ποιότητα ζωής (Franchini M,2016) και έτσι να μειώσουν την δεκτικότητα του ασθενούς να ξεκινήσει αντιπηκτική θεραπεία. Η διαχείριση των CRNMBs απαιτεί χρόνο και αυξάνει το κόστος της περίθαλψης (Franchini M, 2009). Οι αναστολείς του παράγοντα Χα από το στόμα έχει αναφερθεί ότι προκαλούν μηνορραγία σε έως και το 30% των νεαρών γυναικών που τα λαμβάνουν, ποσοστό μεγαλύτερο σε σχέση με αυτές που λαμβάνουν θεραπεία με VKAs(βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη) , (Franchini M, 2012). Αυτή η επιπλοκή μπορεί να αντιμετωπιστεί με τρανεξαμικό οξύ, ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή με οιστρογόνα, (Weitz JI,2012) ή να αλλάξει το θεραπευτικό σχήμα με VKA. Η αναζήτηση νέων αντιπηκτικών με χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας είναι επομένως

σημαντική, όχι μόνο για μεγαλύτερη ασφάλεια, αλλά και για καλύτερη αποδοχή από τον ασθενή.

Η αντιπηκτική θεραπεία είναι μια θεμελιώδης προσέγγιση για την πρόληψη και τη θεραπεία των θρομβοεμβολικών παθήσεων και ο διαθέσιμος θεραπευτικός εξοπλισμός περιλαμβάνει, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη(UFH), ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους(LMWH) και ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA) (Ageno W, 2012). Επιπλέον, μια τελευταία κατηγορία άμεσων αντιπηκτικών από το στόμα (DOAC) αναπτύχθηκε την τελευταία δεκαετία για να ξεπεραστούν οι κύριοι περιορισμοί των παραδοσιακών αντιπηκτικών, όπως η παρεντερική χορήγηση και ο κίνδυνος της εμφάνισης του συνδρόμου HIT² από την κλασσική ηπαρίνη και η ανάγκη για παρακολούθηση ρουτίνας International Normalized Ratio (INR) και ευαισθησία σε διάφορες αλληλεπιδράσεις τροφίμων και φαρμάκων για τα VKAs (Franchini M,2009, Ageno W,2012). Επί του παρόντος διατίθενται δύο τύποι DOACs: οι αναστολείς του παράγοντα Xa ,Apixaban, Edoxaban και Rivaroxaban και ο αναστολέας της θρομβίνης Dabigatran (Weitz JI 2012). Σε αντίθεση με τα VKAs, τα οποία εμποδίζουν την παραγωγή μη ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης από το ήπαρ που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K, τα DOACs ανταγωνίζονται τη δραστηριότητα ενός μόνο βήματος στην πήξη (Weitz JI 2012). Εκτός από τα προαναφερθέντα πρακτικά πλεονεκτήματά τους, προς το παρόν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις από διάφορες δοκιμές(ROCKET AF)ότι τα DOACs είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικά με τα VKAs για την πρόληψη και τη θεραπεία του θρομβοεμβολικού επεισοδίου (Patel MR, 2011). Ωστόσο, καθώς η πιο επικίνδυνη επιπλοκή των VKAs είναι η έναρξη σοβαρής αιμορραγίας, ιδίως ενδοεγκεφαλικής (Masotti L, 2011), η σύγκριση μεταξύ αυτών των δύο κατηγοριών φαρμάκων βασίζεται κυρίως στην ικανότητα των DOACs να μειώσουν την επίπτωση απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών αιμορραγίας (Dzik WS. 2012, Franchini M,2015).

Παρακάτω θα εξεταστεί η επιδημιολογία της αιμορραγίας που σχετίζεται με τα αντιπηκτικά και η διαχείρισή της σύμφωνα με τους κύριους τύπους αιμορραγίας και ειδικά για τα διαφορετικά αντιπηκτικά. Έμφαση δίνεται στις ενδείξεις και αντενδείξεις των ήδη κυκλοφορούντων και αναμενόμενων παραγόντων αναστροφής των νεώτερων από του στόματος αντιπηκτικών, αλλά και στην ασφαλή φύλαξή τους και ορθολογική διαχείρισή τους στα νοσοκομεία



Εικόνα 1.1 Ηδράση των Αντιπηκτικών

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ

1.1 Γενικά για την Αιμορραγία

Η αιμορραγία μπορεί να εκδηλωθεί με πολλούς διαφορετικούς τρόπους ανάλογα με τον μηχανισμό και την ανατομική θέση. Είναι μια κοινή και σοβαρή κατάσταση έκτακτης ανάγκης που απαιτεί έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη αντιμετώπιση. Η αξιολόγηση και διαχείριση της αιμορραγίας υπογραμμίζει το ρόλο του συντονισμού της ομάδας διαφορετικών ειδικοτήτων που εκτιμούν και φροντίζουν τον ασθενή με στόχο την γρήγορη αντιμετώπιση του συμβάντος και την βελτίωση της κατάστασής του. (Lee SU, 2020).

Η αιμορραγία είναι η οξεία απώλεια αίματος από ένα κατεστραμμένο αιμοφόρο αγγείο. Η αιμορραγία μπορεί να είναι μικρή, όπως όταν τα επιφανειακά αγγεία του δέρματος έχουν υποστεί βλάβη, οδηγώντας σε πετέχεια και εκχύμωση. Μπορεί επίσης να είναι εκτεταμένη ή να συμβεί σε μεγάλο αγγείο, οδηγώντας σε ένα μεγαλύτερο αριθμό και ποικιλία συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων των διακυμάνσεων στα ζωτικά σημεία, ακόμη και αλλαγή της ψυχικής κατάστασης. Η

αιμορραγία μπορεί να είναι είτε εξωτερική είτε εσωτερική. Εξωτερική αιμορραγία μπορεί να συμβεί από εκτεταμένη λύση της συνεχείας του δέρματος και τρώση μεγάλου αγγείου από εξωτερικό παράγοντα π.χ. τραυματισμός από πτώση από ύψος, τραυματισμός από αιχμηρό αντικείμενο ή τροχαίο ατύχημα. Η εσωτερική αιμορραγία απαιτεί γρήγορους και εύστοχους χειρισμούς ξεκινώντας από την λήψη ιστορικού και εργαστηριακών εξετάσεων, απεικόνισης και στενής παρακολούθησης ζωτικών σημείων. Η αιμορραγία είναι η κύρια αιτία δυνητικά αποτρέψιμου θανάτου, ειδικά σε ασθενείς οξέων τραυμάτων (Gross BA, 2019).

1.2 Αιτιολογία

Η παρουσία της αιμορραγίας ποικίλλει ανάλογα με την ανατομική τοποθεσία. Μετά από οξύ τραύμα, η αιμορραγία μπορεί να υποδιαιρεθεί σε αρκετές ανατομικές περιοχές: εξωτερικές πληγές, ενδοκράνια αιμορραγία, αιμορραγία στην θωρακική κοιλότητα, αιμορραγία στην κοιλιακή κοιλότητα, αιμορραγία στο περιτόναιο και αιμορραγία από μακρά κατάγματα οστών, αιμορραγία (από τη ρίνα, τα ούλα, την αιματοουρία, την μέλαινα κένωση (αιματοχεσία) ή εκχυμώσεις (μελανιές) αυτόματα ή μετά από μικροτραυματισμούς.

Η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού και η εκτίμηση της φυσικής κατάστασης του ασθενούς, είναι το πρώτο βήμα στον εντοπισμό της πηγής και της αιτιολογίας μιας αιμορραγίας.

1.2.1 Ενδοκράνια Αιμορραγία

Ενδοκράνια αιμορραγία συμβαίνει όταν ένα αγγείο σπάει και αιμορραγεί μέσα ή γύρω από τον εγκέφαλο. Τα συμπτώματα που παρουσιάζει ο ασθενής έχουν σχέση με το σημείο που εμφανίζεται η αιμορραγία.

Τέτοιου είδους αιμορραγίες είναι συνήθως αποτέλεσμα χρόνιας υψηλής αρτηριακής πίεσης που οδηγεί σε εξασθένιση των τοιχωμάτων των αγγείων (Lee SU, 2020). Τα συμπτώματα κυμαίνονται από μονομερή αδυναμία έως πονοκέφαλο, ναυτία, έμετο και αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση. Άλλες αιτίες ενδοκράνιας αιμορραγίας μπορεί να είναι, η βαριά χρήση αλκοόλ, η μακροχρόνια χρήση καπνού, το γήρας και η κατάχρηση ναρκωτικών (Gross BA, 2019). Το τραύμα είναι ένας άλλος σημαντικός

παράγοντας στην αιμορραγία. Ένας άλλος τύπος ενδοκράνιας αιμορραγίας είναι η υπαραχνοειδής αιμορραγία (SAH³). Ο υπαραχνοειδής χώρος είναι ένας κενός χώρος ανάμεσα στις μήνιγγες και τον εγκέφαλο μέσα στον οποίο κυκλοφορεί το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και φιλοξενούνται τα μεγάλα αγγεία του εγκεφάλου. Η συχνότερη αιτία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας είναι συνήθως, η ρήξη αγγείου που οφείλεται σε ύπαρξη ανευρύσματος. Άλλες αιτίες περιλαμβάνουν τραυματισμό στο κεφάλι ή αγγειακές δυσπλασίες (Agarwal S, 2019). Επιπρόσθετοι τύποι ενδοκράνιας αιμορραγίας περιλαμβάνουν την ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία, το υποδόριο αιμάτωμα και το επισκληρίδιο αιμάτωμα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή μπορεί να παρουσιάσουν περισσότερους από έναν τύπους ενδοκρανιακής αιμορραγίας, ειδικότερα μετά από τραυματισμό.

1.2.2 Αιμορραγία στην Θωρακική Κοιλότητα

Η αιμορραγία στην υπεζωκοτική κοιλότητα του θώρακα ονομάζεται αιμοθώρακας. Το αίμα εισέρχεται μεταξύ του σπλαχνικού και του τοιχωματικού υπεζωκότα, προκαλώντας τη συσσώρευση αίματος η οποία παρεμβαίνει στην φυσιολογική έκταση των πνευμόνων, επηρεάζοντας τελικά τη μεταφορά οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα μεταξύ κυψελίδων και αίματος. Αυτό το είδος αιμορραγίας εμφανίζεται συνήθως μετά από τραυματισμούς, μεταστατικό καρκίνο, ή διαταραχές πήξης του αίματος. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ζάλη, δύσπνοια και πόνο στο στήθος. Εάν η αιμορραγία δεν αντιμετωπιστεί άμεσα, ο ασθενής μπορεί να οδηγηθεί στον θάνατο. Κατά την αιμορραγία, συσσωρεύεται αίμα στην υπεζωκοτική κοιλότητα με αποτέλεσμα να ασκείται πίεση στο θώρακα και να επηρεάζεται η καρδιακή λειτουργία.

1.2.3 Ενδοκοιλιακή Αιμορραγία

Τα συμπτώματα της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, κοιλιακό άλγος, αιματέμεση, αιματοουρία, και μώλωπες. Μια αιμορραγία μεγαλύτερης έκτασης μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγικό σοκ ακόμη και σε θάνατο. Κοινό αίτιο αιμορραγίας μπορεί να αποτελέσει είτε ένας τραυματισμός είτε ένας όγκος των οργάνων της κοιλιακής κοιλότητας, μια αγγειακή βλάβη και οι επιπλοκές γυναικολογικής / μαιευτικής διαδικασίας. Η έκτοπη κύηση και η ρήξη της κύστης

είναι δύο κοινές αιτίες ενδοκοιλιακής αιμορραγίας σε μια γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία (Pontius E, 2019).

Το περιτόναιο περιέχει σπλαχνικές και αγγειακές δομές και είναι ευαίσθητο σε κοιλιακούς ή/και πυελικούς τραυματισμούς. Οι τύποι αιματωμάτων που αναπτύσσονται χωρίζονται σε ανατομικές ζώνες. Η Ζώνη 1 βρίσκεται στην άνω κοιλία και η βλάβη εδώ περιλαμβάνει τραυματισμούς παγκρέατος, δωδεκαδακτύλου ή μείζονα αιμοφόρα αγγεία όπως η νεφρική αρτηρία ή η αορτή. Η ζώνη 2 περιλαμβάνει τις πλευρές και τις περιφερικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένου του παχέος εντέρου. Η Ζώνη 3 είναι η πυελική ζώνη. Η αιμορραγία οφείλεται σε κάταγμα της πυέλου ή τραυματισμούς αγγειακής προσπέλασης του μηριαίου (Baekgaard JS, 2019).

1.4 Παθοφυσιολογία

Σε έναν υγιή ενήλικα άρρενα, υπάρχουν κατά μέσο όρο 4,5-5,5 λίτρα ή 70-90 ml / kg αίματος σε φυσιολογικές συνθήκες. Ο οργανισμός ενός μέσου ενήλικα μπορεί να ανεχθεί την απώλεια έως και 14% του όγκου του αίματός του χωρίς φυσικά συμπτώματα ή αποκλίσεις στα ζωτικά του σημεία. Η σοβαρότητα της αιμορραγίας μπορεί να κατηγοριοποιηθεί από το ποσοστό απώλειας όγκου αίματος. Έως και το 15% της απώλειας όγκου αίματος ταξινομείται ως αιμορραγία κατηγορίας I. Ο ασθενής είναι γενικά ασυμπτωματικός και τα ζωτικά σημεία βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων. Η αιμορραγία κατηγορίας II είναι απώλεια 15 έως 30% του συνολικού όγκου αίματος. Συχνές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν τη ναυτία και την κόπωση. Κατά τη κλινική εξέταση υπάρχει ωχρότητα και ψυχρότητα των άκρων. Τα ζωτικά σημεία θα αρχίσουν να αποκλίνουν από το φυσιολογικό και ο ασθενής θα εμφανίσει ταχυκαρδία (100 έως 120 παλμούς ανά λεπτό), και αυξημένο αναπνευστικό ρυθμό (20-24 αναπνοές ανά λεπτό) (Carmichael H, 2019). Η αιμορραγία κατηγορίας III αφορά το 30% έως 40% της συνολικής απώλειας όγκου του αίματος. Συχνές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν καθυστερημένη τριχοειδή αναπλήρωση (μεγαλύτερη από δύο δευτερόλεπτα) και αλλαγές στην ψυχική κατάσταση του ασθενούς. Δεν παρατηρείται μεγάλη απόκλιση από τις φυσιολογικές τιμές της αρτηριακής πίεσης έως ότου χαθεί το 30% του όγκου του αίματος. Στον έλεγχο των ζωτικών σημείων μπορεί να εμφανιστεί χαμηλή συστολική πίεση (<90 mmHg), αυξημένη καρδιακή συχνότητα (>120/min), και χαμηλή αρτηριακή πίεση

(<25 mmHg). Αυτές οι ενδείξεις καταδεικνύουν την προσπάθεια του σώματος να διατηρήσει την αιμάτωση στα ζωτικά όργανα, περιορίζοντας την αιμάτωση των περιφερικών αιμοφόρων αγγείων. Η αιμορραγία κατηγορίας IV αφορά μεγαλύτερη από το 40% της συνολικής απώλειας όγκου αίματος. Σε αυτό το στάδιο τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ανουρία, απουσία περιφερειακών παλμών και περαιτέρω αποκλίσεις στα ζωτικά σημεία (Foucher CD 2020) που οδηγεί στη διακοπή του κυτταρικού αερόβιου μεταβολισμού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή γαλακτικού οξέος με κατάληξη την μεταβολική οξέωση (Foucher CD, 2020).

1.5 Επιπλοκές

Οι επιπλοκές της αιμορραγίας είναι αποτέλεσμα της υποξίας των ιστών που μπορεί να οδηγήσει σε οργανική ανεπάρκεια , κόμα έως και θάνατο. Όταν ο εγκέφαλος παρουσιάζει χαμηλή οξυγόνωση για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, μπορεί να οδηγηθεί σε μόνιμη βλάβη με αποτέλεσμα τη μακροχρόνια νευρολογική και γνωστική δυσλειτουργία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

2.1 Γενικά για τα αντιπηκτικά

2.1.1 Ορισμός

Τα αντιπηκτικά είναι φάρμακα που εμποδίζουν τη δημιουργία θρόμβων στο αίμα. Φυσιολογικά ο οργανισμός έχει την ικανότητα μέσω του μηχανισμού πήξεως να ρυθμίζει την πήκτικότητα του αίματος ανάλογα με τις περιστάσεις. Τα αντιπηκτικά

παρεμβαίνουν στο μηχανισμό πήξεως με σκοπό να δυσκολέψουν τη διαδικασία της πήξεως για την πρόληψη δημιουργίας θρόμβων και εμβόλων.

2.1.2 Σε ποιους χορηγούνται τα αντιπηκτικά φάρμακα:

Ανάγκη για χορήγηση αντιπηκτικών έχουν ασθενείς που έχουν υποστεί θρόμβωση (φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έχουν εξ' ὄρισμού κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια, κλπ). Η ανάγκη για λήψη αντιπηκτικών καθορίζεται από το σκορ για την εκτίμηση του κινδύνου το CHA₂DS₂-VASc score.

2.1.3 Είδη αντιπηκτικών φαρμάκων

Τα αντιπηκτικά φάρμακα χωρίζονται σε δυο κατηγορίες ανάλογα με την οδό χορήγησης τους, τα παρεντερικά και τα από του στόματος αντιπηκτικά. Στα παρεντερικά αντιπηκτικά ανήκουν οι ηπαρίνες οι οποίες είναι : η κλασική ηπαρίνη UFH , η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH) και η φονταπαρινόξη (fontaparinux). Χορηγούνται συνήθως σε οξείες καταστάσεις και για μικρό χρονικό διάστημα μέχρι την μετάβαση -εφόσον χρειάζεται- σε μόνιμη από του στόματος αντιπηκτική αγωγή.

Τα από του στόματος αντιπηκτικά είναι : τα λεγόμενα κουμαρινικά αντιπηκτικά τα οποία είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs) και περιλαμβάνουν την βαρφαρίνη (warfarin) και την ασενοκουμαρόλη (sintrom) και τα νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα (DOACs) τα οποία περιλαμβάνουν το Dabigatran (Pradaxa) ,το Rivaroxaban (Xarelto),το Apixaban (Eliquis) και το Edoxaban (Lixiana, Savaysa).

2.1.4.Δράση των αντιπηκτικών φαρμάκων

Γενικά για την Ασφάλεια των Αντιπηκτικών

Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας σε κλινικές δοκιμές στην κολπική μαρμαρυγή είναι περίπου 2 έως 3% ετησίως με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs 2, και σε μελέτες παρατήρησης είναι 2,5% (Lopes L, 2013). Με τα νεότερα από του στόματος

αντιπηκτικά (DOACs), ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας είναι σχεδόν 30% χαμηλότερος αλλά με κάποιες διαφορές μεταξύ των μεμονωμένων παραγόντων (Chai-Adisaksopha C, 2014). Ο μειωμένος κίνδυνος με τα DOACs έχει επίσης επιβεβαιωθεί στην κλινική πρακτική, (Larsen TB, 2016) και επιπλέον αποδείχθηκε ειδικά για την ενδοκράνια αιμορραγία (Caldeira D, 2015) και θανατηφόρα αιμορραγία (Caldeira D, 2015). Η ενδοκράνια αιμορραγία είναι ο πιο επικίνδυνος τύπος αιμορραγίας λόγω της υψηλής θνησιμότητας, πλησιάζοντας το 40% τον πρώτο μήνα μετά την εκδήλωση.

Η γαστρεντερική αιμορραγία είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος, που παρατηρείται στο 1,3% των ασθενών στις δοκιμές των DOACs και η αιμορραγία αυτή ταξινομείται ως μείζονα. Αυτός ο τύπος αιμορραγίας είναι ελαφρώς πιο συχνός.

Η βέλτιστη διαχείριση είναι σημαντική για τη μείωση της θνησιμότητας και των νευρολογικών επακόλουθων σε ενδοκράνια αιμορραγία και για τη μείωση της μετάγγισης αίματος σε έκδηλη αιμορραγία όπως αυτή από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Ένα άλλο πρόβλημα προκύπτει όταν η αιμορραγία έχει σταματήσει και ο κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή φλεβικής θρομβοεμβολής πρέπει στη συνέχεια να ληφθεί υπόψη. Το χρονικό σημείο όπου το όφελος της αντιπηκτικής δράσης για την πρόληψη της θρόμβωσης υπερτερεί της πιθανής βλάβης της υποτροπιάζουσας αιμορραγίας έχει συζητηθεί συχνά.

Οι διαφορετικές επιλογές για την αντιστροφή της αντιπηκτικής δράσης στην περίπτωση μείζονος αιμορραγίας θα εξεταστούν πρώτα. Συζητούνται μόνο τα από του στόματος αντιπηκτικά, καθώς η μακροχρόνια θεραπεία με κλασσική ηπαρίνη δεν συνηθίζεται, με εξαίρεση την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους στην εγκυμοσύνη ή σε φλεβική θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο. Στη συνέχεια, θα επανεξεταστεί η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής μετά από ενδοκράνια αιμορραγία και μετά από γαστρεντερική αιμορραγία.

Τα από του στόματος αντιπηκτικά έχουν ταξινομηθεί ως φάρμακα υψηλού κινδύνου σύμφωνα με το Ινστιτούτο Πρακτικών Ασφαλούς Φαρμάκου (ISMP) επειδή έχουν μεγάλη πιθανότητα δημιουργίας βλάβης όταν χρησιμοποιούνται κλινικά. Έχουν εμφανιστεί πολλές αναφορές σχετικά με τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν τα αντιπηκτικά χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με άλλους παρόμοιους παράγοντες όπως τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, όταν η φαρμακευτική αγωγή επαναλαμβάνεται, όταν γίνονται σφάλματα στην δοσολογία αλλά και όταν υπάρχει τυχαία διακοπή της θεραπείας.

Σε αντίθεση με τα VKAs, τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά δεν έχουν μακρόχρονο ιστορικό στην κλινική ιατρική και ως εκ τούτου, είναι πολύ νωρίς για να ισχυριστεί κανείς με βεβαιότητα ότι είναι ασφαλέστερα. Σε κάθε περίπτωση, τα προληπτικά μέτρα και η στοχευμένη εκπαίδευση πρέπει να ενθαρρύνονται για την πρόληψη των δυσμενών επιπτώσεων που σχετίζονται με τα νεότερα αντιπηκτικά. (Chamoun N,2019, Chen ST, 2019, Frère C, 2018).

2.2 Αιτιολογία

Από δημοσιευμένες μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη κυμαίνεται από 0,4% έως 7,2% ετησίως. Τα μικρά αυτά ποσοστά αιμορραγίας βρέθηκαν να είναι φτάνουν ως 15% ετησίως.

Για να είναι συνεπείς στην αναφορά, ωστόσο, οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί ορίζουν τη μεγάλη αιμορραγία ως αιμορραγία που απαιτεί εισαγωγή, θανατηφόρα αιμορραγία, αιμορραγία σε κρίσιμο σημείο, όπως αυτή του ο εγκεφάλου ή ενδοπεριτοναϊκή ή αιμορραγία που απαιτεί μετάγγιση τουλάχιστον 2 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Μια σοβαρή αιμορραγία σχετίζεται με πολλαπλάσια αύξηση της πιθανότητας θανάτου για έως και 12 μήνες μετά το συμβάν (Jaakkola S 2018, Connors JM, 2018, Skaistis J, Tagami T (2015))

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη. Αυτός ο κίνδυνος αιμορραγίας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπολογίζεται ότι είναι περίπου 0,3-0,5% ετησίως και συχνά σχετίζεται με ενδοκράνια αιμορραγία, η οποία είναι μια κύρια αιτία αναπηρίας ή/και θανάτου.

Ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με βαρφαρίνη φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας από αυτούς που υποβάλλονται σε θεραπεία για κολπική μαρμαρυγή. Αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται στις συννοσηρότητες σε αυτούς τους ασθενείς. Ο κίνδυνος αιμορραγίας στη φλεβική θρόμβωση έχει υπολογιστεί ότι είναι περίπου 1,31 ανά 100 άτομα-έτη, με ποσοστό θνησιμότητας 13,4% (Kulkarni A, 2018).

Παρόλο που η ενδοκράνια αιμορραγία είναι καταστροφική, δεν είναι η πιο κοινή θέση αιμορραγίας που σχετίζεται με τη χρήση από του στόματος αντιπηκτικών. Η πιο κοινή τοποθεσία είναι η γαστρεντερική οδός. Ωστόσο, η θνησιμότητα που σχετίζεται

με ενδοκράνια αιμορραγία είναι 50%, σε σύγκριση με 5,1% της αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα.

Η σχέση μεταξύ της φλεβικής θρόμβωσης και της κακοήθειας είναι καθιερωμένη. Πολλές μελέτες αναφέρουν υψηλή συχνότητα εμφάνισης δευτερεύουσας και μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν αντιπηκτικά από το στόμα. Φαίνεται να υπάρχει μεγαλύτερη διακύμανση στο INR σε αυτούς τους ασθενείς, η οποία θα μπορούσε να οφείλεται στην συννοσηρότητα και / ή τα συγχορηγούμενα φάρμακα.

Σε μια μεγάλη αναδρομική πενταετή μελέτη, σχεδόν το 48,8% των ανεπιθύμητων ενεργειών του αντιπηκτικού οφείλονταν σε σφάλματα φαρμάκων. Στην ίδια μελέτη, η θνησιμότητα των 30 ημερών αυξήθηκε κατά 11% των ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητη ενέργεια λόγω του αντιπηκτικού φαρμάκου. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η επείγουσα νοσηλεία ως αποτέλεσμα αιμορραγίας λόγω λήψης VKA είναι συχνή. Τα δεδομένα για τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια του πρόσφατα διαθέσιμου αντιπηκτικού από του στόματος είναι πολύ περιορισμένα ή δεν είναι διαθέσιμα. Έτσι, είναι προφανές ότι τα περισσότερα από τα δεδομένα σχετικά με τα νεότερα αντιπηκτικά θα αντικατοπτρίζουν λιγότερα ανεπιθύμητα συμβάντα ή θα φαίνονται θετικά (Parker K, 2018).

Πριν από το 2010, η βαρφαρίνη ήταν το μόνο εγκεκριμένο από του στόματος αντιπηκτικό στην αγορά, αλλά από τότε έχουν εισαχθεί αρκετά νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά όπως το Dabigatran, το Apixaban, το Edoxaban και το Rivaroxaban. Η βαρφαρίνη δρα μεταβάλλοντας τους παράγοντες πήξης II, VII, IX, X και τις πρωτεΐνες C και S. Συγκριτικά, τα από του στόματος αντιπηκτικά εκτός από το Dabigatran λειτουργούν αναστέλλοντας την ενεργοποίηση σχηματισμού αιμοπεταλίων και ινώδους με αναστρέψιμη αναστολή του παράγοντα Xa. Το Dabigatran δρα αναστέλλοντας αναστρέψιμα τη θρομβίνη με αποτέλεσμα τη μείωση της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη θρομβίνη (Parker K, 2018).

Μελέτες αποκαλύπτουν ότι στη θεραπεία με VKAs οι πρώτες 90 ημέρες είναι οι πιο μεταβλητές, επειδή το INR είναι ακόμα ευμετάβλητο και αυτό αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Η ίδια δόση βαρφαρίνης μπορεί να έχει απρόβλεπτες επιδράσεις στο INR σε διαφορετικά άτομα καθιστώντας δύσκολη την ανάπτυξη μιας τυποποιημένης δοσολογίας. Επιπλέον, πολλοί ασθενείς χρειάζονται εναλλασσόμενες δόσεις, και αυτό καθιστά δύσκολη την τυπική δόση. Επειδή ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι υψηλότερος

εντός των πρώτων τριών μηνών, θα πρέπει να υπάρχει συχνότερη παρακολούθηση του INR κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου για την αποφυγή αιμορραγικών επεισοδίων (Basili S, 2018).

Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου είναι η ένταση του αντιπηκτικού. Όταν το INR είναι μεγαλύτερο από 2, ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι πολύ μεγαλύτερος από όταν το INR είναι μικρότερο από 2. Ωστόσο, όταν το INR είναι μικρότερο από 2, αυξάνει ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Δεδομένου ότι η βαρφαρίνη δεν μπορεί να σταματήσει στην κολπική μαρμαρυγή και ένα INR μικρότερο από 2 δεν είναι αποτελεσματικό για την πρόληψη ενός εγκεφαλικού επεισοδίου, πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλες στρατηγικές όπως η διακοπή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων όπως η ασπιρίνη εάν υπάρχει σημαντική ανησυχία για αιμορραγία.

Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του ασθενούς μπορούν επίσης να αυξήσουν την αιμορραγία. Μελέτες δείχνουν ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται με τα ακόλουθα: (Basili S, 2018)

- ✚ Προχωρημένη ηλικία
- ✚ Διαβήτης
- ✚ Αναιμία
- ✚ Υπέρταση
- ✚ Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- ✚ Παροδική ισχαιμία
- ✚ Ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου
- ✚ Νεφρική Ανεπάρκεια
- ✚ Ηπατική νόσος
- ✚ Η μη συμμόρφωση, που είναι συχνότερη σε μεσήλικες ασθενείς
- ✚ Έλλειψη εκπαίδευσης των ασθενών σχετικά με την κολπική μαρμαρυγή και τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου
- ✚ Διαφορετικά πρωτόκολλα παρακολούθησης INR
- ✚ Διατροφή

Τα φάρμακα που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας λόγω αλληλεπίδρασης περιλαμβάνουν τη χρήση: (Basili S, 2018)

- ✚ Αντικαταθλιπτικών
- ✚ Αντιβιοτικών
- ✚ Παρακεταμόλης
- ✚ ΜΣΑΦ
- ✚ Φαινοφιμπράτης
- ✚ Αναστολείς αντλίας πρωτονίων
- ✚ Εμβόλιο γρίπης

2.2.1 Γενετική Παραλλαγή

Με την πάροδο των ετών έχουν εντοπιστεί πολλές γενετικές παραλλαγές ενζύμων που επηρεάζουν το μεταβολισμό της βαρφαρίνης. Ο πολυμορφισμός των ενζύμων του κυτοχρώματος P4502CP επιβραδύνει τον μεταβολισμό της βαρφαρίνης, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Παρομοίως, οι μεταβολές του συμπλόκου αναγωγής της εποξειδικής βιταμίνης K υπομονάδας ενός γονιδίου και του ενζύμου VKORC₁ αλλάζουν επίσης το μεταβολισμό. Η κλινική σημασία αυτών των γενετικών παραλλαγών δεν είναι γνωστή επειδή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα. Επιπλέον, δεν έχουν όλα τα εργαστήρια τη δυνατότητα για την ανίχνευση αυτών των γενετικών αλλαγών, καθιστώντας έτσι την καθολική χρήση τους μη ρεαλιστική (Harder EM,2018).

2.3 Επιδημιολογία

Ποιες είναι οι διαφορές μεταξύ της βαρφαρίνης και των νεότερων αντιπηκτικών από του στόματος;





Μία από τις κύριες διαφορές μεταξύ της βαρφαρίνης και των αντιπηκτικών από το στόμα είναι ότι τα τελευταία δεν χρειάζεται να παρακολουθούνται χρησιμοποιώντας το INR ή άλλες εξετάσεις πήξης του αίματος. Επιπλέον δεν απαιτούν τροποποίηση στη διατροφή. Το κόστος είναι επίσης ένας παράγοντας. Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, είναι ακριβότερα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Μέχρι στιγμής, αυτά τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έχουν αποδειχθεί ασφαλή, αλλά δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμα δεδομένα. Μια βασική διαφορά των NOACs σε

σχέση με τη βαρφαρίνη σε επείγουσες καταστάσεις, είναι ότι η δράση της πρώτης, μπορεί να αντιστραφεί με πλάσμα ή βιταμίνη Κ, ενώ για τους αναστολείς του παράγοντα Χ ή τους άμεσους αναστολείς της θρομβίνης, οι παράγοντες αναστροφής που υπάρχουν, είναι ιδιαίτερα ακριβοί και λιγότερο διαθέσιμοι (Jaakkola S, 2018, Parker K, 2018, Basili S, 2018)





Μια άλλη διαφορά μεταξύ της βαρφαρίνης και των νεότερων αντιπηκτικών από το στόμα είναι ο χρόνος που χρειάζεται για να επιτευχθεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η βαρφαρίνη απαιτεί συχνά 4-6 ημέρες για να επιτύχει τα μέγιστα αποτελέσματα, αλλά τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έχουν μέγιστη θεραπευτική δράση σε λιγότερο από 24 ώρες. Μια ομοιότητα μεταξύ των δύο κατηγοριών φαρμάκων είναι ότι και οι δύο έχουν τη δυνατότητα σημαντικών αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα (Basili S, 2018).

Τέλος, στη θεραπεία με βαρφαρίνη, η σταθεροποίηση του INR μπορεί να επηρεαστεί από τη διατροφή. Τα τρόφιμα που περιέχουν βιταμίνη Κ όπως το λάχανο και το σπανάκι μπορούν να καθυστερήσουν το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Από την άλλη πλευρά, τα αντιπηκτικά από του στόματος, δεσμεύονται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες και αυτό καθιστά δύσκολη την απομάκρυνσή τους ακόμη και με αιμοκάθαρση (Basili S, 2018).

Πού συμβαίνουν οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικά με τα αντιπηκτικά; (Ferguson C, 2019)

-  Ιατρικές και χειρουργικές μονάδες
-  Τηλεμετρία
-  Αίθουσα έκτακτης ανάγκης
-  Κλινικές εξωτερικών ασθενών

Ποια από του στόματος αντιπηκτικά χρησιμοποιούνται σήμερα; (Ferguson C, 2019)

-  Βαρφαρίνη, Ασενοκουμαρόλη
-  Rivaroxaban
-  Dabigatran
-  Apixaban

Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, γενικά, έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας και λιγότερες ενδοκράνιες αιμορραγίες. Υπάρχει επίσης μια μελέτη που δείχνει ότι η χρήση του Dabigatran σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε αυτούς με νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας.

Ποιοι παράγοντες λαμβάνονται συνήθως υπόψη κατά την επιλογή ενός αντιπηκτικού από του στόματος; (Ferguson C, 2019)

- ✚ Κίνδυνος αιμορραγίας
- ✚ Παρουσία μηχανικής καρδιακής βαλβίδας
- ✚ Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία
- ✚ Σωματικό βάρος
- ✚ Μια τάση για δυσπεψία ή ιστορικό πεπτικού έλκους
- ✚ Προτίμηση ασθενούς
- ✚ Συμμόρφωση ασθενούς
- ✚ Προηγούμενη επιτυχία με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή

Τα αντιπηκτικά από του στόματος έχουν σχετιστεί με συγκεκριμένους τύπους σφαλμάτων κατά τη λήψη τους που οδηγούν σε ανεπιθύμητες ενέργειες (Ferguson C, 2019)

- ✚ Παράλειψη δόσης
- ✚ Επιπλέον δόση
- ✚ Λάθος δόση / υπερδοσολογία
- ✚ Σφάλμα εργαστηρίου στην παρακολούθηση
- ✚ Το φάρμακο να χορηγείται σε λάθος στιγμή
- ✚ Υπερδοσολογία
- ✚ Η καθυστέρηση της συμπλήρωσης της συνταγής
- ✚ Λάθος όνομα ασθενούς
- ✚ Αλληλεπίδραση φαρμάκων

Πρέπει να σημειωθεί ότι η βαρφαρίνη υπήρξε ο βασικός παράγοντας της αντιπηκτικής θεραπείας εδώ και δεκαετίες, ενώ τα άλλα αντιπηκτικά από του

στόματος έχουν εισαχθεί τα τελευταία χρόνια. Ως εκ τούτου, στην πλειονότητα της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας, ο αριθμός των ανεπιθύμητων ενεργειών που περιλαμβάνουν βαρφαρίνη είναι πολύ μεγαλύτερος από τον αριθμό των συμβάντων που αφορούν νεότερα αντιπηκτικά.

2.4 Παθοφυσιολογία

Γεννάται συνεπώς η επιτακτική ανάγκη της ανεύρεσης τρόπου μείωσης του κινδύνου των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνεπάγονται της λήψης αντιπηκτικών από το στόμα.

Σχεδόν κάθε ίδρυμα υγειονομικής περίθαλψης έχει αντιμετωπίσει προβλήματα με τη χορήγηση αντιπηκτικής από του στόματος αγωγής με αποτέλεσμα να έχουν αναπτύξει στρατηγικές για τη μείωση του κινδύνου βλάβης για τους ασθενείς. Ενώ η εκπαίδευση των εργαζομένων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης είναι σημαντική, βασίζεται επίσης στο γεγονός ότι το άτομο πρέπει να παραμείνει συμμορφωμένο στους κανόνες χορήγησης για την πρόληψη των βλαβών. Οι περισσότεροι εμπειρογνώμονες πιστεύουν ότι οι στρατηγικές που βασίζονται σε ολόκληρο το σύστημα (δηλαδή, περιλαμβάνουν όλους τους εμπλεκόμενους: από τον φαρμακοποιό έως τον ασθενή τελικά) είναι πολύ πιο αποτελεσματικές καθώς λειτουργούν σε πολλά επίπεδα και τα λάθη μπορούν να προληφθούν. (Harder EM, 2018)

2.4.1 Συστήματα Πρόβλεψης Κινδύνου Αιμορραγίας

Παρόλο που τα από του στόματος αντιπηκτικά είναι αποτελεσματικά φάρμακα, υπάρχει ανησυχία ότι μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ως εκ τούτου, σήμερα έχουν αναπτυχθεί αρκετά συστήματα πρόβλεψης του κινδύνου αιμορραγίας με βάση παράγοντες κινδύνου ασθενών. Αυτά τα συστήματα τώρα ενσωματώνονται στη λήψη κλινικών αποφάσεων. Βοηθούν τον γιατρό να ποσοτικοποιήσει καλύτερα τον ατομικό κίνδυνο αιμορραγίας και να ταξινομήσει τον ασθενή ως χαμηλού ή υψηλού κινδύνου. Το μόνο που πρέπει να

εκτιμήσουμε είναι ότι όλα τα επί του παρόντος διαθέσιμα εργαλεία εκτίμησης κινδύνου αιμορραγίας αναπτύχθηκαν για ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη και μέχρι σήμερα, δεν είναι γνωστό εάν αυτά τα ίδια συστήματα μπορούν να εφαρμοστούν στα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (Harder EM, 2018, Ferguson C,2019, Palareti G, 2018).

Τα τρία συστήματα πρόβλεψης του κινδύνου αιμορραγίας που χρησιμοποιούνται ευρέως περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

HAS-BLED

Hypertension (uncontrolled,systolic blood pressure>160mmHg	1
Abnormal renal function or liver function	1 or2
Stroke	1
Bleeding history or predisposition to bleeding	1
Labile INR	1
Elderly(age>65years)	1
Drug (antiplt,nonsteroidal anti-inflammatory druds or alcohol abuse)	1
Score >3 high bleeding risk	

HEMORR₂HAGES

Hepatic or renal disease	1
Ethanol abuse	1
Malignancy history	1
Older(age>65 years)	1
Redused plt count or function	1
Rebleeding risk	1
Hypertension (uncontrolled)	1
Anemia	1
Genetic factors (CYP2C9 single-nucleotide polymorphisms)	1
Excessive fall risk	1
Stroke history	1

Score>4 high bleeding risk

ATRIA

Anemia	3
Sever renal disease	3
Age>75	2
Any prior hemorrhage diagnosis	1
Hypertension	1
Score >5-10 high bleeding risk	

Όλα αυτά τα συστήματα πρόβλεψης του κινδύνου αιμορραγίας είναι σχετικά εύκολα στη χρήση . Με όλα αυτά τα εργαλεία, μπορεί κανείς να υπολογίσει τους παράγοντες κινδύνου από το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς ή να λαμβάνει τακτικά εργαστηριακές εξετάσεις που πραγματοποιούνται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ή εν τω βάθει θρόμβωση. Τα scores ATRIA και HAS-BLED χρησιμοποιούν λιγότερες μεταβλητές και δεν απαιτείται γενετικός έλεγχος. Το εργαλείο HAS-Bled έχει επικυρωθεί σε πολλές κλινικές δοκιμές και είναι σήμερα το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο εργαλείο για εκτίμηση της πιθανότητας κινδύνου αιμορραγίας. Επιπλέον, το εργαλείο Has-Bled ενσωματώνει επίσης το ασταθές INR, το οποίο λαμβάνεται μετά την έναρξη της θεραπείας με βαρφαρίνη (Valina C, 2019)

✚ Το εργαλείο HEMORR₂HAGES είναι το πιο κατάλληλο για χρήση σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν VKAs και ενώ λαμβάνει υπόψη την συννοσηρότητα και τα φάρμακα που μπορούν να αυξήσουν την αιμορραγία, απαιτεί επίσης γενετική εξέταση για ηπατικά ένζυμα. Το μειονέκτημα είναι ότι οι γενετικοί έλεγχοι δεν είναι πάντοτε διαθέσιμοι σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης και πολλά νοσοκομεία δεν έχουν την ικανότητα να διενεργούν τέτοιες δοκιμές (Valina C, 2019).

✚ Ο βασικός περιορισμός του εργαλείου ATRIA είναι ότι η βαθμολογία δεν περιλαμβάνει συννοσηρότητα και παραμέτρους όπως η αρτηριακή πίεση ή η χρήση φαρμάκων που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επί του παρόντος, το ATRIA δεν χρησιμοποιείται πολύ ευρέως και αναμένει κλινική επικύρωση.

2.4.2 Συστήματα Πρόβλεψης Κινδύνου Αιμορραγίας στην Κλινική Πρακτική

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το ένα σύστημα πρόβλεψης αιμορραγικού κινδύνου είναι καλύτερο από το άλλο και η επιλογή χρήσης κάποιου βασίζεται στην εμπειρία και τις προσωπικές προτιμήσεις. Πολλοί από τους παράγοντες κινδύνου στα διάφορα συστήματα αλληλεπικαλύπτονται. Η μεγαλύτερη ηλικία είναι ένας κοινός παράγοντας κινδύνου σε όλα τα συστήματα πρόβλεψης αιμορραγικού κινδύνου. Άλλοι παρόμοιοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το ιστορικό αιμορραγίας, νεφρικής νόσου και αναιμίας. Όλοι τους απαιτούν την ανάγκη παρακολούθησης INR και τοποθέτησης ορίων ελέγχου στα επίπεδα. Ωστόσο, αυτά τα εργαλεία κινδύνου ενδέχεται να μην ισχύουν για ασθενείς με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά που δεν χρειάζονται παρακολούθηση INR. Επιπλέον, οι γενετικοί έλεγχοι δεν είναι μόνο απαγορευτικά δαπανηροί, αλλά μπορεί να μην είναι διαθέσιμοι στα περισσότερα ιδρύματα υγειονομικής περίθαλψης. Ενώ έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες επικύρωσης σε υποομάδες συμμετεχόντων σε κλινικές δοκιμές, η συνολική παρατήρηση είναι ότι αυτά τα εργαλεία έχουν μόνο μέτρια προγνωστική αξία σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (Ohmori H, 2018).

Για να ενισχυθεί η αποτελεσματικότητα αυτών των εργαλείων εκτίμησης κινδύνου αιμορραγίας, είναι σημαντικό να κατανοηθεί ότι ακόμη και αν αυτά τα εργαλεία προβλέπουν αιμορραγία, θα αποφασιστεί η διακοπή της αντιπηκτικής θεραπείας; Το ενδεχόμενο θρόμβωσης είναι επίσης σοβαρό και σε πολλές περιπτώσεις υπερτερεί του κινδύνου της αιμορραγίας. Σήμερα δεν έχει σχεδιαστεί κανένα σύστημα για την πρόβλεψη του κινδύνου αιμορραγίας στον εγκέφαλο. Αν και ορισμένα συστήματα ενδέχεται να προβλέψουν τον κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας, το κατώφλι στο οποίο θα εμφανιστεί αυτή η αιμορραγία δεν είναι γνωστό. Στην πραγματικότητα, αυτά τα εργαλεία πρόβλεψης αιμορραγικού κινδύνου είναι πιο χρήσιμα σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο θρόμβωσης όπου το καθαρό όφελος της αντιπηξίας είναι μικρό και ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι πραγματικός. Αυτά τα εργαλεία μπορούν επίσης να εντοπίσουν ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο (Ohmori H, 2018).

2.5 Ασφάλεια των Άμεσων Αντιπηκτικών από το Στόμα

Τα αποτελέσματα μεγάλων, τυχαιοποιημένων δοκιμών έδειξαν ότι τα ποσοστά αιμορραγίας με DOAC είναι γενικά τα ίδια ή ακόμη χαμηλότερα από τα ποσοστά αιμορραγίας με VKA και μια σειρά μεταanalύσεων που συγκεντρώνουν τα δεδομένα από τέτοιες δοκιμές επιβεβαίωσαν αυτά τα ευρήματα (Bloom BJ, 2014, Chai-Adisaksopha C, 2014). Χάρη στην αποτελεσματικότητα και το προφίλ ασφάλειας (Camm AJ, 2012), τα DOAC's χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στην κλινική πρακτική σε όλο τον κόσμο (Franchini M, 2015, Prandoni P 2015). Παράλληλα, για την επικύρωση των δεδομένων από τις δοκιμές φάσης ορισμένες μελέτες έχουν πρόσφατα ολοκληρωθεί και τα αποτελέσματά τους έχουν δημοσιευτεί. Μια μελέτη η οποία αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Dabigatran έναντι της βαρφαρίνης για τη θεραπεία ασθενών με κολπική μαρμαρυγή στην καθημερινή κλινική πρακτική, διαπίστωσε ότι τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας και αιμορραγίας γαστρεντερικού ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων Dabigatran και βαρφαρίνης:

Ο προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου (aHR) με διάστημα εμπιστοσύνης 95% (95% CI) ήταν 0,82 (0,59-1,12) στην ομάδα 110 mg Dabigatran και 0,77 (95% CI: 0,51-1,13) στην ομάδα Dabigatran των 150 mg, ενώ για γαστρεντερική αιμορραγία, το aHR ήταν 0,60 (95% CI: 0,37-0,93) στην ομάδα Dabigatran των 110 mg και 1,12 (95% CI: 0,67-1,83) στην ομάδα Dabigatran 150 mg (Larsen TB, 2013).

Ωστόσο, μια μελέτη (RE-LY) που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ σε μεγάλο πληθυσμό ηλικιωμένων ασθενών της Medicare, συγκρίνοντας την ασφάλεια του Dabigatran 75 ή 150 mg δύο φορές ημερησίως) έναντι της βαρφαρίνης, έδειξε ότι το Dabigatran συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (aHR: 0,80; 95% CI: 0,67-0,96), ενδοκράνιας αιμορραγίας (aHR: 0,34; 95% CI: 0,26-0,46) και θάνατο (aHR: 0,86; 95% CI: 0,77-0,96), αλλά με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας γαστρεντερικού (aHR: 1,28, 95% CI: 1,14-1,44) (Graham DJ, 2015). Παρόμοιος κίνδυνος αιμορραγίας γαστρεντερικού μεταξύ Dabigatran και Rivaroxaban σε αντιδιαστολή με τη χορήγηση της βαρφαρίνης παρατηρήθηκε σε δύο μελέτες που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ σε μεγάλους πληθυσμούς ενηλίκων (Chang HY, 2015, Abraham NS, 2015), για αυτό και συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν

συνταγογραφούνται τέτοια νέα από του στόματος αντιπηκτικά σε ηλικιωμένους (> 75 ετών) λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας γαστρεντερικού (Abraham NS, 2015). Στο μητρώο της Δρέσδης, το παρατηρούμενο 6,1% της μείζονος αιμορραγίας που σχετίζεται με τη λήψη Rivaroxaban ήταν χαμηλότερο και το αποτέλεσμα (6,3% των ποσοστών θνησιμότητας περιστατικών που σχετίζονται με αιμορραγία την ημέρα 90) ήταν καλύτερο από αυτό που αναφέρθηκε για το VKA (Beyer-Westendorf J, 2014). Μια ενημέρωση από το ίδιο μητρώο έδειξε ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό (5,3%) των αναφερόμενων αιμορραγικών συμβάντων που παρατηρήθηκαν με το DOAC ήταν μείζον (Beyer-Westendorf J. 2013). Συνολικά, αυτά τα δεδομένα αποτελεσματικότητας μετά τη διάθεση στην αγορά τεκμηριώνουν ότι συμβαίνουν ορισμένα περιστατικά αιμορραγίας που σχετίζονται με DOAC. Η διαχείριση τέτοιων συμβάντων μπορεί να προκαλέσει μεγάλη ανησυχία στους γιατρούς λόγω της έλλειψης συγκεκριμένων αντιδωτών.

2.5.1 Αιμορραγία που Σχετίζεται με το Dabigatran

Σημαντική αιμορραγία μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Dabigatran στη φάση III από τυχαιοποιημένες δοκιμές στην κολπική μαρμαρυγή ή VTE κατάφερε να είναι τουλάχιστον τόσο επιτυχημένη όσο μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαρφαρίνη και είχε τάση να μειώσει το ποσοστό θανάτου (9,1 έναντι 13,0%; p0057). Αυτή ήταν μια εποχή που δεν ήταν διαθέσιμο αντίδοτο στο Dabigatran. Παρ 'όλα αυτά, υπήρξε απαίτηση από γιατρούς και ασθενείς να έχουν πρόσβαση σε έναν παράγοντα που παρέχει άμεση αντιστροφή της αντιπηκτικής επίδρασης του Dabigatran . Αυτό σχετίζεται εν μέρει με την υψηλή εξάρτηση του φαρμάκου από την νεφρική απέκκριση και ότι σε περίπτωση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η συγκέντρωση του Dabigatran μπορεί να αυξηθεί απότομα. Ένα ειδικό αντίδοτο για το Dabigatran, το Idarucizumab, εγκρίθηκε πρόσφατα σε πολλές χώρες. Αυτό είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα Fab στο οποίο το Dabigatran έχει 350 φορές υψηλότερη συγγένεια από ότι στη θρομβίνη (Glund S, 2015). Το αντίδοτο ουσιαστικά εξαλείφεται μετά από 12 ώρες και η επανέναρξη του Dabigatran ξεκινάει 24 ώρες μετά την ένεση. Η συνιστώμενη δόση είναι 5 g, δηλαδή 2 φιαλίδια των 2,5 g, χορηγούμενα ενδοφλεβίως για 5 έως 10 λεπτά. Ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα Dabigatran μπορεί να παρουσιάσουν ανάκαμψη μεταξύ 12 και 24 ωρών μετά

την bolus χορήγηση λόγω της επανεισαγωγής του φαρμάκου στην κυκλοφορία από τον εξωαγγειακό χώρο, αλλά η δόση θα πρέπει πιθανώς να δοθεί μόνο εάν υπάρχει ταυτόχρονη αυξημένη αιμορραγία. Πρέπει να σημειωθεί ότι το 24% των ασθενών είχαν φυσιολογικά χαμηλό χρόνο θρομβίνης και το 10% είχαν φυσιολογικό χρόνο πήξης της εκαρίνης κατά την έναρξη, και έτσι η αντιστροφή ήταν πιθανώς περιττή. Από τους 51 ασθενείς στην ομάδα A, 38 μπορούσαν να αξιολογηθούν για κλινική αποτελεσματικότητα και υπήρχε διακοπή της αιμορραγίας μετά από διάμεσο 11,4 ώρες. Η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιήθηκε σε 36 από τους 39 ασθενείς στην ομάδα B, και η περιεγχειρητική αιμόσταση ήταν φυσιολογική σε 33, ελαφρώς ανώμαλη σε 2 και μέτρια-ελάχιστα ανώμαλη σε 1. Στην ανάλυση ασφάλειας, υπήρξαν πέντε θρομβωτικά συμβάντα (5,6%), ενώ όλοι οι ασθενείς δεν είχαν ξαναρχίσει αντιπηκτική θεραπεία. Ένα από αυτά τα συμβάντα συνέβη 2 ημέρες μετά τη χορήγηση Idarucizumab, ενώ τα υπόλοιπα τέσσερα συμβάντα συνέβησαν μετά από 7 έως 26 ημέρες. Υπήρξαν επίσης 18 θάνατοι (20%), αλλά είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι δεν υπήρχαν κριτήρια αποκλεισμού για τη σοβαρότητα της κατάστασης ή την αναμενόμενη επιβίωση. Εναλλακτικές επιλογές για την αναστροφή της σχετιζόμενης με Dabigatran, αιμορραγίας που έχουν μελετηθεί σε μοντέλα ζώων ή in vitro ή σε περιπτώσεις που περιλαμβάνουν PCC, ενεργοποιημένο (aPCC) και ανασυνδυασμένο ενεργοποιημένο παράγοντα VII (MarluR, 2012, Wong H, 2014). Οι κλινικές αναφορές είναι από συνολικά μόνο επτά ασθενείς, γεγονός που συνεπάγεται υψηλό κίνδυνο μεροληψίας επιλογής. Μια προοπτική μελέτη για aPCC σε δόση 50 μονάδες / kg έχει πραγματοποιηθεί στον Καναδά, αλλά σταμάτησε πρόωρα μετά τη συμπερίληψη 14 ασθενών όταν ήταν διαθέσιμο το Idarucizumab. Η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε ως καλή στο 64% και μέτρια στο 36% χωρίς θρομβωτικό επεισόδιο (Schulman S, 2017).

Τέλος, το Dabigatran είναι το μόνο NOAC που έχει επαρκώς χαμηλή δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (35%) για να επιτρέψει την αποβολή μέσω αιμοδιύλισης (Stangier J, 2010, Khadzhyonov D, 2013). Σε μια συστηματική ανασκόπηση (Chai-Adisaksopha C, 2015) η συγκέντρωση του Dabigatran μειώθηκε σημαντικά και σε 24 ασθενείς, υπήρχε αιμοστατική περίδεση. Ωστόσο, σε 12 ασθενείς, τα επίπεδα της αυξήθηκαν ξανά μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης.

2.5.2 Αιμορραγία συσχετιζόμενη με *Factor Xa Inhibitor's*

Στη φάση III, μια τυχαιοποιημένη δοκιμή που συγκρίνει το Arixaban με βαρφαρίνη στην κοιλιακή μαρμαρυγή, οι ασθενείς που έλαβαν Arixaban παρουσίασαν 31% λιγότερες αιμορραγίες (Granger CB, 2011) και όταν εμφανίστηκαν, η θνησιμότητα για όλες τις αιτίες ήταν σημαντικά χαμηλότερη (λόγος κινδύνου [HR]: 0,50; 95% CI: 0,33-0,74] (Hylek EM 2014). Στις δοκιμές φάσης III με Rivaroxaban για τη θεραπεία της θρόμβωσης ή της πνευμονικής εμβολής, υπήρχαν επίσης λιγότερες μείζονες αιμορραγίες σε σύγκριση με το VKA φάρμακο (HR: 0,54, 95% CI: 0,37-0,79) και επίσης με μια ηπιότερη κλινική πορεία (Eerenberg ES 2015). Η δοκιμή φάσης III με Rivaroxaban στην κοιλιακή μαρμαρυγή δεν έδειξε διέγερση μείζονος αιμορραγίας, αλλά υπήρχε μια τάση μείωσης της θνησιμότητας μετά από 30 ημέρες για όσους έλαβαν θεραπεία με Rivaroxaban έναντι της βαρφαρίνης (HR: 0,69; 95% CI: 0,46-1,04) (Piccini JP, 2014). Η δοκιμή φάσης III με Edoxaban σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή εμφάνισε σημαντική μείωση του ποσοστού μείζονος αιμορραγίας τόσο με την τυπική δόση, 60 mg ημερησίως όσο και με τη μειωμένη δόση 30 mg ημερησίως (Giugliano RP 2013). Σε μια εθνική μελέτη μητρώου της Δανίας, η οποία αντικατοπτρίζει την κλινική πρακτική, η θεραπεία με Arixaban (και *Dabigatran*) συσχετίστηκε με λιγότερες αιμορραγίες από το Rivaroxaban ή τη βαρφαρίνη. Ένα αντίδοτο ειδικά για την κατηγορία, είναι το ADEXANET-A, βρίσκεται υπό ανάπτυξη και ενδιάμεσα αποτελέσματα από κλινικές δοκιμασίες ασθενών με σημαντική αιμορραγία έχουν υποβληθεί στην αμερικανική διοίκηση τροφίμων και φαρμάκων.

Το αποτέλεσμα της αιμόστασης ήταν καλό σε 79% από τις 47 περιπτώσεις (95% CI: 64-89%) ενώ παρουσιάστηκαν 12 με τη θρόμβωση ως επιπλοκή (18%) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 30 ημερών, εκ των οποίων 4 εμφανίστηκαν κατά τις πρώτες 3 ημέρες. Μόνο ένας από αυτούς τους 12 ασθενείς είχε ξαναρχίσει αντιπηκτική πριν από το συμβάν. Δέκα ασθενείς πέθαναν (15%), 6 από τους οποίους ταξινομήθηκαν ως καρδιαγγειακοί θάνατοι.

Αναμένοντας τη διαθεσιμότητα αυτού του antidotou, το PCC εμφανίζεται ως μια πιθανή εναλλακτική λύση για τη διαχείριση της απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας. Το PCC αντιστρέφει μη φυσιολογικές εργαστηριακές παραμέτρους σε εθελοντές που ξεκίνησαν με υψηλή δόση Rivaroxaban (Eerenberg ES, 2011). Παρόμοια ευρήματα

αναφέρθηκαν επίσης από μελέτες με αντιστροφή Arixaban και PCC. Στο Pittsburgh κατά την περίοδο 2013-2015, και σε αναδρομική ανασκόπηση, οι συγγραφείς ανέφεραν ευνοϊκό αποτέλεσμα σε 90 ημέρες σε 6 ασθενείς, ενώ άλλοι 6 ασθενείς πέθαναν στο νοσοκομείο και υπήρχε 1 ασθενής με θρομβοεμβολικό συμβάν (Grandhi R, 2015).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΚΩΝ ΑΠΟ ΤΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

3.1 Γενικά για τα Αντιπηκτικά

Η λήψη ενός αντιπηκτικού φαρμάκου ,προλαμβάνει ή θεραπεύει την θρόμβωση χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας σε κλινικές δοκιμές στην κοιλιακή μαρμαρυγή είναι περίπου 2 έως 3% ετησίως με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs 2, και σε μελέτες παρατήρησης είναι 2,5% (Lopes L, 2013). Με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACs), ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας είναι σχεδόν 30% χαμηλότερος αλλά με κάποιες διαφορές μεταξύ των μεμονωμένων παραγόντων (Chai-Adisaksopha C, 2014). Ο μειωμένος κίνδυνος με τα NOACs έχει επίσης επιβεβαιωθεί στην κλινική πρακτική, (Larsen TB, 2016) και επιπλέον αποδείχθηκε ειδικά για ενδοκρανιακή αιμορραγία (Caldeira D, 2015) και θανατηφόρα αιμορραγία (Caldeira D, 2015). Η ενδοκρανιακή αιμορραγία είναι ο πιο επικίνδυνος τύπος αιμορραγίας λόγω της υψηλής θνησιμότητας, πλησιάζοντας το 40% τον πρώτο μήνα μετά την εκδήλωση. Η γαστρεντερική αιμορραγία είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος, που παρατηρείται στο 1,3% των ασθενών στις δοκιμές NOAC με αιμορραγία που ταξινομείται ως μείζων. Αυτός ο τύπος αιμορραγίας είναι ελαφρώς πιο συχνός. Η βέλτιστη διαχείριση είναι σημαντική για τη μείωση της θνησιμότητας και των νευρολογικών επακόλουθων σε ενδοκρανιακή αιμορραγία και για τη μείωση της μετάγγισης αίματος σε έκδηλη αιμορραγία όπως από το κανάλι του γαστρεντερικού σωλήνα. Ένα άλλο πρόβλημα προκύπτει όταν η αιμορραγία έχει σταματήσει και ο κίνδυνος ισχαιμικού

εγκεφαλικού επεισοδίου ή φλεβικής θρομβοεμβολής πρέπει στη συνέχεια να ληφθεί υπόψη. Το χρονικό σημείο όπου το όφελος της αντιπηκτικής δράσης για την πρόληψη της θρόμβωσης υπερτερεί της πιθανής βλάβης της υποτροπιάζουσας αιμορραγίας έχει συζητηθεί συχνά. Οι διαφορετικές επιλογές για την αντιστροφή της αντιπηκτικής μείζονος αιμορραγίας θα επανεξεταστούν πρώτα. Συζητούνται μόνο από του στόματος αντιπηκτικά, καθώς η μακροχρόνια θεραπεία με κλασσική ηπαρίνη δεν συνηθίζεται, με εξαίρεση την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους στην εγκυμοσύνη ή σε φλεβική θρόμβωση που σχετίζεται με τον καρκίνο. Στη συνέχεια, θα επανεξεταστεί η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής μετά από ενδοκράνια αιμορραγία και μετά από γαστρεντερική αιμορραγία.

3.2 Επιδημιολογία της Μείζονος Αιμορραγίας που Σχετίζεται με τα Αντιπηκτικά

Σε 23 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούν ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKAs) σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, ο μέσος ρυθμός μείζονος αιμορραγίας ήταν 2,1 ανά 100 έτη ασθενών. Σε 40 μελέτες παρατήρησης, ο μέσος ρυθμός ήταν αρκετά παρόμοιος στα 2,1 ανά 100 έτη ασθενών. Με τα άμεσα αντιπηκτικά από το στόμα (DOACs), ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας είναι 30% χαμηλότερος από ό, τι με τα VKAs. Σε μια συστηματική ανασκόπηση μελετών παρατήρησης στην κοιλιακή μαρμαρυγή, η σχετική μείωση κινδύνου για μείζονα αιμορραγία με Apixaban ήταν 38% σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, 35% ,το Dabigatran και 46% το Rivaroxaban. Ο αντίστοιχος απόλυτος κίνδυνος μειώσεων ήταν 1,7%, 1,4% και 1,2%, αντίστοιχα. Μέχρι να υπάρξουν μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικά DOACs , αυτές οι διαφορές πρέπει να εξεταστούν με προσοχή και οι απόλυτες διαφορές κινδύνου είναι πιθανό να είναι μικρές. Οι ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (VTE) διαφέρουν από τον πληθυσμό με κοιλιακή μαρμαρυγή σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία: νεότερη ηλικία και λήψη αντιαιμοπεταλιακών, είναι χαμηλότερος ο κίνδυνος, αλλά η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου και η εντατικότερη αρχική αντιπηκτική δράση είναι υψηλότερες. Ο κίνδυνος αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) εξαρτάται από τα βασικά

χαρακτηριστικά του ασθενούς (ηλικία και αριθμός συννοσηρότητας), τη δόση της ηπαρίνης, την ταυτόχρονη χρήση άλλων αντιθρομβωτικών παραγόντων και ένα πρόσφατο ιστορικό τραύματος ή χειρουργικής επέμβασης, με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή UFH έχουν αναφερθεί παρόμοιος κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας, περίπου 1% έως 2% των ασθενών. Ο πιο κοινός τύπος μείζονος αιμορραγίας με από του στόματος αντιπηκτικά είναι από το γαστρεντερικό σωλήνα (Πίνακας 2). Σε δοκιμές ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή, αυτός ο τύπος αιμορραγίας ήταν πιο συχνός σε ασθενείς που έλαβαν DOAC από ότι VKAs και αυτή η διαφορά οφειλόταν σε υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρή γαστρεντερική αιμορραγία με Dabigatran και Rivaroxaban (αλλά όχι με Apixaban ή Edoxaban). Η πιο εκτεταμένη μείζονα αιμορραγία, ICH, συνέβη στο υψηλότερο ποσοστό ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για κοιλιακή μαρμαρυγή από ό, τι για VTE, πιθανώς λόγω της μεγαλύτερης ηλικίας στην προηγούμενη ομάδα.

Υπάρχει μείωση κατά 50% του ICH και των θανατηφόρων αιμορραγιών με DOACs σε σύγκριση με τα VKAs, αν και η απόλυτη μείωση περιορίζεται σε 2 περιστατικά ενδοκράνια αιμορραγίας και 1 περιστατικό με θανατηφόρα αιμορραγία ανά 1000 ασθενείς ετησίως. Το αποτέλεσμα σε σχέση με τη νευρολογική εικόνα μετά από ενδοκράνια αιμορραγία δεν φαίνεται να διαφέρει μεταξύ των 2 ομάδων αντιπηκτικών από του στόματος. Όπου δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ χαμηλού σωματικού βάρους και κινδύνου αιμορραγίας στα DOAC's, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγία με μειωμένη νεφρική λειτουργία που αναφέρθηκε για το Dabigatran και τα VKAs.

Πίνακας 3.2.1 Οι πιο συνηθισμένοι τύποι μείζονος αιμορραγίας σε δοκιμές που συγκρίνουν VKA με DOACs.

Ένδειξη	Αρ δοκιμές	Τύπου σοβαρή αιμορραγία	VKA	DOAC
Κοιλιακή μαρμαρυγή	4	Όλες οι μεγάλες αιμορραγίες	1769	2091
		Γαστρεντερικού	583 (33%)	1005 (48%)
		Ενδοκράνια	425 (24%)	272 (13%)
Θεραπεία VTE	7	Όλες οι μεγάλες αιμορραγίες	263	161

		Γαστρεντερικού	83 (32%)	50 (31%)
		Ενδοκράνια	45 (17%)	17 (11%)

3.3 Διαχείριση Σημαντικής Αιμορραγίας

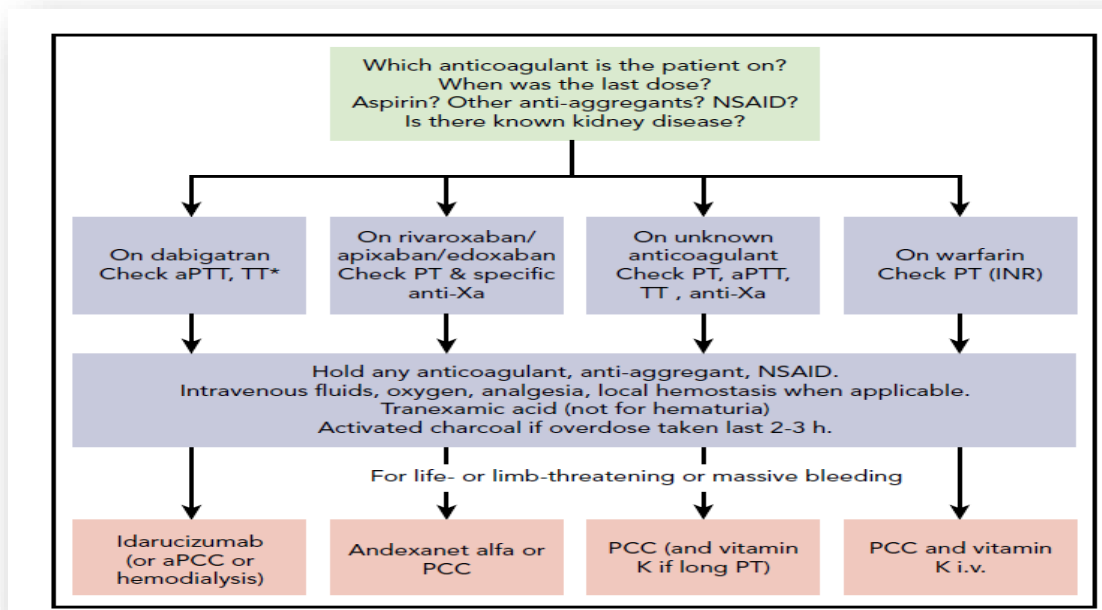
Πριν ξεκινήσει οποιαδήποτε ειδική θεραπεία και παράλληλα με την έναρξη υποστηρικτικής φροντίδας σε περίπτωση αιμορραγίας, κρίσιμες πληροφορίες πρέπει να λαμβάνονται από τον ασθενή ή τα μέλη της οικογένειας.

- (1) Τι αντιπηκτικά παίρνει ο ασθενής;
- (2) Πότε λήφθηκε η τελευταία δόση;
- (3) Αν ο ασθενής λαμβάνει επίσης ασπιρίνη ή άλλα φάρμακα που αναστέλλουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων;
- (4) Αν υπάρχει γνωστή νεφρική νόσος (Σχήμα 3.3.1);

Η βασική αντιμετώπιση των αιμορραγικών συμβάντων που σχετίζονται με τα αντιπηκτικά ακολουθεί τις ίδιες αρχές όπως και για τις αιμορραγίες με άλλες αιτιολογίες (Σχήμα 2.3.1). Οι άμεσες ενέργειες που είναι διαθέσιμες για να σταματήσουν ή να μειώσουν την αιμορραγία περιλαμβάνουν τοπική αιμόσταση (συμπίεση της αιμορραγίας όταν αφορά μεγάλο αγγείο, ταμπόν της ρινικής κοιλότητας, εισαγωγή του σωλήνα Sengstaken-Blakemore για αιμορραγία του οισοφάγου εάν δεν υπάρχει επείγουσα ενδοσκόπηση) και μετριασμός των επιπτώσεων της απώλειας αίματος (παροχή οξυγόνου, χορήγηση ενδοφλεβίως υγρών, άλλη αιμοδυναμική υποστήριξη, μετάγγιση αίματος). Το τρανεξαμικό οξύ χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ή την πρόληψη της αιμορραγίας. Από σοβαρό τραυματισμό, αιμορραγία μετά τον τοκετό, χειρουργική επέμβαση, αφαίρεση δοντιών, ρινορραγίες και μηνορραγία. (WOMAN Trial Collaborators May 2017) Το τρανεξαμικό οξύ αντενδείκνυται για αιματοουρία λόγω του κινδύνου σχηματισμού θρόμβων στον ουρητήρα που μπορεί να οδηγήσει σε υδρονέφρωση. Η θεραπεία με οποιοδήποτε αντιπηκτικό, αντιαιμοπεταλιακό ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη παράγοντα πρέπει να διακοπεί. Ο ενεργός άνθρακας αυξάνει την αποβολή όλων των

DOACs και μπορεί, ως εκ τούτου, να χρησιμοποιηθεί μέσα σε λίγες ώρες σε περίπτωση αιμορραγίας μετά από υπερβολική δόση ή κατά λάθος κατάποση.

Η εκτίμηση των επιπέδων του αντιπηκτικού είναι χρήσιμη για τη βέλτιστη αντιμετώπιση της αιμορραγίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η λήψη του φαρμάκου μπορεί να έχει διακοπεί για αρκετές ημέρες. Η θεραπεία θα πρέπει στη συνέχεια να εστιαστεί στην πηγή αιμορραγίας. Αντίθετα, εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει οξεία νεφρική βλάβη, θα μπορούσε να υπάρξει σημαντική καθυστέρηση στην εξάλειψη οποιουδήποτε DOAC. Για τα VKA, αυτή η εκτίμηση είναι γρήγορη και ακριβής με όργανα point-of-care για τη διεθνή ομαλοποιημένη αναλογία (INR). Για τα DOACs, οι καθολικοί προσδιορισμοί όπως ο χρόνος θρομβίνης (TT), ο χρόνος προθρομβίνης (PT) ή ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορούν, στην καλύτερη περίπτωση, να δώσουν μια ποιοτική αξιολόγηση του αποτελέσματος, αλλά λιγότερο για τα Apixaban και Edoxaban από το Dabigatran (με TT ή aPTT) ή το Rivaroxaban (με PT), όπως αναθεωρήθηκε πρόσφατα. Ενώ το TT είναι πολύ ευαίσθητο και θα εντοπίσει το Dabigatran σε χαμηλές συγκεντρώσεις, δεν θα διακρίνει κλινικά τα τοξικά επίπεδα. Το aPTT για το Dabigatran και το PT για το Rivaroxaban σε θεραπευτικές δόσεις συνήθως παρατείνονται, αλλά η ευαισθησία τους ποικίλλει μεταξύ των αντιδραστηρίων. Ποσοτική αξιολόγηση με χαμηλό TT για το Dabigatran και ειδικά βαθμονομημένο αντι-παράγοντα Xa για το Apixaban, το Rivaroxaban ή το Edoxaban είναι διαθέσιμα για ταχεία ανάλυση μόνο σε μερικά νοσοκομεία τριτοβάθμιας περίθαλψης.



Σχήμα 3.3.1. Αλγόριθμος για τη διαχείριση των αντιπηκτικών που σχετίζονται με σοβαρή αιμορραγία.

3.4 Αντιμετώπιση Αιμορραγίας που Σχετίζεται με Άμεσα Αντιπηκτικά από το Στόμα

Από την εισαγωγή τους, ένα από τα πιθανά μειονεκτήματα της χορήγησης DOAC ήταν η απουσία συγκεκριμένων αντιδωτών για την αντιστροφή της αντιπηκτικής τους δράσης. Μέχρι να γίνει διαθέσιμο ένα αντίδοτο για κλινική χρήση, η υποστηρικτική φροντίδα παραμένει ο πυλώνας της θεραπείας των αιμορραγικών επιπλοκών. Ωστόσο, με βάση την εμπειρία στην αιμορραγία που σχετίζεται με το VKA (Masotti L, 2011, Liunbruno G 2009, Franchini M, 2013), έχει προταθεί η χρήση φρέσκου-κατεψυγμένου πλάσματος(FFP), συμπυκνωμένων συμπλόκων προθρομβίνης (PCC) ή ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VIIa (rFVIIa) (Enriquez A, 2015, Mo Y, 2015). Επιπλέον, αν και δεν είναι συνήθως απαραίτητο να παρακολουθούνται οι αντιπηκτικές επιδράσεις του DOAC, απαιτείται αξιολόγηση της κατάστασης πήξης σε περίπτωση μείζονος αιμορραγίας, τραύματος, επείγουσας χειρουργικής επέμβασης ή υπερδοσολογίας (για τις πιο κατάλληλες δοκιμές για την ποσοτική μέτρηση του αντιπηκτικού παράγοντα του DOAC (Franchini M, 2015).

Στις περισσότερες περιπτώσεις ήπιας αιμορραγίας που σχετίζεται με λήψη DOAC, λαμβάνοντας υπόψη το σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής τους, τη διακοπή του φαρμάκου, τη διερεύνηση της πηγής αιμορραγίας, μπορούν να ληφθούν τα γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Η γενική αντιμετώπιση της μείζονος αιμορραγίας περιλαμβάνει τον άμεσο έλεγχο της αιμορραγίας με μηχανική συμπίεση, χειρουργική ή ενδοσκοπική αιμόσταση, ακτινολογικές επεμβατικές διαδικασίες, μετάγγιση συστατικών του αίματος και αιμοδυναμική υποστήριξη με αναπλήρωση υγρών, καθώς και τη χρήση βοηθητικών αιμοστατικών παραγόντων (π.χ. αντι-ινωδολυτικά ή δεσμοπρεσίνη (Franchini M, 2015).

Άλλες πιθανές θεραπείες που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν την αιμοκάθαρση και τη χορήγηση ενεργού άνθρακα. Η αιμοκάθαρση μπορεί να αντιστρέψει τα αντιπηκτικά αποτελέσματα της υπερδοσολογίας του Dabigatran λόγω της χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης (35%) αυτού του φαρμάκου (PRADAXA 2013) και, σε μια μελέτη σε ένα κέντρο σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, αποδείχθηκε αποτελεσματική στην αφαίρεση περίπου του 70% της εφάπαξ δόσης 50 mg Dabigatran στις 4 ώρες (Stangier J, 2010). Ωστόσο, δεν είναι αποτελεσματικό για το Rivaroxaban ή το Apixaban, επειδή αυτά τα φάρμακα έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες (95% και 87%, αντίστοιχα). Χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί να γίνει εάν υπάρχει υποψία για πρόσφατη (<2-3 ώρες) υπερβολική δόση Dabigatran, όπως φαίνεται από τα δεδομένα *in vitro* (van Ryn J, 2009), αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τους αναστολείς του παράγοντα Xa.

Αυτή η ανασκόπηση επικεντρώνεται στη χρήση μη ειδικών προπηκτικών παραγόντων και ειδικών αντιδωτών (αν και αυτή τη στιγμή βρίσκονται σε διάφορα στάδια κλινικής ανάπτυξης) που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επείγουσα αντιστροφή των DOACs σε σοβαρή οξεία αιμορραγία (Gehrie E 2015).

3.5 ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ -ICH

Η θνησιμότητα εντός 90 ημερών μετά από πρόκληση αιμορραγίας, σε μια πρόσφατη συγκεντρωτική ανάλυση πολλών κέντρων, ήταν 33% και 31% για τα αντιπηκτικά που σχετίζουν το DOAC και το VKA αντίστοιχα (Wilson D, 2017). Αυτό αντιπροσωπεύει το υψηλότερο ποσοστό σε περιστατικά θανάτου μετά από

οποιοδήποτε τύπο μείζονος αιμορραγίας και είναι επίσης υψηλότερο από αυτό το ποσοστό που αφορά ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες σε ασθενείς χωρίς αντιπηκτική αγωγή. Ο όγκος του αιματώματος, η βαθμολογία της κλιμακας κωματος Γλασκώβης και η ηλικία του ασθενούς συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τη θανατηφόρο έκβαση (Wilson D, 2017). Για ασθενείς με βαρφαρίνη, η αντιπηκτική της δράση σχετίζεται επίσης με τον κίνδυνο θανατηφόρου έκβασης (αναλογία πιθανότητας, 1,5 για INR, 2,0, 2,0 για INR 2,0 σε 3.0 και 3.7 για INR >3.0) (Rosand J, 2004). Επειδή το αιμάτωμα επεκτείνεται κατά τη διάρκεια της αιμορραγίας, μπορεί να υποθεθεί ότι με πρόωμη παρέμβαση θα υπάρξει καλύτερο αποτέλεσμα. Σε μια μελέτη που αξιολογεί την προγνωστική επίδραση της αναστροφής των VKA, η διόρθωση του INR δεν βελτίωσε τη θνησιμότητα ή τη λειτουργική έκβαση, αλλά ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως τη θεραπεία ήταν 5 ώρες (διακεκομμένο εύρος, 3-16 ώρες) (Alonso de Leciana M, 2013).

Οι ιατρικές υπηρεσίες έκτακτης ανάγκης πρέπει να πραγματοποιήσουν μια προ-νοσοκομειακή αξιολόγηση και να έχουν ήδη υποβάλει τις ερωτήσεις που αναφέρονται παραπάνω. Στη συνέχεια, θα πρέπει να δώσουν εκ των προτέρων πληροφορίες στο τμήμα έκτακτης ανάγκης για να συντομεύσει το χρόνο για απεικόνιση εφ' όσον χρειάζεται. Πρέπει να υπάρχει σχέδιο για ταχεία μεταφορά του ασθενούς σε νοσοκομείο τριτοβάθμιας περίθαλψης.

Η χειρουργική επέμβαση σε περίπτωση υποδόριου ή ενδοεγκεφαλικού αιματώματος πρέπει να πραγματοποιείται μόνο αφού έχει αντιστραφεί η αντιπηκτική δράση του φαρμάκου. Τέτοιες επεμβατικές διαδικασίες θα πρέπει να υποστηρίζονται από τις τρέχουσες συστάσεις κατευθυντήριων γραμμών (Hemphill JC III, 2015). Μηχανικές συσκευές όπως η διαλείπουσα πνευματική συμπίεση πρέπει να εφαρμόζονται για την πρόληψη της VTE (Hemphill JC III, 2015). Σε σταθεροποιημένους ασθενείς, μια προφυλακτική δόση ηπαρίνης ή LMWH μπορεί να ξεκινήσει 2 έως 4 ημέρες μετά την έναρξη της αιμορραγίας (Lansberg MG, 2012). Η απόφαση για την επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση του κινδύνου θρομβοεμβολικών επιπλοκών έναντι του κινδύνου ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Ο βέλτιστος χρόνος για επανέναρξη μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ο οποίος έχει μελετηθεί μόνο για τα VKAs, είναι γενικά περίπου 8 εβδομάδες, (Pennlert J, 2017), λιγότερος χρόνος για τραυματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (Nielsen PB, 2017) και περισσότερος χρόνος για υποδόριο αιμάτωμα (το οποίο έχει υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής), ή αμυλοειδή αγγειοπάθεια. Για ασθενείς με ICH που σχετίζεται

με τη βαρφαρίνη, φαίνεται λογικό να στραφούν σε DOAC, λόγω του χαμηλότερου κινδύνου ICH, αν και δεν έχει αποδειχθεί εάν τα DOAC's μπορούν να επαναληφθούν με ασφάλεια σε προγενέστερο χρόνο από τη βαρφαρίνη. Για ασθενείς με ICH που ήδη λαμβάνουν DOAC, θα πρέπει να εξεταστεί η επανάληψη στη μειωμένη δόση.

3.6 Γαστρεντερική Αιμορραγία

Ο γαστρεντερικός σωλήνας είναι η πιο κοινή πηγή μείζονος αιμορραγίας που σχετίζεται με αντιπηκτικά η οποία μπορεί επίσης να χρησιμεύσει ως προγνωστικό για κακοήθεια. Η ενδοσκοπική εξέταση είναι επομένως απαραίτητη τόσο για τη διάγνωση της αιτίας όσο και για τη διακοπή της αιμορραγίας. Το Αμερικάνικο Κολέγιο Γαστρεντερολογίας δημοσίευσε ξεχωριστές οδηγίες για τη διαχείριση της αιμορραγίας από κισσούς οισοφάγου, (Garcia-Tsao G, 2007) αιμορραγία από γαστρικό έλκος, (Laine L,2012) αιμορραγία από το λεπτό έντερο, (Gerson LB,2015) και αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού (Strate LL, 2016). Σε αιμορραγία του γαστρικού έλκους, ένας αναστολέας αντλίας πρωτονίων πρέπει να ξεκινήσει ενδοφλεβίως. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα πρέπει να αποφεύγονται τόσο μετά την αντιμετώπιση της αιμορραγίας του ανώτερου όσο και του κατώτερου γαστρεντερικού. Εάν πρέπει να ξαναρχίσει μια τέτοια θεραπεία, πρέπει να δοθεί εκλεκτικός αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης 2 στη χαμηλότερη δόση. Οσον αφορά την επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής ,το ιδανικό χρονικό σημείο είναι δύσκολο να οριστεί, αλλά μια μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μετά από 3 έως 6 εβδομάδες μετά την αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού μπορεί να εξεταστεί εάν ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος είναι υψηλός. Για όλες τις μείζονες αιμορραγίες κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας, συνιστάται γενικά η συμμετοχή του ειδικού για το αιμορραγικό όργανο, ειδικών αιμόστασης, νευρολόγου ή / και καρδιολόγου για τη βελτιστοποίηση της αιμοστατικής θεραπείας καθώς και του χρόνου προφύλαξης ή της δευτερογενούς προφύλαξης για θρόμβωση.

3.7 Αντιστροφή Αντιπηκτικών Παραγόντων

Η αντιστροφή της δράσης των αντιπηκτικών φαρμάκων θα πρέπει να εξατομικεύεται σε κάθε περίπτωση λαμβάνοντας υπ όψιν την έκταση της αιμορραγίας και τον κίνδυνο πιθανού θρομβοεμβολικού επεισοδίου, ώστε να καθορίζεται το κατεπείγον της όλης διαδικασίας. Ο Πίνακας 3.7.1 συνοψίζει τις στρατηγικές αντιστροφής για διαφορετικά αντιπηκτικά . (Dezee KJ, 2006). Η αντιπηκτική δράση των VKAs μπορεί να αντιστραφεί στην διάρκεια αντιμετώπισης της μείζονος αιμορραγίας με χορήγηση βιταμίνης K, ή χρησιμοποιώντας απευθείας συμπυκνώματα συμπλόκων πλάσματος ή προθρομβίνης (PCCs).

Πίνακας 3.7.1 Στρατηγικές αντιστροφής για διαφορετικά αντιπηκτικά.

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ	ΣΤΟΧΟΣ	ΧΡΟΝΟΣ ΗΜΙΣΕΙΑ Σ ΖΩΗΣ(h)	ΟΔΟΣ ΑΠΟΒΟΛΗΣ	ΑΝΤΙΔΟΤΟ	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ
Ανταγωνιστές βιταμίνης K	Εξαρτώμενη από βιτ.Κ πήξη παράγοντες	20-60 (βαρφαρίνη)	Μεταβολισμός δια του ήπατος; μεταβολίτες που αποβάλλονται κυρίως στα ούρα (βαρφαρίνη)	Βιταμίνη K, PCC, πλάσμα	INR
UFH	Αντιθρομβίνη, παράγοντας Πα, παράγοντας Χα	1-2	Θεραπευτική δόση: μη νεφρική αποβολή. πολύ υψηλές δόσεις: πιθανή νεφρική συμβολή.	Θευική πρωταμίνη	aPTT
LMWH	Παράγοντας Χα	3-7	Νεφρική	Θευική πρωταμίνη: μερική αναστροφή. rFVIIa: απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	Επίπεδα αντι-Χα
Fondaparinux	Παράγοντας Χα	17-21	Νεφρική	rFVIIa (υψηλή δόση, 90 mcg / kg): αιμορραγία που απειλεί τη ζωή	Επίπεδα αντι-Χα
Dabigatran	Παράγοντας Πα	12-17	Νεφρική (80%)	Idarucizumab, aPCC	aPTT (εάν είναι φυσιολογικό, αποκλείει τα παραπάνω επίπεδα της θεραπείας με Dabigatran αλλά δεν αποκλείει το θεραπευτικό εύρος. TT (εάν είναι φυσιολογικό,

					αποκλείει την παρουσία Dabigatran, dTT; ECA
Apixaban	Παράγοντας Xa	8-15	Νεφρική (25%)	4F-PCC, andexanet alfa	Επίπεδα αντι-Xa
Betrixaban	Παράγοντας Xa	19-27	Νεφρική (11%)	4F-PCC, andexanet alfa	Επίπεδα αντι-Xa
Edoxaban	Παράγοντας Xa	9-11	Νεφρική (35%)	4F-PCC, andexanet alfa	PT (μπορεί να είναι αυξημένο, αν και ένα κανονικό PT δεν αποκλείει κλινικά σχετικά επίπεδα). αντι-Xa
Rivaroxaban	Παράγοντας Xa	9-13	Νεφρική (66%)	4F-PCC, andexanet alfa	PT (μπορεί να είναι αυξημένο, αν και ένα κανονικό PT δεν αποκλείει κλινικά σχετικά επίπεδα). αντι-Xa

3.7.1 Βιταμίνη K

Η βιταμίνη K μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως, από του στόματος ή υποδόρια, αν και έχει αποδειχθεί ότι οι δυο πρώτες οδοί χορήγησης έχουν καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από την υποδόρια (Dezee KJ, 2006). Η χορήγηση βιταμίνης K από του στόματος ή ενδοφλέβια είναι εξίσου αποτελεσματική στη διόρθωση του αυξημένου INR σε παρόμοιο βαθμό μέσα σε 24 ώρες, (Dezee KJ, 2006, Watson HG, 2001) η ενδοφλέβια χορήγηση, έχει το πλεονέκτημα να το επιτύχει εντός 6 έως 8 ωρών (Watson HG, 2001). Επομένως, οι οδηγίες του American College of Chest Physicians προτείνουν την ενδοφλέβια χορήγηση χρησιμοποιώντας δόσεις 5 έως 10 mg βιταμίνης K σε αργή έγχυση (πάνω από 30 λεπτά) για αναστροφή της μείζονος αιμορραγίας που σχετίζεται με το VKA, μαζί με έναν παράγοντα ταχείας αναστροφής όπως το PCC (Holbrook A, 2012). Ο λόγος για τη συνδυασμένη χρήση είναι ότι η χορήγηση PCC παρέχει μόνο μια παροδική διόρθωση INR λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K παραγόντων πήξης, ιδίως του παράγοντα VII (6 ώρες). Η χορήγηση βιταμίνης K απαιτείται για συνεχιζόμενη διόρθωση του INR αποκαθιστώντας την ηπατική σύνθεση αυτών των παραγόντων πήξης. Το μειονέκτημα της χρήσης υψηλών δόσεων βιταμίνης K είναι μια παροδική

αντίσταση στα VKAs με αποτέλεσμα την δυσκολία στην επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων INR.

3.7.2 Πλάσμα Έναντι PCC

Το πλάσμα περιέχει όλους τους συντελεστές πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K σε θεωρητική συγκέντρωση 1 U / mL και είναι άμεσα διαθέσιμο. Η χορήγησή του αντεδεικνύεται ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο υπερφόρτωσης όγκου. Ανασταλτικοί παράγοντες για την χορήγησή πλάσματος είναι το γεγονός ότι χρειάζεται απόψυξη καθώς και η συμβατότητα με την ομάδα αίματος του ασθενούς κάτι που αφενός προϋποθέτει χρόνο και αφετέρου ύπαρξη αποθεμάτων μονάδων FFP διαφόρων ομάδων αίματος. Επί πλέον, η μετάγγιση πλάσματος σχετίζεται με επιπλοκές όπως εμφάνιση οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας σχετιζόμενης με μετάγγιση παραγώγων αίματος, TRALI, οξείες αντιδράσεις μετάγγισης, καθώς και μικρό κίνδυνο λοιμώξεων (Pandey S, 2012). Σε αντίθεση με το πλάσμα, στην χορήγηση PCC δεν χρειάζεται συμβατότητα με την ομάδα αίματος ή απόψυξη και μπορεί να χορηγηθεί σε όγκους 1 / 25 πλάσμα (Franchini M, 2010). Υπάρχουν 2 μορφές μη ενεργοποιημένου PCC: 3-παραγόντων PCC και 4F-PCC, με το πρώτο να έχει πολύ χαμηλότερη συγκέντρωση του παράγοντα VII. Επομένως, εάν το PCC 3 παραγόντων χρησιμοποιείται για την οξεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της βαρφαρίνης, το πλάσμα μπορεί να προστεθεί σαν πηγή παράγοντα VII (Holland L, 2009). Μια μετά ανάλυση 13 μελετών (5 τυχαιοποιημένες δοκιμές και 8 μελέτες παρατήρησης) που συνέκριναν το πλάσμα έναντι του PCC σε ασθενείς που χρειάζονταν μια επείγουσα αναστροφή της βαρφαρίνης λόγω μείζονος αιμορραγίας ή πριν από μια επείγουσα χειρουργική επέμβαση, ανέφερε ότι το PCC συσχετίστηκε με μια σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της θνησιμότητας, μια ταχύτερη διόρθωση INR και λιγότερη υπερφόρτωση όγκου μετά τη μετάγγιση (Chai-Adisaksopha C, 2016). Η αποτελεσματική αιμόσταση επιτεύχθηκε σε υψηλότερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν PCC σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν πλάσμα, αν και όχι στατιστικά σημαντικά (Chai-Adisaksopha C, 2016). Επιπλέον, δεν υπήρχε διαφορά στον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων μεταξύ των 2 ομάδων (Chai-Adisaksopha C, 2016). Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, οι οδηγίες του American College of Chest

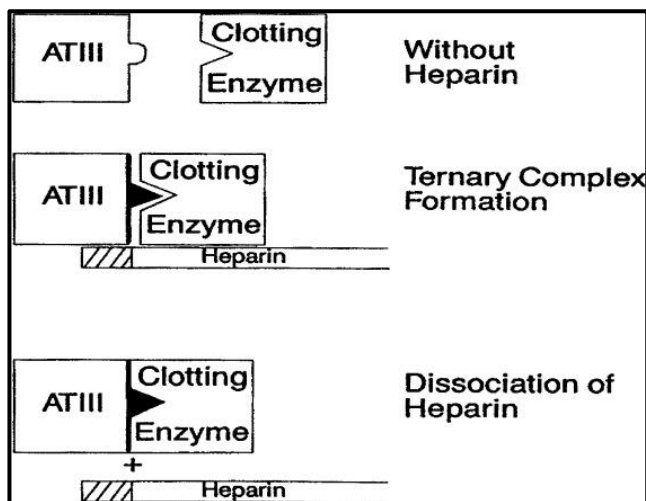
Physicians συστήνουν PCC με πλάσμα για ταχεία διόρθωση της αιμορραγίας που σχετίζεται με τη βαρφαρίνη.

TRALI: transfusion-related acute lung injury

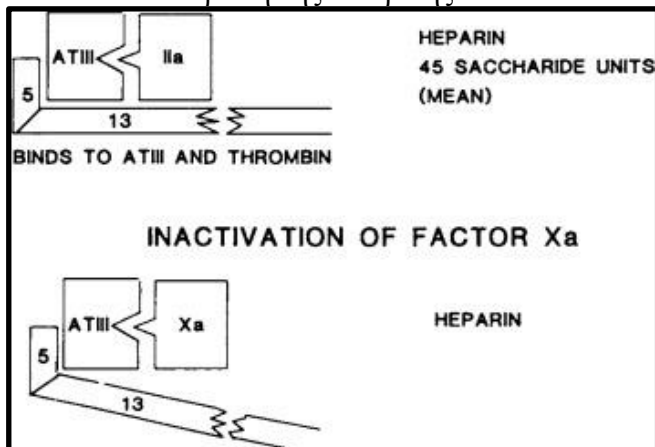
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ

4.1 Αντιστροφή των Ηπαρινών

Η UFH συνδέεται με την αντιθρομβίνη (ATIII) με αποτέλεσμα την αλλαγή της διαμόρφωσής του, ενισχύοντας έτσι την αναστολή της θρομβίνης και του παράγοντα Xa που προκαλείται από την αντιθρομβίνη (Εικόνα 4.1.1). Αντιθέτως, οι LMWH απενεργοποιούν κυρίως τον παράγοντα Xa μέσω της αντιθρομβίνης



Εικόνα 4.1.1 Δράση της Ηπαρίνης



Εικόνα 4.1.2 Απενεργοποίησή του Παράγοντα Xa

4.1.1 Θεϊκή Πρωταμίνη

Η θεϊκή πρωταμίνη είναι μια θετικά φορτισμένη αλκαλική πρωτεΐνη που προέρχεται από το σπέρμα ψαριών. Αντιστρέφει πλήρως την αντιπηκτική δράση της UFH (Patel AA, 2007) σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο με την πολύ όξινη και αρνητικά φορτισμένη ηπαρίνη σε δόση 1 mg / 100 U. Η θεϊκή πρωταμίνη έχει πολύ μικρό χρόνο ημιζωής (περίπου 7 λεπτά). Επομένως, ενδέχεται να απαιτηθούν επαναλαμβανόμενες δόσεις για πλήρη αναστροφή της δράσης της UFH, αν και είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η μέγιστη δόση είναι 50 mg.

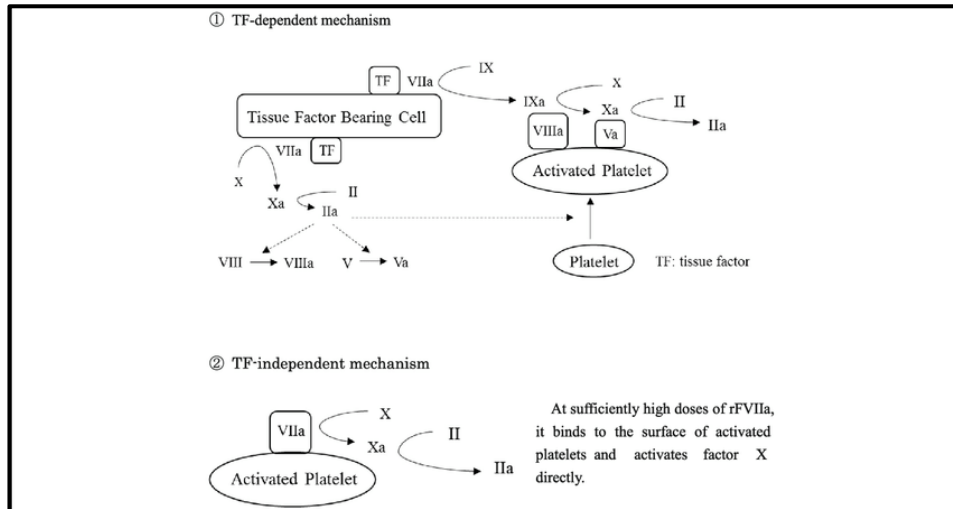
Το aPTT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της αναστροφής της UFH από πρωταμίνη (Garcia DA, 2012). Η θεϊκή πρωταμίνη αντιστρέφει μόνο εν μέρει την αντι-Χα δραστηριότητα των LMWHs (; 60% -80%). είναι επίσης σημαντικό να μετρηθεί η δράση κατά του Χα.

Υπάρχει προειδοποίηση σχετικά με το ενδεχόμενο του να προκληθούν από τη θεϊκή πρωταμίνη ασυνήθιστες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας σε ασθενείς με αλλεργία στα ψάρια, σε αυτούς με προηγούμενη έκθεση σε πρωταμίνη ή φάρμακα που περιέχουν πρωταμίνη όπως η ινσουλίνη NPH ή εκείνοι που λαμβάνουν υψηλές δόσεις, ταχεία χορήγηση ή επαναλαμβανόμενες δόσεις θεϊκής πρωταμίνης (Garcia DA 2012). Ασθενείς με γνωστή αλλεργία στη θεϊκή πρωταμίνη μπορούν να υποβληθούν σε απευαισθητοποίηση με στεροειδή και αντιισταμινικά. Έχει επίσης αναφερθεί θρομβοπενία σχετιζόμενη με θεϊκή πρωταμίνη, ειδικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιακή χειρουργική επέμβαση (Lee GM, 2013, Bakchoul T, 2016).

4.1.2 rFVIIa

Ο ανασυνδυσασμένος παράγοντας VIIa ((rFVIIa) έχει αποδείξει την αντιστροφή των αντιπηκτικών επιδράσεων της ηπαρίνης και της ενοξαπαρίνης (Young G, 2007) (Εικόνα 4.1.2.1) και τον έλεγχο της σχετιζόμενης με ηπαρίνη και LMWH αιμορραγίας σε μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα (Lauritzen B, 2008). Στοιχεία που δείχνουν την αποτελεσματικότητα και τον πιθανό κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου με χρήση εκτός του rFVIIa, (MacLaren R, 2005) ενώ η χρήση του θα

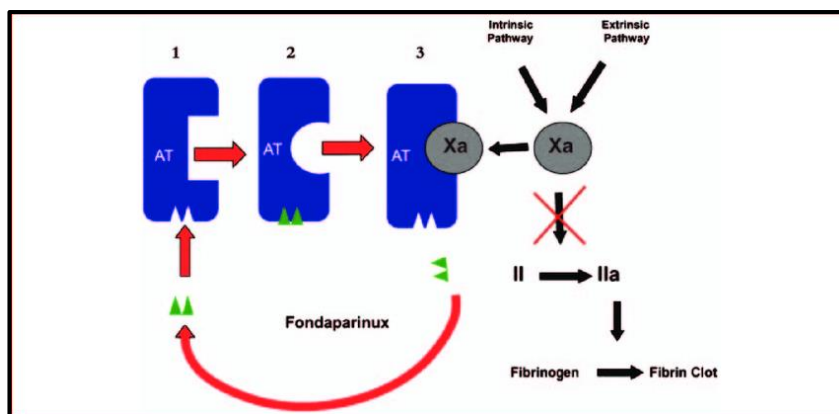
πρέπει να περιορίζεται στη διαχείριση της κλασσικής ηπαρίνης ή της LMWH με σοβαρή αιμορραγία που δεν ανταποκρίνεται σε άλλα μέτρα αναστροφής.



Εικόνα 4.1.2.1 Δράση του παράγοντα VIIa

4.2 Αντιστροφή των Αντιπηκτικών Πεντασακχαρίτη

Το Fondaparinux είναι σήμερα το μοναδικό αντιπηκτικό πεντασακχαρίτη που χρησιμοποιείται για θεραπεία και πρόληψη VTE. Συνδέεται με την αντιθρομβίνη και αναστέλλει μόνο τον παράγοντα Xa (Nagler M, 2012)(Εικόνα 4.2.1). Το Fondaparinux δεν έχει ειδικό αντίδοτο. Η πρωταμίνη δεν είναι αποτελεσματική στην αντιστροφή των αντιπηκτικών επιδράσεων της.



Εικόνα 4.2.1 Δράση του Fondaparinux

4.2.1 aPCC

Σε ένα ζωικό μοντέλο, το aPCC διόρθωσε την ενδογενή δυναμικότητα της θρομβίνης (endogenous thrombin potential) και μείωσε τη διάρκεια της αιμορραγίας που σχετίζεται με το Fondaparinux (Corbonnois G, 2013). Σε μια in vitro μελέτη που περιελάμβανε υγιείς εθελοντές χωρίς αιμορραγία, συγκρίθηκαν PCC, aPCC και rFVIIa όσον αφορά τη διόρθωση της παραγωγής θρομβίνης. Η δόση aPCC (20 U / kg) διόρθωσε πλήρως τη δημιουργία θρομβίνης, ενώ το rFVIIa διόρθωσε μερικώς τη δημιουργία θρομβίνης (Corbonnois G, 2013). Αυτά τα αποτελέσματα περιορίζονται στα αποτελέσματα αναστροφής που παρατηρούνται in vitro, τα οποία ενδέχεται να μην μεταφράζονται στην in vivo αποτελεσματικότητα.

4.2.2 rFVIIa

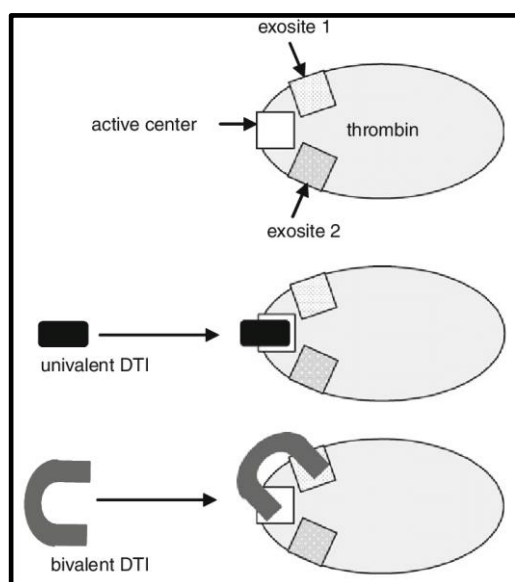
Εκτός από την αντιστροφή της αντιπηκτικής δράσης του Fondaparinux in vitro, έχει αποδειχθεί ότι (Lisman T, 2003) rFVIIa σε υψηλές δόσεις (90 mcg / kg) ομαλοποιεί την ενδογενή δυναμικότητα της θρομβίνης, aPTT και PT σε υγιείς εθελοντές στους οποίους δόθηκαν θεραπευτικές δόσεις Fondaparinux (10 mg) (Lisman T, 2003). Επιπλέον, μια σειρά περιπτώσεων σχετικά με τη χρήση του rFVIIa σε δόση 90 mcg / kg για την αναστροφή της απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας που σχετίζεται με το Fondaparinux ανέφερε επιτυχημένη αντιμετώπιση της αιμορραγίας σε 4 από 8 ασθενείς (Luporsi P, 2011).

Επομένως, το rFVIIa μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναστροφή της κρίσιμης αιμορραγίας που σχετίζεται με το Fondaparinux αν και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

4.3 Αντιστροφή των DTI

Οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (DTIs) αναστέλλουν τη θρομβίνη ανεξάρτητα από την αντιθρομβίνη (Di Nisio M, 2005)(Εικόνα 4.3.1). Τα δισθενή DTIs αναστέλλουν τη θρομβίνη και περιλαμβάνουν την ιρουδίνη και τη μπιβαλιρουδίνη, ενώ τα Argatroban και Dabigatran είναι μονοδύναμα DTIs που δεσμεύονται μόνο στην ενεργή θέση (Di Nisio M, 2005). Εκτός από το Dabigatran, το οποίο είναι από του στόματος DTI, όλα τα DTI είναι παρεντερικά αντιπηκτικά (Di Nisio M, 2005).

Δεν υπάρχει διαθέσιμος παράγοντας άμεσης αναστροφής για τους παρεντερικούς DTIs, αν και η αιμορραγία μπορεί να αντιμετωπιστεί από διακεκομμένη χορήγηση παράγοντων, δεδομένης της σύντομης ημιζωής τους (Di Nisio M, 2005).



Εικόνα 4.3.1 Δράση των άμεσων αναστολέων της Θρομβίνης

4.3.1 Αιμοκάθαρση

Μια συστηματική ανασκόπηση σε 22 μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 35 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε νεφρική αντικατάσταση με θεραπεία (RRT) για την αναστροφή της αιμορραγίας που σχετίζεται με τη Dabigatran ανέφερε ότι επιτεύχθηκε αιμόσταση στο (71%) των ασθενών (Chai-Adisaksopha C, 2015).

Η συγκέντρωση της Dabigatran στο πλάσμα μειώθηκε επίσης σημαντικά μετά την RRT. Ωστόσο, υπήρξε μια ανάκαμψη της συγκέντρωσης της στο πλάσμα σε 12 ασθενείς (57%) μετά τη διακοπή του RRT (Chai-Adisaksopha C, 2015). Επιπλέον, το ζήτημα της εισαγωγής καθετήρα αιμοκάθαρσης σε έναν ασθενή που λαμβάνει πλήρη αντιπηκτική αγωγή με ενεργό αιμορραγία καθιστά την αιμοκάθαρση μια σοβαρή αντένδειξη.

4.3.2 PCC

Σε μια μελέτη φάσης 1 για 6 υγιείς εθελοντές που έλαβαν Dabigatran έναντι εικονικού φαρμάκου, το 4F-PCC δεν μπόρεσε να διορθώσει το aPTT, το χρόνο πήξης της ecarin ή το TT (Eerenberg ES, 2011). Αντίθετα, το 4F-PCC ανέστρεψε πλήρως το PT και το ενδογενές TT σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν Rivaroxaban (Eerenberg ES, 2011).

Επομένως, το 4F-PCC δεν έχει διερευνηθεί περαιτέρω για την αντιστροφή των αντιπηκτικών επιδράσεων της Dabigatran

4.3.3 aPCC

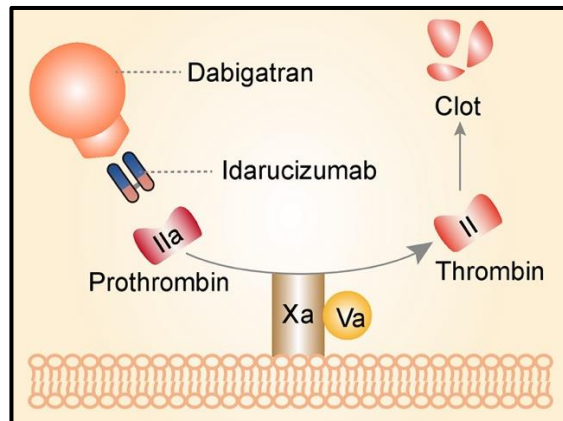
Μια μελέτη 14 ασθενών με μεγάλη αιμορραγία που σχετίζεται με ληψη Dabigatran εξέτασε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του aPCC σε δόση 50 U / kg (Schulman S, 2017). Η αποτελεσματικότητα του aPCC αξιολογήθηκε ως καλή στο (64%) και μέτρια στο υπόλοιπο (36%).

Δεν υπήρχαν θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Σε χώρες που δεν έχουν πρόσβαση σε Idarucizumab, το aPCC μπορεί να είναι μια εναλλακτική λύση για τη διαχείριση της μείζονος αιμορραγίας που σχετίζεται με τη Dabigatran.

4.3.4 Idarucizumab

Το Idarucizumab, ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής για το Dabigatran, είναι ένα θραύσμα μονοκλωνικού Fab αντισώματος που συνδέεται με το Dabigatran και αντιστρέφει εντελώς το αντιπηκτικό του αποτέλεσμα μέσα σε λίγα λεπτά (Pollack CV Jr, 2017) για την αναστροφή του Dabigatran στο περιβάλλον της μείζονος αιμορραγίας (301 ασθενείς στην ομάδα A) ή επείγουσας χειρουργικής επέμβασης (202 ασθενείς στην ομάδα B) (Pollack CV Jr, 2017). Από τους 203 ασθενείς που εκτιμήθηκαν με σοβαρή αιμορραγία, 134 (67,7%) είχαν πλήρη διακοπή της αιμορραγίας εντός 24 ωρών (ο μέσος χρόνος έως την αιμόσταση ήταν 2,5 ώρες μετά τη χορήγηση Idarucizumab). Από τους 197 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση, η αιμόσταση αξιολογήθηκε ως φυσιολογική στους 184 (93%), ελαφρώς ανώμαλη στους 10 (5%) και μέτρια ανώμαλη στους 3 (2%). Θρομβοεμβολικές επιπλοκές εμφανίστηκαν σε 24 από τους 503 ασθενείς (4,8%)

εντός 30 ημερών και σε 34 ασθενείς (6,8%) εντός 90 ημερών . Το αντίδοτο πρέπει να χορηγείται ως δόση bolus 5 g ενδοφλεβίως και έχει εγκριθεί για χρήση σε περίπτωση μείζονος αιμορραγίας καθώς και για επείγουσα χειρουργική επέμβαση για την πρόληψη αιμορραγίας (Majeed A, 2017).



Εικόνα 4.3.4.1 Δράση του Idarucizumab

4.4 Αναστροφή των Αναστολέων Παράγοντα Xa

Το Arixaban ,το Edoxaban και το Rivaroxaban αναστέλλουν άμεσα τον παράγοντα Xa ανεξάρτητα από την αντιθρομβίνη. Οι επιλογές για τη διαχείριση των άμεσων αναστολέων του παράγοντα Xa είναι παρόμοιες με εκείνες για την αιμορραγία που σχετίζεται με το Dabigatran, εκτός του ότι οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες και είναι απίθανο να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία μέσω αιμοκάθαρσης.

4.4.1 4F- PCC

Δύο μελέτες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του 4F-PCC για τη διαχείριση της μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς που έλαβαν Arixaban ή Rivaroxaban (Majeed A, 2017, Schulman S, 2018). Σουηδική μελέτη 84 ασθενών που έλαβαν διάμεση δόση 4F-PCC 2000 U ανέφεραν ότι ήταν αποτελεσματική σε 58 (69%) ασθενείς και αναποτελεσματική σε 26 (30,9%) (Majeed A, 2017). Οι

περισσότεροι από τους ασθενείς στην τελευταία ομάδα (61,5%) είχαν ICH. Δύο ασθενείς είχαν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 30 ημερών. Σε μια καναδική μελέτη, 66 ασθενείς έλαβαν 4F-PCC για τη διαχείριση της μείζονος αιμορραγίας (54 είχαν 4F-PCC σε σταθερή δόση 2000 U ως μέρος ενός νοσοκομειακού πρωτοκόλλου) (Schulman S, 2018). Η διαχείριση της μείζονος αιμορραγίας αξιολογήθηκε ως αποτελεσματική σε 45 (68%) και αναποτελεσματική σε 21 ασθενείς (32%).

Πέντε ασθενείς (8%) είχαν ένα σημαντικό θρομβοεμβολικό συμβάν και 9 ασθενείς (14%) πέθαναν κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 30 ημερών. Επτά από αυτούς τους θανάτους κρίθηκαν ως αποτέλεσμα των αρχικών ICH.

4.4.2 Andexanet Alfa

Το Andexanet alfa είναι μια ανενεργή μορφή του παράγοντα Xa που δρα ως «δόλωμα» μέσω της δέσμευσης των αναστολέων του παράγοντα Xa, οι οποίες περιλαμβάνουν επίσης το Fondaparinux και τις LMWH (Connolly S, 2018). Η ενδιαμέση έκθεση της ανοιχτής μελέτης της Andexanet Alfa σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν αναστολέα Factor Xa που έχουν οξεία μείζονα αιμορραγία, η μελέτη εξέτασε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Andexanet alfa στη διαχείριση μείζονος αιμορραγίας σε 228 ασθενείς που λάμβαναν αναστολέα του παράγοντα Xa (Connolly S, 2018). Από 132 ασθενείς που κρίθηκαν για αποτελεσματικότητα, επιτεύχθηκε καλή ή εξαιρετική αιμόσταση στις 12 ώρες σε 109 ασθενείς (83%, διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 75-89). Στις 30 ημέρες, 24 ασθενείς (11%) είχαν θρομβωτικό συμβάν και 27 (12%) πέθαναν (Connolly S, 2018). Η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων ενέκρινε πρόσφατα το αντίδοτο, αλλά αρχικά θα είναι διαθέσιμο μόνο σε περιορισμένο αριθμό νοσοκομείων. Το αντίδοτο έχει μελετηθεί μόνο για αναστροφή σε ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία και όχι για επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Είναι λογικό να χρησιμοποιείται το 4F-PCC για τη διαχείριση των κύριων αιμορραγιών που σχετίζονται με τον αναστολέα Xa σε κέντρα που δεν έχουν πρόσβαση στο Andexanet alfa. Η χρήση του 4F-PCC για την τελευταία ένδειξη συγκρίθηκε με το Andexanet alfa στον **Πίνακα 4.4.2.1**.

Πίνακας 4.4.2.1 Σύγκριση 4F-PCC και Andexanet alfa για την αναστροφή των άμεσων αναστολέων παράγοντα Χα

Αντιστρεπτικός παραγοντας	4F-PCC	Andexanet άλφα
Μηχανισμός δράσης	Αντιστρέφει την παραγωγή PT και την ενδογενή θρομβίνη. έμμεσο, μη ειδικό pro αιμοστατικό	Δρα ως «δόλωμα» μέσω της δέσμευσης και της απομόνωσης του παράγοντα Χα αναστολείς Άμεσο ειδικό αντίδοτο
ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	50 U / kg για σοβαρή αιμορραγία ή σταθερή δόση 2000 U	Η δόση εξαρτάται από τη δόση και το χρονοδιάγραμμα της τελευταίας δόσης του αναστολέα FXa Χαμηλή δόση: 400 mg ενδοφλέβιου bolus στα 30 mg / min, ακολουθούμενη από έγχυση 480 mg στα 4 mg / min για έως 2 ώρες Υψηλή δόση: 800 mg ενδοφλέβιου bolus στα 30 mg / min, ακολουθούμενη από έγχυση 960 mg 8 mg / min για έως 2 ώρες
ΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ	Άμεσα διαθέσιμο στα περισσότερα νοσοκομεία	Περιορισμένη διαθεσιμότητα
Ποσοστό αποτελεσματικής διαχείρισης της μείζονος αιμορραγίας (95% CI)	Με τα κριτήρια ISTH: 69% (61% - 76%) Μη χρήση των κριτηρίων ISTH: 75% (53% -97%)	83% (75%-89%)
Ποσοστό θρομβοεμβολικών επιπλοκών (95% CI)	5% (1% -9%)	11% (NA)
Κόστος	1,27 \$ unit ανά μονάδα71 Για 2000 U 4F-PCC 2540 \$	3300 \$ ανά φιαλίδιο των 100 mg Χαμηλή δόση (9

		φιαλίδια) 29.700 \$, Υψηλή δόση (18 φιαλίδια) 59.400 \$
--	--	--

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΔΟΤΩΝ

5.1 Μη Ειδικοί Προπηκτικοί Παράγοντες

Στην περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας, απουσία ειδικών αντιδωτών, έχουν χρησιμοποιηθεί μη ειδικοί προπηκτικοί παράγοντες (PCC, με ενεργοποιημένα συμπυκνώματα συμπλόκου προθρομβίνης [aPCC]) και rFVIIa) για την ικανότητά τους να αντιστρέψουν τα αντιπηκτικά αποτελέσματα του DOAC.

Το PCC περιέχει διάφορες ποσότητες συντελεστών πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K (παράγοντες II, IX και X και πρωτεΐνες C και S) και ταξινομούνται ως PCC τριών παραγόντων ή ως PCC τεσσάρων παραγόντων, εάν περιέχουν τον παράγοντα VII (Franchini M, 2010).

Προ-κλινικές μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της PCC στην αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του DOAC απέδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα (Dickneite G, 2014). Από τη μία πλευρά, ένα δείγμα ποντικών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (Zhou W, 2011) και ένα δείγμα κουνελιού με νεφρική βλάβη (Pragst I, 2012) έδειξε καλές επιδράσεις της PCC στον περιορισμό της ανάπτυξης αιματώματος και της απώλειας αίματος που σχετίζεται με το Dabigatran , ενώ μια άλλη μελέτη έδειξε ότι το PCC τεσσάρων παραγόντων μπόρεσε να μειώσει στο δείγμα ποντικού (στη φλέβα της ουράς) και το χρόνο αιμορραγίας σημαντικά (van Ryn J, 2011).

Από την άλλη πλευρά, διαδοχικές μελέτες επεσήμαναν ότι η PCC δεν είχε καμία επίδραση στην αιμορραγία που σχετίζεται με το Dabigatran σε ποντίκια (Herzog E, 2013) ή στην αντιστροφή των επιδράσεων του Rivaroxaban σε ένα μοντέλο κουνελιού με ηπατική αιμορραγία, παρά τη μερική διόρθωση των εργαστηριακών παραμέτρων (Godier A, 2012). Επιπλέον, σε ξεχωριστές μελέτες, η προσθήκη PCC στο πλάσμα με Rivaroxaban in vitro δεν άλλαξε τις μη φυσιολογικές δοκιμές πήξης,

τις δοκιμές θρομβοελαστομετρίας ή τη δημιουργία θρομβίνης (Dinkelaar J, 2013, Körber MK, 2014). Μια ex vivo τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, με στόχο την αναστροφή των επιδράσεων του Dabigatran και του Rivaroxaban σε υγιείς άνδρες εθελοντές,  δειξε  τι το τεσσάρων παραγόντων PCC (50 IU / kg) απέτυχε να αντιστρέψει την παράταση της ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, στο χρόνο πήξης της Ecarin ή στο χρόνο θρομβίνης (Eerenberg ES, 2011). Το PCC τεσσάρων παραγόντων βελτίωσε επίσης τον χρόνο θρομβίνης στην παραγωγή αίματος θρομβίνης από υγιείς άνδρες εθελοντές που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Apixaban (Escolar G, 2013).

Το αποτέλεσμα μιας ανοιχτής, μονοκεντρικής, παράλληλης ομάδας μελέτης  δειξε  τι τόσο το PCC τεσσάρων παραγόντων  σο και το PCC τριών παραγόντων μπορούν τουλάχιστον να αντιστρέψουν εν μέρει τις αντιπηκτικές επιδράσεις του Rivaroxaban. Η χορήγηση είτε τεσσάρων παραγόντων είτε τριών παραγόντων PCC σε 35 υγιείς εθελοντές παρουσία Rivaroxaban ήταν ασφαλής και καλά ανεκτή, χωρίς σημάδια θρομβοεμβολικών επεισοδίων (Levi M, 2014).

Ωστόσο, πρέπει να υπογραμμιστεί  τι  λες οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί  ως τώρα σε κλινικό περιβάλλον έχουν ως δείγμα υγιείς εθελοντές χωρίς ενεργή αιμορραγία. Επομένως, δεν είναι γνωστό ακόμη εάν και πώς οι διορθώσεις των εργαστηριακών δοκιμών που τροποποιήθηκαν από το DOAC μεταφράζονται σε κλινικό  φελος. Επιπλέον, προς το παρόν, δεν διατίθενται ισχυρά δεδομένα για να προταθεί το PCC τεσσάρων παραγόντων σε σχέση με PCC τριών παραγόντων ή αντίστροφα σε αυτήν τη ρύθμιση, αν και τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση PCC τεσσάρων παραγόντων είναι πιθανώς πιο συνεπή (Eerenberg ES,2011, Escolar G,2013).

Τέλος, από την ανάλυση των διαθέσιμων βιβλιογραφικών δεδομένων, το PCC (50 IU / kg) φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικό για αιμορραγία που σχετίζεται με αναστολείς αντι-FXa από το στόμα παρά για εκείνη που σχετίζεται με αναστολείς απευθείας της στοματικής θρομβίνης. Το PCC θα πρέπει να προτιμάται από το νωπό κατεψυγμένο πλάσμα για την αντιστροφή του DOAC καθώς παρέχει ταχύτερη και παρατεταμένη αντικατάσταση πολλαπλών παραγόντων σε μικρό  γκο και επίσης θεωρητικά φέρει χαμηλότερο κίνδυνο μετάδοσης λοιμώξεων. (Franchini M, 2010).

Το **aPCC** (ανασταλτικός παράγοντας δραστηριότητας παράγοντα VIII, **FEIBA**) περιέχει παράγοντες II, VII, IX και X, οι οποίοι ενεργοποιούνται κατά τη διαδικασία

βιομηχανικής παραγωγής. Αρκετές μελέτες σε ζώα και in vitro σχετικά με την αναστροφή των αντιπηκτικών επιδράσεων του Dabigatran , Rivaroxaban και Arixaban έδειξαν ότι το aPCC είναι σε θέση να διορθώσει ορισμένες μη φυσιολογικές δοκιμές πήξης με βάση θρόμβους, παραμέτρους θρομβοελαστομετρίας και δείκτες παραγωγής θρομβίνης (Galan AM, 2013, Chan HHW, 2011). Στην πραγματικότητα, ενώ τα PCC, aPCC και rFVIIa διόρθωσαν την παράταση του χρόνου προθρομβίνης και μείωσαν τον χρόνο αιμορραγίας σε αρουραίους που έλαβαν Rivaroxaban , μόνο το aPCC μείωσε το χρόνο αιμορραγίας σε πρωτεύοντα που έλαβαν Rivaroxaban (Perzborn E, 2013). Σε μια in vivo μελέτη υγιών ανδρών εθελοντών, η οποία διεξήχθη από τον Marlu και τους συναδέλφους (Marlu R, 2012), τόσο το PCC τεσσάρων παραγόντων όσο και το FEIBA μπόρεσαν να αντιστρέψουν την αντιπηκτική δράση του Dabigatran και του Rivaroxaban αλλά το aPCC ήταν πιο αποτελεσματικό. Μια άλλη ex vivo πειραματική μελέτη έδειξε ότι το FEIBA, σε δόση 50 IU / kg, διόρθωσε τη δημιουργία θρομβίνης στο πλάσμα των ασθενών που έλαβαν Dabigatran (Khoo TL WC, 2013). Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι όλα τα PCC, aPCC και rFVIIa διόρθωσαν την παράταση του χρόνου προθρομβίνης όταν προστέθηκαν στο πλάσμα από ασθενείς που λάμβαναν Rivaroxaban, αλλά μόνο PCC και aPCC τροποποίησαν όλους τους μη φυσιολογικούς δείκτες παραγωγής θρομβίνης (Herrmann R, 2014). Μια πρόσφατη μελέτη από τον Martin και συνεργάτες έδειξε ότι το aPCC ήταν πιο αποτελεσματικό από το PCC ή το rFVIIa στην αντιστροφή, in vitro, των αποτελεσμάτων του Arixaban. Το aPCC προκάλεσε γρήγορα την ανάπτυξη ενός φαινομενικά φυσιολογικού ινώδους δικτύου και διόρθωσε την καθυστέρηση και τις ποσοτικές παραμέτρους, ενώ το PCC ή το rFVIIa είχε μόνο ένα μερικό αποτέλεσμα (Martin AC 2015).

5.2 Ειδικά Αντίδοτα

Αρκετά ειδικά αντίδοτα για τα DOACs βρίσκονται επί του παρόντος υπό ανάπτυξη και φαίνεται να υπόσχονται μελλοντικά αποτελέσματα σε πρώιμες κλινικές δοκιμές που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους (Mo Y, 2015).

5.2.1. Idarucizumab

Το Idarucizumab, ένα εξανθρωπισμένο θραύσμα μονοκλωνικού αντισώματος (aDabi-Fab), έχει παραχθεί από την Boehringer Ingelheim GmbH (Ingelheim am Rhein, Γερμανία) για να αντιστρέψει την αντιπηκτική δράση του Dabigatran και επί του παρόντος βρίσκεται στην φάση 3 της κλινικής ανάπτυξης (Schiele F, 2013, Glund S, 2013). Έχει συγγένεια δέσμευσης που είναι περίπου 350 φορές υψηλότερη από τη συγγένεια δέσμευσης του Dabigatran για τη θρομβίνη, αλλά δεν έχει προπηκτικό ή αντιπηκτικό αποτέλεσμα και μικρό χρόνο ημιζωής. Μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή-τυφλή, δοκιμαστική φάση 1, στην οποία συμμετείχαν 47 υγιείς άνδρες εθελοντές τεκμηρίωσε την ταχεία, πλήρη και παρατεταμένη αντιστροφή των επιδράσεων του Dabigatran μετά τη χορήγηση του Idarucizumab χωρίς ανεπιθύμητα συμβάντα (Glund S, 2015). Μια μελέτη φάσης 3 (RE-VERSE AD; NCT02104947) επί του παρόντος στρατολογεί ασθενείς σε περισσότερες από 35 χώρες παγκοσμίως και στοχεύει στην εκτίμηση της επίδρασης του Idarucizumab, σε δόση 5 g, στην αντιπηκτική δράση της Dabigatran σε ασθενείς που έχουν είτε ανεξέλεγκτη αιμορραγία που χρειάζονται επείγουσα ιατρική παρέμβαση (ομάδα Α) ή χρειάζονται επείγουσα χειρουργική επέμβαση ή διαδικασίες που απαιτούν ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του Dabigatran (ομάδα Β). Μια ενδιάμεση ανάλυση που περιελάμβανε 90 ασθενείς που έλαβαν Idarucizumab (51 ασθενείς στην ομάδα Α και 39 στην ομάδα Β) έδειξε ότι το θραύσμα αντισώματος ανέστρεψε γρήγορα και πλήρως την αντιπηκτική δράση της Dabigatran στο 88% έως 98% των ασθενών (Pollack CV, 2015). Ομοίως με προηγούμενες μελέτες στις οποίες συμμετείχαν περισσότεροι από 200 υγιείς εθελοντές που έλαβαν θεραπεία με aDabi-Fab (Glund S, 2015, Glund S, 2014, Glund S, 2015), δεν αναφέρθηκαν προβλήματα ασφάλειας. Μια πιθανή θεωρητική πρόκληση συνδέεται με την παρουσία φυσικών αντισωμάτων που συνδέονται με τη θέση διάσπασης των θραυσμάτων Fab σε περίπου 15% των φυσιολογικών ατόμων (Greinacher A, 2015). Δεν θα μπορούσαν να μπλοκάρουν την επίδραση του φαρμάκου αλλά τα σύμπλοκα του Dabigatran, της Idarucizumab και του αντισώματος αντι-Fab δεν θα διυλίζονταν πλέον από τα νεφρά, λόγω της διάστασής τους, παρατείνοντας έτσι την αντίσταση σε νέες δόσεις Dabigatran. Αυτό το πρόβλημα θα μπορούσε να επιλυθεί απλά αλλάζοντας το αντιπηκτικό, σε περίπτωση που απαιτείται περαιτέρω αντιπηκτική. Ένας άλλος πιθανός πολύ χαμηλός κίνδυνος είναι ο σχηματισμός αντισωμάτων ενάντια σε αυτό το αντίδοτο, το οποίο μπορεί να μιμείται το Dabigatran και θα μπορούσε να γίνει ένας ενδογενής αναστολέας της θρομβίνης.

Τροποποιημένα μόρια θρομβίνης όπως μια δραστική μεταλλαγμένη θέση S195A θρομβίνη (S195A-IIa) και το παράγωγο με την προσθήκη θρυψίνης (γT-S195A-IIa) μπορούν επίσης να παίζουν ρόλο στην αναστροφή των επιδράσεων του Dabigatran. (Sheffield WP,2014).

Όσον αφορά την ανάπτυξη αντιδωτών για τους άμεσους αναστολείς FXa, η Portola Pharmaceuticals Inc., (San Francisco, CA, USA) πρόσφατα παρήγαγε ένα τροποποιημένο, ανασυνδυασμένο ενεργοποιημένο FX (andexanet alpha, PRT064445, Annexa™ -A), το οποίο είναι καταλυτικά ανενεργό αλλά διατηρεί σύνδεση υψηλής συγγένειας με τους αναστολείς του παράγοντα Xa (Lu G, 2013). Σε μια μελέτη φάσης 1 σε 32 υγιείς εθελοντές που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εφάπαξ ενδοφλέβιες δόσεις bolus Andexanet alfa ή εικονικού φαρμάκου, η αντι-FXa δραστηριότητα του rivaroxaban, η οποία προστέθηκε ex vivo, αντιστράφηκε με δοσοεξαρτώμενο τρόπο χωρίς ανεπιθύμητα συμβάματα (Crowther MA 2013). Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα μιας φάσης 2, διπλής-τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο δοκιμής έδειξαν ότι μια δόση bolus Andexanet alfa ανταγωνίστηκε την αντι-FXa δραστηριότητα του Arixaban και του Rivaroxaban σε υγιείς εθελοντές (Crowther MA 2013, Crowther MA,2013). Στη μελέτη τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης 3 ANNEXA-A (Andexanet Alfa a Novel Antidote to the Anticoagulant Effects of FXa Inhibitors - Arixaban), αξιολογώντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτού του αντιδωτού σε ηλικιωμένους υγιείς εθελοντές (50-75 χρόνων), το Andexanet alfa παρήγαγε ταχεία, παρατεταμένη και σχεδόν πλήρη αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του Arixaban χωρίς σοβαρές δυσμενείς επιπτώσεις (Crowther M, 2014, Crowther M, 2015). Τέλος, τον Ιανουάριο του 2015, ξεκίνησε μια ανοιχτή μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της επίδρασης του Andexanet σε ασθενείς που έλαβαν αναστολείς FXa που είχαν οξεία σοβαρή αιμορραγία (Recombinant Factor Xa Inhibitor Antidote). Ωστόσο, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, διαφορετικές δόσεις Andexanet alpha φαίνεται να απαιτούνται για τους δύο άμεσους αναστολείς FXa, του Arixaban και του Rivaroxaban (Crowther MA, 2013), μπορεί να είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθεί η κατάλληλη δοσολογία σε κλινική κατάσταση έκτακτης ανάγκης. Μια επιπλέον πιθανή ανησυχία, όπως με όλες τις δομικά τροποποιημένες πρωτεΐνες, είναι η ανοσογονικότητα αυτού του αντιδωτού (Greinacher A, 2015).

Ένας άλλος παράγοντας αναστροφής είναι η Αριπαζίνη ή PER977, ένα μικρό, συνθετικό, υδατοδιαλυτό, κατιονικό μόριο που αναπτύχθηκε από την Perosphere Inc. (Danbury, CT, USA), το οποίο συνδέεται μη ομοιοπολικά με αντιπηκτικά, αναστέλλοντας τις αντιπηκτικές επιδράσεις των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους, fondaparinux, οι άμεσοι από του στόματος αναστολείς FXa και το Dabigatran μέσω αλληλεπιδράσεων δέσμησης υδρογόνου και φόρτισης (Laulicht B, 2012). Δυστυχώς, προς το παρόν, διατίθενται μόνο περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με αυτό το πιθανό αντίδοτο.

5.2.2 Ciraparantag

Το Ciraparantag, ένας αντιπηκτικός παράγοντας αντιστροφής, είναι ένα μικρό μόριο ειδικά σχεδιασμένο να δεσμεύει μη ανεκτικά με αλληλεπίδραση φόρτισης με μη διαθλαστική ηπαρίνη και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Παρουσιάζει δεσμευτικά χαρακτηριστικά παρόμοια με εκείνα των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs). Μια δυναμική μεθοδολογία σκέδασης του φωτός χρησιμοποιήθηκε για να καταδείξει τη δέσμηση του Ciraparantag στις ηπαρινίνες και τα DOAC και την έλλειψη δέσμησης σε διάφορες πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων πήξης και των κοινώς χρησιμοποιούμενων φαρμάκων. Το Ciraparantag φθάνει στη μέγιστη συγκέντρωση μέσα σε λίγα λεπτά μετά τη χορήγηση IV με ημιζωή 12 έως 19 λεπτών. Υδρολύεται κυρίως από πεπτιδάση ορού σε 2 μεταβολίτες, κανέναν από τους οποίους δεν έχει σημαντική δραστική δράση. Το Ciraparantag και οι μεταβολίτες του ανακτούνται σχεδόν εξ ολοκλήρου στα ούρα. Σε ζωικά μοντέλα αιμορραγίας (διατομή ουράς αρουραίων και ηπατική ρήξη), μία μόνο δόση Ciraparantag χορηγούμενη σε μέγιστες συγκεντρώσεις του αντιπηκτικού, αλλά πριν από την αιμορραγία, μείωσε σημαντικά την απώλεια αίματος. Το Ciraparantag, που χορηγήθηκε μετά τον τραυματισμό από αιμορραγία, μείωσε επίσης σημαντικά την απώλεια αίματος. Φαίνεται να έχει σημαντική ικανότητα να μειώνει την απώλεια αίματος σε ζωικά μοντέλα στα οποία χρησιμοποιούνται διάφορα αντιπηκτικά και έχει τη δυνατότητα ως χρήσιμος παράγοντας αντιστροφής DOAC.

5.3 Αντίδοτα Έναντι Υποστηρικτικής Φροντίδας

Τα αντίδοτα είναι μια εκτιμώμενη προσθήκη στο οπλοστάσιο για τη διαχείριση αιμορραγιών που σχετίζονται με αντιπηκτικά, αλλά η σημασία τους δεν πρέπει να υπερεκτιμάται. Κανένα από τα αντίδοτα ή το PCC δεν έχει μελετηθεί σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή. Είναι επομένως αδύνατο να γνωρίζουμε πόση από την αναφερόμενη βελτίωση μπορεί να αποδοθεί στην υποστηρικτική διαχείριση, στην ενδογενή εξάλειψη του αντιπηκτικού φαρμάκου ή απλά στη φυσική πορεία της νόσου. Σε μια ανάλυση των κύριων αιμορραγιών σε δοκιμές θεραπείας με Dabigatran, η υποστηρικτική φροντίδα συσχετίστηκε με καλή αποτελεσματικότητα στο 91% των ασθενών. Τα αντίδοτα είναι δαπανηρά και επομένως θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ελεγχόμενα. Δεν είναι σαφές ποιο ποσοστό των αναφερόμενων θρομβοεμβολικών συμβάντων μπορεί να αποδοθεί στους παράγοντες αναστροφής. Ωστόσο, η υποκείμενη προθρομβωτική κατάσταση, η ενεργοποίηση της πήξης με αιμορραγία / χειρουργική επέμβαση και η καθυστέρηση στην έναρξη της θρομβοπροφύλαξης ή η επανέναρξη της αντιπηκτικής συμβάλλουν σε αυτές τις εκδηλώσεις.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μείζονα αιμορραγία που σχετίζεται με αντιπηκτική αγωγή με VKA θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με PCC και όχι με πλάσμα. Η βιταμίνη Κ είναι χρήσιμη ως συμπλήρωμα στην απειλητική για τη ζωή αιμορραγία για να παραταθεί το αντίστροφο αποτέλεσμα. Για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με NOAC, η κύρια αιμορραγία είναι συνήθως λιγότερο συχνή από ότι με το VKA και η πρόγνωση είναι καλύτερη, πιθανώς λόγω του χαμηλότερου ποσοστού ενδοκράνιας αιμορραγίας. Η υποστηρικτική θεραπεία για τη διαχείριση της αιμορραγίας είναι αρκετή για τις περισσότερες περιπτώσεις με αιμορραγία που σχετίζεται με το NOAC. Ένα αντίδοτο είναι τώρα διαθέσιμο για να αντιστραφεί το Dabigatran και ένα άλλο αντίδοτο είναι υπό ανάπτυξη για την αναστροφή των αναστολέων του παράγοντα Χα. Εάν δεν

υπάρχει συγκεκριμένος παράγοντας αναστροφής, παραμένει η επιλογή της διαχείρισης της σοβαρής αιμορραγίας σε ασθενείς με Dabigatran με aPCC 50 μονάδες / kg και για αυτούς που λαμβάνουν αναστολείς Χα με τη χρήση PCC, αν και θα πρέπει να διατίθενται περισσότερα δεδομένα σχετικά με αυτές τις εναλλακτικές λύσεις στο εγγύς μέλλον.

Η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής μετά την αποκατάσταση της αιμορραγίας, γίνεται μετά από συνυπολογισμό του κινδύνου θρόμβωσης και επανεμφάνισης της αιμορραγίας και γίνεται μετά από ένα ασφαλές χρονικό διάστημα και με συχνή εργαστηριακή παρακολούθηση.

Μετά την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, το βέλτιστο χρονικό σημείο για την επανέναρξη είναι περίπου 7 έως 8 εβδομάδες και είναι κάπως αργότερα για την υποδόρια αιμορραγία. Για την αιμορραγία του γαστρεντερικού η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής, είναι μετά από 1 έως 3 έως 6 εβδομάδες, ανάλογα με την εργαστηριακή παρακολούθηση. Για αυτήν την απόφαση, πρέπει επίσης να εκτιμηθεί ο συνολικός κίνδυνος θρομβοεμβολής και αιμορραγίας και να τροποποιηθούν οι παράγοντες κινδύνου, όποτε είναι δυνατόν.

Τα DOAC είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικά με τα VKA για την πρόληψη και τη θεραπεία της θρομβοεμβολής. Επιπλέον, τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία δείχνουν ότι η ασφάλεια του DOAC στον κόσμο είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται στις δημοσιευμένες, μεγάλες κλινικές δοκιμές, αν και απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την αντιμετώπιση ηλικιωμένων ασθενών, οι οποίοι έχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας, ιδιαίτερα από το γαστρεντερικό σωλήνα. Χάρη στην αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητά τους και την προβλέψιμη αντιπηκτική τους δράση, χωρίς να απαιτείται τακτική παρακολούθηση, το DOAC αντικαθιστά σταδιακά το VKA για αρκετές ενδείξεις. Ωστόσο, σε αντίθεση με το VKA, το οποίο μπορεί να αντιστραφεί από το PCC, έχουν το σημαντικό μειονέκτημα ότι δεν διαθέτουν ειδικά αντίδοτα στην περίπτωση καταστάσεων έκτακτης ανάγκης όπως τραύμα, εγκεφαλικό που απαιτεί θρομβόλυση και επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Η προοδευτική ανάπτυξη των αντίδοτων για αυτά τα νέα φάρμακα, υπάρχει μεγάλη ελπίδα πως θα είναι διαθέσιμα στο εγγύς μέλλον και θα επιτρέψουν καλύτερη, ταχύτερη και ασφαλέστερη διαχείριση της αναστροφής των επιπτώσεων των αιμορραγιών. Εν τω μεταξύ, οι κοινές πολιτικές θεραπείας και οι αλγόριθμοι μπορούν

να διαδραματίσουν βασικό ρόλο στην περίπτωση που απαιτείται επείγουσα αναστροφή.

Τα από του στόματος αντιπηκτικά ταξινομούνται ως φάρμακα υψηλού κινδύνου και εάν υπάρχουν σφάλματα στη δοσολογία, την παρακολούθηση ή την ακατάλληλη χορήγηση, υπάρχει πραγματικός κίνδυνος αιμορραγίας, ο οποίος φαίνεται να είναι μεγαλύτερος με τη χρήση βαρφαρίνης σε σύγκριση με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά. Όταν η δόση των από του στόματος αντιπηκτικών είναι υπερβολική, είναι γνωστό ότι συμβαίνει αιμορραγία που αυξάνει τη νοσηρότητα και το κόστος της φροντίδας. Αλλά εάν η δόση δεν είναι θεραπευτική, τότε υπάρχει κίνδυνος θρόμβωσης που φέρει πολύ μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα από την αιμορραγία. Για εκείνους τους ασθενείς που απαιτούν αντιπηκτική από του στόματος, μπορεί κάποιος να χρησιμοποιήσει εργαλεία υπολογισμού κινδύνου αιμορραγίας για να προσδιορίσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Μέχρι στιγμής τα περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά είναι ασφαλέστερα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, αλλά λείπουν μακροπρόθεσμα δεδομένα για την ασφάλειά τους. Τα νοσοκομεία θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις σε πολλά επίπεδα για να ελαχιστοποιούν την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από αυτούς τους παράγοντες.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Νέα αντιπηκτικά που στοχεύουν στους παράγοντες πήξης XI και XII βρίσκονται σε εξέλιξη (Fredenburgh JC, 2017). Σε αντίθεση με τα διαθέσιμα DOACs, διερευνώνται πολλές διαφορετικές στρατηγικές για τη στόχευση αυτών των παραγόντων. Αν και ο κύριος στόχος αυτής της εξέλιξης είναι να διατηρηθεί η θρομβοπροφυλακτική δράση και να μειωθεί περαιτέρω ο κίνδυνος αιμορραγίας έναντι των σημερινών αντιπηκτικών, η αιμορραγία δεν μπορεί ποτέ να εξαλειφθεί όταν προκύπτει από τραύμα, ρήξη αιμοφόρων αγγείων ή χρήζει ανάγκης για επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Πιθανώς θα γίνει απαίτηση για έγκριση

οποιοδήποτε νέου αντιπηκτικού το οποίο θα διαθέτει ένα αποτελεσματικό εργαλείο αναστροφής που θα διαφέρει για τις διάφορες στρατηγικές που αναφέρονται.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ICH: intracerebral brain hemorrhage- ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

4PCC: 4-factor Prothrombin Complex Concentrate-

PCC: Prothrombin complex concentrate (**PCC**), also known as factor IX complex

FEIBA: Anti-Inhibitor Coagulant Complex

rFVIIa Recombinant activated factor VII

VKA: Vitamin K antagonists

DOAC: Direct oral anticoagulants

CRNMBs: .Clinical Relevant Non-Major Bleeding-κλινικά μη σημαντικές αιμορραγίες

HIT: Heparin-induced thrombocytopenia

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Lee SU, Kim T, Kwon OK, Bang JS, Ban SP, Byoun HS, Oh CW. Trends in the Incidence and Treatment of Cerebrovascular Diseases in Korea : Part I. Intracranial Aneurysm, Intracerebral Hemorrhage, and Arteriovenous Malformation. J Korean Neurosurg Soc. 2020 Jan;63(1):56-68. [PMC free article] [PubMed]

Gross BA, Jankowitz BT, Friedlander RM. Cerebral Intraparenchymal Hemorrhage: A Review. JAMA. 2019 Apr 02;321(13):1295-1303. [PubMed]

Agarwal S, Zhou T, Frontera J. Journal Club: Association between aspirin dose and subarachnoid hemorrhage from saccular aneurysms: A case-control study. Neurology. 2019 May 07;92(19):920-922. [PubMed]

Pontius E, Vieth JT. Complications in Early Pregnancy. Emerg Med Clin North Am. 2019 May;37(2):219-237. [PubMed]

Baekgaard JS, Eskesen TG, Lee JM, Yeh DD, Kaafarani HMA, Fagenholz PJ, Avery L, Saillant N, King DR, Velmahos GC. Spontaneous Retroperitoneal and Rectus Sheath Hemorrhage-Management, Risk Factors and Outcomes. World J Surg. 2019 Aug;43(8):1890-1897.

Matano F, Fujiki Y, Mizunari T, Koketsu K, Tamaki T, Murai Y, Yokota H, Morita A. Serum Glucose and Potassium Ratio as Risk Factors for Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Jul;28(7):1951-1957. [PubMed]

Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma.* 2006 Jun;60(6 Suppl):S3-11. [PubMed]

Carmichael H, Steward L, Peltz ED, Wright FL, Velopulos CG. Preventable death and interpersonal violence in the United States: Who can be saved? *J Trauma Acute Care Surg.* 2019 Jul;87(1):200-204. [PubMed]

Foucher CD, Tubben RE. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Nov 21, 2020. Lactic Acidosis.

Dhakal P, Wang L, Gardiner J, Shrotriya S, Sharma M, Rayamajhi S. Effectiveness of Sequential Compression Devices in Prevention of Venous Thromboembolism in Medically Ill Hospitalized Patients: A Retrospective Cohort Study. *Turk J Haematol.* 2019 Aug 02;36(3):193-198. [PMC free article]

Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet.* 2012;379:1835–46. [PubMed] [Google Scholar]

Mannucci PM, Franchini M. Old and new anticoagulant drugs: a minireview. *Ann Med.* 2011;43:116–23.

Franchini M, Liumbruno GM, Bonfanti C, Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy. *Blood Transfus.* 2016;14:175–84. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Franchini M, Mannucci PM. A new era for anticoagulants. *Eur J Intern Med.* 2009;20:562–8. [PubMed] [Google Scholar]

Franchini M, Mannucci PM. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Eur J Intern Med.* 2012;23:692–5. [PubMed] [Google Scholar]

Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e44S–88S. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e120S–51S. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5:2178–85.

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91. [PubMed] [Google Scholar]

Masotti L, Di Napoli M, Godoy DA, et al. The practical management of intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. *Int J Stroke*. 2011;6:228–40. [PubMed] [Google Scholar]

Dzik WS. Reversal of drug-induced anticoagulation: old solutions and new problems. *Transfusion*. 2012;52:45S–55S. [PubMed] [Google Scholar]

Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants - current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thromb Haemost*. 2012;108:625–32. [PubMed] [Google Scholar]

Siegel DM, Garcia DA, Crowther MA. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood*. 2014;123:1152–8. [PubMed] [Google Scholar]

Franchini M, Bonfanti C, Mannucci PM. Management of bleeding associated with new oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:788–801. [PubMed] [Google Scholar]

Bloom BJ, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on the risk of bleeding with dabigatran. *Am J Cardiol*. 2014;113:1066–74.

Chai-Adisaksotha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014;124:2450–8. [PubMed] [Google Scholar]

Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–47. [PubMed] [Google Scholar]

Franchini M, Velati C. The use of novel oral anticoagulants: the debate continues! *Blood Transfus*. 2015;13:170–1.

Prandoni P. The treatment of venous thromboembolism with novel oral anticoagulants: warnings and limitations. *Blood Transfus*. 2015;13:178–80. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2264–73. [PubMed] [Google Scholar]

Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for non-valvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157–64. [PubMed] [Google Scholar]

Chang HY, Zhou M, Tang W, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h1585. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ*. 2015;350:h1857. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124:955–62. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Beyer-Westendorf J. Pattern and management of bleeding complications with new oral anticoagulants. Results of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119) [Abstract] *J Thromb Haemost*. 2013;11:774. [Google Scholar]

Fenger-Eriksen C, Münster AM, Grove EL. New oral anticoagulants: clinical indications, monitoring and treatment of acute bleeding complications. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58:651–9.

Siegal DM, Cuker A. Reversal of novel oral anticoagulants in patients with major bleeding. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35:391–8. [PubMed] [Google Scholar]

Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus*. 2009;7:132–50
Franchini M, Liumbruno GM, Lanzoni M, et al. Clinical use and the Italian demand for prothrombin complex concentrates. *Blood Transfus*. 2013;11(4 Suppl):s94–100. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Enriquez A, Lip GY, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *EP Europace*. 2015:euv030. [PubMed] [Google Scholar]

Mo Y, Yam FK. Recent advances in the development of specific antidotes for target-specific oral anticoagulants. *Pharmacotherapy*. 2015;35:198–207. [PubMed] [Google Scholar]

PRADAXA (dabigatran etexilate mesylate) capsules for oral use [package insert] Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.; 2013. [Accessed on 08/07/2015]. Available at: <http://bidocs.boehringeringelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renewtnt&folderPath=/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf>. [Google Scholar]

Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:259–68. [PubMed] [Google Scholar]

Xarelto (rivaroxaban) prescribing information. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc.; [Accessed on 08/07/2015]. Available at: www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/xarelto_0.pdf#zoom=100. [Google Scholar]

Eliquis (apixaban) prescribing information. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; [Accessed on 08/07/2015]. Available at: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf. [Google Scholar]

van Ryn J, Sieger P, Kink-Eiband M, et al. Adsorption of dabigatran etexilate in water or dabigatran in pooled human plasma by activated charcoal in vitro [Abstract]. 51st ASH Annual Meeting and Exposition; 2009; n.1065. [Google Scholar]

Gehrie E, Tormey C. Novel oral anticoagulants: efficacy, laboratory measurement, and approaches to emergent reversal. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:687–92. [PubMed] [Google Scholar]

Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: and update. *Blood Transfus*. 2010;40:812–24. [Google Scholar]

Dickneite G, Hoffman M. Reversing the new oral anticoagulants with prothrombin complex concentrates (PCCs): what is the evidence. *Thromb Haemost*. 2014;11:189–98. [PubMed] [Google Scholar]

Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke*. 2011;42:3594–9. [PubMed] [Google Scholar]

Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1841–8. [PubMed] [Google Scholar]

van Ryn J, Kink-Eiband M, Clemens A. The successful reversal of dabigatran-induced bleeding by coagulation factor concentrates in a rat tail bleeding model do not correlate with ex vivo markers of anticoagulation [Abstract] *Blood*. 2011;118:2316. [Google Scholar]

Herzog E, Kaspereit F, Krege W, et al. Non-clinical safety and efficacy of prothrombin complex concentrates (PCC) for the reversal of dabigatran mediated anticoagulation [Abstract] *J Thromb Haemost*. 2013;11(Suppl 2):693. [Google Scholar]

Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology*. 2012;116:94–102. [PubMed] [Google Scholar]

Dinkelaar J, Molenaar PJ, Ninivaggi M, et al. In vitro assessment, using thrombin generation, of the applicability of prothrombin complex concentrate as an antidote for Rivaroxaban. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1111–8. [PubMed] [Google Scholar]

Körber MK, Langer E, Ziemer S, et al. Measurement and reversal of prophylactic and therapeutic peak levels of rivaroxaban: an in vitro study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20:735–40. [PubMed] [Google Scholar]

Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124:1573–9. [PubMed] [Google Scholar]

Escolar G, Fernandez-Gallego V, Arellano-Rodrigo E, et al. Reversal of apixaban induced alterations in hemostasis by different coagulation factor concentrates: significance of studies in vitro with circulating human blood. *PLoS One.* 2013;8:e78696. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Levi M, Moore KT, Castillejos CF, et al. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1428–36. [PubMed] [Google Scholar]

Brown KS, Wickremasingha P, Parasrampuriah DA, et al. The impact of prothrombin complex concentrate on the coagulopathy effects of edoxaban. *JACC.* 2014;63:A2095. [Google Scholar]

Galan AM, Arellano-Rodrigo E, Sanz V, et al. Effects of rivaroxaban and dabigatran on hemostasis and reversion of their antithrombotic effects by different coagulation factors: evidence raised from a clinical study in healthy volunteers [Abstract] *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl 2):418.

Perzborn E, Gruber A, Tinel H, et al. Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates. *Thromb Haemost.* 2013;110:162–72. [PubMed] [Google Scholar]

Chan HHW, Atkinson HM, Goncharenko M, et al. Reversal of dabigatran using recombinant activated factor VII and activated prothrombin complex concentrates in thromboelastography assay. *J Thromb Haemost.* 2011;9:576–7. [Google Scholar]

Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2012;108:217–24. [PubMed] [Google Scholar]

Khoo TL WC, Kershaw G, Reddel CJ, et al. The use of FEIBA in the correction of coagulation abnormalities induced by dabigatran. *Int J Lab Hem.* 2013;35:222–4. [PubMed] [Google Scholar]

Herrmann R, Thom J, Wood A, et al. Thrombin generation using the calibrated automated thrombinoscope to assess reversibility of dabigatran and rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 2014;111:989–95. [PubMed] [Google Scholar]

Martin AC, Gouin-Thibault I, Siguret V, et al. Multimodal assessment of non-specific hemostatic agents for apixaban reversal. *J Thromb Haemost.* 2015;13:426–36.

Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 2013;121:3554–62. [PubMed] [Google Scholar]

Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. A specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in healthy male volunteers [Abstract] *Circulation.* 2013;128:A17765. [Google Scholar]

Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet.* 2015;386:680–90. [PubMed] [Google Scholar]

Pollack CV, Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015;373:511–20. [PubMed] [Google Scholar]

Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects [abstract] *Blood.* 2014;124:344. [Google Scholar]

Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015;113:943–51. [PubMed] [Google Scholar]

Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost.* 2015;113:931–42. [PubMed] [Google Scholar]

Sheffield WP, Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ, et al. q γ T -S195A thrombin reduces the anticoagulant effects of dabigatran in vitro and in vivo. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1110–5. [PubMed] [Google Scholar]

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;19:446–51. [PubMed] [Google Scholar]

Crowther MA, Kitt M, McClure M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled single ascending dose pharmacokinetic and pharmacodynamic study of PRT064445, a universal antidote for factor Xa inhibitors [Abstract] *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:A10. [Google Scholar]

Crowther MA, Kitt M, Lorenz T, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT064445, a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors [Abstract] *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl):AS20.1. [Google Scholar]

Crowther MA, Mathur V, Kitt M, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of rivaroxaban induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445), an antidote for FXa inhibitors [Abstract] *Blood*. 2013;122:A3636. [Google Scholar]

Crowther M, Levy GG, Lu G, et al. ANNEXA™-A: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, demonstrating reversal of apixaban-induced anticoagulation in older subjects by andexanet alfa (PRT064445), a universal antidote for factor Xa (FXa) inhibitors [Abstract] *Circulation*. 2014;130:2116. [Google Scholar]

Crowther M, Gold A, Lu G, et al. ANNEXA™-A PART 2: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, demonstrating sustained reversal of apixaban-induced anticoagulation in older subjects by andexanet alfa (PRT064445), a universal antidote for factor Xa (FXa) inhibitors [Abstract] *J Thromb Haemost*. 2015;13(Suppl 2):84. [Google Scholar]

Recombinant Factor Xa Inhibitor Antidote. *ClinicalTrials.gov*. [Accessed on 08/07/2015]. NCT02329327. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02329327>.

Laulicht B, Bakhru S, Lee C, et al. Small molecule antidote for anticoagulants [Abstract] *Circulation*. 2012;126:10021.

Chamoun N, Ramia E, Lteif C, Salameh P, Zantout H, Ghanem G, Chatila R. Assessment of bleeding in chronic liver disease and coagulopathy using the IMPROVE bleeding criteria. *Curr Med Res Opin*. 2019 Mar;35(3):427-433. [PubMed]

Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Fox KAA, Hacke W, Halperin JL, Hankey GJ, Mahaffey KW, Nessel CC, Piccini JP, Singer DE, Patel MR, Melloni C. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKET AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019 Apr 01;5(2):145-152. [PubMed]

Frère C, Farge D. [Treatment of cancer associated thrombosis: Which role for direct oral anticoagulants in 2018?] *J Med Vasc*. 2018 Sep;43(5):293-301. [PubMed]

Connors JM. Testing and monitoring direct oral anticoagulants. *Blood*. 2018 Nov 08;132(19):2009-2015. [PubMed]

Skaistis J, Tagami T (2015) Risk of Fatal Bleeding in Episodes of Major Bleeding with New Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* 10(9): e0137444.

Kulkarni A, Manek M. Interruption and Reversal of Direct Oral Anticoagulants in Preprocedural and Acute Settings. *J Am Board Fam Med*. 2018 Sep-Oct;31(5):817-827. [PubMed]

Parker K, Thachil J. The use of direct oral anticoagulants in chronic kidney disease. *Br J Haematol*. 2018 Oct;183(2):170-184. [PubMed]

Basili S, Pastori D, Raparelli V, Violi F. Anticoagulant therapy in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818793561. [PMC free article] [PubMed]

Harder EM, Desai O, Marshall PS. Clinical Probability Tools for Deep Venous Thrombosis, Pulmonary Embolism, and Bleeding. *Clin Chest Med*. 2018 Sep;39(3):473-482. [PubMed]

Ferguson C, Hickman LD, Phillips J, Newton PJ, Inglis SC, Lam L, Bajorek BV. An mHealth intervention to improve nurses' atrial fibrillation and anticoagulation knowledge and practice: the EVICOAG study. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2019 Jan;18(1):7-15. [PubMed]

Palareti G, Antonucci E, Mastroiacovo D, Ageno W, Pengo V, Poli D, Testa S, Tosetto A, Prandoni P. The American College of Chest Physician score to assess the risk of bleeding during anticoagulation in patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2018 Oct;16(10):1994-2002. [PubMed]

Valina C, Bömicke T, Abdelrazek S, Eltaweel S, Stratz C, Ferenc M, Trenk D, Chafai A, Neumann FJ, Hochholzer W. Pharmacodynamic safety of clopidogrel monotherapy in patients under oral anticoagulation with a vitamin K antagonist undergoing coronary stent implantation. *Platelets*. 2019;30(6):714-719. [PubMed]

Ohmori H, Nakamura M, Kada A, Saito AM, Sanayama Y, Shinagawa T, Fujita H, Wakisaka A, Maruhashi K, Okumura A, Takizawa N, Murata H, Inoue M, Kaneko H, Taniguchi H, Kawasaki M, Sano N, Akaboshi S, Tanuma N, Sone S, Kumode M, Takechi T, Koretsune Y, Sumimoto R, Miyanomae T. Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Trial of Warfarin and Edoxaban Tosilate Hydrate for the Treatment of Deep Vein Thrombosis in Persons with Severe Motor Intellectual Disabilities. *Kurume Med J*. 2018 Dec 21;65(1):11-16.

Lopes LC, Spencer FA, Neumann I, et al. Bleeding risk in atrial fibrillation patients taking vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94(3):367-375.

Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and metaanalysis. *Blood*. 2014;124(15):2450-2458.

Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i3189.

Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, Farcomeni A, Lip GYH. Real-world use of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2018;49(1):98-106.

Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e24S-e43S.

Buñler HR, Davidson BL, Decousus H, et al; Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1695-1702.

Buñler HR, Davidson BL, Decousus H, et al; Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140(11):867-873.

Caldeira D, Barra M, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Intracranial hemorrhage risk with the new oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2015;262(3):516-522.

Wilson D, Seiffge DJ, Traenka C, et al; And the CROMIS-2 collaborators. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants [published correction appears in *Neurology*. 2018;90(23): 1084]. *Neurology*. 2017;88(18):1693-1700.

Boulouis G, Morotti A, Pasi M, Goldstein JN, Gurol ME, Charidimou A. Outcome of intracerebral haemorrhage related to nonvitamin K antagonists oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(3): 263-270.

Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY. Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation? A systematic review and metaanalysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant trials. *Stroke*. 2017;48(4):857-866.

Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al; CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23-32.

Douxflis J, Gosselin RC. Laboratory assessment of direct oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(3):277-290.

Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med*. 2004;164(8):880-884.

Alonso de Leciñana M, Huertas N, Egido JA, et al. Questionable reversal of anticoagulation in the therapeutic management of cerebral haemorrhage associated with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2013;110(6): 1145-1151.

Hemphill JC III, Greenberg SM, Anderson CS, et al; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of spontaneous Intracerebral Hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-2060.

Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 suppl):e601S-636S.

Pennlert J, Overholser R, Asplund K, et al. Optimal timing of anticoagulant treatment after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2017;48(2):314-320.

Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Lip GY. Outcomes associated with resuming warfarin treatment after hemorrhagic stroke or traumatic Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2017;177(4):563-570.

Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD; Practice Guidelines Committee of American Association for Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2086-2102.

Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(3):345-361.

Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1265-1287, quiz 1288.

Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline:management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding [published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2016;111:755]. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(4):459-474.

Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):391-397.

Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol*. 2001;115(1):145-149.

Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2):e152S-e184S.

Yates SG, Sarode R. New strategies for effective treatment of vitamin K antagonist-associated bleeding. *J Thromb Haemost*. 2015;13(1 Suppl 1):S180-S186.

Pandey S, Vyas GN. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion*. 2012;52(1 suppl 1): 65S-79S.

Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus.* 2010;8(3):149-154.

Holland L, Warkentin TE, Refaai M, Crowther MA, Johnston MA, Sarode R. Suboptimal effect of a three-factor prothrombin complex concentrate (Profilnine-SD) in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose. *Transfusion.* 2009;49(6):1171-1177.

Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM, et al. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2016;116(5):879-890.

Pai M, Crowther MA. Neutralization of heparin activity. *Handb Exp Pharmacol.* 2012(207): 265-277.

Lee GM, Welsby IJ, Phillips-Bute B, Ortel TL, Arepally GM. High incidence of antibodies to protamine and protamine/heparin complexes in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Blood.* 2013;121(15):2828-2835.

Bakchoul T, Jouni R, Warkentin TE. Protamine (heparin)-induced thrombocytopenia a review of the serological and clinical features associated with anti-protamine/heparin antibodies. *J Thromb Haemost.* 2016;14(9):1685-1695.

Young G, Yonekawa KE, Nakagawa PA, Blain RC, Lovejoy AE, Nugent DJ. Recombinant activated factor VII effectively reverses the anticoagulant effects of heparin, enoxaparin, fondaparinux, argatroban, and bivalirudin ex vivo as measured using thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007;18(6):547-553.

Lauritzen B, Hedner U, Johansen PB, Tranholm M, Ezban M. Recombinant human factor VIIa and a factor VIIa-analogue reduces heparin and low molecular weight heparin (LMWH)-induced bleeding in rats. *J Thromb Haemost.* 2008;6(5):804-811.

MacLaren R, Weber LA, Brake H, Gardner MA, Tanzi M. A multicenter assessment of recombinant factor VIIa off-label usage: clinical experiences and associated outcomes. *Transfusion.* 2005;45(9):1434-1442.

Nagler M, Haslauer M, Wuillemin WA. Fondaparinux - data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res.* 2012;129(4):407-417.

Corbonnois G, Martin M, Hacquard M, et al. Fondaparinux reversal with activated prothrombin complex concentrate in anesthetized bleeding rats. *Thromb Haemost.* 2013;109(3):560-563.

Lisman T, Bijsterveld NR, Adelmeijer J, et al. Recombinant factor VIIa reverses the in vitro and ex vivo anticoagulant and profibrinolytic effects of fondaparinux. *J Thromb Haemost.* 2003;1(11):2368-2373.

Luporsi P, Chopard R, Janin S, et al. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven()) in 8 patients with ongoing life-threatening bleeding treated with fondaparinux. *Acute Card Care*. 2011;13(2):93-98.

Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med*. 2005; 353(10):1028-1040.

Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(10):1790-1798.

Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Büller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124(14):1573-1579.

Schulman S, Ritchie B, Nahirniak S, et al; Study investigators. Reversal of dabigatran-associated major bleeding with activated prothrombin concentrate: A prospective cohort study. *Thromb Res*. 2017;152:44-48

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.

Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al; Study Investigators. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: a prospective cohort study. *Thromb Haemost*. 2018;118(5):842-851.

Connolly S, Crowther M, Milling TJ, et al. Interim Report on the ANNEXA-4 Study: andexanet for reversal of anticoagulation in factor Xa - associated acute major bleeding. Paper presented at American College of Cardiology 2018 Annual Scientific Session. 12 March 2018. Washington, DC. Abstract 409-14.

Fredenburgh JC, Gross PL, Weitz JI. Emerging anticoagulant strategies. *Blood*. 2017;129(2): 147-154

Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; [PubMed PMID: 22315278]

[https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)41331-5/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)41331-5/abstract)

Direct thrombin inhibitors: Pharmacology and application in intensive care medicine - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Anticoagulant-mechanism-of-direct-thrombin-inhibitors-DTI_fig1_43349241 [accessed 8 Jul, 2021]

