



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2016, 10, 64-72
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

BLASKI I CIENIE WSPÓŁCZESNEJ FARMAKOTERAPII ANTYKOAGULACYJNEJ

Bartłomiej Kałaska*, Joanna Mikłosz, Emilia Sokołowska, Andrzej Mogielnicki

Zakład Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Mickiewicza 2c, 15-089 Białystok

* autor korespondujący, tel: +48 85 748 5660, e-mail: kalaskab@gmail.com

Otrzymano 9.09.2016, zaakceptowany 2.11.2016, zamieszczony 11.12.2016

STRESZCZENIE

Leki przeciwkrzepliwe stanowią podstawę leczenia i zapobiegania chorobom zakrzepowo-zatorowym. Głównym zagrożeniem związanym z terapią tymi lekami są poważne krwawienia, które wymagają odpowiedniej interwencji medycznej. Ogólna strategia postępowania w przypadku tego rodzaju krwawień polega na zaprzestaniu podawania leku przeciwkrzepliwego oraz odwróceniu skutków leczenia przeciwkrzepliwego przy użyciu dostępnych specyficznych odtrutek oraz ogólnych środków prohemostatycznych. W prezentowanej pracy przedstawiliśmy najczęściej stosowane leki przeciwkrzepliwe z uwzględnieniem ich podstawowych mechanizmów działania, farmakokinetyki i działań niepożądanych oraz ogólnych wytycznych dotyczących postępowania w przypadku poważnych krwawień po ich stosowaniu. Wskazaliśmy metody, które w przyszłości mogłyby poprawić bezpieczeństwo terapii przeciwzakrzepowej, a obecnie są w fazie badań przedklinicznych i klinicznych. Opiliśmy przykład zaangażowania farmaceutów w poprawę skuteczności i bezpieczeństwa terapii antykoagulacyjnej.

SŁOWA KLUCZOWE: leki przeciwkrzepliwe, krwawienia, kontrola terapii

ABSTRACT

THE PROS AND CONS OF MODERN ANTICOAGULANT THERAPY

Antithrombotic drugs are the mainstay of treatment and prevention of thromboembolic disease. The principal risk of antithrombotic therapy is a severe bleeding that requires an appropriate medical intervention. The overall strategy of managing a major bleeding in patients receiving anticoagulants includes the cessation of therapy, as well as an attempt to reverse any remaining antithrombotic effects using, if available, specific antidotes or general procoagulants. In the present review, we discuss the most commonly used anticoagulants, including their mechanisms of action, pharmacokinetics, and side effects, as well as general guidelines for management of major bleeding in patients treated with these drugs. In addition, we describe approaches, currently at the preclinical and clinical study stage, with the potential to improve the safety of anticoagulant therapy in the future. We present an example of the contribution of pharmacists to an increased efficacy and safety of anticoagulant treatments.

KEYWORDS: antithrombotic drugs, bleeding, therapy management

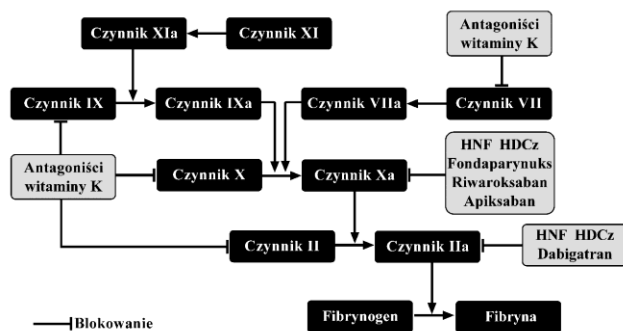
1. Wstęp

Leki przeciwkrzepliwe stanowią podstawę profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), migotania przedsionków, ostrych zespołów wieńcowych oraz są ważnym elementem terapii okołoperacyjnej u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, wymagającym stosowania krążenia pozaustrojowego [1-3]. Do najczęściej stosowanych współcześnie leków przeciwkrzepliwych można zaliczyć heparynę niefrakcjonowaną (HNF), heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz), fondaparynuks, tzw. stare doustne antykoagulanty, czyli antagonistów witaminy K oraz nowe doustne antykoagulanty, czyli bezpośrednie inhibitory trombiny (dabigatran) i czynnika Xa (riwaroksaban, apiksaban i edoksaban), określane też skrótowo NOACs/DOACs (od ang. *New or Direct Oral AntiCoagulants*) (ryc. 1).

Głównym zagrożeniem związanym z terapią wszystkimi lekami przeciwkrzepliwymi są krwawienia. Mogą to być drobne podbiegnięcia krwawe w miejscach wkłucia, skłonność do siniaczenia, krwawienia z nosa i dziąseł, ale rów-

nież poważne, zagrażające życiu krwotoki z przewodu pokarmowego, krwiaki zaotrzewnowe czy śródczaszkowe wylewy krwi, które wymagają przerwania terapii przeciwzakrzepowej oraz odpowiedniej interwencji medycznej. Krwawienia mogą pojawić się podczas stosowania leków przeciwkrzepliwych w dawkach terapeutycznych, ale ryzyko wystąpienia rośnie wraz ze zwiększaniem dawki leku [4].

W obecnej pracy przedstawiliśmy najczęściej stosowane pozajelitowe i doustne leki przeciwkrzepliwe z uwzględnieniem ich podstawowych mechanizmów działania, farmakokinetyki oraz aktualnych wytycznych dotyczących postępowania w przypadku poważnych krwawień po ich stosowaniu. Ponadto, zwróciliśmy uwagę na metody, które w przyszłości mogłyby poprawić bezpieczeństwo terapii przeciwzakrzepowej, a obecnie są w fazie badań przedklinicznych i klinicznych. W ostatniej części spojrzeliśmy na problem z punktu widzenia farmaceuty i jego potencjalnego udziału w terapii antykoagulacyjnej.



Ryc. 1. Układ krzepnięcia krwi oraz farmakologiczne mechanizmy jego blokowania przez najczęściej stosowane leki przeciwkrzepliwe. HNF - heparyna niefrakcjonowana; HDCz - heparyny drobnocząsteczkowe.

2. Pozajelitowe leki przeciwkrzepliwe

Do najczęściej stosowanych współcześnie pozajelitowych leków przeciwkrzepliwych można zaliczyć HNF, HDCz oraz fondaparynuks. Dotychczas przeprowadzono wiele dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, które oceniały ryzyko poważnych krwawień po tych lekach. Ryzyko wystąpienia poważnych krwawień było większe w przypadku pacjentów z ostrą ŻChZZ leczonych za pomocą HNF w porównaniu do leczonych HDCz i wynosiło około 3% [4-6]. Ten trend potwierdził najbardziej aktualny systematyczny przegląd badań, chociaż różnica nie była statystycznie istotna [7]. Z kolei metaanaliza sześciu badań z randomizacją, porównujących HNF z HDCz u pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST wykazała, że nie ma istotnej różnicy między tymi lekami w odniesieniu do częstości występowania poważnych krwawień [8]. Z kolei w przypadku zastosowania klasyfikacji oceniającej poważne krwawienia na podstawie wystąpienia krwotoków wewnętrznych oraz obniżenia hemoglobiny i hematokrytu ryzyko poważnych krwawień u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi było zdecydowanie większe w przypadku zastosowania HDCz w porównaniu do HNF [9].

Kolejne badanie przeprowadzone na dużej grupie pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST również wykazało większe ryzyko poważnych krwawień po HDCz w porównaniu do HNF [10]. Ryzyko poważnych krwawień znacząco rosło u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, stosujących zarówno HNF jak i HDCz [11]. Może ono jednak być zredukowane poprzez obniżenie dawki leku przeciwkrzepliwego, modyfikację dawki w oparciu o pomiar aktywności przeciwzakrzepowej lub zastosowanie HDCz wydalanej w mniejszym stopniu przez nerki. W badaniach porównujących HNF oraz HDCz z fondaparynuks w leczeniu pacjentów z ostrą ŻChZZ oraz zawałem serca z uniesieniem odcinka ST nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania poważnych krwawień między tymi lekami [12-14]. Natomiast fondaparynuks okazał się znacznie bezpieczniejszy od enoksaparyny u pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST [12].

2.1. Heparyna niefrakcjonowana (HNF)

HNF jest jednym z najstarszych, ale wciąż powszechnie stosowanych w praktyce klinicznej, biologicznych leków przeciwkrzepliwych. Jest lekiem z wyboru w sytuacjach, w których konieczne jest szybkie zahamowanie procesu krzepnięcia, np. w leczeniu ostrego zespołu wieńcowego, migotania przedsionków, w hemodializie czy podczas ope-

racji kardiochirurgicznych w celu hamowania powstawania skrzepów w urządzeniach stosowanych w krążeniu pozaustrojowym, takich jak dializatory lub oksygenatory [3,15-17].

HNF jest polimerem glukozaminy, do której dołączone są reszty kwasów siarkowego i karboksylowego, nadające jej ujemny ładunek. Stanowi ona podstawowy składnik glikokaliksu, wyścielającego wewnętrzną powierzchnię naczyń. Dostępne w Polsce preparaty HNF pozyskiwane są z jelit wieprzowych lub z płuc wołowych. Proces pozyskiwania jest kosztowny, a cena preparatu stosunkowo wysoka.

Klasyczny mechanizm działania HNF został opisany w latach 70-tych XX wieku. Heparyna wiąże się w kompleks z antytrombiną, który silnie hamuje osoczowe czynniki krzepnięcia, a przede wszystkim trombinę i czynnik Xa (stosunek inaktywacji trombiny do czynnika Xa wynosi 1:1) [18].

Ze względu na szybką eliminację HNF przez komórki, osoczowy okres półtrwania HNF podawanej dożylnie w dawkach terapeutycznych wynosi 45-90 minut. Przy wyższych dawkach, mechanizm komórkowy wydalania leku zostaje nasycony i dochodzi do znacznego wydłużenia okresu półtrwania HNF. Odpowiedź farmakokinetyczna i farmakodynamiczna na HNF jest zmienna nie tylko z powodu różnic w stopniu usiarczanowania oraz masie cząsteczkowej, ale również z powodu osobniczych różnic w wiązaniu HNF z białkami osocza [19].

2.1.1. Postępowanie w przypadku krwawień w czasie terapii HNF

Ze względu na konieczność zapobieżenia skutkom obniżenia krzepliwości krwi często zachodzi potrzeba monitorowania działania HNF. W tym celu w osoczu pozyskanym z krwi pacjentów mierzy się czas aPTT (ang. *activated Partial Thromboplastin Time*), a w trakcie procedur inwazyjnych, gdy wymagana jest ocena natychmiastowa, czas krzepnięcia po aktywacji (ACT) w kropli krwi pacjenta. Oba parametry powinny być wydłużone do pewnej granicy, po przekroczeniu której rośnie ryzyko krwawienia i wymagane jest przerwanie infuzji HNF i zastosowanie siarczanu protaminy.

Siarczan protaminy, białko wprowadzone do praktyki klinicznej prawie jednocześnie z heparyną, charakteryzuje się niezwykle wysoką, nawet 80% zawartością aminokwasów zasadowych takich jak arginina, lizyna i histydyna. Dawki siarczanu protaminy obliczane są na podstawie ilości HNF podawanej w ciągu 2 godzin przed użyciem siarczanu protaminy, przy założeniu, że 1 mg siarczanu protaminy neutralizuje 80-100 jednostek HNF. Na przykład, krwawienie spowodowane HNF podawaną we wlewie dożylnym w dawce 1500 jednostek/godzinę wymaga zastosowania odpowiednio 30 mg protaminy. Krwawienie wkrótce po bolusie HNF w dawce 5000 jednostek wymaga odpowiednio 50 mg siarczanu protaminy. Okres półtrwania protaminy wynosi 7 minut, co oznacza, że przy HNF podawanej podskórnie może być konieczne długotrwałe podawanie siarczanu protaminy [20].

Siarczan protaminy, jeśli nie zostanie zneutralizowany lub usunięty z krwioobiegu, może powodować niepożądane reakcje u około 10% pacjentów. Mogą one być bardzo poważne, a nawet śmiertelne, i obejmują nadciśnienie płucne, nagły spadek ciśnienia tętniczego, wstrząs anafilaktyczny, trombocytopenię i granulocytopenię [21].

W związku z powyższym, od wielu lat ośrodki badawcze na świecie starają się zaproponować bezpieczny, pozbawiony działań niepożądanych, szybko działający związek neutralizujący HNF [22]. Obecnie najbardziej zaawansowane badania nad inhibitorami HNF prowadzone na zwierzętach dotyczą uniwersalnych środków odwracających działanie heparynu (ang. *Universal Heparin Reversal Agents*, UHRA) [23] oraz opracowanych przez nas kationowo zmodyfikowanych polimerów [24-27], a u ludzi: andexanetu alfa [28] oraz aripazyny [29]. Opracowane przez nas kationowo zmodyfikowane polimery przeszły pozytywnie przez badania *in vitro*, nie wpłynęły niekorzystnie na podstawowe funkcje życiowe oraz odwróciły działanie przeciwzakrzepowe oraz antykoagulacyjne HNF w warunkach *in vivo*, w modelu indukowanej prądem zakrzepicy tętniczej i żyłnej u szczurów i myszy. Dekstran o masie cząsteczkowej 40 kDa podstawiony chlorkiem glicydylotrimetyloamoniowym (Dex40-GTMAC3) okazał się najbezpieczniejszym związkiem, nie zmieniając istotnie parametrów toksyczności ostrej i przewlekłej oraz nie wywołując reakcji alergicznej [26,27]. Wyniki świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie Dex40-GTMAC3 wskazują, że może on w przyszłości zastąpić obecnie powszechnie stosowany siarczan protaminy.

2.2. Heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz)

HDCz są otrzymywane z HNF poprzez chemiczną lub enzymatyczną depolimeryzację. Ich masa cząsteczkowa stanowi około 1/3 masy HNF. Dlatego też w połączeniu z antytrombiną inaktywują głównie czynnik Xa, a w mniejszym stopniu trombinę (stosunek 2-4:1). Stosunki inaktywacji czynnika Xa do inaktywacji trombiny wahają się w poszczególnych preparatach w zależności od długości łańcucha HDCz. Z rozbieżności w mechanizmie działania oraz budowie chemicznej wynikają różnice w działaniu oraz właściwościach farmakokinetycznych HNF i HDCz. Najczęściej stosowanymi HDCz są: enoksyparyna, dalteparyna oraz nadroparyna. W porównaniu do HNF wykazują one trzykrotnie lepszą dostępność biologiczną, szczególnie po podaniu podskórnym, a także w mniejszym stopniu wiążą się z makrofagami i komórkami śródbłonna, co wpływa na 2-4 krotne wydłużenie ich czasu półtrwania. W związku z tym podawane są w iniekcjach podskórnych 1-2 razy na dobę najczęściej w formie dostępnych w aptekach, gotowych, samodawkujących ampułko-strzykawek, co umożliwia prowadzenie terapii w warunkach ambulatoryjnych. HDCz w mniejszym stopniu niż HNF wiążą się z płytkami krwi i osteoblastami, co wpływa na redukcję częstości działań niepożądanych, takich jak osteoporoza czy trombocytopenia indukowana heparyną (HIT). Podczas terapii HDCz nie jest więc konieczna regularna ocena liczby płytek krwi. Słabsze wiązanie z białkami osocza powoduje mniejszą ilość możliwych interakcji, przez co efekt przeciwkrzepliwy jest bardziej przewidywalny [18].

W związku z różnicami w mechanizmie działania leki te są bezpieczniejsze i mają wydłużony czas działania, dzięki czemu mogą być podawane przewlekle. Z powodu wymienionych zalet w zasadzie wyparły HNF z terapii zakrzepicy żył głębokich, szczególnie u pacjentów z nowotworem złośliwym oraz u kobiet ciężarnych. Ich poważną wadą jest to, że nie mają skutecznej odtrutki i w sytuacji przedawkowania trudniej jest przywrócić pacjentowi prawidłową krzepliwość krwi. Monitorowanie ich działania polega na pomia-

rze osoczowej aktywności przeciwko czynnikowi Xa (aktywność anty-Xa), chociaż nie prowadzi się go rutynowo [20].

2.2.1. Postępowanie w przypadku krwawień w czasie terapii HDCz

Działanie przeciwzakrzepowe HDCz może być zneutralizowane jedynie częściowo (maksymalnie w 60%) przez wolne dożylnie wstrzyknięcie siarczanu protaminy [30,31]. W badaniu retrospektywnym oceniającym skuteczność siarczanu protaminy w odwracaniu działania przeciwkrzepliwego HDCz stwierdzono, że zatrzymuje on intensywne krwawienie u około 66% pacjentów [32]. Oprócz protaminy nie ma obecnie na rynku żadnych innych związków neutralizujących działanie tych antykoagulantów. Chociaż w nielicznych badaniach zwrócono uwagę na skuteczność rekombinowanego czynnika VII [33,34], zastosowanie tego środka należy rozważyć jedynie przy utrzymującym się, zagrażającym życiu krwawieniu i w przypadku braku skuteczności siarczanu protaminy [35].

Opracowanie bezpiecznego i skutecznego antidotum dla HDCz mogłyby poszerzyć zastosowania preparatu o okoliczności, w których obecnie podaje się HNF. Dzięki współpracy Zespołu Nanotechnologii Polimerów i Biomateriałów z Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz profesora Shin-ichi Yusa, uznanego specjalisty w dziedzinie syntezy polimerów z University of Hyogo, zostały zaprojektowane i zsyntetyzowane metodą polimeryzacji z odwracalnym addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniem łańcucha dendrytyczne polimery dwublokowe. Po charakteryzacji chemicznej i fizykochemicznej, przeprowadziliśmy badania skuteczności i bezpieczeństwa *in vitro* i *in vivo* u szczurów, w których wyselekcjonowany został polimer zawierający blok kationowy oparty na poli(chlorku metakrylamidopropylotrimetyloamoniowym) oraz blok glikolu polietylenowego (PEG41-PMAPTAC53). Po raz pierwszy wykazaliśmy, że PEG41-PMAPTAC53, nazwany przez nas HBC (ang. *Heparin Binding Copolymer*), skutecznie zneutralizował działanie enoksyparyny i fondaparynuksu, nie zmieniając przy tym parametrów oddechowo-krążeniowych, hematologicznych i markerów uszkodzenia nerek i wątroby, a co najważniejsze nie zaobserwowaliśmy istotnych zmian w badaniu histopatologicznym głównych narządów wewnętrznych oraz narządowej kumulacji HBC. Całość wyników badań została w lipcu 2016 obszernie opisana na łamach renomowanego amerykańskiego czasopisma *Translational Research* [36].

2.3. Fondaparynuks

Fondaparynuks jest syntetycznym pentasacharydem działającym za pośrednictwem antytrombiny, hamującym czynnik Xa, bez wpływu na trombinę [37]. Fondaparynuks osiąga stan równowagi aktywności przeciwzakrzepowej po 3-4 dniach od jednorazowego podania podskórnego. Osoczowy okres półtrwania fondaparynuksu wynosi 17-20 godzin przy zachowanej czynności nerek, natomiast przekracza 72 godziny kiedy klirens kreatyniny wynosi poniżej 30 ml/minutę [37,38]. Jak wynika z badania klinicznego, w którym wzięło udział ponad 7 tysięcy pacjentów, fondaparynuks wykazuje podobną do HDCz skuteczność w ochronie przeciwzakrzepowej podczas operacji ortopedycznych [39]. Ponadto podobnie jak heparyny jest skuteczny w leczeniu ostrej fazy zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru płucnego [13,14]. Obiecujące wyniki powyższych badań sprawiły, że fondaparynuks został zatwierdzony przez Amerykańską

Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Europejską Agencję ds. Leków (EMA) do stosowania w obu tych stanach klinicznych.

2.3.1. Postępowanie w przypadku krwawień w czasie terapii fondaparynuksiem

Obecnie nie ma zarejestrowanego antidotum dla fondaparynuksu. W fazie badań przedklinicznych są wspomniane wcześniej UHRA [23] oraz opracowany przez nas HBC [36]. W przypadku wystąpienia krwawienia po fondaparynuksie zaleca się zatem zaprzestanie podawania leku, monitorowanie jego działania przez pomiar osoczowej aktywności przeciwko czynnikowi Xa oraz, jeśli zajdzie taka potrzeba, stosowanie ogólnych środków prohemostatycznych. Skuteczność rekombinowanego czynnika VII została potwierdzona jedynie w badaniach eksperymentalnych [40,41] oraz klinicznych przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach oraz na małej grupie pacjentów z poważnymi krwawieniami po fondaparynuksie [42,43]. Z tego powodu powinno się rozważyć jego zastosowanie jedynie w przypadku zagrażającego życiu krwawienia [35].

3. Doustne leki przeciwkrzepliwe

Najczęściej stosowane współcześnie doustne leki przeciwkrzepliwe można podzielić na tzw. stare doustne antykoagulanty, czyli antagonistów witaminy K oraz nowe doustne antykoagulanty, czyli bezpośrednie inhibitory trombiny (dabigatran) i czynnika Xa (riwaroksaban, apiksaban i edoksaban). Badania oceniające długoterminową terapię powyższymi lekami wskazały na lepszy profil bezpieczeństwa bezpośrednich inhibitorów trombiny i czynnika Xa w porównaniu z antagonistami witaminy K. W dużym badaniu klinicznym z randomizacją roczne ryzyko poważnych krwawień u pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych warfaryną wynosiło 3,4%, leczonych dabigatranem w dawce 150 miligramów 3,1%, natomiast u pacjentów leczonych dabigatranem w dawce 110 miligramów 2,7% [44]. U pacjentów stosujących doustne leki przeciwzakrzepowe w profilaktyce zawału serca oraz udaru mózgu nie zaobserwowano różnic w częstości poważnych krwawień pomiędzy grupą przyjmującą riwaroksaban a grupą pacjentów leczonych antagonistami witaminy K. Stosowanie antagonistów witaminy K częściej jednak prowadziło do wystąpienia krwotoków śródczaszkowych oraz krwawień zakończonych zgonem [45]. W powyższych badaniach pacjenci z nadwagą, zaburzeniami czynności nerek i chorobami współistniejącymi zostali wykluczeni, co pozwala twierdzić, że w ogólnej populacji częstość poważnych krwawień po zastosowaniu doustnych leków przeciwkrzepliwych jest zdecydowanie wyższa, a i wynik mógłby być gorszy w przypadku starych antykoagulantów w związku z ich licznymi interakcjami z pokarmem i szeregiem leków.

3.1. Antagoniści witaminy K

Witamina K jest niezbędna do syntezy w wątrobie takich czynników krzepnięcia jak: protrombina, X, VII oraz IX. Zablockowanie jej transformacji w aktywną postać powoduje zahamowanie osoczowego układu krzepnięcia. Antagoniści witaminy K działają przeciwzakrzepowo dopiero po 3-5 dniach, czyli okresie jaki musi upłynąć, aż z osocza znikną prawidłowe czynniki krzepnięcia. W Polsce spośród tej grupy leków stosuje się acenokumarol oraz warfarynę. Leki te różnią się między sobą głównie parametrami farma-

kokinetycznymi. Acenokumarol osiąga maksymalne stężenie we krwi po 2-3 godzinach, natomiast warfaryna po 1,5 godziny. Okres półtrwania acenokumarolu wynosi 8-10 godzin, natomiast warfaryny 36-42 godziny. Główne wskazania do stosowania tych leków obejmują przewlekłe choroby zakrzepowo-zatorowe, w tym migotanie przedsionków, posiadanie mechanicznej zastawki serca oraz ŻChZZ. Najczęściej leki te stanowią kontynuację leczenia heparynami.

Antagoniści witaminy K poza krwawieniami mogą powodować wykwyty skórne, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, zespół purpurowych stóp oraz martwicę skóry. Jednym z rzadszych, ale zagrażających życiu działań niepożądanych jest obrzęk Quinckego. Zagrożenie wystąpieniem krwawień jest szczególnie duże w przypadku tej grupy leków z powodu licznych interakcji z innymi lekami, ale również z pokarmem. Mimo że leki te w przeciwieństwie do heparyn mają lepszą drogę podania, to posiadają także wady związane z dużym prawdopodobieństwem przekroczenia dopuszczalnych stężeń we krwi. Dlatego też terapia tymi środkami powinna być prowadzona po uprzedniej edukacji pacjenta, jakich leków i pokarmów musi unikać, a także przy odpowiednim monitoringu.

Do monitorowania aktywności antagonistów witaminy K służy oznaczanie czasu protrombinowego, wyrażonego jako międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR). Docelowa wartość INR powinna wynosić 2,5 i pozostawać w zakresie 2,0-3,0. Ryzyko krwawień znacząco wzrasta, gdy INR przekracza 4,5 [46]. Na przykład, u pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca roczne ryzyko krwawienia wzrasta wraz ze wzrostem INR i wynosi 2% przy INR w zakresie 2,5-4,9, 4,8% przy INR w zakresie 5,0-5,5 oraz 70% przy INR powyżej 6,5 [47].

Pacjenci przyjmujący antagonistów witaminy K wymagają stałego monitorowania INR i utrzymywania go w zakresie terapeutycznym w celu zapewnienia skuteczności farmakoterapii antykoagulacyjnej oraz zminimalizowania ryzyka zakrzepicy oraz krwawień (ryc. 2). Utrzymanie INR w zakresie terapeutycznym jest niezwykle trudne ze względu na zmienną odpowiedź osobniczą oraz zmiany farmakokinetyki spowodowane jednoczesnym przyjmowaniem wielu leków wchodzących w interakcje z antagonistami witaminy K.



Ryc. 2. Ryzyko farmakoterapii antagonistami witaminy K w oparciu o pomiar międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

3.1.1. Postępowanie w przypadku krwawień w czasie terapii antagonistami witaminy K

Przy podwyższonym INR bez występowania krwawienia, strategia postępowania polega na obniżeniu wartości INR poprzez przerwanie terapii, dostosowanie dawki antagonisty witaminy K lub ewentualnie podanie witaminy K. Witamina K podawana doustnie lub dożylnie znacząco skraca czas powrotu do prawidłowych wartości INR [48,49]. W przypadku poważnego, zagrażającego życiu krwawienia niezbędne jest bardzo szybkie odwrócenie działania antagonistów witaminy K. Zazwyczaj zastosowanie samej witaminy K jest niewystarczające, należy zastosować kombinację witaminy K z jednym z ogólnych środków prohemosta-

tycznych. Koncentrat czynników zespołu protrombiny oraz rekombinowany czynnik VII posiadają mniejszy potencjał rozwoju zakażenia i reakcji alergicznych w porównaniu ze świeżo mrożonym osoczem, natomiast ich skuteczność nie została potwierdzona w badaniach klinicznych z randomizacją [50]. W sytuacjach awaryjnych zalecane jest podanie dożylnie witaminy K ze względu na szybszy początek działania [51].

3.2. Dabigatran

Eteksylan dabigatranu jest prolekiem, który w osoczu i wątrobie ulega hydrolizie do formy aktywnej, dabigatranu. Dabigatran jest bezpośrednim inhibitorem trombiny. Po podaniu doustnym, dabigatran osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2-3 godzin, a jego okres półtrwania wynosi 11-22 godziny. Dabigatran jest w 80% wydalany przez nerki, stąd u pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/minutę) okres półtrwania jest wydłużony i wynosi 22-35 godzin. Najważniejsze wskazania dla dabigatranu obejmują profilaktykę przeciwzakrzepową u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz po operacjach ortopedycznych [52].

3.2.1. Postępowanie w przypadku krwawień w czasie terapii dabigatranem

W przypadku wystąpienia łagodnego lub umiarkowanego krwawienia po dabigatranie zazwyczaj wystarczające jest przerwanie terapii oraz stałe monitorowanie parametrów krzepnięcia do czasu poprawy stanu pacjenta [52]. Jeśli od przyjęcia dawki nie minęło 2 godziny, należy zastosować węgiel aktywowany. W przypadku poważnego, zagrażającego życiu krwawienia lub w przypadku pacjentów, którzy wymagają natychmiastowej operacji należy rozważyć podanie idarucizumabu. Idarucizumab został zatwierdzony do stosowania przez FDA w październiku 2015 jako pierwszy specyficzny środek odwracający działanie antykoagulacyjne dabigatranu. Podczas badań klinicznych, FDA nadała idarucizumabowi status przełomowej terapii pozwalający na przyspieszenie rejestracji leków stosowanych w chorobach zagrażających życiu. Idarucizumab to fragment przeciwciała monoklonalnego, który silnie, w stosunku 1:1, wiąże dabigatran i neutralizuje jego właściwości przeciwkrzepliwie. Idarucizumab szybko i w pełni odwraca działanie dabigatranu nie powodując przy tym istotnych działań niepożądanych [53].

3.3. Riwaroksaban, apiksaban i edoksaban

Riwaroksaban, apiksaban i edoksaban są wybiórczymi, bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa. Po podaniu doustnym, leki te u pacjentów z prawidłową czynnością nerek osiągają maksymalne stężenie w osoczu po 3 godzinach, ich okres półtrwania wynosi 7-9 godzin w przypadku riwaroksabanu, 9-14 godzin w przypadku apiksabanu, natomiast 6-10 po podaniu edoksabanu. Riwaroksaban i apiksaban są w 75% metabolizowane w wątrobie, natomiast w 25% są wydalane w postaci niezmienionej przez nerki. Edoksaban jest w 50% wydalany w postaci niezmienionej przez nerki.

Najnowszym bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa jest betriksaban, który wyróżnia się najniższym klirensiem nerkowym <7%, minimalnym metabolizmem wątrobowym <1% oraz okresem półtrwania wynoszącym około 37 godzin. Betriksaban pozytywnie przeszedł przez II fazę badań klinicznych w zakresie profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjen-

tów z migotaniem przedsionków [54] oraz przez III fazę badań klinicznych w zakresie profilaktyki ŻChZZ [55].

3.3.1. Postępowanie w przypadku krwawień w czasie terapii bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa

Inhibitory czynnika Xa nie posiadają aktualnie swoistej odtrutki. W przypadku potrzeby odwrócenia ich działania należy zastosować leczenie objawowe, przerwać terapię lub opóźnić podanie kolejnej dawki. Jeśli od przyjęcia dawki nie minęło 2 godziny, należy zastosować węgiel aktywowany. W przypadku poważnego, zagrażającego życiu krwawienia należy rozważyć zastosowanie rekombinowanego czynnika VII, koncentratu czynników zespołu protrombiny lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny [37]. W badaniach *in vitro* oraz w modelach zwierzęcych uzyskano jedynie częściową neutralizację parametrów krzepnięcia po zastosowaniu rekombinowanego czynnika VII, koncentratu czynników zespołu protrombiny oraz koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny [56-58]. W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników, koncentrat czynników zespołu protrombiny natychmiast po podaniu i w pełni odwrócił działanie antykoagulacyjne riwaroksabanu [59].

Najbardziej obiecującym kandydatem na swoistą odtrutkę na riwaroksaban może być andeksanet alfa. Jest on rekombinowanym białkiem zaprojektowanym jako uniwersalny środek odwracający działanie wszystkich bezpośrednich i pośrednich inhibitorów czynnika Xa u pacjentów z poważnym i niekontrolowanym krwawieniem oraz u tych, którzy wymagają natychmiastowej operacji. Podobnie jak w przypadku idarucizumabu, FDA nadała andeksanetowi alfa status przełomowej terapii. W badaniach na zdrowych ochotnikach andeksanet alfa natychmiast po podaniu odwrócił działanie antykoagulacyjne riwaroksabanu nie powodując przy tym żadnych działań niepożądanych [60]. Obecnie andeksanet alfa jest w 3b/4 fazie badań klinicznych prowadzonych na pacjentach z poważnym krwawieniem po bezpośrednich i pośrednich inhibitorach czynnika Xa (NCT02329327).

4. Rola farmaceuty w terapii antykoagulacyjnej

Wydaje się, że problem przywracania prawidłowej krzepliwości krwi i wręcz ratowania życia poważnie krwawiącym pacjentom w wyniku wypadku, przedawkowania leków, czy też krwawienia wewnętrznego, to nie tylko zadanie dla szpitalnej opieki medycznej, ale również istotną rolę w tym procesie mógłby odgrywać farmaceuta.

Aktualne wytyczne American College of Chest Physicians zalecają, aby pracownicy służby zdrowia zajmujący się kontrolowaniem działania doustnych leków przeciwkrzepliwych robili to w sposób systematyczny oraz skoordynowany. Postępowanie z pacjentem przyjmującym antagonistę witaminy K powinno polegać na stałej edukacji pacjenta, systematycznym monitorowaniu INR oraz doskonałej komunikacji pomiędzy pacjentem a pracownikiem służby zdrowia. Szczególnie ważna jest możliwość podjęcia przez pracownika służby zdrowia szybkiej decyzji polegającej na dostosowaniu farmakoterapii w oparciu o wyniki badania pacjenta [50]. Jak wynika z praktyki, udział farmaceuty w farmakoterapii antykoagulacyjnej doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi związany jest z obniżonym ryzykiem powikłań krwotocznych oraz zmniejszoną częstością hospitalizacji [61,62]. Wykazano, że udział farmaceuty w farmakoterapii warfaryną znacząco obniżył częstość po-

ważnych krwawień [63]. Korzystne efekty zaangażowania farmaceuty w opiekę nad pacjentem przyjmującym antagonistę witaminy K powodują znaczne oszczędności w Stanach Zjednoczonych, na poziomie 1600 \$ na pacjenta rocznie [64].

Opieka farmaceutyczna nad pacjentami przyjmującymi antagonistów witaminy K sprawdza się od wielu lat w krajach takich jak Stany Zjednoczone, Kanada, Australia czy Singapur. Zarówno pacjenci, jak i lekarze są bardzo zadowoleni z usług świadczonych przez farmaceutów polegających na edukacji pacjenta, monitorowaniu aktywności antykoagulacyjnej oraz stałym kontaktowaniu się z lekarzem w celu dostosowania odpowiedniej dawki leku w oparciu o poziom INR [65].

Ciekawym przykładem ważnej roli farmaceuty w zwalczaniu powikłań leków przeciwkrzepliwych jest inicjatywa podjęta przez amerykańską uniwersytecką klinikę antykoagulacyjną (University of Washington Medicine, UWMedicine), kierowaną i prowadzoną przez 15 farmaceutów, w większości z tytułem PharmD, na terenie 3 szpitali stonowych, zgodnie ze słynnym łacińskim przysłowiem „*primum non nocere*”. Jak wynika z informacji zawartych na stronie [<http://depts.washington.edu/anticoag/home>], do najważniejszych zadań jednostki należy ustalanie i wprowadzanie w życie aktualnych standardów postępowania w terapii antykoagulacyjnej w obszarze działania wszystkich uniwersyteckich oddziałów szpitalnych. Klinika jest otwarta dla pacjentów kierowanych z innych jednostek, a farmaceuci czynnie biorą udział w leczeniu i zapobieganiu chorobom zakrzepowo-zatorowym, np. poprzez ustalanie dawek antykoagulantów w oparciu o INR, szczególnie podczas zmiany leków z pozajelitowego na doustny lub doustnego starej generacji na antykoagulant nowej generacji. W języku angielskim działalności farmaceutów opisuje określenie „*pharmacist-managed anticoagulation services or clinical practice*”, co można tłumaczyć jako „*farmaceutyczna antykoagulacyjna opieka lub praktyka kliniczna*”.

Drugą ważną misją jest minimalizowanie powikłań terapii antykoagulacyjnej, a w szczególności monitorowanie terapii poprzez pomiar INR i innych alternatywnych marke-

rów diagnostycznych, takich jak aktywność czynnika IIa i Xa, włącznie z oznaczaniem stężenia we krwi apiksabanu, riwaroksabanu, dabigatranu czy fondaparynuksu.

Trzecia ważna rola kliniki dotyczy specjalistycznej działalności konsultacyjnej i udzielanych lekarzom porad w zakresie wszelkich problemów związanych z terapią antykoagulacyjną. Poza ustalaniem dawek leków, dotyczą one postępowania z pacjentem otrzymującym leki antykoagulacyjne po wypadku czy urazie głowy, wymagającego zahamowania krwawienia, u którego wystąpił HIT, czy też z ryzykiem zatoru tętnicy płucnej.

Nie można zapominać o ważnej roli edukacyjnej antykoagulacyjnej kliniki farmaceutycznej i wielu aktualizowanych często standardów medycznych, umieszczanych na stronie internetowej i adresowanych do lekarzy innych specjalności, pracujących w UWMedicine. Można tu wymienić „*kuchenne*” protokoły postępowania, opracowane we współpracy z innymi klinikami i oparte na amerykańskich aktualnych wytycznych, jak np. wytyczne neutralizacji leków przeciwkrzepliwych, okołozabiegowa, okołodentystryczna czy też wspomagająca krążenie pozaustrojowe terapia antykoagulacyjna.

Edukacja skierowana jest również do pacjentów, którzy w przystępny sposób mogą zasięgnąć informacji o schorzeniach zakrzepowo-zatorowych i przyjmowanych przez siebie lekach. Ponadto na stronie umieszczone są materiały ostrzegające przed stosowaniem preparatów ziołowych, które mogą powodować krwawienie w połączeniu z warfaryną, a także obrazkowe instrukcje jak wykonać podskórny zastrzyk heparyny, jak radzić sobie z krwawieniem z nosa lub jakich leków należy unikać przed operacją chirurgiczną.

Przykład ten, chociaż pochodzący z oceanu, pokazuje jak świetnie sprawdzają się farmaceuci wyspecjalizowani w multidyscyplinarnej pracy obejmującej opiekę, konsultację i edukację, od prostych porad do złożonych konsultacji specjalistycznych. W szczególności pokazuje, jak ważną rolę mogą pełnić farmaceuci w farmakoterapii antykoagulacyjnej. Zastosowanie podobnych rozwiązań w Polsce mogłoby również dać doskonałe rezultaty.

Tabela 1. Monitorowanie terapii przeciwzakrzepowej oraz postępowanie w przypadku poważnych krwawień po najczęściej stosowanych lekach przeciwkrzepliwych.

Lek przeciwkrzepliwý	Monitorowanie terapii	Postępowanie w przypadku poważnych krwawień
HNF	Czas aPTT, czas ACT	Przerwanie terapii, siarczan protaminy
HDCz	Aktywność przeciwko czynnikowi Xa	Przerwanie terapii, ogólne środki prohemostatyczne, siarczan protaminy, rekombinowany czynnik VII*
Fondaparynuks	Aktywność przeciwko czynnikowi Xa	Przerwanie terapii, ogólne środki prohemostatyczne, rekombinowany czynnik VII*
Antagoniści witaminy K (warfaryna, acenokumarol)	INR	Przerwanie witaminy K, terapii, węgiel aktywowany**, świeżo mrożone osocze *, koncentrat czynników zespołu protrombiny*, rekombinowany czynnik VII*
Dabigatran	Czas aPTT, czas trombinowy	Przerwanie terapii, węgiel aktywowany**, idarucizumab*
Riwaroksaban i apiksaban	Aktywność przeciwko czynnikowi Xa	Przerwanie terapii, węgiel aktywowany**, koncentrat czynników zespołu protrombiny*, koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny*, rekombinowany czynnik VII*

* w przypadku wystąpienia poważnego, zagrażającego życiu krwawienia

** w ciągu 2 godzin od przyjęcia leku przeciwkrzepliwego

5. Podsumowanie

Leki przeciwkrzepliwe są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej, mogą jednak jako skutek uboczny wywołać zagrażające życiu krwawienie. Klasyczne leki przeciwkrzepliwe, do których zaliczamy HNF i antagonistów witaminy K, są szeroko dostępne, skuteczne oraz posiadają specyficzne odtrutki odwracające ich przeciwzakrzepowe działanie. Posiadają jednak wady. Antagoniści witaminy K mają opóźniony początek działania i wąskie okno terapeutyczne, wchodzą w interakcje z wieloma lekami z różnych grup oraz wymagają stałego monitorowania aktywności. HNF również wymaga stałego monitorowania, a poza krwawieniem może powodować szereg innych niebezpiecznych działań niepożądanych, jak np. małopłytkowość.

Nowsze leki przeciwzakrzepowe, do których zaliczamy HDCz, fondaparynuks oraz bezpośrednio inhibitory czynnika Xa i trombiny, zostały opracowane w celu ograniczenia niepożądanych cech klasycznych leków przeciwkrzepliwych. Nie wszystkie jednak posiadają specyficzne antidotum i często wymagają starannego dawkowania oraz stałej obserwacji pacjentów w celu optymalizacji korzyści terapeutycznych.

Obecna strategia zarządzania powikłaniami krwotocznymi u pacjentów poddawanych leczeniu przeciwzakrzepowemu kładzie duży nacisk na znajomość podstawowych zasad kontroli procesu zakrzepowego, w tym szybkiej oceny przyczyny i stopnia nasilenia krwawienia oraz szybkiego podjęcia odpowiednich działań. W przypadku poważnego krwawienia, działania te obejmują zaprzestanie podawania leku przeciwkrzepliwego, a jeśli to możliwe, odwrócenie skutków leczenia przeciwkrzepliwego przy użyciu dostępnych środków (tabela 1).

Obecnie wciąż występują ograniczenia w dostępności skutecznych i bezpiecznych leków znoszących działanie leków przeciwkrzepliwych. Być może w ciągu kilku lat dzięki rejestracji środków kontrolujących aktywność nowych antykoagulantów terapia wszystkimi powszechnie stosowanymi lekami przeciwkrzepliwymi będzie bezpieczniejsza.

6. Wykaz skrótów

ACT	czas krzepnięcia po aktywacji (<i>Activated Clotting Time</i>)
aPTT	<i>activated Partial Thromboplastin Time</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HDCz	heparyny drobnocząsteczkowe
HIT	trombocytopenia indukowana heparyną (<i>Heparin Induced Thrombocytopenia</i>)
HNF	heparyna niefrakcjonowana
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (<i>International Normalized Ratio</i>)
UHRA	uniwersalne środki odwracające działanie heparyn (<i>Universal Heparin Reversal Agents</i>)
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

7. Bibliografia

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR, American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of

thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012, 141, e419S-e494S.

2. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, Hylek EM, Schulman S, Go AS, Hughes M, Spencer FA, Manning WJ, Halperin JL, Lip GY, American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141, e531S-e575S.
3. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr, American College of Cardiology, American Heart Association, Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40, 1366-1374.
4. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126, 287S-310S.
5. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 181-188.
6. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 130, 800-809.
7. Costantino G, Ceriani E, Rusconi AM, Podda GM, Montano N, Duca P, Cattaneo M, Casazza G. Bleeding risk during treatment of acute thrombotic events with subcutaneous LMWH compared to intravenous unfractionated heparin; a systematic review. *PLoS ONE*, 2012, 7, e44553.
8. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*, 2004, 292, 89-96.
9. Blazing MA1, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, DiBattiste PM, Palmisano J, Bilheimer DW, Snapinn SM, Ramsey KE, Gardner LH, Hasselblad V, Pfeffer MA, Lewis EF, Braunwald E, Califf RM, 'A to Z' Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 292, 55-64.
10. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H, SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*, 2004, 292, 45-54.
11. Thorevska N, Amoateng-Adjepong Y, Sabahi R, Schiopescu I, Salloom A, Muralidharan V, Manthous CA. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. *Chest*, 2004, 125, 856-863.
12. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA, OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and rein-

- fraction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*, 2006, 295, 1519-1530.
13. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW, Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 1695-1702.
 14. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW, Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 140, 867-873.
 15. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hartzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with STElevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 44, e1-e211.
 16. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126, 401S-428S.
 17. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126, 338S-400S.
 18. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb. Haemost.*, 2008, 99, 807-818.
 19. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, 133, 141S-159S.
 20. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012, 141, e24S-e43S.
 21. Sokolowska E, Kalaska B, Miklosz J, Mogielnicki A. The toxicology of heparin reversal with protamine: past, present and future. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12, 897-909.
 22. Sokolowska E, Mogielnicki A. Poszukiwanie następców protaminy: skuteczne i bezpieczne hamowanie krwawienia wywołanego podaniem pozajelitowych środków przeciwkrzepliwych. *Biul. Wydz. Farm. WUM*, 2016, 2, 7-16.
 23. Sheno RA, Kalathottukaren MT, Travers RJ, Lai BFL, Creag AL, Lange D, Yu K, Weinhard M, Chew BH, Du C, Brooks DE, Carter CJ, Morrissey JH, Haynes CA, Kizhakkedathu JN. Affinity-based design of a synthetic universal reversal agent for heparin anticoagulants. *Sci. Transl. Med.*, 2014, 6, 260ra150.
 24. Kalaska B, Sokolowska E, Kaminski K, Szczubialka K, Mogielnicki A, Nowakowska M, Buczek W. Cationic derivative of dextran reverses anticoagulant activity of unfractionated heparin in animal models of arterial and venous thrombosis. *Eur. J. Pharmacol.*, 2012, 686, 81-89.
 25. Kaminski K, Kalaska B, Koczurkiewicz P, Michalik M, Szczubialka K, Mogielnicki A, Buczek W, Nowakowska M. New arginine substituted derivative of poly(allylamine hydrochloride) for heparin reversal. *Med. Chem. Commun.*, 2014, 5, 489-495.
 26. Kalaska B, Kaminski K, Sokolowska E, Czaplicki D, Kujdowicz M, Stalińska K, Bereta J, Szczubialka K, Pawlak D, Nowakowska M, Mogielnicki A. Nonclinical evaluation of novel cationically modified polysaccharide antidotes for unfractionated heparin. *PLoS ONE*, 2015, 10, e0119486.
 27. Sokolowska E, Kalaska B, Kaminski K, Lewandowska A, Błażejczyk A, Wietrzyk J, Kasacka I, Szczubialka K, Pawlak D, Nowakowska M, Mogielnicki A. The toxicokinetic profile of Dex40-GTMAC3 - a novel polysaccharide candidate for reversal of unfractionated heparin. *Front. Pharmacol.*, 2016, 7, 60.
 28. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, Luan P, Hutchaleelaha A, Inagaki M, Conley PB, Phillips DR, Sinha U. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat. Med.*, 2013, 19, 446-451.
 29. Ansell J, Bakhru SH, Lailicht SS, Steiner SS, Grosso M, Brown K, Dishy V, Noveck RJ, Costin JC. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371, 2141-2142.
 30. Van Ryn-McKenna J, Cai L, Ofosu FA, Hirsh J, Buchanan MR. Neutralization of enoxaparin-induced bleeding by protamine sulfate. *Thromb. Haemost.*, 1990, 63, 271-274.
 31. Holst J, Lindblad B, Bergqvist D, Garre K, Nielsen H, Hedner U, Ostergaard PB. Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight heparin (tinzaparin, Logiparin). An experimental investigation in healthy volunteers. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 1994, 5, 795-803.
 32. Van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, Laidlaw S, Kitchen S, Toth P, Makris M. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2011, 22, 565-570.
 33. Ingerslev J, Vanek T, Culic S. Use of recombinant factor VIIa for emergency reversal of anticoagulation. *J. Postgrad. Med.*, 2007, 53, 17-22.
 34. 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, 804-811.
 35. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br. J. Haematol.*, 2013, 160, 35-46.
 36. Kalaska B, Kaminski K, Miklosz J, Shin-ichi Y, Sokolowska E, Błażejczyk A, Wietrzyk J, Kasacka I, Szczubialka K, Pawlak D, Nowakowska M, Mogielnicki A. Heparin-binding copolymer reverses effects of unfractionated heparin, enoxaparin and fondaparinux in rats and mice. *Transl. Res.*, 2016, 177, 98-112.
 37. Samama MM, Gerotziafas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). *Thromb. Res.*, 2003, 109, 1-11.
 38. Donat F, Duret JP, Santoni A, Cariou R, Necciari J, Magnani H, de Greef R. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clin. Pharmacokinet.*, 2012, 41, 1-9.
 39. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 1833-1840.
 40. Gatt A, van Veen JJ, Woolley AM, Kitchen S, Cooper P, Makris M. Thrombin generation assays are superior to traditional tests in assessing anticoagulation reversal in vitro. *Thromb. Haemost.*, 2008, 100, 350-355.
 41. Desmurs-Clavel H, Huchon C, Chatard B, Negrier C, Dargaud Y. Reversal of the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation by rFVIIa, aPCC and PCC. *Thromb. Res.*, 2009, 123, 796-798.
 42. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, Meijers JC, Büller HR, Levi M. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation*, 2002, 106, 2550-2554.
 43. Luporsi P, Chopard R, Janin S, Racadot E, Bernard Y, Ecarton F, Séronde MF, Briand F, Guignier A, Descotes-Genon V, Meneveau N, Schiele F. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in 8 patients with ongoing life-threatening bleeding treated with fondaparinux. *Acute Card. Care*, 2011, 13, 93-98.
 44. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 1139-1151.
 45. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365, 883-891.

46. Hylek EM, Chang YC, Skates SJ, Hughes RA, Singer DE. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 16011, 1612-1617.
47. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJM, Vandembroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 3331, 11-17.
48. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, Wang L, Witt DM, Clark NP, Blostein MD, Kahn SR, Vesely SK, Schulman S, Kovacs MJ, Rodger MA, Wells P, Anderson D, Ginsberg J, Selby R, Siragusa S, Silingardi M, Dowd MB, Kearon C. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2009, 1505, 293-300.
49. 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, 1664, 391-397.
50. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, Svensson PJ, Veenstra DL, Crowther M, Guyatt GH, American College of Chest Physicians. 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, e152S-e184S
51. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 16320, 2469-2473.
52. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb. Haemost.*, 2010, 103, 1116-1127.
53. Syed YY. Idarucizumab: A Review as a Reversal Agent for Dabigatran. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.*, 2016, 16, 297-304.
54. Connolly SJ, Eikelboom J, Dorian P, Hohnloser SH, Gretler DD, Sinha U, Ezekowitz MD. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa). *Eur Heart J.*, 2013, 34, 1498-1505.
55. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, Hernandez AF, Gibson CM; APEX Investigators. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med.*, 2016, 375, 534-544.
56. Olesen JB, Christiansen K, Ingerslev J, Sorensen B, Hvas A. Haemostatic response to in vitro addition of recombinant factor VIIa, prothrombin complex concentrate, or concentrate of Factor IX/X in blood spiked with a direct Xa inhibitor. *J Thromb Haemost.*, 2009, 7, PP-Mo-386.
57. Perzborn E, Harwardt M. Recombinant factor VIIa partially reverses the effects of the factor anti Xa inhibitor rivaroxaban on thrombin generation, but not the effects of thrombin inhibitors, in vitro. *J. Thromb. Haemost.*, 2007, 5, W640.
58. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, Durand M, Fischer AM, Emmerich J, Marchand-Leroux C, Lecompte T, Samama CM. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology*, 2012, 116, 94-102.
59. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*, 2011, 124, 1573-1579.
60. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373, 2413-2424.
61. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest*, 2005, 127, 1515-1522.
62. Locke C, Ravnan SL, Patel R, Uchizono JA. Reduction in warfarin adverse events requiring patient hospitalization after implementation of a pharmacist-managed anticoagulation service. *Pharmacotherapy*, 2005, 25, 685-689.
63. Nutescu EA, Wittkowsky AK, Burnett A, Merli GJ, Ansell JE, Garcia DA. Delivery of optimized anticoagulant therapy: consensus statement from the anticoagulation forum. *Ann. Pharmacother.* 2013, 47, 714-724.
64. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch. Intern. Med.*, 1998, 158, 1641-1647.
65. Bishop L, Young S, Twells L, Dillon C, Hawboldt J. Patients' and physicians' satisfaction with a pharmacist managed anticoagulation program in a family medicine clinic. *BMC Research Notes*, 2015, 8, 233.