

Носков Я.А., Поляков А.С., Братилова Е.С., Тиренко В.В.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПРИЕМОМ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, Россия

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), которые включают в себя ингибитор тромбина (дабигатран) и ингибиторы активированного фактора X свертывания крови (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан), получили широкое распространение во всем мире для профилактики и лечения венозных тромбозов. Популярность ПОАК объясняется удобной и предсказуемой фармакодинамикой, отсутствием необходимости в регулярном мониторинге терапевтического эффекта, а также менее выраженным влиянием пищи и препаратов на их биодоступность. Однако, как и для любых других антикоагулянтов, для ПОАК характерен повышенный риск кровотечений, в особенности желудочно-кишечных. Корректный подход к назначению ПОАК и профилактике кровотечений на фоне лечения антикоагулянтами способен существенно снизить вероятность развития жизнеугрожающих осложнений. В случае развития кровотечения показано применение специфических и неспецифических антидотов ПОАК. Значимое кровотечение требует знания лечащим врачом четкого порядка действий в соответствии с опубликованными алгоритмами для спасения жизни пациента.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты; кровотечения; желудочно-кишечные кровотечения; дабигатран; ривароксабан; апиксабан; эдоксабан.

Для цитирования: Носков Я.А., Поляков А.С., Братилова Е.С., Тиренко В.В. Профилактика и лечение кровотечений, ассоциированных с приемом прямых оральных антикоагулянтов. *Клиническая медицина*. 2020;98(7):491–497.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-7-491-497>

Для корреспонденции: Носков Ярослав Алексеевич — канд. мед. наук, старший ординатор гематологического отделения клиники кафедры факультетской терапии; e-mail: dady-08@mail.ru

Noskov Ya.A., Polyakov A.S., Bratilova E.S., Tyrenko V.V.

THE PREVENTION AND TREATMENT OF BLEEDING ASSOCIATED WITH DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Russian Defense Ministry, 194044, St. Petersburg, Russia

Direct oral Anticoagulants (DOACs) include direct thrombin inhibitor (dabigatran) and factor X inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban). They are widely used worldwide for the prevention and treatment of venous thrombosis. The popularity of DOACs is explained by convenient and predictable pharmacodynamics, the lack of need for regular monitoring of the therapeutic effect, as well as more predictable food-drug interaction and bioavailability. However, like any other anticoagulants, DOACs are characterized by an increased risk of bleeding, especially gastrointestinal one. The correct approach to the prescription of DOACs and prevention of bleeding during treatment including the intake of anticoagulants can significantly reduce the probability of life-threatening complications. In the case of bleeding, the use of specific and non-specific DOACs antidotes is indicated. Significant bleeding requires the attending physician to know a clear course of action in accordance with published algorithms to save the patient's life.

Key words: direct oral anticoagulants; bleeding; gastrointestinal bleeding; dabigatran; rivaroxaban; apixaban; edoxaban; betrixaban.

For citation: Noskov Ya.A., Polyakov A.S., Bratilova E.S., Tyrenko V.V. The prevention and treatment of bleeding associated with direct oral anticoagulants. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(7):491–497. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-7-491-497>

For correspondence: Yaroslav A. Noskov — MD, PhD, senior resident of the Hematology Department of the Clinic of the Department of Faculty Therapy; e-mail: dady-08@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 21.04.20

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) — это группа новых оральных антикоагулянтов, которые напрямую воздействуют на коагуляционный каскад. До начала прошлого десятилетия не существовало альтернативных варфарину препаратов, сопоставимых с ним по эффективности. В настоящий момент в клинической практике есть пять ПОАК, четыре из них одобрены для применения в России. В их число входят прямой ингибитор тромбина — дабигатран, а также четыре прямых ингибитора активированного десятого фактора свертывания крови (Ха) — ривароксабан,

апиксабан, эдоксабан и бетриксабан (первые два в настоящее время доступны в России). ПОАК используются для предотвращения ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен. В сравнении с варфарином ПОАК имеют быстрое начало и окончание действия, предсказуемую фармакодинамику, отсутствие необходимости в регулярном мониторинге терапевтического эффекта, а также менее выраженное влияние пищи и других препаратов на их биодоступность. Несмотря на то что ПОАК доказали свою без-

опасность во множестве метаанализов и исследований IV фазы, риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) по-прежнему является существенной угрозой жизни у пациентов группы высокого риска.

Механизмы желудочно-кишечных кровотечений, связанных с приемом ПОАК. Есть несколько механизмов, которые вызывают ЖКК при терапии ПОАК [1]. В число данных механизмов входят локальный и/или системный антикоагулянтный эффект, а также нарушение восстановления слизистой желудочно-кишечного тракта под воздействием ПОАК. Кроме того, доказано, что винная кислота, которая входит в состав дабигатрана, сама по себе может вызывать язвенные дефекты. В сравнении с варфарином дабигатран и ривароксабан имеют более высокий риск ЖКК, но не повышают риск кровотечений других локализаций [1, 2]. Интересно, что локализация ЖКК различается для отдельных ПОАК. Исследование RE-LY показало, что 53% всех ЖКК на фоне терапии дабигатраном развиваются в нижних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3], в то время как для варфарина, аспирина и НПВП наиболее характерны ЖКК из верхних отделов ЖКТ [4]. Предполагается, что неполное всасывание ПОАК в верхних отделах ЖКТ приводит к повышенной концентрации дабигатрана в нижних отделах ЖКТ, что обуславливает топический эффект на слизистую и приводит к кровотечениям, особенно в случаях существующих дефектов, таких как ангиодисплазия или эрозии [5]. В противоположность этому биодоступность варфарина в верхних отделах ЖКТ составляет более 95%, а невсосавшийся варфарин не имеет местного эффекта [1, 2].

Для ривароксабана более характерны ЖКК из верхних отделов ЖКТ (76%), в то время как для высоких доз эдоксабана (60 мг в день) риск кровотечения из нижних и верхних отделов ЖКТ примерно равен. Предполагается, что режим приема ПОАК также имеет влияние на риск развития ЖКК [1, 2]. Ривароксабан и апиксабан являются прямыми ингибиторами активного фактора Ха, оба поступают в организм в активной форме, и оба имеют одинаковую биодоступность. Однако риск кровотечений выше для ривароксабана, что может быть связано с однократным приемом и более высокой пиковой дозировкой, чем у апиксабана, который принимают дважды в день. Подобным же образом однократный прием может обуславливать более высокий риск ЖКК для ривароксабана при его прямом сравнении в исследовании с дабигатраном [6].

Риск кровотечений, ассоциированных с приемом ПОАК. I.L. Holster и соавт. [7] недавно представили метаанализ по оценке риска ЖКК на фоне приема ПОАК, включающий в себя 17 рандомизированных исследований с общим количеством пациентов 75 801, которые принимали либо ПОАК, либо стандартную терапию (низкофракционированный гепарин, варфарин, антиагреганты или плацебо). За время наблюдения (от 3 нед. до 31 мес.) ЖКК отмечались у 1,5% пациентов. Из всех

ЖКК 89% были большими кровотечениями (приводившие к снижению уровня гемоглобина более чем на 20 г/л в течение 24 ч, требовавшие трансфузии более 1 дозы эритроцитарной взвеси, требовавшие оперативного вмешательства либо приводившие к летальному исходу). В целом риск ЖКК на фоне приема ПОАК превышал таковой для стандартной терапии в 1,45 раза (кумулятивный риск — КР). Риск существенно различался в зависимости от препаратов и показаний к назначению.

Наибольший риск ЖКК отмечался среди пациентов с острым коронарным синдромом (КР 5,21), у которых ПОАК назначались вместе с антиагрегантами. У пациентов с тромбозами глубоких вен и ТЭЛА также отмечался повышенный риск ЖКК (КР 1,59). При этом, согласно данным метаанализа, риск ЖКК значительно не повышался у пациентов, которым ПОАК назначались для профилактики тромбозов при длительной иммобилизации (ортопедические вмешательства и другие), а также при фибрилляции предсердий. Отсутствие повышения риска кровотечений при иммобилизации, вероятно, связано с коротким периодом назначения ПОАК [8]. При изучении больших массивов данных общий кумулятивный риск ЖКК у пациентов, получающих ПОАК по поводу фибрилляции предсердий, сопоставим с варфарином. Однако при анализе данных по отдельным препаратам риск кровотечений ЖКК значительно выше у пациентов, принимающих дабигатран и ривароксабан [9–15].

В противоположность предыдущим заключениям в обсервационных исследованиях риск ЖКК, развивающихся на фоне приема ПОАК, немного меньше, чем в рандомизированных клинических исследованиях [7]. Это может быть связано с рядом причин. Во-первых, в рандомизированные исследования включаются более пожилые пациенты. В четыре основополагающих исследования (RE-LY, ROCKET-AF, AIRSOTLE, ENGAGE AF-TIMI) [16–19] были включены пациенты в возрасте 70 лет и старше. В это же время участники пяти метаанализов данных были в среднем моложе 70 лет [20–24]. Во-вторых, пациенты из обсервационных исследований, как правило, имеют менее выраженную коморбидность, что уменьшает риск кровотечений по шкале CHADS₂. В-третьих, в реальной практике врачи могут не назначать антикоагулянты пациентам высокого риска. Таким образом, метаанализы данных, основанные на обсервационных исследованиях, могут давать неточные результаты, так как не учитывают некоторые неочевидные факторы. Следовательно, риск кровотечений в реальной клинической практике может быть заметно выше.

Профилактика кровотечений, ассоциированных с приемом ПОАК. Профилактика ЖКК основывается на назначении ПОАК строго по показаниям и предотвращении назначения антикоагулянтов пациентам с противопоказаниями. К строгим противопоказаниям относится нарушение функции почек со снижением клиренса креатинина менее 30 мл/мин для дабигатрана

и менее 15 мл/мин для остальных ПОАК. Также применение антикоагулянтов строго противопоказано при коагулопатии на фоне тяжелой печеночной недостаточности. Помимо строгих противопоказаний к назначению ПОАК, не стоит забывать о факторах риска, повышающих риск ЖКК при назначении антикоагулянтов. Факторы, ассоциированные с повышением риска ЖКК на фоне применения ПОАК, представлены в табл. 1.

Тщательный сбор анамнеза и оценка факторов риска ЖКК строго показаны пациентам, которым планируется назначение ПОАК [25]. Так, у пожилых пациентов (старше 75 лет) риск ЖКК на фоне применения дабигатрана выше в 2,5 раза [3, 21, 23, 26]. Повышение риска ЖКК также отмечается у пожилых пациентов, принимающих ривароксабан [21, 27]. Нарушение функции почек является важным фактором увеличения длительности полужизни препаратов в крови и, следовательно, существенно повышает риск ЖКК [2]. Язвенная болезнь и ЖКК в анамнезе повышают риск повторных кровотечений из ЖКТ в 2,3 раза [26]. Применение антиагрегантов повышает риск ЖКК на 30–50% [3, 26].

Высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLEED (более 3 баллов) повышает вероятность ЖКК на фоне применения ПОАК в 3,74 раза [28, 29]. Для последней категории пациентов возможно снижение дозировки антикоагулянтов. Так, снижение дозировки дабигатрана до 110 мг дважды в день либо замена препарата на апиксабан позволяет существенно снизить вероятность ЖКК [1, 30]. С учетом высокой вероятности кровотечений из нижних отделов ЖКТ на фоне применения ПОАК широкое распространение получило профилактическое выполнение колоноскопии [31]. Данная практика увеличила раннее выявление злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [32].

Также к неспецифическим мерам профилактики ЖКК перед назначением ПОАК можно отнести устранение модифицируемого фактора риска — эрадикацию *Helicobacter pylori* [33]. Профилактическое назначение гастропротективных препаратов снижает риск ЖКК до 50% [26]. Немного более эффективным является

профилактический прием ингибиторов протонной помпы, нежели блокаторов H₂-рецепторов. При этом одновременное назначение препаратов обеих групп позволило снизить риск ЖКК на 85% [26]. Однако не стоит забывать, что применение гастропротекторов, как и снижение дозировок препаратов, способно снизить антикоагулянтный эффект ПОАК. Также стоит помнить, что адекватное назначение ПОАК не способно полностью исключить вероятность жизнеугрожающих кровотечений.

Неспецифические антидоты ПОАК. Активированный уголь способен инактивировать 99,9% дабигатрана в кислой воде. Его применение возможно не позднее 1–2 ч после приема ПОАК. Данная опция может быть эффективной в случае острого отравления. Однако эффективность активированного угля не оценивалась в реальных клинических исследованиях [34].

Десмопрессин увеличивает прокоагуляционную активность путем увеличения высвобождения фактора VIII и фактора фон Виллебранда из эндотелия. Исследование с участием здоровых волонтеров показало, что применение десмопрессина дозозависимо снижает активность гирудина и вызванного им удлинения АЧТВ [35]. В то же время не существует клинических исследований, которые бы показали эффективность десмопрессина в купировании кровотечений, ассоциированных с приемом ПОАК.

Рекомбинантный активированный фактор VII (rVIIa) изначально был разработан для лечения пациентов с гемофилией. Но данный препарат часто применяется без показаний [36]. Сообщения, основанные на четырех случаях применения rVIIa для купирования кровотечений, ассоциированных с дабигатраном, показали его неэффективность в трех случаях [37, 38].

Дабигатран плохо связывается с белками плазмы крови (не более 35%) и таким образом может быть удален при диализе в случае жизнеугрожающего кровотечения или неотложного оперативного вмешательства [39–41]. Однако реальное применение диализа в подобных ситуациях существенно ограничено.

Таблица 1

Факторы риска, повышающие вероятность ЖКК на фоне применения ПОАК

Фактор риска	Определение
Высокие дозы дабигатрана или эдоксабана	Доза дабигатрана 150 мг 2 раза в день, доза эдоксабана 60 мг в день
Применение препаратов, повышающих риск образования язв	Антиагреганты, НПВП, стероиды
Пожилый возраст	Старше 75 лет
Нарушение функции почек	Клиренс креатинина менее 50 мл/мин
ЖКК или язвенная болезнь в анамнезе	Требуется обязательного уточнения при обследовании и сборе анамнеза
Инфекция <i>Helicobacter pylori</i>	Требуется обязательного уточнения при обследовании и сборе анамнеза
Фоновая патология ЖКТ	Дивертикулит, ангиодисплазия
Национальность	Западные национальности
Риск по шкале HAS-BLEED	Баллы более 3

Концентрат протромбинового комплекса (КПК) — это смесь неактивных факторов II, IX, X и VII. Исследования эффективности КПК в купировании антикоагулянтного эффекта показали сомнительные результаты. Активированный КПК (аКПК), содержащий активные формы тех же факторов, показал уменьшение времени кровотечения в модели на животных, получавших дабигатран [42]. *Ex-vivo*-модели показали способность аКПК к восстановлению генерации тромбина у здоровых людей, которые принимали дабигатран. До недавнего времени аКПК являлся единственным адекватным антидотом для дабигатрана. Однако он применялся с осторожностью по причине риска развития тромбоэмболических осложнений [43]. В 2017 г. опубликованы результаты первого крупного проспективного мультицентрового исследования UPRATE по применению препаратов КПК при массивных кровотечениях на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов, в котором приняли участие 25 различных центров [44]. По результатам исследования было показано, что препараты КПК являются эффективными в менеджменте массивных кровотечений на фоне приема ривароксабана и апиксабана, а частота тромбоэмболических осложнений низка и сопоставима с тем, что можно наблюдать при прекращении антикоагулянтной терапии. На настоящий момент эффективнее КПК в лечении кровотечений, ассоциированных с применением прямых оральных антикоагулянтов, являются только специфические антагонисты ПОАК.

Специфические антидоты ПОАК

Идаруцизумаб (Праксбайнд) является фрагментом гуманизированного моноклонального антитела, связывает как свободный, так и связанный с тромбином дабигатран. Аффинность идаруцизумаба в 350 раз превышает аффинность дабигатрана к тромбину [45]. Он инактивирует дабигатран в соотношении 1:1, комплекс идаруцизумаб–дабигатран впоследствии выводится почками [45, 46]. В доклинических исследованиях идаруцизумаб показал быстрое купирование антикоагулянтного эффекта дабигатрана у животных и не оказывал никакого влияния на формирование тромбина [47, 48].

В клинических исследованиях первой фазы идаруцизумаб показал выраженный дозозависимый эффект в виде возвращения ЭКС, АЧТВ и ТВ к нормальным значениям у здоровых лиц, ранее принявших дабигатран [49]. В исследовании 3-й фазы пациенты, принимающие дабигатран, были разделены на две группы: в группу А включались пациенты с тяжелым кровотечением, в группу В — пациенты, которым требовалось неотложное вмешательство. В качестве первичной конечной точки оценивалось время нормализации ЭКС или рТВ. Вторичной конечной точкой исследования являлось время остановки кровотечения. В первичной конечной точке все пациенты показали 100% нормализацию показателей ЭКС и рТВ. Среднее время дости-

жения гемостаза было 11,4 ч у 35 пациентов группы А. В группе В у 33 из 36 пациентов во время операции отмечался нормальный гемостаз. У одного пациента, который не возобновил прием антикоагулянтов, развился тромбоз в течение 72 ч после вмешательства [50, 51].

Андексанет альфа — это антидот, который был разработан для нейтрализации эффекта как прямых, так и не прямых ингибиторов Ха. Он является рекомбинантным модифицированным аналогом человеческого Ха, который конкурентно связывается с ингибиторами Ха и инактивирует их в соотношении 1:1 [52]. Андексанет связывает ингибиторы Ха, таким образом увеличивая активность эндогенного Ха и следовательно уменьшая антикоагулянтную активность препаратов.

В клинических испытаниях второй фазы на здоровых людях андексанет альфа показал быстрый дозозависимый эффект в купировании антикоагулянтной активности четырех ингибиторов Ха (эноксапарин, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан). Эффективность препарата оценивалась по уменьшению активности ингибиторов Ха, по оценке концентрации антикоагулянта в крови, а также по восстановлению генерации тромбина [53].

В последующем были инициированы сразу два исследования по оценке эффективности и безопасности андексанета альфа в купировании антикоагулянтной активности апиксабана (ANNEXA-A) и ривароксабана (ANNEXA-R). В исследованиях достигнуто купирование антикоагулянтного эффекта с максимальным эффектом в течение 2–5 мин после болюсного введения либо на протяжении всей внутривенной инфузии. После прекращения введения андексанета биомаркеры антикоагулянтной активности сравнивались с группой плацебо в течение 1–3 ч, что связано с периодом полужизни препарата. Данное наблюдение важно при необходимости восстановления антикоагулянтного эффекта [54–56].

Цирапарантаг, также ранее известный как арипазин, — это малая синтетическая водорастворимая катионная молекула, которая была разработана для специфичного связывания с нефракционированным и низкомолекулярными гепаринами через нековалентное связывание и взаимодействие заряд–заряд. Аналогичным образом цирапарантаг взаимодействует с эдоксабаном, ривароксабаном, апиксабаном и дабигатраном [57]. В модели на мышах цирапарантаг показал эффективность, уменьшая длительность кровотечения. В человеческих моделях *ex-vivo* цирапарантаг способен нормализовывать АЧТВ и анти-Ха-активность. Вместе с тем препарат не нарушает процессы гемостаза в отсутствие антикоагулянтов [58].

В клинических испытаниях оценивалась эффективность арипазина по купированию антикоагулянтного эффекта эдоксабана. Для оценки эффекта использовалось время свертывания крови. Прием эдоксабана в дозировке 60 мг у здоровых лиц увеличивал время свертывания крови в среднем на 37% относительно исходного. После однократного внутривенного введения арипази-

Таблица 2

Критически значимые кровотечения

Тип кровотечения	Первичные симптомы	Возможные последствия
Интракраниальные кровотечения: интрапаренхиматозные, субдуральные, эпидуральные и субарахноидальные	Необычно сильная головная боль, рвота	Ступор или кома Постоянный неврологический дефицит Смерть
Другие отделы ЦНС: интраокулярные, интра-/экстрааксиальные спинальные кровотечения	Интраокулярные: боль в глазу, изменения зрения, слепота Спинальные: боль в спине, билатеральная слабость и онемение в конечностях, расстройства стула и мочеиспускания, дыхательная недостаточность	Внутриглазное: потеря зрения Спинальное: инвалидность, паралич, квадриплегия, смерть
Перикардальная тампонада	Сбивчивое дыхание, тахипноэ, гипотензия, набухание яремных вен, тахикардия, ослабление сердечных тонов, шум трения	Кардиогенный шок Смерть
Воздухоносные пути, включая заднее носовое кровотечение	Кровохарканье, сбивчивое дыхание, гипоксия, профузное носовое кровотечение	Гипоксемическая дыхательная недостаточность, смерть
Гемоторакс, интраабдоминальное или ретроперитонеальное кровотечение	Гемоторакс: тахипноэ, тахикардия, гипотензия Интраабдоминальное: боль в животе, гипотензия, тахикардия РПК: боль в спине, боку, тазобедренной области, гипотензия	Гемоторакс: дыхательная недостаточность РПК: бедренная нейропатия Все типы: гиповолемический шок, смерть
Кровотечения в конечностях: включая внутримышечные и внутрисуставные	—	Внутримышечное: компартмент-синдром; паралич Внутрисуставное: необратимое повреждение сустава

на время свертывания повышалось до 10% ниже исходного уровня спустя 10 мин и не отличалось от плацебо спустя 3 ч. Эффект арипазина сохранялся в течение 24 ч [59, 60].

Алгоритм действий при лечении кровотечений, ассоциированных с применением ПОАК. Накопленный опыт применения антикоагулянтов, а также их антидотов впервые был суммирован в 2017 г. [61]. Предложенный алгоритм действий получил широкое международное признание и применение в реальной клинической практике. Решение о порядке действий начинается с оценки тяжести кровотечения. При выявлении одного из следующих признаков кровотечение следует рассматривать как большое.

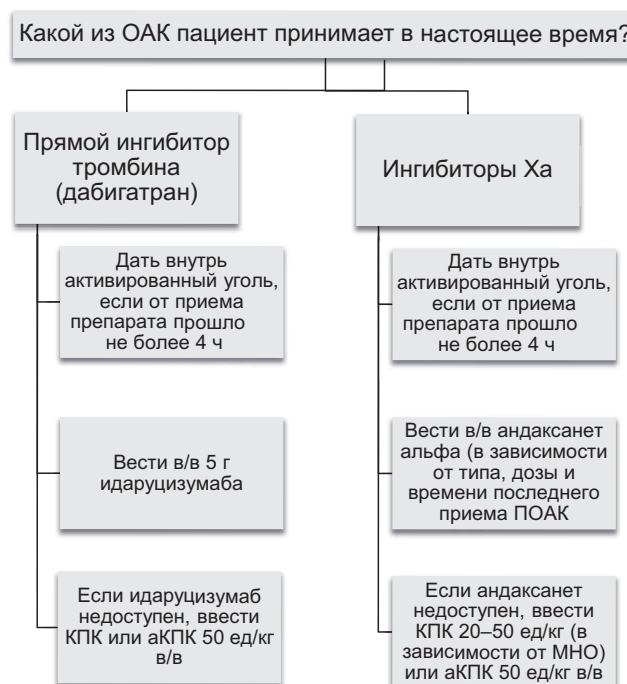
Кровотечение из критического участка. Под данным термином подразумеваются кровотечения, которые компрометируют работу органов и систем. ЖКК не рассматривается в качестве кровотечения из критического участка. Однако оно может влиять на гемодинамику. Перечень критически значимых кровотечений представлен в табл. 2.

Нестабильность гемодинамики. Тахикардия может быть первым признаком нестабильности гемодинамики на фоне кровопотери. Последующее снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. либо более чем на 40 мм рт. ст. является маркером нестабильности гемодинамики [62].

Кровотечение, которое привело к снижению уровня гемоглобина более чем на 20 г/л либо потребовавшее переливания двух или более доз эритроцитарной взвеси. Данные кровотечения существенно повышают

риск летального исхода [63, 64]. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, чаще умирают при снижении уровня гемоглобина [64, 65].

Кровотечения, которые попадают под определение большого кровотечения, требуют немедленной отмены



Порядок специфической терапии при кровотечениях, ассоциированных с приемом ПОАК

ПОАК. Дальнейшая терапия зависит от конкретного препарата, который пациент принимал до появления признаков кровотечения, и представлена на схеме.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Desai J., Kolb J.M., Weitz J.I., Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants — defining the issues and the management strategies. *Thromb. Haemost.* 2013;110:205–12. PMID: 23702623 DOI: 10.1160/th13-02-0150
- Desai J., Granger C.B., Weitz J.I., Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest. Endosc.* 2013;78:227–39. PMID: 23725876 DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.179
- Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., Ezekowitz M., Healey J.S., Oldgren J., Yang S., Alings M., Kaatz S., Hohnloser S.H., Diener H.C., Franzosi M.G., Huber K., Reilly P., Varrone J., Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123:2363–72. PMID: 21576658 DOI:10.1161/circulationaha.110.004747
- Lim Y.J., Yang C.H. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clin. Endosc.* 2012;45:138–44. PMID: 22866254 DOI: 10.5946/ce.2012.45.2.138
- Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwellinger E., Stangier J., Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug. Metab. Dispos.* 2008;36:386–99. PMID: 18006647 DOI: 10.1124/dmd.107.019083
- Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M., Hsueh Y.H., Izem R., Southworth M.R., Wei Y., Liao J., Goulding M.R., Mott K., Chillarige Y., MaCurdy T.E., Worrall C., Kelman J.A. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA. Intern. Med.* 2016;176:1662–71. PMID: 27695821 DOI:10.1001/jamainternmed.2016.5954
- Holster I.L., Valkhoff V.E., Kuipers E.J., Tjwa E.T. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;145:105–112.e15 PMID: 23470618 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.041
- Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A., Curley C., Dahl O.E., Schulman S., Ortel T.L., Pauker S.G., Colwell C.W. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e278S–e325S. PMID: 22315265 DOI: 10.1378/chest.11-2404
- Chai-Adisaksoha 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. PMID: 25150296 DOI: 10.1182/blood-2014-07-590323
- Senoo K., Lau Y.C., Dzeshka M., Lane D., Okumura K., Lip G.Y. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation — metaanalysis. *Circ. J.* 2015;79:339–45. PMID: 25501801 DOI:10.1253/circj.CJ-14-1042
- Rong F., Jia B., Huang P., Lynn H.S., Zhang W. Safety of the direct-acting anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Thromb. Res.* 2015;135:1117–23. PMID: 25891842 DOI: 10.1016/j.thromres.2015.04.004
- Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D., Camm A.J., Weitz J.I., Lewis B.S., Parkhomenko A., Yamashita T., Antman E.M. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955–962. PMID: 24315724 DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62343-0
- Loffredo L., Perri L., Violi F. Impact of new oral anticoagulants on gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation: A meta-analysis of interventional trials. *Dig. Liver. Dis.* 2015;47:429–31. PMID: 25732432 DOI: 10.1016/j.dld.2015.01.159
- Miller C.S., Grandi S.M., Shimony A., Filion K.B., Eisenberg M.J. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2012;110:453–60. PMID:22537354 DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.049
- Caldeira D., Barra M., Ferreira A., Rocha A., Augusto A., Pinto F.J., Costa J., Ferreira J.J. Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015;42:1239–49. PMID: 26434935 DOI: 10.1111/apt.13412
- Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L., Waldo A.L., Ezekowitz M.D., Weitz J.I., Spinar J., Ruzyllo W., Ruda M., Koretsune Y., Betcher J., Shi M., Grip L.T., Patel S.P., Patel I., Hanyok J.J., Mercuri M., Antman E.M. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:2093–104. PMID: 24251359 DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P.A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B.S., Darius H., Diener H.C., Joyner C.D., Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009;361:1139–51. PMID: 19717844 DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:883–91. PMID: 21830957 DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., Al-Khalidi H.R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M.C., Diaz R., Easton J.D., Ezekowitz J.A., Flaker G., Garcia D., Garg M., Gersh B.J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A.G., Hohnloser S.H., Horowitz J., Mohan P., Jansky P., Lewis B.S., Lopez-Sendon J.L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F.W., Zhu J., Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:981–92. PMID: 21870978 DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Cram P. Bleeding rates in Veterans Affairs patients with atrial fibrillation who switch from warfarin to dabigatran. *Am. J. Med.* 2014;127:1179–1185 [PMID: 25107386 DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.07.024]
- Abraham N.S., Singh S., Alexander G.C., Heien H., Haas L.R., Crown W., Shah N.D. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1857. [PMID: 25910928 DOI: 10.1136/bmj.h1857]
- Chan K.E., Edelman E.R., Wenger J.B., Thadhani R.I., Maddux F.W. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation.* 2015;131:972–979. [PMID: 25595139 DOI: 10.1161/circulationaha.114.014113]
- Chang H.Y., Zhou M., Tang W., Alexander G.C., Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1585. [PMID: 25911526 DOI: 10.1136/bmj.h1585]
- Lauffenburger J.C., Farley J.F., Gehi A.K., Rhoney D.H., Brookhart M.A., Fang G. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4:pii: e001798. [PMID: 25862791 DOI: 10.1161/jaha.115.001798]
- Weitz J.I., Pollack C.V. Practical management of bleeding in patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb. Haemost.* 2015;114:1113–1126. [PMID: 26155974 DOI: 10.1160/th15-03-0222]
- Chan E.W., Lau W.C., Leung W.K., Mok M.T., He Y., Tong T.S., Wong I.C. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2015;149:586–595.e3. [PMID: 25960019 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.002]
- Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M., Piccini J.P., Lokhnygina Y., Patel M.R., Breithardt G., Singer D.E., Becker R.C., Hacke W., Paolini J.F., Nessel C.C., Mahaffey K.W., Califf R.M., Fox K.A. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation.* 2014;130:138–146. [PMID: 24895454 DOI: 10.1161/circulationaha.113.005008]

28. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R., de Vos C.B., Crijns H.J., Lip G.Y. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–1100. [PMID: 20299623 DOI: 10.1378/chest.10-0134].
29. Lip G.Y., Frison L., Halperin J.L., Lane D.A. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57:173–180. [PMID: 21111555 DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.024].
30. Lip G.Y., Lane D.A. Matching the NOAC to the Patient: Remember the Modifiable Bleeding Risk Factors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66:2282–4. PMID: 26610875 DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.086
31. Diener H.C., Aisenberg J., Ansell J., Atar D., Breithardt G., Eikelboom J., Ezekowitz M.D., Granger C.B., Halperin J.L., Hohnloser S.H., Hylek E.M., Kirchhof P., Lane D.A., Verheugt F.W., Veltkamp R., Lip G.Y. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur. Heart J.* 2016; Epub. ahead of print. [PMID: 26848150 DOI: 10.1093/eurheartj/ehw069].
32. Clemens A., Strack A., Noack H., Konstantinides S., Brueckmann M., Lip G.Y. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding — could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? *Ann. Med.* 2014;46:672–68. PMID: 25174259 DOI: 10.3109/07853890.2014.952327
33. Abraham N.S., Castillo D.L. Novel anticoagulants: bleeding risk and management strategies. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2013;29:676–83. PMID: 24100724 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328365d415.
34. Majeed A., Hwang H.-G., Brueckmann M. et al. Management and outcomes of major bleeding on dabigatran or warfarin. *Blood*. 2012;120.
35. Ibbotson S.H., Grant P.J., Kerry R. et al. The influence of infusions of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in vivo on the anticoagulant effect of recombinant hirudin (CGP39393) in vitro. *Thromb. Haemost.* 1991;65:64–6.
36. Eerenberg E.S., Kamphuisen P.W., Sijpkens M.K. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573–9.
37. Lillo-Le Louet A., Wolf M., Soufir L. Life-threatening bleeding in four patients with an unusual excessive response to dabigatran: implications for emergency surgery and resuscitation. *Thromb. Haemost.* 2012;108:583–5.
38. Wolzt M., Levi M., Sarich T.C. Effect of recombinant factor VIIa on melagatran-induced inhibition of thrombin generation and platelet activation in healthy volunteers. *Thromb. Haemost.* 2004;91:1090–6.
39. Warkentin T.E., Margetts P., Connolly S. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran — associated postcardiac surgery bleeding. *Blood*. 2012;119:2172–4.
40. Stangier J., Rathgen K., Stahle H. 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.
41. Wanek M.R., Horn E.T., Elapavaluru S. Safe use of hemodialysis for dabigatran removal before cardiac surgery. *Ann. Pharmacother.* 2012;46:e21.
42. Marlu R., Hodaj E., Paris A. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomized crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb. Haemost.* 2012;108:217–24.
43. Khoo T.L., Weatherburn C., Kershaw G. The use of FEIBA in the correction of coagulation abnormalities induced by dabigatran. *Int. J. Lab. Hematol.* 2013;35:222–4.
44. Majeed A., Agren A. et al. Management of rivaroxaban or apixaban associated bleeding with protrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*. 2017;05:782060.
45. Schiele F., van Ryn J., Canada K. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121:3554–62.
46. van Ryn J., Stangier J., Haertter S., Liesenfeld K.H., Wienen W., Feuring M. et al. Dabigatran etexilate — a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb. Haemost.* 2010;103:1116–27.
47. Honickel M., Grotke O., van Ryn J. Use of a specific antidote to dabigatran (idarucizumab) reduces blood loss and mortality in dabigatran-induced and trauma-induced bleeding in pigs. *Crit. Care*. 2014;18 (Suppl. 1):99.
48. van Ryn J., Litzemburger T., Schurer J., Reversal of anticoagulant activity of dabigatran and dabigatran-induced bleeding in rats by a specific antidote (antibody fragment). *Circulation*. 2012;126:A9928.
49. Glund S., Stangier J., Schmohl M., Gansser D., Norris S., van Ryn J. 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.
50. Charles V. Pollack Jr., Paul A. Reilly, John Eikelboom, Stephan Glund, Peter Verhamme, Richard A. Bernstein. Idarucizumab for dabigatran reversal. RE-VERSE AD trial. *N. Engl. J. Med.* 2015;373:511–20.
51. PRAXBIND — idarucizumab injection. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid>.
52. Lu G., De Guzman F.R., Hollenbach S.J. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat. Med.* 2013;19:446–51.
53. Crowther M., Lu G., Conley P.B. Reversal of factor Xa inhibitors-induced anticoagulation in healthy subjects by and exanet alfa. *Crit. Care Med.* 2014;42:A1469-A1469.
54. Crowther M.A., Levy G., Lu G. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of edoxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by and exanet alfa (PRT064445), a universal antidote for factor Xa (fXa) inhibitors. *Blood*. 2014;124:4269.
55. Crowther M.A., Mathur V., Kitt M. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by and exanet alfa (PRT064445), an antidote for Fxa inhibitors. *Blood*. 2013;122(21):3636.
56. Siegal D.M., Curnutte J.T., Connolly S.J., Lu G., Conley P.B., Wiens B.L. et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(25):2413–24.
57. Lailicht B., Bakhru S., Jiang X. et al. Antidote for new oral anticoagulants: mechanism of action and binding specificity of PER977, Presented at the 24th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Amsterdam, June 29–July 4, 2013.
58. Lailicht B., Bakhru S., Lee C. et al. Small molecule antidote for anticoagulants. *Circulation*. 2012;126:A11395.
59. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Morrow D.A., Murphy S.A., Kuder J.F. et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2288–95.
60. Ansell J.E.I., Bakhru S.H., Lailicht B.E., Steiner S.S., Grosso M., Brown K. et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(22):2141–2.
61. Gordon F.T., Kenneth W.M. et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70:24.
62. Sevransky J. Clinical assessment of hemodynamically unstable patients. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2009;15:234–8.
63. Smilowitz N.R., Oberweis B.S., Nukala S. et al. Association between anemia, bleeding, and transfusion with long-term mortality following noncardiac surgery. *Am. J. Med.* 2016;129:315–23. e2.
64. Fakhry S.M., Fata P. How low is too low? Cardiac risks with anemia. *Crit. Care*. 2004;8Suppl 2:S11–4.
65. Damluji A.A., Macon C., Fox A. The association between in-hospital hemoglobin changes, cardiovascular events, and mortality in acute decompensated heart failure: results from the ESCAPE trial. *Int. J. Cardiol.* 2016;222:531–7.