

# Critical Care

## Management of bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants

Marcel Levi

Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center (E-2), University of Amsterdam,  
Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands

Department of Medicine, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Перевод Науменко А.А.

# Тактика ведения при кровотечениях у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты

## Резюме

**Справочная информация:** В последнее время, основываясь на результатах клинических исследований по эффективности и безопасности, повсеместно стали использоваться прямые оральные антикоагулянты нового поколения (НОАС) с большей специфичностью по отношению к активированным факторам свертывания крови. Первоначальным ограничением использования этих новых препаратов было отсутствие адекватной стратегии ингибирования антикоагуляционного действия в случае развития кровотечения, связанного с приемом препарата или в случае необходимости выполнения экстренной операции или инвазивной манипуляции.

**Основной текст:** Специфические ингибиторы для NOAC стали доступны в настоящее время после их оценки в клинических исследованиях. Результаты ряда исследований показали, что введение концентрата протромбинового комплекса (Prothrombin Complex Concentrates (PCC)) при использовании прямых ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) привело к коррекции увеличенного протромбинового времени и восстановлению генерации тромбина после лечения ривароксабаном в контролируемом исследовании на здоровых людях. Ввиду сравнительно широкой доступности PCC, это было бы интересным вариантом, если результаты будут подтверждены у больных с геморрагическими осложнениями вследствие приема оральных ингибиторов фактора Ха. Более специфическое ингибирование действия может быть достигнуто при использовании andexanet, нового препарата, находящегося в настоящее время в разработке, который конкурентно связывает ингибиторы фактора Ха. По данным различных исследований с привлечением волонтеров и изучении эффективности при относительно высоких дозах в исследованиях на животных, использование PCC при геморрагических осложнениях вследствие приема дабигатрана продемонстрировало противоречивые результаты. Как было показано в последнее время, гуманизированный фрагмент моноклонального антитела (Fab) –idarucizumab продемонстрировал эффективность в исследованиях на людях при развитии геморрагических осложнений вследствие приема дабигатрана.

**Вывод:** несколько стратегий ингибирования действия NOAC и специфические антитоды находятся в стадии разработки, хотя большинство мероприятий нуждаются в дальнейшей оценке в клинических испытаниях.

---

## **Введение**

Антикоагулянты являются часто назначаемыми препаратами для профилактики и лечения большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы. Обычные антикоагулянты, такие как антагонисты витамина К (АВК) (варфарин, phenprocoumon, или Coumadin), НФГ и НМГ все чаще заменяются прямыми оральными антикоагулянтами, которые непосредственно ингибируют или фактор Ха (ривароксабан, апиксабан или эдоксабан), или фактор IIa (дабигатран). Это новое поколение антикоагулянтов называют новыми оральными антикоагулянтами (НОАС или DOAC). Большое количество клинических исследований показали, что эти препараты могут предотвратить или лечить острые или хронические тромбозно-эмболические заболевания [1].

Наиболее важным осложнением антикоагулянтной терапии является кровотечение, которое может быть серьезным, может привести к продолжительной изнурительной болезни, или даже может быть опасным для жизни [2]. У пациентов с кровотечениями, развившимися вследствие приема антикоагулянтов, может потребоваться специфическое (дополнительное) лечение, особенно если кровотечение достаточно тяжелое. Возможно, даже потребуются быстрое ингибирование действия антикоагулянтов. В зависимости от клинической ситуации, включая локализацию и/или тяжесть кровотечения, ингибирование действия антикоагулянтов может происходить в течение нескольких часов, однако, в некоторых случаях необходимо срочное прекращение действия антикоагулянтов [3]. Как правило, при экстренном ингибировании необходимо принимать во внимание показания для приема антитромботических препаратов. Например, ингибирование действия антикоагулянтов у пациентов с недавней венозной тромбозно-эмболией заметно увеличивает краткосрочный риск рецидива венозного тромбоза или легочной эмболии. Кроме того, у пациентов с прогрессирующим заболеванием сердца и фибрилляцией предсердий, прерывание антикоагулянтной терапии может увеличить риск церебральной или системной эмболии. Каждое из этих конкретных клинических условий требует тщательной и всесторонней индивидуальной оценки преимуществ и опасности ингибирования (а также возможные стратегии, направленные на минимизацию продолжительности периода ингибирования). В этом документе мы кратко описали эпидемиологию геморрагических осложнений, связанных с антикоагулянтами и различные стратегии ингибирования эффектов антитромботических средств, сосредоточив внимание на новых оральными антикоагулянтах.

## **Актуальность, заболеваемость и факторы риска кровотечений у больных, принимающих антикоагулянты**

Актуальность геморрагических осложнений у больных, принимающих антикоагулянты, продемонстрирована в серии наблюдательных исследований. В большом исследовании, включившем 34 146 пациентов с острым ишемическим коронарным синдромом, кровотечения, ассоциированные с приемом антикоагулянтов, сопровождалась 5-кратным увеличением риска смерти в течение первого месяца и возрастанием смертности в 1,5 раза в сроки от 30 дней до 6 месяцев [4]. Обширное кровоизли-

яние было независимым предиктором смертности во всех проанализированных подгруппах. В настоящее время наиболее часто используемыми оральными антикоагулянтами для долгосрочной профилактики и лечения широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний по-прежнему являются антагонисты витамина К (АВК). По результатам хорошо организованных клинических исследований, прием АВК повышает риск серьезных кровотечений на 0,5-1,0% в год и увеличивает риск развития внутричерепного кровоизлияния примерно на 0,2-0,3% в год [5]. Однако, в реальных жизненных условиях частота развития геморрагических осложнений значительно выше и варьирует от 1,4 до 3,4% в год [6]. Нужно понимать, что небольшое популяционное исследование может плохо отражать реальные ситуации, при которых показано введение антикоагулянтов. Например, в шести опорных исследованиях (*клиническое исследование, на основании которого выносится суждение о безопасности и эффективности препарата, как правило, IIb-III фаза исследования*), которые продемонстрировали превосходство варфарина по сравнению с плацебо для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с мерцательной аритмией, 28 787 пациентов были подвергнуты скринингу, но только 12,6% из этих пациентов были включены в исследования [7].

Частота геморрагических осложнений при использовании нового поколения оральных антикоагулянтов с прямым ингибирующим действием по отношению к тромбину или фактору Ха, не очень отличается. Тяжесть и частота кровотечений у больных, получающих NOAC, оценивалась в нескольких клинических исследованиях, которые продемонстрировали подобную или более низкую частоту тяжелых кровотечений при приеме NOAC по сравнению с традиционными антикоагулянтами [8-11]. Безопасность и эффективность NOAC по сравнению с варфарином были оценены в мета-анализе 14-ти проспективных и ретроспективных исследований у пациентов с ФП, перенесших катетерную абляцию (4 782 пациентов в общей сложности) [12]. В целом, не было выявлено никаких существенных различий в частоте тромбоэмболических событий или частоте серьезных кровотечений между группами варфарина и дабигатрана, хотя незначительные кровотечения отмечены значительно реже в группе дабигатрана по сравнению с варфарином. Следует отметить, что лечение NOAC было связано с уменьшением частоты внутричерепных кровоизлияний по сравнению с варфарином, в то время как некоторые исследования отметили повышенный риск развития желудочно-кишечных кровотечений [12-14]. Недавние рекомендации Европейского Кардиологического общества по использованию антикоагулянтов при фибрилляции предсердий рекомендуют применение NOAC, а не антагонистов витамина К в связи с более низкой частотой геморрагических осложнений [15]. Точно так же, NOAC рекомендованы и для лечения венозной тромбоэмболии [16]. Хотя результаты этих клинических исследований являются обнадеживающими, существует очень ограниченное количество реальных доказательств в отношении частоты и тяжести кровотечений, связанных с приемом NOAC; большинство имеющихся в настоящее время данных основаны на пострегистрационных исследованиях.

Некоторые клинические исследования сообщили о геморрагических осложнениях у пациентов, получавших NOAC по сравнению с пациентами, получавших варфарин [17, 18]. Данные, полученные в исследованиях EINSTEIN по ривароксабану продемонстрировали, что у пациентов, получающих ривароксабан, у которых развивалось серьезное кровотечение, было более легкое течение и лучшее восстановление по сравнению с пациентами, получающих варфарин. Проспективный обзор историй 15-ти отделений неотложной помощи у пациентов, получавших дабигатран и 123 пациентов, получавших варфарин, показал, что у пациентов, получавших дабигатран, была меньшая продолжительность пребывания в реанимации, меньшее количество серьезных кровотечений, а также меньше угрожающих жизни осложнений по сравнению с пациентами, получавших варфарин. Кроме того, использование дабигатрана в данной популяции пациентов обычно чаще ассоциировалось с желудочно-кишечными кровотечениями, и реже с внутричерепными кровотечениями, по сравнению с варфарином. Этот вывод, отличался от результатов анализа требований о выплате страхового возмещения и административных данных базы FDA Mini-Sentinel, который показал, что прием дабигатрана связан со снижением частоты желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином [19]. Австралийское Управление по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения осуществляло мониторинг профиля безопасности дабигатрана, и сообщило о 361 серьезных кровотечениях в период между 2011 и 2013 годами [20]. Наиболее часто сообщалось о желудочно-кишечных кровотечениях, в то время как частота внутричерепных кровоизлияний была значительно меньше при приеме дабигатрана по сравнению с варфарином [20].

Самым важным фактором риска развития кровотечения при использовании антикоагулянтов является интенсивность антикоагулянтной дозы [21]. Исследования показывают, что МНО  $>3,0$  связано с частотой развития серьезного кровотечения в два раза чаще, чем при МНО 2,0-3,0 [22]. В мета-анализе исследований у больных с протезами клапанов сердца, нижний целевой уровень МНО был ассоциирован с более низкой частотой серьезных кровотечений и внутричерепного кровоизлияния с подобной антитромботической эффективностью [23]. Для дабигатрана четкое отношение между дозой и частотой геморрагических осложнений было продемонстрировано в клиническом исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий [8], подобное отношение между дозой и частотой неблагоприятных событий было характерно и для других NOAC [14].

Особенности пациентов являются еще одним важным фактором, определяющим риск кровотечения. У пожилых пациентов отмечено 2-кратное увеличение риска кровотечений [24], относительный риск внутричерепного кровоизлияния (в частности, при более высокой интенсивности антикоагулянтов) составил 2,5 (95% ДИ 2.3-9.4) у пациентов в возрасте  $>85$  лет по сравнению с пациентами в возрасте 70-74 года [25]. Сопутствующие заболевания также могут значительно увеличить риск кровотечения. Контролируемое исследование, проведенное в 1986 году, включившее больных, получающих антикоагулянты, показало, что сопут-

ствующая патология (например, умеренная почечная недостаточность, нарушение функции печени, или диабет) увеличивала риск кровотечения примерно в 2,5 раза [7]. Еще одним очень важным фактором, определяющим риск кровотечения, является прием комбинированных препаратов, которые влияют как на систему свертывания, так и на функцию тромбоцитов. Два мета-анализа, включивших шесть исследований и в общей сложности 3 874 пациентов и 10 исследований с общим объемом 5 938 пациентов, показали относительный риск серьезных кровотечений при приеме антитромботических препаратов 2,4 (95% ДИ 1.2-4.8), и при приеме антитромботических препаратов в сочетании с аспирином 2,5 (95% ДИ 1.7-3.7 [26]. Популяционное исследование случай-контроль подтвердило высокий риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ у больных, получавших антикоагулянты в сочетании с аспирином и/или клопидогрелем [27]. Следует отметить, что совместное использование новых антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов не доказанное в клинических исследованиях, становится все более и более распространенным методом терапии в клинической практике, что также может оказать серьезное влияние на риск развития кровотечений. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), также связаны с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений. Совместное применение антикоагулянтов и НПВС может привести к 11 кратному повышению риска госпитализации по поводу желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с населением в целом [28]. Этот риск не значительно ниже при использовании селективных ингибиторов СОХ-2. Поскольку прием NOAC связан с более высоким риском желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с обычными антикоагулянтами (смотри выше), эффекты комбинированного лечения с использованием этих препаратов и аспирин или НПВС могут быть еще больше.

### **Ингибирование действия новых оральных антикоагулянтов**

Одно из главных преимуществ NOAC - относительно стабильные фармакокинетические и фармакодинамические свойства, в связи с чем, не требуется контроль интенсивности антикоагуляции и регулирование дозы вводимого препарата. Это означает, что в некоторых клинических ситуациях эти препараты способствуют улучшению состояния пациентов, однако, как уже было показано, есть риск (серьезного) кровотечения. Клинические исследования у больных, использующих NOAC, исключили многих пациентов с разными сопутствующими патологиями, которые ограничивали одновременное использование антитромбоцитарных препаратов. Поэтому, риск геморрагических осложнений в этих исследованиях мог быть недооценен по сравнению с реальным риском кровотечения.

В зависимости от тяжести клинической ситуации и ввиду относительно короткого периода полураспада прямого фактора ингибитора Ха (5-15 ч), прекращение приема препарата часто бывает достаточным, чтобы обратить антикоагулянтный эффект при развитии кровотечения. Некоторые авторы утверждают, что в большинстве случаев этого будет достаточно и более срочное аннулирование эффектов антикоагулянтов вряд ли когда-либо необходимо в клинической практике [29]. Тем не ме-

нее, если экстренное аннулирование эффектов антикоагулянтов считается необходимым, могут потребоваться дополнительные меры. В целом, их можно разделить на неспецифические и специфические (Таблица 1). Практический подход к пациенту с кровотечением на фоне использования NOAC, основанный на рекомендациях Европейской Ассоциации сердечного ритма[15], представлен в таблице 2.

**Таблица 1** Фармакологические возможности ингибирования эффектов новых прямых оральных антикоагулянтов

<b>Ингибитор</b>	<b>Стандартная доза</b>
Неспецифическое ингибирование (прогемостатическое вмешательство)	
<b>РСС</b>	50 Ед/кг
<b>aРСС</b>	50 Ед/кг
<b>rFVIIa</b>	90 мкг/кг
Специфическое ингибирование	
<b>Idarucizumab</b> (при использовании дабигатрана)	5 г
<b>Andexanet-alfa</b> (при использовании ривароксабана, аликсабана и эдоксабана)	600-800 мг
<b>Ciraparantag</b>	100 мг

**Таблица 2** Практическое руководство по тактике ведения при кровотечениях у больных, получающих NOAC

<b>Оральные ингибиторы тромбина (дабигатран)</b>	<b>Оральные ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, аликсабан, эдоксабан)</b>
Не угрожающие жизни кровотечения	
Уточните время последнего приема препарата; восстановление нормальной коагуляции ожидается в течение 12–24 ч (если клиренс креатинина >80 мл/мин) или в течение 24–36 ч (если клиренс креатинина 50-80 мл/мин)	
Локальный гемостаз, инфузионная терапия, гемо и плазмотрансфузия. Рассмотрите использование транексамовой кислоты (1000 мг 3 раза в сутки) или десмопрессина (DDAVP) (0.3 мкг/кг)	
Угрожающие жизни кровотечения	
Все вышеперечисленное	Все вышеперечисленное
Idarucizumab  РСС (нет доказательств)  aРСС (нет доказательств)  rFVIIa (нет доказательств)	Andexanet-alfa  Ciraparantag (в стадии изучения)  РСС (данные на здоровых волонтерах)  APCC (нет доказательств на людях) rFVIIa (данные на здоровых волонтерах)

--	--

Неспецифические меры включают использование концентрата протромбинового комплекса (РСС) или активированного РСС (аРСС) и рекомбинантного фактора VIIa (rFVIIa). Протромботический потенциал аРСС и rFVIIa может быть выше, чем у неактивированного РСС, поэтому неактивированный РСС может быть предпочтительным [30, 31]. Кроме того, недавнее ретроспективное исследование ряда больных с кровотечением, которым для ингибирования антикоагуляционного эффекта вводился РСС, показало 20%-ный риск развития тромбоэмболических осложнений. Хотя часть этого риска может быть связана, во-первых, с основным тромбоэмболическим риском, по поводу которого и была назначена антикоагулянтная терапия и, во-вторых, с клинической ситуацией [32].

Специфические меры, непосредственно ориентированные на антикоагулянт, это Fab-фрагментированные моноклональные антитела (в случае использования дабигатрана) или молекулы, конкурентно связывающиеся с антикоагулянтом (в случае использования ингибиторов фактора Ха).

### **Аннулирование эффектов прямых ингибиторов фактора Ха**

Доклинические данные свидетельствуют о том, что rFVIIa и РСС (активированный и не активированный) могут быть полезны для ингибирования эффектов NOAC-индуцированной коагулопатии. Экспериментальные исследования показали, что улучшение параметров коагуляции уменьшает кровопотерю [33, 34]. Кроме того, ряд исследований на здоровых волонтерах показали, что введение РСС привело к коррекции увеличенного протромбинового времени и восстановлению генерации тромбина после лечения ривароксабаном. Аналогичным образом, РСС с тремя факторами (3 F-РСС) (Profilnine®; США) был также оценен для ингибирования эффектов ривароксабана в исследовании на здоровых добровольцах. Была продемонстрирована эффективность в плане коррекции некоторых ривароксабан-индуцированных эффектов на параметры коагуляции [35-37]. Недавние исследования также подтвердили эти данные при использовании более низких доз РСС [38, 39].

Более специфический реверс эффектов прямых ингибиторов фактора Ха может быть достигнут при использовании новых препаратов, таких как Ciraparantag, который конкурентно связывается непосредственно с препаратом (в частности с эдоксабаном) посредством водородной связи к различным частям молекулы [40, 41]. Как было показано, этот антидот блокировал антикоагулянтный эффект эдоксабана и восстановил протромбиновое время в пробирке. В настоящее время продолжается дальнейшее изучение препарата. Точно так же, andexanet-alfa представляет собой рекомбинантный протеиновый аналог фактора Ха, который связывается с ингибитором фактора Ха, и при этом не обладает протромботической активностью. Andexanet практически немедленно ингибировал антикоагулянтную активность аписабана и ривароксабана у здоровых испытуемых без клинических признаков токсических эффектов [42]. Клинические исследования пациентов с кровотечениями на фоне приема прямых ингибиторов фактора Ха продолжаются.

Контроль за обратимостью антикоагулянтного эффекта ингибиторов фактора Ха, наиболее просто делается путем измерения протромбинового времени, хотя есть некоторая вариабельность между реагентами протромбинового времени и некоторыми ингибиторами фактора Ха [43]. Необходимо отметить, что МНО не является подходящим тестом для количественного определения (остаточной) антикоагуляции ингибиторов фактора Ха.

### **Аннулирование эффектов прямых ингибиторов тромбина**

Другая группа НОАС – ингибиторы, непосредственно действующие на тромбин (фактор IIa), представлена дабигатраном. Доклинические исследования демонстрируют неоднозначные результаты эффективности использования РСС, аРСС и rFVIIa у животных, с кровотечением, индуцированным введением дабигатрана [33, 44, 45]. Однако, как было показано, относительно высокие дозы РСС, обладают ингибирующим эффектом. По аналогии, исследования на добровольцах продемонстрировали ограниченный эффект обычной дозы РСС для нормализации параметров коагуляции после приема дабигатрана [35, 37]. До настоящего времени не проведено ни одного систематического клинического исследования, изучавшего эффективность РСС при дабигатран-ассоциированном кровотечении в клинической практике. Тем не менее, доступны некоторые единичные описательные случаи. Эффективность не активированного РСС, содержащего четыре фактора (4 F-РСС) (Octaplex®) при дабигатран-ассоциированных кровотечениях была недавно оценена Diaz и соавт. [46]. Пятерым пациентам в возрасте 76-88 лет, получающих дабигатран, вводили 4 F-РСС для лечения геморрагических осложнений. 4 F-РСС был в состоянии адекватно контролировать кровотечение у четырех из пяти пациентов; пятый пациент умер от септического шока и вторичной коагулопатии. Не было зарегистрировано тромбозэмболических событий в течение последующих 6 месяцев наблюдения у этих пациентов. Авторы также сообщают, что у одного пациента с увеличенным АЧТВ на фоне лечения дабигатраном, удалось частично нормализовать этот лабораторный показатель путем введения 4 F-РСС.

Прямой ингибитор для дабигатрана был разработан в последнее время на основе фрагментированного Fab моноклонального антитела (idaricuzimab), который непосредственно связывается с дабигатраном и устраняет его антикоагулянтный эффект [48]. Экспериментальные исследования демонстрируют быстрое и почти немедленное ингибирование дабигатран-индуцированной антикоагуляции [49, 50]. У здоровых волонтеров, которые были пролечены дабигатраном, это антидот также ингибировал антикоагулянтный эффект дабигатрана [51]. В клиническом исследовании 90 пациентов, получающих дабигатран, у которых имелось серьезное кровотечение или требовались срочные инвазивные процедуры, idarucizumab полностью ингибировал антикоагулянтный эффект дабигатрана почти мгновенно [52].

Мониторинг антикоагулянтного эффекта ингибиторов тромбина в рутинной клинической практике достаточно сложен. АЧТВ не очень показательно. Экариновое время свертывания крови может быть более точным, но не всегда доступно в большинстве стационаров. Наиболее

удобным и практически применимым для мониторинга антикоагулянтного эффекта может быть разбавленное тромбиновое время, которое должно быть стандартизировано для конкретного используемого препарата [53].

## Вывод

Для нового поколения NOAC оцениваются несколько стратегий ингибирования и специфические антидоты или разрабатываются новые препараты для ингибирования, хотя большинство вмешательств нуждаются в дальнейшей оценке в клинических исследованиях. Такие стратегии могут быть использованы в случае серьезных кровотечений, осложняющих прием NOAC или если пациентам, получающим NOAC, необходимо проведение срочных инвазивных процедуры.

## References

1. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schunemann HJ. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl): 110S–2S.
2. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med*. 2007;356(22):2301–11.
3. Levi MM, Eerenberg E, Lowenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding in patients using new anticoagulants or antiplatelet agents: risk factors and management. *Neth J Med*. 2010;68(2):68–76.
4. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114(8):774–82.
5. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S–88S.
6. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1705–12.
7. Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Buller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood*. 2008;111(9):4471–6.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91.
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342–52.
11. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287–97.
12. Providencia R, Albenque JP, Combes S, Bouzeman A, Casteigt B, Combes N, et al. Safety and efficacy of dabigatran versus warfarin in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014;100(4):324–35.
13. Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(2):227–39.
14. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute symptomatic venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014; 124(12):1968–75.
15. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary—Revision 1. *Eur Heart J*. 2016. Epub ahead of print.
16. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for vte disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl): e419S–94S.
17. Berger R, Salhanick SD, Chase M, Ganetsky M. Hemorrhagic complications in emergency department patients who are receiving dabigatran compared with warfarin. *Ann Emerg Med*. 2013;61(4):475–9.
18. Eerenberg ES, Middeldorp S, Levi M, Lensing AW, Buller HR. Clinical impact and course of major bleeding with rivaroxaban and vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost*. 2015;13(9):1590–6.

19. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1272–4.
20. Chen EY, Diug B, Bell JS, Mc Namara KP, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, et al. Spontaneously reported haemorrhagic adverse events associated with rivaroxaban and dabigatran in Australia. *Ther Adv Drug Saf.* 2016;7(1):4–10.
21. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):257S–98S.
22. Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med.* 1990;322(7):428–32.
23. Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, van den Brink RB, de Mol BA, Buller HR, et al. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(12):2042–8.
24. Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging.* 1999;14(4):303–12.
25. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2004; 141(10):745–52.
26. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med.* 2005;143(4):241–50.
27. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case–control study. *BMJ.* 2006; 333(7571):726.
28. Mellemkjaer L, Blot WJ, Sorensen HT, Thomassen L, McLaughlin JK, Nielsen GL, et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: 53(2):173–81.
29. Eerenberg ES, Levi M, Buller HR. Contra: “Antidotes for novel anticoagulants?”—Do we really need them. *Thromb Haemost.* 2012;108(4):623–4.
30. Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants—current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thromb Haemost.* 2012;108(4):625–32.
31. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 2010; 363(19):1791–800.
32. Sridharan M, Wysokinski WE, Pruthi R, Oyen L, Freeman WD, Rabinstein AA, et al. Periprocedural warfarin reversal with prothrombin complex concentrate. *Thromb Res.* 2016;139:160–5.
33. Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ, Gataiance S, Arnold DM, Crowther MA, Sheffield WP. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *J Thromb Haemost.* 2012;10(9):1830–40.
34. Fukuda T, Honda Y, Kamisato C, Morishima Y, Shibano T. Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents. *Thromb Haemost.* 2012;107(2):253–9.
35. 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(14):1573–9.
36. Levi M, Moore KT, Castillejos CF, Kubitz D, Berkowitz SD, Goldhaber SZ, et al. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1428–36.
37. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex-vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2012;108:217–24.
38. Cheung YW, Barco S, Hutten BA, Meijers JC, Middeldorp S, Coppens M. In vivo increase in thrombin generation by four-factor prothrombin complex concentrate in apixaban-treated healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2015;13(10):1799–805.
39. Barco S, Whitney Cheung Y, Coppens M, Hutten BA, Meijers JC, Middeldorp S. In vivo reversal of the anticoagulant effect of rivaroxaban with four-factor prothrombin complex concentrate. *Br J Haematol.* 2016; 172(2):255–61.
40. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, 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.
41. Ansell J. Blocking bleeding: reversing anticoagulant therapy. *Nat Med.* 2013; 19(4):402–4.
42. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2413–24.
43. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg BI, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):133–9.
44. Zhou W, Zorn M, Nawroth P, Butehorn U, Perzborn E, Heitmeier S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with rivaroxaban. *Stroke.* 2013;44(3):771–8.
45. Honickel M, Maron B, van Ryn J, Braunschweig T, Ten Cate H, Spronk HM, et al. Therapy with activated prothrombin complex concentrate is effective in reducing dabigatran-associated blood loss in a porcine polytrauma model. *Thromb Haemost.* 2016;115(2):271–84.
46. Diaz MQ, Borobia AM, Nunez MA, Virto AM, Fabra S, Casado MS, et al. Use of prothrombin complex concentrates for urgent reversal of dabigatran in the emergency department. *Haematologica.* 2013;98(11):e143–4.

47. Levy JH, Levi M. New oral anticoagulant-induced bleeding: clinical presentation and management. *Clin Lab Med*. 2014;34(3):575–86.
48. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: the antidote for reversal of dabigatran. *Circulation*. 2015;132(25):2412–22.
49. Grottke O, Honickel M, van Ryn J, ten Cate H, Rossaint R, Spronk HM. Idarucizumab, a specific dabigatran reversal agent, reduces blood loss in a porcine model of trauma with dabigatran anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(13):1518–9.
50. Honickel M, Treutler S, van Ryn J, Tillmann S, Rossaint R, Grottke O. Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab. *Thromb Haemost*. 2015;113(4):728–40.
51. 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(9994):680–90.
52. Pollack Jr CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511–20.
53. Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):371–8.