

Wołowicz Łukasz, Banach Joanna, Rogowicz Daniel, Węglarz Magdalena, Zukow Walery, Sinkiewicz Władysław. How to effectively reverse life-threatening effects of non-vitamin K oral anticoagulants? Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(3):106-116. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.267663>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4222>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author(s) 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 05.01.2017. Revised 21.01.2017. Accepted: 02.02.2017.

Jak skutecznie odwracać zagrażające życiu działanie doustnych leków przeciwzkrzepowych niebędących antagonistami witaminy K?

How to effectively reverse life-threatening effects of non-vitamin K oral anticoagulants?

**Łukasz Wołowicz¹, Joanna Banach¹, Daniel Rogowicz¹, Magdalena Węglarz¹,
Walery Żukow², Władysław Sinkiewicz¹**

¹II Katedra Kardiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Instytut Kultury Fizycznej, Wydział Kultury Fizycznej, Zdrowia i Turystyki, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy

Streszczenie

W ciągu ostatnich kilku dekad antagoniści witaminy K, aż do momentu wprowadzenia doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (z ang. non-vitamin K oral anticoagulants, NOACs) były jedynymi doustnymi lekami stosowanymi celem redukcji ryzyka udaru niedokrwienego i powikłań zkrzepowo-zatorowych. Bezpośredni inhibitor trombiny - dabigatran i inhibitory czynnika Xa: apiksaban, rywaroksaban oraz edoksaban bezpośrednio hamują kaskadę krzepnięcia i mają wiele zalet w porównaniu z warfaryną, w tym podobne lub mniejsze ryzyko krwawień. Największą wadą NOACs pozostaje jednak brak powszechnie dostępnych, specyficznych odtrutek, które w sytuacjach nagłych mogłyby odwrócić ich działanie przeciwzkrzepowe.

Nowe, specyficzne odtrutki (idarucizumab, andeksanet alfa i ciraparantag) posiadają obiecujące, wstępne wyniki ich stosowania i mogą stać się szeroko dostępne w codziennej praktyce klinicznej. W artykule omówiono efektywność ich stosowania oraz podamy najnowsze informacje związane z rozwojem tej grupy leków.

Słowa kluczowe:

antykoagulacja, krwawienie, doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K, nowe doustne antykoagulanty, idarucizumab

Abstract

For several decades the vitamin K antagonist oral anticoagulants were the only outpatient therapy that existed to reduce the risk of stroke and thromboembolism until non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs). Direct thrombin inhibitor: dabigatran and factor Xa inhibitors: apixaban, rivaroxaban, and edoxaban directly inhibit the coagulation cascade. DOACs have many advantages over warfarin. In general, the new agents have similar or lower bleeding risk than vitamin K antagonists, especially risk of intracranial bleeding. However, the biggest drawback of DOACs has been the lack of specific antidotes to reverse the anticoagulant effect in emergency situations.

New specific antidotes (idarucizumab, andexanet alfa, and ciraparantag) show promising data, and may soon become available for clinical use. In this article, we review the pharmacology of these agents, outcomes of their use, and the more recent advances for the development of specific antidotes.

Key words:

anticoagulation, non-vitamin K oral anticoagulants, new oral anticoagulants, idarucizumab

Wstęp

Antagoniści witaminy K (z ang. the vitamin K antagonists, VKAs) to grupa leków doustnych, której głównymi przedstawicielami są pochodne 4-hydroksykumaryny: acenokumarol i warfaryna. Od kilkadziesiąt lat były one standardem oraz praktycznie jedyną opcją stosowaną celem redukcji powikłań zakrzepowo-zatorowych i ryzyka udaru niedokrwinnego u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków (z ang. nonvalvular atrial fibrillation, NVAf), ze sztucznymi zastawkami serca, żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, a także w przypadku obecności skrzeplin w jamach serca. Stosowanie VKAs wymaga jednak ciągłego monitorowania skuteczności antykoagulacji – systematycznych pomiarów INR związanych z koniecznością jak najdłuższego okresu

utrzymania jego terapeutycznego zakresu. Problem stanowi szereg czynników modyfikujących metabolizm leku i jego aktywność przeciwzakrzepową: opóźniony początek działania, obecność chorób współistniejących, zmienność osobniczą, interakcję warfaryny z niektórymi składnikami diety i innymi lekami [1–3]. Bezpieczeństwo stosowania warfaryny i jej skuteczność wymaga odpowiedniego dawkowania celem utrzymywania zalecanego zakresu terapeutycznego, a niebezpieczeństwem dla pacjenta są wartości zarówno niższe, jak i wyższe [4]. Hylek i wsp. wykazali, że u 62% chorych z NVAF przyjmujących warfarynę, którzy trafili na oddział ratunkowy z powodu udaru niedokrwiennego, wartość wskaźnika INR wynosiła poniżej zalecanych 2.0. Nieterapeutyczna wartość wskaźnika INR wiązała się nie tylko z większą częstością udarów niedokrwiennych, ale także z większym stopniem inwalidztwa po przebytych takowym incydencie i wyższą śmiertelnością w przypadku jego wystąpienia [5]. Aż do roku 2013, kiedy to wprowadzono PCC warfaryna nie posiadała swoistej, szybko działającej odtrutki, a do odwrócenia jej działania przeciwkrzepliwego stosowano witaminę K1 i świeżo mrożone osocze (z ang. fresh frozen plasma, FFP) [6,7].

Postęp w zakresie leczenia przeciwkrzepliwego dokonał się wraz z pojawieniem się na rynku nowych doustnych antykoagulantów. W XXI wieku do powszechnego obrotu zostały wprowadzone: eteksylan dabigatranu – bezpośredni inhibitor trombiny (Pradaxa®; Boehringer Ingelheim) oraz inhibitory aktywnego czynnika X – apiksaban (Eliquis®; Bristol-Myers Squibb), edoksaban (Lixiana®; Savaysa®; Daiichi Sankyo), rywaroksaban (Xarelto®; Bayer Health Care) [8], a aktualne wytyczne ESC w grupie chorych z NVAF . preferują stosowanie NOAC kosztem VKAs – klasa zaleceń I [9]. Międzynarodowe Towarzystwo Skaz Krwotocznych i Zakrzepicy (z ang. International Society for Thrombosis and Haemostasis (ISTH)) w zaleceniach z 2015 roku rekomenduje unifikację nomenklatury i zaleca określenie w/w grupy leków mianem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim (z ang. direct oral anticoagulants, DOACs), jednak mimo tego faktu w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (z ang. European Society of Cardiology, ESC) aktualnie używany termin to doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (z ang. non-vitamin K oral anticoagulants, NOACs), a z kolei wśród klinicystów dominuje określenie tej grupy mianem nowych doustnych antykoagulantów (z ang. new oral anticoagulants, NOACs) [9,10].

NOACs w stosunku do VKAs cechuje m.in.: mniejsza tendencja do powikłań krwotocznych, w tym krwotoku śródczaszkowego (z ang. intracranial haemorrhage, ICH), krótszy okres półtrwania leku wynoszący u pacjentów z prawidłową funkcją nerek 11 do 17 godzin, brak konieczności monitorowania efektu przeciwkrzepliwego, czy mniejsza ilość

interakcji lekowych [8]. Jednakże brak swoistego antidotum i wystandaryzowanych testów służących ocenie efektu przeciwkrzepliwego NOACs stanowi znaczący problem w pracy klinicznej, a stosowanie nieswoistych odtrutek w przypadku ICH takich jak koncentrat czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (z ang. prothrombin complex concentrate, PCC), czy rekombinowany czynnik VII wiąże się ze zwiększeniem ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych [11–13].

Z uwagi na powyższy fakt firmy farmaceutyczne rozpoczęły pracę nad swoistymi odtrutkami dla NOACs, który zastosowane w przypadku ciężkiego krwawienia, czy konieczności nagłego przeprowadzenia inwazyjnych procedur medycznych, miałyby odwracać ich działanie przeciwzakrzepowe, nie zaburzając przy tym prawidłowej hemostazy. Nie zważając na fakt, że warfaryna ponad pół wieku oczekiwała na swoistą, szybką działającą odtrutkę, to aktualnie powstały już trzy preparaty celem odwracania aktywności przeciwkrzepliwej NOACs: idarucizumab (Praxbind®, Boehringer Ingelheim), andexanet alfa (r-Antidote, PRT064445; Portola Pharmaceuticals), and ciraparantag (aripazine, PER-977; Perosphere Inc.) [8]. Pierwszy z powyższych został zarejestrowany zarówno przez Komisję Europejską 26 listopada 2015r. po pozytywnej ocenie Europejskiej Agencji Leków (z ang. European Medicines Agency, EMA) z września 2015r., jak i Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (z ang. Food and Drug Administration, FDA) już 16 października 2015r. Idarucizumab jest podawany dożylnie w postaci dwóch kolejnych wlewów w dawce 2 x 2,5 g/50 ml, trwających po 5- 10 minut lub w postaci wstrzyknięcia w bolusie [14,15].

Idarucizumab

Idarucizumab jest fragmentem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego (z ang. monoclonal antibody fragment, FAB), które cechuje się 350-krotnie większym powinowactwem do dabigatranu niż trombina. Kompleks idarucizumab – dabigatran jest usuwany z organizmu przez nerki, charakteryzuje się wysoką stabilnością, która wynika z dużej szybkości wiązania i małej szybkości rozpadu. Idarucizumab nie oddziałuje z substratami dla trombiny, czynnikami krzepnięcia i nie wpływa na aktywność płytek krwi [16,17]. W badaniach klinicznych I i II fazy efekt przeciwkrzepliwy dabigatranu oceniano za pomocą czasu trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (z ang. diluted thrombin time, dTT), czasu trombinowego (z ang. thrombin time, TT), czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. activated partial prothrombin time, aPTT), ekarynowego czasu krzepnięcia (z ang. ecarin clotting time, ECT), aktywowanego czasu krzepnięcia (z ang. activated clotting time, ACT) i innych parametrów określanych za pomocą

tromboelastografii. U zdrowych ochotników, u chorych z prawidłową funkcją nerek w wieku 68-80 lat i chorych młodszych z upośledzeniem funkcji nerek, zastosowanie przeciwciała wiązało się z całkowitym odwróceniem przeciwkrzepliwego działania eteksylanu dabigatran, a aktywność trombiny ulegała normalizacji w ciągu 30 min od zastosowania dawki większej niż 2g. W przypadku braku eteksylanu dabigatranu w krążeniu, idarucizumab nie wpływał istotnie na parametry krzepnięcia. Badania te wykazały, że idarucizumab jest skuteczny, dobrze tolerowany i nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych [18–21].

Badaniem III fazy, dzięki któremu idarucizumab został dopuszczony do użytku w grupie chorych leczonych dabigatranem w razie konieczności przeprowadzenia nieplanowanego zabiegu chirurgicznego i w przypadku zagrażającego życiu lub nieopanowanego krwawienia jest wielośrodkowe badanie RE-VERSE AD (z ang. Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania idarucizumabu [22]. Badaniem objęto 2 grupy dorosłych przyjmujących dabigatran. Do grupy A włącza się chorych z jawnym niekontrolowanym/zagrażającym życiu krwawieniem, natomiast do grupy B chorych, u których istnieje konieczność przeprowadzenia nagłej operacji/procedury inwazyjnej w ciągu ośmiu godzin. Chorzy otrzymują łącznie 5 g idarucizumabu dożylnie, w dwóch 50ml bolusach, każdy po 2,5g, w odstępie wynoszącym maksymalnie 15 minut. Za pierwszorzędowy punkt końcowy obrano maksymalny stopień odwrócenia działania przeciwkrzepliwego dabigatranu ocenianego za pomocą pomiaru dTT lub ECT w dowolnym momencie od zakończenia pierwszej infuzji idarucizumab do 4 godzin po drugiej infuzji. Drugorzędowymi punktami końcowymi obrano: odsetek chorych, u których uzyskano pełną normalizację dTT lub ECT w ciągu czterech godzin, zmniejszenie stężenia niezwiązanego dabigatranu oraz efekty kliniczne oceniane przez lekarza prowadzącego. Zdarzenia niepożądane monitoruje się do upływu 90 dni od podania idarucizumabu, uwzględniając zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i zgony [22]. Pollack i wsp. przeprowadzili analizę wyników po zakwalifikowaniu do badania 90 chorych (grupa A, n=51; grupa B, n=31). Spośród 68 chorych z wydłużonym dTT i 81 pacjentów z wydłużonym ECT idarucizumab odwracał działanie przeciwkrzepliwe dabigatranu u 100% chorych, co wyrażało się to normalizacją tych czasów. Średni czas do ustania krwawienia w grupie A wyniósł 11,4 godziny. Podanie idarucizumabu w grupie B pozwoliło na stosunkowo szybkie przeprowadzenie zabiegu operacyjnego - mediana czasu od podania idarucizumabu do rozpoczęcia zabiegu wyniosła jedynie 1,7 godziny. Zabiegowi inwazyjnemu poddano 36 chorych, odnotowując u 92% prawidłową hemostazę, a w przypadku 8% hemostazę łagodnie

(n=2) lub umiarkowanie upośledzoną (n=1). nie zgłaszano żadnych powikłań związanych z krwawieniem w okresie 24 godzin po zabiegu operacyjnym Tylko u 1 z 90 pacjentów wystąpił epizod zakrzepowo-zatorowy w przeciągu 72 godzin od podania idarucizumabu (choremu nie włączono ponownie dabigatranu) [23].

Andeksanet alfa

Andeksanet alfa jest rekombinowaną pochodną czynnika Xa, pozbawioną aktywności katalitycznej i błonowej, która odwraca działanie leków przeciwkrzepliwych – bezpośrednich (rywaroksaban, apiksaban, edoksaban) oraz pośrednich (enoksaparyna, fondaparynuks) inhibitorów czynnika Xa. Andeksanet alfa wiąże w/w leki aż do czasu ich usunięcia z organizmu i nie wymaga aktywacji przez czynniki VIIa, czy IXa. Powinowactwo inhibitorów czynnika Xa do andeksanetu alfa i natywnego czynnika Xa jest podobne [24,25]. Siegal i wsp. przeprowadzili badanie III fazy, do którego zakwalifikowali 101 zdrowych ochotników w wieku 50-75 lat (48 przyjmujących apiksaban i 53 rywaroksaban). Pierwszorzędownym punktem końcowym była średnia, procentowa zmiana aktywności anty-Xa po zastosowaniu andeksanetu alfa. W grupie pacjentów przyjmujących apiksaban (badanie ANNEXA-A) aktywność anty-Xa po zastosowaniu bolusu z andeksanetu alfa lub placebo, spadła kolejno o 94% i 21% ($p < 0.001$). Podobne wyniki otrzymano w grupie przyjmującej rywaroksaban (badanie ANNEXA-R), gdzie aktywność anty-Xa po zastosowaniu bolusu z andeksanetu alfa lub placebo, spadła kolejno o 92% i 18% ($p < 0.001$). Andeksanet alfa w obu badaniach istotnie redukował ilość niezwiązanych cząsteczek inhibitorów czynnika Xa. W badaniu nie obserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [26].

Aktualnie trwa badanie fazy IIIb, mające na celu ocenić skuteczność i bezpieczeństwo andeksanetu alfa zastosowanego w przypadku ciężkiego krwawienia, które wymaga odwrócenia aktywności przeciwkrzepliwiej apiksabanu, rywaroksabanu, edoksabanu, czy enoksaparyny. Connolly i wsp. przeprowadzili analizę na grupie pierwszych 67 chorych z badania ANNEXA-4 przyjmujących rywaroksaban (n=32), apiksaban (n=31) i enoksaparynę (n=4), 47 chorych chorych stężenie rywaroksabanu lub apiksabanu w osoczu wynosiło > 75 ng/ml. Mediana spadku aktywności anty-Xa rywaroksabanu i apiksabanu po zastosowaniu bolusu andeksanetu alfa wyniosła kolejno 89% i 93%, a podobne wyniki utrzymywały się w czasie 2-godzinne go wlewu leku. Podczas 30-dniowej obserwacji zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 12 z 67 chorych (18%) [27]. Termin zakończenia gromadzenia danych planowany jest w 2022 roku [28].

Ciraparantag

Ciraparantag (PER977) jest małą, dodatnio naładowaną cząsteczką, mającą zdolność niekowalencyjnego wiązania się ze wszystkimi inhibitorami czynnika Xa (z fondaparynuksiem, heparyną drobnocząsteczkową i niefrakcjonowaną włącznie) i dabigatranem, nie wiążąc się przy tym z innymi czynnikami krzepnięcia, czy albuminami. Do monitorowania działania ciraparantagu w badaniach wykorzystuje się czas krzepnięcia pełnej krwi (z ang. whole blood clotting time, WBCT), z uwagi na fakt wiązania przez ciraparantag cytrynianu, który stosowany jest w komercyjnie dostępnych testach krzepnięcia. W badaniu przeprowadzonym na modelu mysiego ogona ciraparantag zmniejszał krwawienie podczas leczenia NOACs i prowadził do normalizacji czas tworzenia skrzepu. Nie wpływał istotnie na hemostazę w przypadku nie stosowania leku z tej grupy [29].

U zdrowych ochotników ciraparantag całkowicie odwracał aktywność anty X-a riwaroksabanu i apiksabanu, nawet przy 2-krotności ich stężenia terapeutycznego [30]. W kontrolowanym placebo badaniu I fazy, do którego włączono 80 zdrowych ochotników, oceniano bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę i farmakodynamikę ciraparantagu stosowanego dożylnie w dawkach 5-300 mg, 3 godziny po podaniu 60 mg edoksabanu lub samotnie. Ciraparantag podawany w dawkach 100-300mg powodował odwrócenie działania przeciwkrzepliwego w czasie 10-30 minut, a jego efekt utrzymywał się do 24 godzin. Potencjalnymi przejściowymi, działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku były: rumień twarzy i okolicy ust, zaburzenia smaku oraz ból głowy o umiarkowanym nasileniu. Nie obserwowano incydentów zakrzepowo-zatorowych związanych ze stosowaniem ciraparantagu, nie stwierdzono zwiększenia stężenia d-dimerów i kompleksów trombina-antytrombina [31]. Tożsame wyniki uzyskano w badaniu, do którego zakwalifikowano zdrowych ochotników, którzy otrzymywali enoksaparynę w dawce terapeutycznej [32]. W kwietniu 2015 roku FDA zakwalifikowała ciraparantag na drogę przyspieszonej rejestracji [33]. Aktualnie nie prowadzi się jednak badań III fazy.

Podsumowanie

W ostatnich latach NOACs są grupą leków coraz częściej stosowaną i zalecaną przez lekarzy różnych specjalizacji. Skuteczne, bezpieczne i szybkie odwracanie efektu przeciwkrzepliwego dabigatranu przez idarucizumab istotnie zmniejszyło ryzyko powikłań krwotocznych związanych ze stosowaniem leku. Zaawansowane badania nad odtrutkami dla

inhibitorów czynnika Xa oraz ewentualna rejestracja ciraparantagu i andeksanetu alfa dodatkowo zwiększyłyby zaufanie klinicystów do tej grupy leków i bezpieczeństwo samych chorych. Istnieją poważne przesłanki, że w kolejnych latach stanie się to poważnie udokumentowanym faktem medycznym.

Tabela 1. Podstawowe wiadomości nt. leków odwracających działanie NOACs

	Idarucizumab	Andeksanet alfa	Ciraparantag
Struktura chemiczna	fragment humanizowanego przeciwciała monoklonalnego	rekombinowana pochodna czynnika Xa	syntetyczna, dodatnio naładowana cząsteczka
Firma	Boehringer Ingelheim	Portola Pharmaceuticals	Perosphere Inc.
Cel	dabigatran	rywaroksaban, apiksaban, edoksaban, enoksaparyna, fondaparynuks	dabigatran, rywaroksaban, apiksaban, edoksaban, enoksaparyna, fondaparynuks, heparyna niefrakcjonowana
Akceptacja przez FDA i EMA	tak	w trakcie	w trakcie

Piśmiennictwo

- [1] Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol* 2005;45:127–32. doi:10.1177/0091270004271404.
- [2] Ansell J, Hirsh J, Poller L, i wsp. The Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest* 2004;126:204S–233S. doi:10.1378/chest.126.3_suppl.204S.
- [3] Shalansky S, Lynd L, Richardson K, i wsp. Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. *Pharmacotherapy* 2007;27:1237–47. doi:10.1592/phco.27.9.1237.
- [4] Estes NAM, Halperin JL, Calkins H, i wsp. ACC/AHA/Physician Consortium 2008 Clinical performance measures for adults with nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter. *Circulation* 2008;117:1101-20. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.107.187192

- [5] Hylek EM, Go AS, Chang Y, i wsp. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–26. doi:10.1056/NEJMoa022913.
- [6] Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, i wsp. Efficacy and safety of a four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: A randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013;128:1234–43. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283.
- [7] Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, i wsp. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015;385:2077–87. doi:10.1016/S0140-6736(14)61685-8.
- [8] Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, i wsp. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol* 2015;95:389–404. doi:10.1111/ejh.12610.
- [9] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, i wsp. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37.
- [10] Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015;13:1154–6. doi:10.1111/jth.12969.
- [11] Wallace H, Davies MW. The lack of antidotes for new oral anticoagulants. *BMJ* 2014;348.doi: 10.1136/bmj.g1438
- [12] Barcellona D, Luzzza M, Battino N, i wsp. The criteria of the Italian Federation of Thrombosis Centres on DOACs: a “real world” application in nonvalvular atrial fibrillation patients already on vitamin K antagonist. *Intern Emerg Med* 2015;10:157–63. doi:10.1007/s11739-014-1155-7.
- [13] Tamariz L, Palacio A, Kirolos I. Patient values and preferences when choosing anticoagulants. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:133. doi:10.2147/PPA.S64295.
- [14] Pradaxa® reversal agent Praxbind® approved in the EU n.d. <https://www.boehringer-ingenheim.com/press-release/praxbind-idarucizumab-approved-european-union-specific-reversal-pradaxa-dabigatran> (accessed January 8, 2017).
- [15] <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm467396.htm>
- [16] Schiele F, van Ryn J, Canada K, i wsp. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121:3554–62. doi:10.1182/blood-2012-11-468207.

- [17] Burness CB. Idarucizumab: first global approval. *drugs* 2015;75:2155–61. doi:10.1007/s40265-015-0508-5.
- [18] Pollack CV., Reilly PA, Eikelboom J, i wsp. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511–20. doi:10.1056/NEJMoa1502000.
- [19] Glund S, Moschetti V, Norris S, i wsp. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 2015;113:943–51. doi:10.1160/TH14-12-1080.
- [20] Glund S, Stangier J, Schmohl M, i wsp. 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. doi:10.1016/S0140-6736(15)60732-2.
- [21] Glund S, Stangier J, Schmohl M, i wsp. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. *Blood* 2014;124:344.
- [22] Pollack CV, Reilly PA, Bernstein R, i wsp. Design and rationale for RE-VERSE AD: a phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost* 2015;114:198–205. doi:10.1160/TH15-03-0192.
- [23] Pollack CV., Reilly PA, Eikelboom J, i wsp. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511–20. doi:10.1056/NEJMoa1502000.
- [24] Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R, i wsp. Specific antidotes in development for reversal of novel anticoagulants: a review. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2014;9:2–10.
- [25] Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, i wsp. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013;19:446–51. doi:10.1038/nm.3102.
- [26] Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, i wsp. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413–24 doi:10.1056/NEJMoa1510991.
- [27] Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, i wsp. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131–41. doi:10.1056/NEJMoa1607887.
- [28] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02329327?term=andexanet&rank=3>
- [29] Abo-Salem E, Becker RC. Reversal of novel oral anticoagulants. *Curr Opin Pharmacol* 2016;27:86–91. doi:10.1016/j.coph.2016.02.008.

- [30] Milling TJ, Kaatz S. Preclinical and Clinical Data for Factor Xa and "universal" reversal agents. *Am J Med* 2016;129:80–8. doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.009.
- [31] Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, i wsp. Use of PER977 to reverse the Anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014;371:2141–2. doi:10.1056/NEJMc1411800.
- [32] Ansell JE, Laulicht BE, Bakhru SH, i wsp. Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2016;146:113–8. doi:10.1016/j.thromres.2016.07.008.
- [33] <http://perosphere.com/documents/PerosphereFDAFastTrack.pdf> n.d.