

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 14.01.2026 • Zaakceptowano/Accepted: 21.01.2026

© Akademia Medycyny

„Odtrutki” – leki przerywające działanie NOAC/DOAC i innych leków przeciwzakrzepowych starej generacji: idarucizumab, andeksanet alfa, kwas traneksamowy (TXA), koncentrat fibrynogenu oraz koncentrat kompleksu protrombiny w praktyce oddziałów zabiegowych

“Antidotes” – agents reversing the effects of NOACs/DOACs and older-generation anticoagulants: idarucizumab, andexanet alfa, tranexamic acid (TXA), fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate in the practice of surgical and interventional departments



Ewa Machała¹, Waldemar Machała²

¹ Apteka Szpitalna, Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi

² Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii z Pododdziałem Ostрых Zatruc, Centralny Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Cel. Przedstawienie aktualnych zaleceń (2023–2025) i praktycznych algorytmów stosowania swoistych i nieswoistych leków przerywających działanie leków przeciwzakrzepowych – w szczególności NOAC/DOAC (idarucizumab, andeksanet alfa) oraz leków „starej generacji” (antagoniści witaminy K i heparyny) z wykorzystaniem 4-czynnikowego koncentratu zespołu protrombiny, koncentratu fibrynogenu oraz kwasu traneksamowego – w odniesieniu do ostрых krwawień i pilnych zabiegów w oddziałach zabiegowych. **Metody.** Przegląd wytycznych międzynarodowych (ISTH, ESAIC/ESA, *European Trauma Guideline*, AHA/ASA, JTS) oraz danych z badań prospektywnych i rejestrów, w tym RE-VERSE AD i ANNEXA-I. **Wyniki.** Idarucizumab zapewnia szybkie i pełne przerwanie działania dabigatranu u większości chorych w ciągu minut, umożliwiając pilną interwencję chirurgiczną. Andeksanet alfa skuteczniej niż standardowa opieka (m.in. 4F-PCC) zapobiegał powiększeniu się krwiaka śródczaszkowego u chorych na apiksabanie/rywaroksabanie, kosztem zwiększonego ryzyka incydentów zakrzepowych. U pacjentów leczonych antagonistami witaminy K optymalne jest zastosowanie 4F-PCC w skojarzeniu z witaminą K. TXA i koncentrat fibrynogenu pozostają głównym elementem doraźnego leczenia koagulopatii pourazowej i okołoperacyjnej. **Wnioski.** W oparciu o aktualne dowody i dostępność, rekomendowane jest stosowanie swoistych odtrutek (idarucizumab, andeksanet alfa) u chorych z ciężkim krwawieniem lub koniecznością pilnego zabiegu. W pozostałych sytuacjach – protokołów opartych na podawaniu 4F-PCC, witaminy K, protaminy oraz leczeniu wspomagającym (TXA, fibrynogen). Konieczne jest ścisłe monitorowanie powikłań zakrzepowych i wczesne wznowienie profilaktyki przeciwzakrzepowej, gdy tylko hemostaza zostanie uzyskana. *Anestezjologia i Ratownictwo 2026; 20: 69-79. doi:10.53139/AIR.20262006*

Słowa kluczowe: NOAC, DOAC, odtrutki, idarucizumab, andeksanet alfa, traneksamowy, fibrynogen, 4F-PCC, Octaplex, warfaryna, protamina

Abstract

Objective. To present current (2023–2025) recommendations and practical algorithms for the use of specific and non-specific drugs that interrupt the action of anticoagulants – in particular NOAC/DOAC (idarucizumab, andexanet alfa) and “old generation” drugs (vitamin K antagonists and heparins) using 4-factor prothrombin complex concentrate, fibrinogen concentrate, and tranexamic acid – in the context of acute bleeding and urgent procedures in surgical wards. **Methods.** Review of international guidelines (ISTH, ESAIC/ESA, European Trauma Guideline, AHA/ASA, JTS) and data from prospective studies and registries, including RE-VERSE AD and ANNEXA-I. **Results.** Idarucizumab provides rapid and complete reversal of dabigatran in most patients within minutes, allowing for urgent surgical intervention. Andexanet alfa was more effective than standard care (including 4F-PCC) in preventing intracranial hematoma enlargement in patients on apixaban/rivaroxaban, at the cost of an increased risk of thrombotic events. In patients treated with vitamin K antagonists, the optimal treatment is 4F-PCC in combination with vitamin K. TXA and fibrinogen concentrate remain the mainstay of emergency treatment for traumatic and perioperative coagulopathy. **Conclusions.** Based on current evidence and availability, the use of specific antidotes (idarucizumab, andexanet alfa) is recommended in patients with severe bleeding or requiring urgent surgery. In other situations, protocols based on the administration of 4F-PCC, vitamin K, protamine, and supportive treatment (TXA, fibrinogen) should be used. Close monitoring of thrombotic complications and early resumption of anticoagulant prophylaxis as soon as hemostasis is achieved are necessary. *Anestezjologia i Ratownictwo 2026; 20: 69-79. doi:10.53139/AIR.20262006*

Keywords: NOAC, DOAC, antidotes, idarucizumab, andexanet alfa, tranexamic acid, fibrinogen, 4F-PCC, Octaplex, warfarin, protamine

Tabela I. Indeks skrótów. Wykaz skrótów użytych w publikacji wraz z krótkim objaśnieniem

Table I. Abbreviations Index. List of abbreviations used in this article, with brief explanations

Skrót	Rozwinięcie	Expansion	Wyjaśnienie	Explanation
NOAC*	Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami wit. K.	Non-vitamin K Oral Anti-coagulants.	Grupa doustnych leków przeciwzakrzepowych nienależących do VKA.	Oral anticoagulants other than VKAs.
DOAC*	Bezpośrednie doustne antykoagulanty.	Direct Oral Anticoagulants.	Podgrupa NOAC: działanie bezpośrednie na trombinę lub czynnik Xa.	Direct action on thrombin or factor Xa.
VKA	Antagoniści witaminy K.	Vitamin K Antagonists.	Warfaryna, acenokumarol; wymagają monitorowania INR.	Warfarin, acenocoumarol; INR monitoring required.
DTI	Bezpośredni inhibitor trombiny.	Direct Thrombin Inhibitor.	Dabigatran.	Dabigatran.
FXa-i	Inhibitor czynnika Xa.	Factor Xa Inhibitor.	Apiksaban, rywaroksaban (w UE także edoksaban jako FXa-i).	Apixaban, rivaroxaban (FXa inhibitor class).
ICH	Krwotok wewnątrzczaszkowy.	Intracerebral Hemorrhage.	Krwotok wewnątrzczaszkowy.	Bleeding within brain parenchyma.
PCC/4F-PCC	Koncentrat kompleksu protrombiny (4-czynnikowy).	Prothrombin Complex Concentrate (four-factor).	Zawiera czynniki II, VII, IX, X (+ białka C/S).	Contains factors II, VII, IX, X (+ proteins C/S).
FFP	Świeżo mrożone osocze.	Fresh Frozen Plasma.	Składnik krwi; alternatywa, gdy brak PCC.	Blood component; alternative, when PCC unavailable.
TXA	Kwas traneksamowy.	Tranexamic Acid.	Antyfibrynolityk podawany wcześniej w masywnym krwawieniu.	Antifibrinolytic used early in major bleeding.

Skrót	Rozwinięcie	Expansion	Wyjaśnienie	Explanation
Fbg	Fibrynogen.	Fibrinogen.	Cel zwykle $\geq 1,5-2,0$ g/l w ciężkim krwawieniu.	Target typically $\geq 1.5-2.0$ g/L in major bleeding.
ROTEM	Rotacyjna tromboelastometria.	Rotational Thromboelastometry.	Test VET oceniający krzepnięcie w czasie rzeczywistym.	A VET platform assessing clot formation in real time.
TEG	Tromboelastografia.	Thromboelastography.	Alternatywna platforma VET.	Alternative VET platform.
VET	Badania elastyczności krwi.	Viscoelastic Testing.	Testy ROTEM/ TEG wspierające celowaną terapię hemostatyczną.	ROTEM/ TEG tests guiding targeted hemostatic therapy.
EXTEM	Test ROTEM aktywowany tkankowo.	Tissue factor-activated ROTEM assay.	Ocena klasycznej drogi krzepnięcia.	Assesses extrinsic coagulation pathway.
FIBTEM	Test ROTEM specyficzny dla fibrynogenu.	Fibrinogen-specific ROTEM assay.	Ocena wkład fibrynogenu w skrzep.	Assesses fibrinogen contribution to clot.
UFH	Heparyna niefrakcjonowana.	Unfractionated Heparin.	Przerwanie działania protaminą (w pełni).	Fully reversible with protamine.
LMWH	Heparyna drobnocząsteczkowa.	Low-Molecular-Weight Heparin.	Działanie częściowo przerywane protaminą.	Partially reversible with protamine.
ACT	Aktywowany czas krzepnięcia.	Activated Clotting Time.	Szybki wskaźnik działania heparyny (np. podczas PCI).	Rapid heparin effect index (e.g., during PCI).
aPTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji.	Activated Partial Thromboplastin Time.	Wydłużony m.in. przy UFH i DTI.	Prolonged e.g., with UFH and DTI.
PT	Czas protrombinowy.	Prothrombin Time.	Ocena drogę zewnątrzpróżną krzepnięcia.	Assesses extrinsic coagulation pathway.
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany.	International Normalized Ratio.	Standaryzacja PT; monitorowanie VKA.	Standardized PT; used for VKA monitoring.
dTT	Rozcieńczony czas trombinowy.	Dilute Thrombin Time.	Czuły marker działania dabigatranu.	Sensitive marker of dabigatran effect.
ECT	Czas krzepnięcia z ekaryną.	Ecarin Clotting Time.	Specyficzny dla inhibitorów trombiny.	Specific for thrombin inhibitors.
Anty-Xa	Aktywność anty-Xa.	Anti-factor Xa activity.	Kalibrowana do apiksabanu/rywaroksabanu; ocena ekspozycji.	Calibrated for apixaban/rivaroxaban; exposure assessment.
Hb	Hemoglobina.	Hemoglobin.	Parametr niedokrwistości/krwawienia.	Marker of anemia/ bleeding severity.
PLT	Płytki krwi.	Platelets.	Kluczowe dla hemostazy pierwotnej.	Essential for primary hemostasis.
Hct	Hematokryt.	Hematocrit.	Udział elementów morfotycznych we krwi.	Proportion of red cell mass in blood.
iCa	Wapń zjonizowany.	Ionized Calcium.	Niedobór nasila koagulopatię; korygować.	Deficit worsens coagulopathy; correct proactively.
GCS	Skala Śpiączek Glasgow.	Glasgow Coma Scale.	Ocena przytomności (uraz mózgu/ICH).	Neurological consciousness scale (TBI/ICH).
MAP	Średnie ciśnienie tętnicze.	Mean Arterial Pressure.	Cel hemodynamiczny w resuscytacji.	Hemodynamic resuscitation target.
eGFR	Szacunkowe przesączanie kłębuszkowe.	Estimated Glomerular Filtration Rate.	Nerki; wpływa na eliminację leków (np. dabigatran).	Renal function; affects drug clearance (e.g., dabigatran).
CKD/PNN	Przewlekła choroba/niewydolność nerek.	Chronic Kidney Disease.	Stopnie G1-G5; ryzyko akumulacji leków.	Stages G1-G5; risk of drug accumulation.

Skrót	Rozwinięcie	Expansion	Wyjaśnienie	Explanation
AF	Migotanie przedsionków.	Atrial Fibrillation.	Wskazanie do antykoagulacji NOAC/ VKA.	Indication for NOAC/ VKA anticoagulation.
TIA	Przemijający atak niedokrwienności.	Transient Ischemic Attack.	Krótkotrwały epizod ogniskowy bez zawału.	Transient focal ischemia without infarction.
DCR	Resuscytacja z kontrolą obrażeń ciała.	Damage Control Resuscitation.	Strategia w masowym krwawieniu/ urazie.	Strategy for massive bleeding/ trauma.
DCS	Chirurgia z kontrolą uszkodzeń.	Damage Control Surgery.	Etapowe opanowanie źródła krwawienia/ urazu.	Staged control of bleeding/ contamination.
JTS	Joint Trauma System (USA).	Joint Trauma System.	Wytyczne wojskowe (CPG) dot. DCR/ TXA itd..	Military CPGs for DCR/ TXA etc.
ESAIC	Europejskie Tow. Anestezjologii i Intensywnej Terapii.	European Society of Anaesthesiology and Intensive Care.	Wytyczne dot. krwawień okołoperacyjnych.	Guideline author on peri-operative bleeding.
ISTH	Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy.	International Society on Thrombosis and Haemostasis.	Rekomendacje dot. przerywania działania DOAC.	Recommendations on DOAC reversal.
AHA/ ASA	Amerykańskie Tow. Kardiologiczne/ Udarowe.	American Heart Association/ American Stroke Association.	Wytyczne m.in. dla ICH.	Guidelines for ICH management.
EPAR	Europejski Raport Oceny Publicznej.	European Public Assessment Report.	Dokumentacja EMA dla leków (np. Ondexxa, Praxbind).	EMA documentation for medicines.
SmPC	Charakterystyka Produktu Leczniczego.	Summary of Product Characteristics.	Oficjalny opis dawkowania/ wskazań/ ostrzeżeń.	Official dosing/ indication/ safety document.
KKCz/ PRBC	Koncentrat krwinek czerwonych.	Packed Red Blood Cells.	Składnik krwi transfuzjologicznej.	Blood component for transfusion.
RA	Powietrze atmosferyczne.	Room Air.	Saturacja bez tlenoterapii.	Oxygen saturation without supplemental oxygen.
GOPP/ UGIB	Górny odcinek przewodu pokarmowego/ krwawienie.	Upper Gastrointestinal Tract/ Bleeding.	Źródło krwawienia z przełyku/ żołądka/ dwunastnicy.	Bleeding from esophagus/ stomach/ duodenum.
DIC	Koagulopatia ze zużycia – zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC).	Disseminated Intravascular Coagulation.	Zaburzenie krzepnięcia z wykrzepianiem i krwawieniem.	Coagulopathy with thrombosis and bleeding.
CT/ TK	Tomografia komputerowa.	Computed Tomography.	Diagnostyka m.in. ICH, urazów.	Imaging for ICH/trauma.

*NOAC/DOAC - terminy używane zamiennie.

Wprowadzenie

W ostatniej dekadzie NOAC (ang. *direct oral anti-coagulants*, DOAC) zrewolucjonizowały profilaktykę i leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych. Pomimo korzystnego profilu bezpieczeństwa, masowe krwawienia i konieczność pilnych zabiegów pozostają wyzwaniem klinicznym. Nowe, swoiste „odtrutki” – idarucizumab dla dabigatranu oraz andeksanet alfa dla inhibitorów czynnika Xa (apiksaban, rywaroksaban) –

zmieniły standard postępowania [1-5]. Równocześnie, wciąż powszechne są sytuacje wymagające przerwania działania antagonistów witaminy K (VKA) i heparyn, gdzie podstawą jest 4-czynnikowy koncentrat zespołu protrombiny (4F-PCC) z witaminą K oraz protamina [7,11-14]. U chorych z koagulopatią pourazową i okołoperacyjną leczenie wspomagające z wykorzystaniem kwasu traneksamowego (TXA) i koncentratu fibrynogeny pozostaje podstawowym elementem resuscytacji z kontrolą uszkodzeń (DCR) [8-10].

Mechanizmy działania i cele terapeutyczne

Prawidłowe i szybkie zniesienie działania leków przeciwkrzepliwych wymaga precyzyjnej znajomości ich punktów uchwytu oraz farmakodynamiki dostępnych środków przerywających ich działanie. W praktyce klinicznej podawane są zarówno preparaty swoiste (idarucizumab dla dabigatranu, andeksanet alfa dla inhibitorów czynnika Xa), jak i interwencje nieswoiste. Te ostatnie są ukierunkowane na szybkie odtworzenie potencjału krzepnięcia (4-czynnikowy koncentrat zespołu protrombiny, koncentrat fibrynogeny) oraz hamowanie nadmiernej fibrynolizy (kwas traneksamowy). Uzupełnieniem są klasyczne antidota dla terapii „starej generacji”: protamina w przerwaniu działania heparyny oraz witamina K zapewniająca trwałe przerwanie działania antagonistów witaminy K. Zrozumienie mechanizmów działania wymienionych interwencji jest kluczowe dla właściwej stratyfikacji ryzyka, doboru postępowania i osiągnięcia hemostazy w zależności od leku wyjściowego, dynamiki krwawienia oraz czasu od przyjęcia ostatniej dawki. Praca podsumowuje mechanizmy i cele terapeutyczne poszczególnych strategii, stanowiąc podstawę zredagowanych algorytmów wdrażanych w OIT, SOR i na bloku operacyjnym.

- Idarucizumab – humanizowany fragment przeciwciała monoklonalnego (Fab) wiążący dabigatran z bardzo wysokim powinowactwem, neutralizujący jego działanie przeciwkrzepliwie [5,6].
- Andeksanet alfa – rekombinowany, zmodyfikowany czynnik Xa pełniący rolę „wabika” (*decoy*), który sekwestruje doustne bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, szybko znosząc aktywność anty-Xa [3,4].
- 4F-PCC (np. Octaplex®, Beriplex®); zespół protrombiny – koncentrat czynników zależnych od witaminy K (II, VII, IX, X) z białkami C i S, szybko odtwarza niedobory czynników krzepnięcia w VKA-indukowanej koagulopatii [11-13].
- Kwas traneksamowy – pochodna lizyny hamująca aktywację plazminogenu i rozpad fibryny; ogranicza nadmierną fibrynolizę [8-10].
- Koncentrat fibrynogeny – uzupełnia poziom fibrynogeny (docelowo zwykle $\geq 1,5-2,0$ g/l w ciężkich krwawieniach) oraz poprawia stabilność skrzepu [8,13].
- Protamina – kationowy polipeptyd wiążący hepa-

rynę; całkowicie neutralizuje UFH i częściowo LMWH [7,14].

- Witamina K – kofaktor γ -karboksylacji czynników II, VII, IX i X; zapewnia trwałe przerwanie działania VKA w horyzoncie 6-24 h [11,12].

Swoiste „odtrutki” NOAC

Swoiste środki przerywające działanie NOAC stanowią podstawę postępowania w przypadku krwawień zagrażających życiu oraz konieczności pilnych interwencji zabiegowych.

Idarucizumab – humanizowany fragment Fab – wiąże dabigatran z bardzo wysokim powinowactwem, zapewniając natychmiastową neutralizację aktywności przeciwkrzepliwiej.

Andeksanet alfa – rekombinowany „wabik” (ang. *decoy*) czynnika Xa – sekwestruje doustne inhibitory czynnika Xa (apiksaban, rywaroksaban), szybko obniżając aktywność anty-Xa. Zastosowanie tych preparatów wymaga ścisłego monitorowania parametrów hemostazy (np. dTT/ ECT dla dabigatranu, aktywność anty-Xa kalibrowana dla inhibitorów FXa) oraz oceny kliniczno-obrazowej skuteczności hemostazy.

Ze względu na możliwy wzrost ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowych po zniesieniu antykoagulacji, należy zaplanować możliwie wczesne i bezpieczne podjęcie profilaktyki lub leczenia przeciwzakrzepowego po uzyskaniu stabilnej hemostazy. Poniżej przedstawione zostało podsumowanie, uwzględniające wskazania, schematy dawkowania i kluczowe aspekty bezpieczeństwa stosowania idarucizumabu i andeksanetu alfa w praktyce oddziałów zabiegowych (OIT, SOR, blok operacyjny).

Idarucizumab (Praxbind®)

Wskazania: zagrażające życiu lub nieopanowane krwawienie oraz pilna procedura/ zabieg wymagający szybkiego przerwania działania dabigatranu [5].

Dawkowanie: 5 g IV ($2 \times 2,5$ g) w szybkich wlewach lub bolusach; rozważyć powtórzenie 5 g przy nawrocie krwawienia/ wydłużonych czasach krzepnięcia lub konieczności kolejnej pilnej interwencji [5,6].

Skuteczność i bezpieczeństwo: RE-VERSE AD wykazało szybkie, pełne i trwałe przerwanie działania dabigatranu u większości chorych, z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa [6].

Przeciwwskazania/ostrożność: nadwrażliwość; ryzyko wystąpienia zakrzepicy po ustąpieniu działania

antykoagulantu. Należy jak najwcześniej wznowić profilaktykę/ leczenie przeciwzakrzepowe po uzyskaniu hemostazy [5].

Monitorowanie: dTT/ ECT lub aPTT (jeśli dostępne), jako markery aktywności dabigatranu; ocena kliniczna hemostazy [5,6].

Przypadek – case study (idarucizumab).

Kobieta 79 l., eGFR 28 ml/min/1,73 m², AF, dabigatran 110 mg 2×/d. Przyjęta z masywnym krwawieniem do górnego odcinka przewodu pokarmowego i wstrząsem hipowolemicznym (krwotocznym). Podano idarucizumab: 5 g IV. Po 10 minutach dTT prawidłowy, endoskopia z ostrzyknięciem i klipsami – hemostaza skuteczna. Nie obserwowano powikłań zakrzepowych. Leczenie przeciwkrzepliwie wznowiono heparyną drobnocząsteczkową po 48 h, następnie powrót do NOAC.

Andeksanet alfa (Ondexxya®) – inhibitory cz. Xa.

Wskazania: dorośli leczeni apiksabanem lub rywaroksabanem z zagrażającym życiu lub niekontrolowanym krwawieniem (w UE – wyłącznie te dwa leki) [3].

Dawkowanie: schemat „niski” (bolus 400 mg → wlew 480 mg/2 h) lub „wysoki” (bolus 800 mg → wlew 960 mg/2 h) – dobór wg dawki i czasu od ostatniej dawki NOAC [2].

Dowody: ANNEXA-I u chorych z ICH wykazało lepszą kontrolę krwawienia vs standard (głównie 4F-PCC), przy większym odsetku występowania incydentów zakrzepowych, zwłaszcza udarów niedokrwiennych [4].

Środki ostrożności: brak wskazania dla podania edoksabanu/ betryksabanu; ryzyko wystąpienia zakrzepicy/„rebound” aktywności krzepnięcia – konieczne planowanie wznowienia antykoagulacji po uzyskaniu hemostazy [1–4].

Monitorowanie: po podaniu leku - aktywność anty-Xa (kalibrowana) szybko ulega obniżeniu, jednak interpretacja kliniczna zależy od czasu i dostępności testów; kluczowa ocena obrazowa/kliniczna [1–4].

Przypadek – Case study (andeksanet alfa).

Mężczyzna 78 l., migotanie przedsionków, apiksaban 5 mg 2×/d. Przyjęty z krwakiem wewnątrzczaszkowym (półkulowy, 25 ml) 2 h po wystąpieniu objawów. Zastosowano „wysoką” dawkę andeksanetu (800 mg bolus → 960 mg/2 h). Kontrola TK po 6 h: brak progresji krwaka. Po 48 h rozpoznano incydent niedokrwienny ośrodkowy (TIA), bez ubytków utrwalonych. Profilaktykę przeciwzakrzepową wznowiono po 5 dobach.

Leki „starej generacji”: VKA i heparyny – zasady przerywania działania

Pomimo upowszechnienia NOAC, antagoniści witaminy K (warfaryna, acenokumarol) oraz heparyny (UFH, LMWH) pozostają podstawowymi lekami przeciwkrzepliwymi (zgodnie w praktykę kliniczną). Przerywanie ich działania powinno być prowadzone zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach, z uwzględnieniem dynamiki krwawienia, czasu od przyjęcia ostatniej dawki, czynności nerek i indywidualnego profilu ryzyka zakrzepowo-krwotocznego.

Standardem w pilnym znoszeniu efektu VKA jest podanie 4-czynnikowego koncentratu zespołu protrombiny (4F-PCC) w dawce zależnej od INR, w skojarzeniu z witaminą K (IV). Działanie takie skutkuje szybkim i trwałym przywróceniem hemostazy.

Podanie FFP powinno być zarezerwowane dla zdarzeń, kiedy PCC jest niedostępny.

W przypadku UFH rekomendowane jest podanie protaminy (pełna neutralizacja), natomiast przy LMWH uzyskuje się jedynie częściowe zniesienie działania (głównie komponenta anty-IIa), zależne od czasu, jaki upłynął od podania leku. Postępowanie wymaga ścisłego monitorowania parametrów krzepnięcia (INR dla VKA, ACT/aPTT dla UFH, aktywności anty-Xa dla LMWH — gdy dostępna), wyrównania koagulopatii współistniejącej (hipofibrynogenemia, hipokalcemia, kwasica, hipotermia) oraz czujności w zakresie powikłań zakrzepowych po przerwaniu działania antykoagulantu. Priorytetem pozostaje jak najszybsze bezpieczne wznowienie profilaktyki przeciwzakrzepowej po osiągnięciu stabilnej hemostazy.

- VKA (warfaryna, acenokumarol): szybkie przerywanie działania uzyskuje się przez podanie 4F-PCC w dawce zależnej od INR + IV witaminy K (np. 5–10 mg), co zapewnia trwały efekt [11–13].

FFP nie jest preferowane, jeśli dostępny jest 4F-PCC [11,12].

- Heparyny: protamina całkowicie neutralizuje UFH (1 mg na 100 j. UFH pozostałe w krążeniu, z korektą o czas od podania), a częściowo LMWH (ok. 60% – schematy oparte na czasie od ostatniej dawki) [7,14].

Przypadek - Case study (4F-PCC + witamina K).

Kobieta 72 l, leczona warfaryną (cel INR 2–3)

z powodu implantacji zastawki mechanicznej. Przyjęta z złamaniem szyjki kości udowej; INR 4,1. Zastosowano 4F-PCC w dawce 25 j./kg + 10 mg IV witaminy K. Po 30 min. INR 1,4. Wykonano pilne zespolenie. Bez powikłań zakrzepowo-zatorowych; mostek heparynowy wdrożono 24 h po operacji.

Przypadek – Case study (protamina po UFH).

Mężczyzna 64 l., po koronarografii z powikłaniem krwawienia z miejsca nakłucia tętnicy. Podano protaminę 50 mg IV (obliczono wg dawki UFH 5000 j. sprzed 30 min). Uzyskano hemostazę miejscową, bez reakcji anafilaktycznych. Leczenie przeciwkrzepliwe wznowiono po 12 h.

Leczenie wspomagające: TXA i koncentrat fibrynogenu

W leczeniu krwotoków okołoperacyjnych i pourazowych postępowanie wspomagające ukierunkowane jest na kontrolę fibrylizacji oraz odbudowę substratu skrzepu; stanowi ono kluczowy komponent resuscytacji z kontrolą uszkodzeń (DCR).

Kwas traneksamowy (TXA), jako antyfibrynolityk będący pochodną lizyny, hamuje konwersję plazminogenu do plazminy, ograniczając hiperfibrylizację i wtórną destabilizację skrzepu we wczesnej fazie wstrząsu krwotocznego.

Koncentrat fibrynogenu umożliwia szybkie uzupełnienie niedoboru fibrynogenu—najwcześniej używanego czynnika krzepnięcia. Przekłada się to na poprawę parametrów elasto-wiskometrycznych (ROTEM/ TEG) i stabilność skrzepu. Celem terapeutycznym jest zwykle osiągnięcie jego poziomu $\geq 1,5$ – $2,0$ g/l (z korektą w neurochirurgii). Dobór dawek powinien być prowadzony pod kontrolą badań laboratoryjnych (Claus) i/ lub testów VET, z równoległym wyrównywaniem hipokalcemii, hipotermii i kwasicy. Zastosowanie TXA i koncentratu fibrynogenu wymaga oceny profilu ryzyka zakrzepowego pacjenta oraz ścisłego monitorowania efektu hemostatycznego w ujęciu dynamicznym.

- TXA: w obrażeniach wielonarządowych należy podać jak najwcześniej (najlepiej ≤ 3 h od urazu). W wytycznych europejskich klasyczny schemat to: 1 g bolus IV \rightarrow po 8 godzinach od pierwszej dawki – ponownie 1 g. Wytyczne wojskowe (JTS) dopuszcza podanie dawki 2 g IV we wczesnej fazie DCR [8–10,15]. Przeciwwskazaniami są aktywna choroba zakrzepowo-zatorowa; a ostroż-

ność zalecana jest w widocznym krwimoczku i po u chorych z krwawieniem podpajęczynówkowym (SAH).

- Koncentrat fibrynogenu: wskazany jest w hipofibrynogenemii (częstość w dużych krwawieniach wysoka). Dawkę należy dobierać, kierując się poziomem fibrynogenu i/ lub wynikami VET (ROTEM/ TEG); zwykle 2–4 g (cel $\geq 1,5$ – $2,0$ g/l); w kraniotomii niekiedy zachodzi konieczność uzyskania wyższych wartości [8,13]. Ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych wymaga czujności klinicznej.

Przypadek – Case study (TXA + fibrynogen w DCR)

Chory 35 l. Obrażenia wielonarządowe, masywne krwawienie, przyjęty 60 min. po urazie. W SOR: TXA 1 g IV bolus \rightarrow 1 g/ po 8 h. VET ujawnił hipofibrynogenemię. Podano 3 g koncentratu fibrynogenu. Po kontroli źródła krwawienia i hemostazie chirurgicznej zapotrzebowanie na krew i produkty spadło o 50% w kolejnych 6 h.

Algorytm praktyczny (skrót dla OIT/ bloku operacyjnego) – Check list

Poniższy algorytm stanowi skróconą ścieżkę decyzyjną (OIT/ blok operacyjny) u chorych z krwawieniem zagrażającym życiu lub wymagających pilnej interwencji zabiegowej podczas terapii przeciwkrzepliwej. Oparty został na aktualnych wytycznych i łączy podejście czasowo-wrażliwe (*time-critical*) z kontrolą źródła krwawienia oraz celowanym wyrównywaniem koagulopatii.

Check-list a porządkuje postępowanie w układzie krok-po-kroku: identyfikacja leku i czasu przyjęcia ostatniej dawki, *triage* ciężkości krwawienia, badania laboratoryjne (HGB, PLT, PT/ INR, aPTT, fibrynogen Claus, Ca^{2+} , gazometria, mleczany; dTT/ ECT lub anty-Xa – gdy dostępne), leczenie swoiste (idarucizumab/ andeksanet) lub nieswoiste (4F-PCC + witamina K, protamina), a następnie leczenie wspomagające (TXA, koncentrat fibrynogenu, normokalcemia, normotermia, korekta kwasicy).

Celem algorytmu jest szybkie uzyskanie hemostazy przy równoczesnym ograniczeniu ekspozycji na allogeniczne produkty krwi i minimalizacja ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych. Integralnym elementem jest plan wczesnego wznowienia profilaktyki/ leczenia przeciwzakrzepowego po opanowaniu krwawienia, z uwzględnieniem profilu ryzyka (np. CHA₂DS₂-VASc, wskazań kardiologicznych/

chirurgicznych) oraz stanu chorego. *Check-list*’a ma charakter operacyjny: może być bezpośrednio włączona do kart postępowania w SOR, OIT i na sali operacyjnej.

- Zidentyfikuj lek i czas ostatniej dawki; oceń ciężkość krwawienia oraz dostępność swoistej „odtrutki”.
- NOAC – dabigatran: podaj idarucizumab 5 g IV; rozważ powtórne podanie 5 g (przy „ nawrocie” krwawienia).
- NOAC – apiksaban/ rywaroksaban: rozważ podanie andeksanet-alfa (dawka wg SmPC/ CHPL) przy krwawieniu wewnątrzczaszkowym, krwawieniach zagrażających życiu lub pilnym zabiegu;

gdy niedostępny: 4F-PCC (np. 50 j./ kg) jako terapia nieswoista zgodnie z wytycznymi ISTH.

- VKA: 4F-PCC wg INR + IV witamina K; FFP tylko gdy brak PCC.
- Heparyny: protamina wg ekspozycji (pełna neutralizacja UFH, częściowa LMWH); nie stosować FFP do przerywania działania heparyny.
- Leczenie wspomagające: TXA jak najwcześniej w urazie/ w masywnym krwawieniu; uzupełnij fibrynogen (cel $\geq 1,5-2,0$ g/l); wyrównaj Ca^{2+} , utrzymuj normotermię, i wyrównuj kwasice.
- Zaplanuj wczesny powrót do profilaktyki/ leczenia przeciwzakrzepowego po uzyskaniu hemostazy i stabilizacji.

Tabela II. Najważniejsze leki* przerywające działanie i wspomagające – dawki, wskazania, przeciwwskazania, monitorowanie (opracowanie własne)

Table II. Key reversal and adjunctive agents* – dosing, indications, contraindications, and monitoring (prepared by the authors)

Lek/ preparate handlowy *	Cel/ mechanizm.	Wskazania (skrót).	Dawkowanie (przykład)*.	Przeciwwskazania/ ostrzeżenia.	Monitorowanie.
Idarucizumab (Praxbind®).	Fab przeciw dabigatranowi – neutralizacja.	Zagrażające życiu krwawienie lub pilny zabieg u pacjenta na dabigatranie.	5 g IV (2x2,5 g); możliwe powtórzenie 5 g.	Ryzyko wystąpienia zakrzepicy po przerwaniu działania; nadwrażliwość.	dTT/ ECT (jeśli dostępne), aPTT; klinika.
Andeksanet alfa (Ondexya®).	Decoy FXa – sekwestracja apiksabanu/ rywaroksaban.	Krwawienie zagrażające życiu (w UE: apiksaban/ rywaroksaban).	- Niska: 400 mg bolus → 480 mg/2 h; - Wysoka: 800 mg → 960 mg/2 h.	Zdarzenia zakrzepowe; brak wskazania dla edoksabanu.	Aktywność anty-Xa (gdy dostępna); klinika/ obrazowanie.
4F-PCC (Octaplex®, Beriplex®).	Uzupełnienie czynników II, VII, IX, X.	Przerwanie działania VKA; nieswoiście w NOAC gdy brak antidotum.	Zależnie od INR (np. 25-50 j./kg) + IV witamina K.	Ryzyko zakrzepicy/ DIC.	INR; ocena hemostazy.
Kwas traneksamowy (TXA, Exacyl®, Kwas traneksamowy®)	Antyfibrynolityk – hamowanie aktywacji plazminogenu.	Uraz/ masywne krwawienie, wybrane operacje.	1 g bolus IV → 1 g/ 8 h; alternatywnie 2 g IV jednorazowo (JTS).	Zakrzepica (przeciwwskazanie względne), ostrożnie: krwimocz.	Klinika, ograniczona rola badań lab.
Koncentrat fibrynogenu (Fibryga®, Riastap®).	Uzupełnienie fibrynogenu – stabilizacja skrzepu.	Hipofibrynogenemia w masywnym krwawieniu.	Zwykle 2-4 g IV; cel $\geq 1,5-2,0$ g/l.	Ryzyko zakrzepicy; nadwrażliwość.	Fbg Clauss; ROTEM/ TEG.
Protamina.	Neutralizacja heparyny (UFH w pełni, LMWH częściowo).	Krwawienie/ konieczność pilnego zabiegu po heparynie.	UFH: ~1 mg/100 j. UFH (z korektą czasu); LMWH: wg tabel (cz. neutralizacji ~60%).	Hipotensja, bradykardia, reakcje anafilaktoidalne.	Klinika, ACT/ aPTT (wg kontekstu).
Witamina K (i.v.) (Vitacon®, Kanavit®).	Trwałe przerwanie działania VKA.	Krwawienie/ operacja u pacjenta na VKA.	5-10 mg IV (z PCC).	Reakcje nadwrażliwości (rzadko), oporność na VKA przejściowa.	INR w kolejnych godzinach/ dobach.

*Uwaga!: Przed przygotowaniem i podaniem leku pacjentowi należy każdorazowo sprawdzić aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego (CHPL).

*Note: Before preparing and administering the drug, the current Summary of Product Characteristics (SmPC) should be checked.

Bezpieczeństwo i wznowienie antykoagulacji

Skuteczne przerwanie antykoagulacyjnego rozwiązuje problem ostrej hemostazy, ale jednocześnie predysponuje chorego do przejściowego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Decyzja o wznowieniu leczenia przeciwkrzepliwego powinna wynikać z analizy korzyści i ryzyka, z uwzględnieniem: źródła i kontroli krwawienia, dynamiki hemostazy, profilu zakrzepowego (np. CHA₂DS₂-VASc, obecność protez zastawkowych, VTE w wywiadzie) oraz ryzyka nawrotu krwawienia (np. HAS-BLED, lokalizacja ICH, stan po hemostazie endoskopowej/chirurgicznej).

Standardem jest sekwencyjne przejście od profilaktyki mechanicznej (IPC) do farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej (zwykle LMWH w dawkach profilaktycznych), a następnie do terapii pełnej, gdy stabilizacja hemostatyczna zostanie potwierdzona klinicznie i (w razie potrzeby) obrazowo. W krwawieniu wewnątrzczaszkowym (ICH) preferowane jest dłuższe okno przed eskalacją. Natomiast po krwawieniach pozaczaskowych – wznowienie profilaktyki bywa możliwe wcześniej, po weryfikacji skuteczności hemostazy miejscowej i parametrów laboratoryjnych (Hb, Fbg, PLT, PT/INR, aPTT).

Dobór cząsteczki (DOAC/VKA/LMWH), dawki i momentu wznowienia należy zindywidualizować w zespole wielodyscyplinarnym (anestezjologia, chirurgia, neurologia/ neurochirurgia, kardiologia, farmacja kliniczna), z uwzględnieniem czynności nerek, interakcji lekowych oraz aktualnych wytycznych.

Podsumowując należy podkreślić, że po przerwaniu działania antykoagulantu ryzyko wystąpienia zakrzepicy narasta. Decyzję o wznowieniu leczenia należy podejmować indywidualnie, uwzględniając źródło i kontrolę krwawienia, ryzyko zakrzepowo-zatorowe (np. CHA₂DS₂-VASc) oraz wskazania zabiegowe. W ICH typowo należy rozważyć powrót do terapii przeciwkrzepliwego po 3–14 dniach zależnie od etiologii i kontroli krwawienia; w pozostałych sytuacjach – tak wcześniej, jak to bezpieczne [1-4,8,9,11,12].

Ograniczenia i praktyczne uwagi organizacyjne

Skuteczne wdrożenie strategii przerwania antykoagulacji obarczone jest ograniczeniami systemowymi oraz wymogami organizacyjnymi, które wpływają

na *time-to-reversal*, bezpieczeństwo hemostatyczne i koszt-efektywność interwencji. Dostępność swoistych środków (idarucizumab, andeksanet alfa) jest zmienna i zależy od łańcucha dostaw, budżetu oraz warunków przechowywania. Alternatywy nieswoiste (4F-PCC, koncentrat fibrynogenu, TXA) wymagają standaryzowanych SOP, jasnych kryteriów uruchomienia oraz monitorowania KPI (np. czas od decyzji do podania, odsetek powikłań zakrzepowych). Niezbędne są: regularne szkolenia interdyscyplinarne (OIT, SOR, blok operacyjny, farmacja szpitalna), utrzymanie zapasów minimalnych i system śledzenia dostaw (partia, data, dawka), a także zintegrowane algorytmy decyzyjne powiązane z protokołem masywnej transfuzji (MTP). Praktyka powinna uwzględniać wymogi SmPC/CHPL/EPAR, lokalne rekomendacje i ocenę HTA, z równoległym monitorowaniem bezpieczeństwa leków (farmakowigilancji) i audytem wewnętrznym (komitet ds. krwawień/koordynator hemostazy).

Wreszcie, procedury powinny minimalizować ryzyko wystąpienia jatrogennych zdarzeń zakrzepowych (plan wczesnego wznowienia profilaktyki/leczenia przeciwkrzepliwego) oraz przewidywać ścieżki krytyczne i eskalacyjne (telekonsylium neurochirurgiczne, dostęp do badań anty-Xa/ dTT/ ROTEM).

Dostępność i koszt andeksanetu różni się regionalnie; część ośrodków stosuje algorytmy oparte na 4F-PCC jako terapii pomostowej, zgodnie z wytycznymi ISTH i lokalnymi regulacjami [1,2]. Należy zapewnić ścisłą kontrolę jakości (KPI), edukację zespołów i gotowość magazynową (apteka szpitalna), z jasnymi kryteriami uruchamiania „odtrutek” oraz *check-list*ami dla bloku/ SOR/ OIT.

Podsumowanie

Na obecnym etapie rozwoju medycyny ratunkowej i anestezjologii nie ma potrzeby do kategorycznego pozycjonowania, tj. określenia „wyższości jednego „antidotum” nad innym” w całej populacji chorych leczonych NOAC/ DOAC. Skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo hemostatyczne i zależność kosztów do efektów leczenia zależą od okoliczności, tj. miejsca krwawienia, jego dynamiki, farmakokinetyki leku wyjściowego, czasu od przyjęcia ostatniej dawki oraz zasobów organizacyjnych ośrodka (szpitala). I tak:

- Idarucizumab (dla dabigatranu) zapewnia najszybsze, pełne i przewidywalne zniesienie aktywności przeciwkrzepliwego, z wysoką „uży-

tecznością proceduralną” (*time-to-reversal* liczony w minutach). Profil bezpieczeństwa jest korzystny, a decyzje o wznowieniu antykoagulacji opiera się głównie na kontroli hemostazy i ryzyku zakrzepowo-zatorowym.

Wniosek praktyczny: w krwawieniach zagrażających życiu lub przy pilnej operacji u chorego przyjmującego dabigatran – idarucizumab jest lekiem pierwszego wyboru.

- Andeksanet-alfa (dla apiksabanu/ rywaroksabanu) wykazuje silne i szybkie zniesienie aktywności anty-Xa i w wybranych wskazaniach (np. ICH) może ograniczać narastanie krwaka. Jednocześnie obserwowane jest wyższe ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowych oraz istotne obciążenie logistyczno-kosztowe.

Wniosek praktyczny: preferowany w ICH i krwawieniach zagrażających życiu u chorych przyjmujących apiksaban/ rywaroksaban, zwłaszcza gdy dostępne jest monitorowanie i ścisły nadzór na wystąpieniem ew. powikłań zakrzepowo-zatorowych; w innych scenariuszach decyzja powinna być zindywidualizowana.

- Strategie nieswoiste (4-czynnikowy koncentrat kompleksu protrombiny, koncentrat fibrynogenu, TXA) pozostają terapią pomostową lub docelową, gdy antidota są niedostępne, przeciwwskazane lub opóźnione, oraz w przerywaniu działania VKA (4F-PCC + witamina K – standard). Dane wspierają ich skuteczność hemostatyczną w wielu scenariuszach, choć poziom dowodów bywa niższy i bardziej heterogeniczny niż dla odtrutek swoistych.

Zamiast szukać „jednego najlepszego antidotum”,

należy stosować algorytm oparty na typie antykoagulantu, fenotypie krwawienia i dostępności zasobów, równocześnie zapewniając:

1. Minimalny *F*.
2. Monitorowanie hemostazy (w tym testy swoiste, gdy dostępne).
3. Wczesne planowanie wznowienia antykoagulacji po uzyskaniu stabilnej hemostazy.
4. Nadzór nad zdarzeniami zakrzepowymi.

W przyszłych badaniach konieczne są pragmatyczne i randomizowane badania *head-to-head*, bezpośrednio porównujące odtrutki swoiste z 4F-PCC w jasno zdefiniowanych wskazaniach klinicznych — w szczególności w krwawieniach śródczaszkowych (ICH) oraz krwawieniach pozaczaszkowych.

Badania te powinny uwzględniać analizy HTA oraz twarde punkty końcowe, takie jak śmiertelność, zależność funkcjonalna, MACE i VTE.

ORCID:

E. Machała: 0009-0005-7234-7286

W. Machała: 0000-0003-0118-385X

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Ewa Machała

Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi

ul. dr. Stefana Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź

☎ (+48 42) 677 66 26

✉ ewa.machala@barlicki.pl

✉ waldemar.machala@umed.lodz.pl

Piśmiennictwo/References

1. Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14:623-7.
2. Grottke O, Afshari A, Ahmed A, et al. *Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life-threatening bleeding.* *Eur J Anaesthesiol.* 2024;41:327-50.
3. European Medicines Agency (EMA). Ondexya (andexanet alfa): EPAR – Product information (SmPC). London: EMA; 2019 [cited 2025 Nov 24].
4. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, et al. Andexanet for factor Xa inhibitor-associated acute intracerebral hemorrhage (ANNEXA-I). *N Engl J Med.* 2024;390:1745-55.
5. European Medicines Agency. Praxbind (idarucizumab): EPAR – Product information (summary of product characteristics). London: EMA; 2015 [updated 2023].
6. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal — Full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017;377:431-41.

7. American Heart Association. Anticoagulation reversal guideline for adults Dallas (TX): American Heart Association; 2019 .
8. Kietai S, Ahmed A, Afshari A, et al. Management of severe peri-operative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: second update 2022. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40:226-304.
9. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019;23: 8.
10. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care.* 2023;27:80. (The 6th edition of the publication is currently use)
11. Joint Trauma System. Damage control resuscitation (CPG ID: 18) . 12 Jul 2019 rapid updates Jun 2023; cited 2025 Nov 24. Available from: Joint Trauma System Clinical Practice Guidelines website.
12. Sarode R, Goldstein JN, Simonian G, et al. Vitamin K antagonist reversal for urgent surgery using 4-factor prothrombin complex concentrates: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7:2424758.
13. Robinson D, McFadyen J, Merriman E, et al. Updated recommendations for warfarin reversal in the setting of four-factor prothrombin complex concentrate. *Med J Aust.* 2025;222:49-5.
14. Octapharma Limited. Octaplex® (4-factor PCC): Summary of Product Characteristics (SmPC, UK/IE).
15. Applefield D, Krishnan S: Protamine . Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan– updated 2023 May 8; cited 2025 Nov. 24.
16. Walker G: ANNEXA-I – Andexanet for factor Xa inhibitor–associated intracerebral haemorrhage. The Bottom Line 2024 Jul 10. Cited 2025 Nov.24 Available from: The Bottom Line – summaries in intensive care medicine and emergency medicine.