Bezpečnější antikoagulační léčba – použití idarucizumabu (Praxbind®): série kazuistik ze studie RE-VERSE AD a klinické praxe

David Tuček¹, Tomáš Veleta¹, Martin Havrda²

¹Oddělení urgentní medicíny FN Hradec Králové

²I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Prospektivní multicentrická kohortová studie RE-VERSE AD zkoumala účinek podávání idarucizumabu u 2 skupin pacientů antikoagulovaných dabigatranem – ve skupině A u pacientů s nekontrolovatelným, nebo život ohrožujícím krvácením, ve skupině B u pacientů, kteří podstupují akutní chirurgický zákrok. V rámci studie bylo ke zrušení antikoagulačního účinku dabigatranu pacientům intravenózně podáno 5 g antidota rozdělených do 2 dávek po 2,5 g během 15 min. Na sérii kazuistik popisujeme užití léku idarucizumab ve studii RE-VERSE AD a v klinické praxi v období let 2015–2016 ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Uvedené příklady dokumentují výhodu dabigatranu, který má jako dosud jediný lék ze skupiny přímých perorálních antikoagulancií antidotum.

Klíčová slova: antidotum – dabigatran – DOAC – idarucizumab – krvácení – operační zákrok – přímá perorální antikoagulancia – vysoké riziko krvácení

More safe anticoagulant treatment – use of idarucizumab (Praxbind®): case reports from RE-VERSE AD study and clinical practice

Summary

RE-VERSE AD, a prospective multicentric cohort study, examined the effect of idarucizumab on 2 cohorts of patients anticoagulated with dabigatran – in cohort A in patients with uncontrollable or life threatening bleeding, in cohort B in patients who undergo acute surgery. Within the study patients were intravenously administered 5 g antidote divided into 2 doses per 2.5 g within 15 min to eliminate the anticoagulation effect of dabigatran. A series of case studies is presented to describe the use of idarucizumab within the RE-VERSE AD study and in clinical practice in the period of 2015–2016 at the University Hospital Hradec Králové. The included examples illustrate the benefit of dabigatran as the only drug so far from the group of direct oral anticoagulants which has an antidote.

Key words: antidote – bleeding – dabigatran – direct oral anticoagulants – DOAC – high risk of bleeding – idarucizumab – intervention

Úvod

Pohled internisty

Trend postupně se zvyšujícího věku lidské populace a aktivního způsobu života i ve vyšších věkových kategoriích s sebou zároveň nese jako určitou daň i zvýšenou morbiditu a mortalitu na kardiovaskulární onemocnění (KVO). Z tohoto faktu vyplývá i potřeba působit jednak v rámci primární prevence kardiovaskulárních onemocnění, jednak při terapii již vzniklého onemocnění. V léčbě i prevenci KVO (tromboembolická choroba, ischemická cévní mozková příhoda) mají nezastupitelné místo anti-trombotika a antikoagulancia. Mezi tradiční antikoagulancia patří hepariny a antagonisté vitamínu K (warfa-

rin), které mají pro pacienty kromě výhod i celou řadu omezení, počínaje nutností pravidelných laboratorních kontrol a konče diskomfortem při subkutánní aplikaci. Zásadním nežádoucím účinkem je pak závažné krvácení do mozku, hlavně spojených s užíváním warfarinu [1]. Proto byla vyvinuta a do praxe uvedena nová antikoagulancia s lepším bezpečnostním profilem a nižším výskytem zejména fatálních mozkových krvácení. Mezi požadavky na nová antikoagulancia patří i možnost perorálního užití paušálně stanovené dávky, a tedy bez nutnosti laboratorních kontrol. Ve výčtu požadovaných vlastností se vyskytla i potřeba účinného a specifického antidota pro situace, v nichž je třeba účinek antitrombo-

tika neodkladně zrušit (operační zákrok, krvácení). Mezi přímá perorální antikoagulantia (Direct Oral Anticoagulants – DOAC) patří jednak inhibitory aktivovaného faktoru X (skupina xabanů), jednak přímý inhibitor trombinu (dabigatran). Dabigatran má, zatím jako jediný, k dispozici i specifické antidotum. Antidotum dabigatranu idarucizumab je F_{ab} fragment humanizované monoklonální protilátky, který má přibližně 300krát vyšší afinitu k dabigatranu, než je afinita dabigatranu k trombinu [2]. Prospektivní multicentrická kohoutová studie RE-VERSE AD (The Study of the REVERSal Effects of Idarucizumab in Patients on Active Dabigatran) zkoumala účinek idarucizumabu u 2 skupin pacientů antikoagulovaných dabigatranem – ve skupině A u pacientů s nekontrolovatelným nebo život ohrožujícím krvácením, ve skupině B u pacientů, kteří podstupují akutní chirurgický zákrok nebo jinou intervenci spojenou s vysokým rizikem krvácení. V rámci studie bylo ke zrušení antikoagulačního účinku dabigatranu pacientům intravenózně podáno 5 g antidota rozdělených do 2 dávek po 2,5 g během 15 min. Tato dávka odpovídá dávce používané v praxi po schválení léčiva k běžnému užití [2,14–16].

Pohled nefrologa

Pro bezpečnost antikoagulační léčby je významné, aby měl lékař možnost v indikovaném případě rychle a účinně antikoagulační léčbu ukončit. Uplatní se to zejména u 6 skupin nemocných. Zaprvé jsou to pacienti na adekvátní antikoagulační léčbě, u nichž vznikne potřeba akutního invazivního zákroku (operace, katetrizace, kanylace velkých cév). Za druhé jsou to pacienti, u nichž adekvátní antikoagulační léčba přispívá k intenzitě krvácení, vzniklého primárně z jiných příčin (úraz, krvácení do gastrointestinálního traktu po nesteroidních antirevmatikách atd). Třetí skupinou jsou pacienti, u nichž vznikne krvácení v důsledku předávkování antikoagulačně působícího léku. K tomu může dojít po úmyslném nebo neúmyslném požití nadměrné dávky antikoagulantia nebo v důsledku snížené biotransformace či eliminace léku. Účinek přímých perorálních antikoagulantů (DOAC) je podstatně předvídatelnější a je méně ovlivňován různými vlivy, než účinek warfarinu. Jejich farmakokinetika je však, na rozdíl od warfarinu, ovlivňována funkcí ledvin. Dabigatran je vylučován v nezměněné formě ledvinami z 85 %, edoxaban z 35 %, rivaroxaban z 33 % a apixaban z 27 % [3–6]. U nemocných s akutním poškozením ledvin léčených DOAC může proto dojít k prodloužení biologického poločasu a k nárůstu antikoagulačního účinku [7,8].

Míra tohoto ovlivnění je nejvyšší u dabigatranu. Akutní poškození ledvin (Acute Kidney Injury – AKI) je častý stav, je přítomno u více než 10 % akutně hospitalizovaných nemocných a doprovází řadu akutních onemocnění. Typickými příčinami AKI jsou dehydratace, zvracení, průjemy, sepse, srdeční selhání, toxické či hypersenzitivní lékové poškození, poškození RTG kontrastní látkou a řada dalších stavů. Antikoagulační účinek dabigatranu je možné ukončit rychleji a účinněji, než antikoagulační účinek

warfarinu. Základním postupem je podání antidota idarucizumabu, jehož účinek je okamžitý [9]. Alternativním, pomaleji působícím postupem je eliminace dabigatranu pomocí kontinuální hemodiafiltrace nebo prodloužené hemodialýzy (Sustained Low-Efficiency Dialysis – SLED). Z hlediska bezpečnosti antikoagulační léčby mají tyto léčebné možnosti zásadní význam [10–12,17,18].

Koagulační testy a jejich interpretace při užívání léku Pradaxa®

Během léčby přípravkem Pradaxa® není nutné rutinní laboratorní monitorování při krátkodobé ani při dlouhodobé terapii. Avšak v případech podezření na předávkování nebo u pacientů, kteří vyhledají akutní lékařské ošetření, může být vhodné ověřit stav koagulace. Existuje úzká souvislost mezi plazmatickou koncentrací dabigatranu a stupněm jeho antikoagulačního účinku. Následující testy mohou sloužit ke zhodnocení stupně rizika krvácení.

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (activated partial thromboplastin time – aPTT) je test, který může být užitečný pro zjištění nadměrné antikoagulační aktivity, i když jeho citlivost vůči aktivitě dabigatranu v hladinách vyšších, než jsou hladiny terapeutické, je nižší. V prvních 2–3 dnech po chirurgickém výkonu jsou možné falešně prodloužené hodnoty tohoto testu.

Trombinový čas (Thrombin Time – TT) – výsledek měření tohoto testu je závislý na druhu použitého koagulometru a šarži trombinu. Spíše než určení trombinového času TT je proto vhodné použít kalibrovaný test inhibitoru trombinu Hemoclot® dilutovaný trombinový čas (diluted thrombin time – dTT test), který užívá standardů dabigatranu k výpočtu koncentrace dabigatranu v plazmě. Výsledek měření TT prostřednictvím kalibrovaného testu inhibitoru trombinu Hemoclot® dilutovaného trombinového času (dTT; Hyphen Bio Med, Neiville-sur-Oise, Francie) s koncentrací dabigatranu v plazmě > 200 ng/ml (přibližně > 65 s) před užitím další dávky léku při podání 150 mg 2krát denně (měření minimální koncentrace, tj. 10–16 hod po podání předchozí dávky), je spojen se zvýšeným rizikem krvácení. Normální výsledek TT znamená, že není přítomen žádný klinicky významný antikoagulační účinek dabigatranu.

Ekarinový test (Ecarin Clotting Time – ECT) poskytuje přímé měření aktivity přímých inhibitorů trombinu. Prodloužení ECT na přibližně 3–4násobek v porovnání s normálními hladinami v okamžiku před užitím další dávky přípravku Pradaxa® (v okamžiku minimální koncentrace) je spojen se zvýšeným rizikem krvácení.

Protrombinový čas (INR) – je nedostatečně citlivý, a jeho použití nelze doporučit

Časový faktor

Parametry antikoagulace jsou závislé na okamžiku, v němž je odebrán vzorek krve, a také na tom, kdy byla užita předchozí dávka antikoagulačního léku. Vzorek krve odebraný 2 hod po užití dávky přípravku Pradaxa® (okamžik vrcholové hladiny) bude mít odlišný výsledek

(který bude vyšší) ve všech testech srážlivosti krve při srovnání s krevním vzorkem odebraným za 10–16 hod (okamžik minimální hladiny) požití stejné dávky léku [3,14,16].

Kazuistiky

Absces krční páteře

Muž (67 let) byl přijat pro epidurální absces krční páteře v oblasti C₂–C₄ s rozvojem kvadruplegie. Pacient byl antikoagulován dabigatranem v dávce 110 mg 2krát denně pro fibrilaci síní, dále byl léčen pro diabetes mellitus 2. typu (kompenzovaný inzulinem) a arteriální hypertenzi (betablokátor). Pacientovi bylo indikováno podání antibiotické terapie.

Vstupní hodnoty: krevní tlak (TK) 121/68 mm Hg, tepová frekvence (TF) 85/min, dTT 68,67 ng/ml, TT 179 s, poměr aktivovaných parciálních tromboplastinových časů (aPTT-R – activated partial thromboplastin time ratio) 1,79.

Vzhledem k nutnosti akutního chirurgického výkonu byl v rámci studie pacientovi podán idarucizumab v dávce 2krát 2,5 g. 15 min po podání 2. dávky byl pacient převezen na operační sál a podstoupil neurochirurgický výkon se sanací abscesu. Operatér hodnotil koagulaci jako normální, 5. den po výkonu byl pacient přeložen do spádového zařízení.

Úraz bederní páteře

Muž (62 let) byl přijat pro tříštivou frakturu obratlů L₁ a L₂ s nutností operačního zákroku. Pacient byl antikoagulován pro chronickou fibrilaci síní dabigatranem v dávce 150 mg 2krát denně, dále pro ischemickou chorobu srdeční (prodělaný infarkt myokardu), hyperlipoproteinemii a chronické selhání ledvin: užíval betablokátor, ACE inhibitor a blokátor kalciového kanálu.

Vstupní hodnoty: TK 150/85 mm Hg, TF 85/min, glomerulární filtrace (GF) 56–60 ml/min.

Vzhledem k tomu, že i po přerušení podávání dabigatranu a odložení výkonu o 3 dny byl dTT 54 ng/ml a vzhledem k nemožnosti dalšího odkladu mu byl podán idarucizumab v dávce 5 g. Výkon proběhl bez komplikací, dTT 0. Po propuštění byla znovu zahájena terapie dabigatranem dle původního dávkovacího schématu.

Ischemická gangréna dolních končetin

Muž (64 let) byl přivezen na oddělení urgentní medicíny v těžkém septickém stavu způsobeném ischemickou gangrénou obou dolních končetin s kritickým nálezem na levé dolní končetině. Bylo rozhodnuto o akutní amputaci levé dolní končetiny ve stehně. Pacient byl antikoagulován pro chronickou fibrilaci síní dabigatranem v dávce 150 mg 2krát denně, trpěl ischemickou chorobou srdeční, arteriální hypertenzí, prodělal krvácivou cévní mozkovou příhodu, trpěl diabetem 2. typu (léčený pouze dietními opatřeními). Souběžně užíval betablokátor, amiodaron, blokátor kalciového kanálu a diuretikum.

Vstupní hodnoty: TK 103/66 mm Hg, TF 74/min.

Vzhledem ke zvýšení dTT na 327 ng/ml (při multiorgánové dysfunkci v rámci sepse) mu byl podán idarucizumab v dávce 5 g a pacient byl akutně operován; 8 den hospitalizace bylo přistoupeno k amputaci pravé dolní končetiny. I přesto však došlo k další progresi stavu a pacient 10 dní po přijetí zemřel.

Disekce aorty

Muž (62 let) antikoagulovaný pro chronickou fibrilaci síní dabigatranem v dávce 150 mg 2krát denně byl přijat na oddělení urgentní medicíny (OUM) po kardiopulmonální resuscitaci pro prehospitální zástavu oběhu s asystolií jako úvodním rytmem. K obnově oběhu došlo v přednemocniční péči po 18 min resuscitace. V době příjezdu na OUM byl pacient výrazně oběhově nestabilní. Byla diagnostikována disekce aorty typu A s krvácením do mediastinu a pohrudniční dutiny vlevo. Pacient měl již dříve diagnostikovanou ischemickou chorobu srdeční, arteriální hypertenzi, stav po empyému hrudníku vpravo a revmatoidní artritidu. Léčen byl betablokátozem, ACE inhibitorem a blokátorem kalciového kanálu.

Vstupní hodnoty: TK 50/30 mm Hg, TF 125/min, dTT 149 ng/ml.

Na OUM byl pacientovi podán idarucizumab v dávce 5 g a pacient byl převezen k urgentnímu kardiokardiologickému výkonu. Vzhledem k přetrvávající aktivitě dabigatranu během výkonu (kontrolní dTT 133 ng/ml) byla podána v průběhu operace 2. dávka idarucizumabu 5 g, poté došlo k úpravě hemostázy. Po ukončení výkonu se nezdařilo odpojit pacienta od mimotělního oběhu a zemřel.

Kraniotrauma

Muž (73 let) antikoagulovaný pro chronickou fibrilaci síní dabigatranem v dávce 110 mg 2krát denně byl na OUM přivezen záchrannou službou pro kolaps a bolest hlavy. Pacient trpěl arteriální hypertenzí, diabetem 2. typu (léčený perorálními antidiabetiky) a chronickým selháním ledvin. Užíval ACE inhibitory a urologické léky.

Vstupní hodnoty: TK 160/60 mm Hg, TF 60/min, TT ≥ 180/s, dTT 272 ng/ml (12 hod po poslední dávce).

Vzhledem k anamnéze pádu s úrazem hlavy 2 týdnů před vyšetřením bylo provedeno CT mozku s nálezem subdurálního hematomu šířky 12 mm nad levou hemisférou. Pacientovi byl podán idarucizumab 5 g, následně však nebylo neurochirurgem indikováno akutní chirurgické řešení a pacient byl přeložen do spádového zařízení na Neurochirurgickou kliniku Ústřední vojenské nemocnice v Praze.

Akutní apendicitida

Muž (78 let) antikoagulovaný dabigatranem v dávce 150 mg 2krát denně pro recidivující hluboké žilní trombózy, terapie warfarinem byla u tohoto pacienta ukončena pro krvácivé komplikace (hematurie). Pacient trpěl kataraktou, strikturou uretry, benigní hyperplazií prostaty a hyperlipoproteinemií. Kromě dabigatranu užíval statin a urologické preparáty. Pacient byl na OUM přivezen pro bolesti břicha a byla diagnostikována akutní

apendicitida a rozhodnuto o neodkladném chirurgickém výkonu.

Vstupní hodnoty: dTT byl 39 ng/ml (po podání antidota idarucizumabu byl nulový).

Následně byl pacient operován, hemostáza byla dle protokolu v normě. V pooperačním období byl dabigatran navrácen zpět do medikace.

Ischemická cévní mozková příhoda

Muž (76 let) byl na OUM přivezen pro cévní mozkovou příhodu. Dle tvrzení rodiny a posádky záchranné služby pacient užíval pro fibrilaci síní dabigatran v dávce 150 mg 2krát denně. Léčen byl pro tromboembolickou nemoc, arteriální hypertenzi, diabetes mellitus 2. typu a chronickou renální insuficienci. Kromě dabigatranu užíval perorální antidiabetikum, ACE inhibitor a urologické léky.

Vstupní hodnoty: TK 120/85 mm Hg, TF 75/min, INR 1,23, aPTT 1,21, ale v rámci vstupních odběrů nebyl proveden dTT (!)

Na OUM byla diagnostikována ischemická cévní mozková příhoda a neurolog indikoval zahájení trombolytické léčby s následným endovaskulárním výkonem. Proto byl neodkladně podán idarucizumab v dávce 5 g. Při následném pátrání po příčinách selhání antikoagulační terapie dabigatranem bylo zjištěno, že dispenzarizující internista 2 týdny před vznikem cévní mozkové příhody indikoval vynechání dabigatranu kvůli plánované operaci katarakty.

Krvácení do trávicího traktu a dýchacích cest

Muž (84 let) antikoagulovaný pro chronickou fibrilaci síní dabigatranem v dávce 110 mg 2krát denně byl hospitalizován na interní JIP pro septický šok při komunitní pneumonii. Před hospitalizací byl dále léčen pro ischemickou chorobu srdeční, chronickou anémii, parkinsonismus a dříve prodělanou masivní plicní embolii. Souběžná medikace zahrnovala antiparkinsonika, ACE inhibitor, betablokátor a kličková diuretika.

Vstupní hodnoty: TK 79/30 mm Hg, TF 85/min, Hb 68 g/l, kreatinin 324 μ mol/l.

V rámci septického šoku došlo k akutnímu renálnímu selhání s kumulací dabigatranu (dTT 331 ng/ml) a k následnému krvácení do trávicího traktu a dýchacích cest, které ustalo po podání 5 g idarucizumabu (kontrolní dTT 0).

Krvácení do GIT

Žena (84 let) antikoagulovaná pro fibrilaci síní dabigatranem v dávce 110 mg 2krát denně byla hospitalizována na interní jednotce intenzivní péče pro šokový stav při hemodynamicky významném krvácení do trávicího traktu (hemoglobin 53 g/l). Komorbiditami zahrnovaly ischemickou chorobu srdeční, chronické selhání ledvin, diabetes mellitus 2. typu a parkinsonismus. Další medikace: antiparkinsonika, ACE inhibitor, betablokátor a kličková diuretika.

Vstupní hodnoty: TK 60/30 mm Hg, TF 85/min, Hb 52 g/l, kreatinin 347 μ mol/l (po stabilizaci 172 μ mol/l, rok před hospitalizací 176 μ mol/l), dTT 468 ng/ml.

Při akutním zhoršení renálních funkcí došlo ke kumulaci účinku dabigatranu (v úvodu dTT 468 ng/ml). Bylo podáno 5 g idarucizumabu s normalizací dTT a zastavení krvácení. (dTT 0). Po 24 hod byl dTT 232 ng/ml a po 48 hod byl kontrolní dTT opět 478 ng/ml (!), tentokrát již bez zjevného krvácení. U této pacientky došlo k uvolnění dabigatranu ze tkání, v nichž byl při výrazné kumulaci léku vázán, při podání antidota byl vyvážen jen dabigatran aktuálně přítomný v séru.

Diskuse

Přímá perorální antikoagulancia mají ve srovnání s warfarinem lepší bezpečnostní charakteristiky a při zachování kýženého antikoagulačního efektu významně ubylo zvláště fatálních krvácivých komplikací antikoagulační léčby. Provedené klinické studie i data z registrů ukázala významné snížení mortality a morbidit. Výhodou je perorální podávání bez nutnosti sledování účinku léku laboratorními testy. U obou skupin DOAC je doporučena paušální dávka, event. dávka snížená [2]. Pro přímý inhibitor trombinu dabigatran bylo vyvinuto antidotum s účinnou látkou idarucizumab, který je již schválen pro klinické užití [2,11,13]. Z běžné denní praxe s pacienty užívajícími DOAC vyplývá několik faktů. I korektně vedená antikoagulační terapie je spojena s vyšším rizikem krvácení. Antikoagulovaný pacient je vystaven rizikům běžného života (dopravní nehody, nutnost operačního zákroku). Při odběru anamnézy je nutno na terapii novými antikoagulancii pomýšlet a aktivně po ní pátrat – dle našich zkušeností si celá řada především starších pacientů nespojí komerční názvy těchto nových léčiv s jejich antikoagulačním účinkem, jako tomu je u dlouho používaného a v populaci více rozšířeného warfarinu, a při prostém dotazu na „léčbu na ředění krve“ pacient odpoví většinou negativně. I přesto, že ke stanovení antikoagulačního účinku není třeba pravidelných laboratorních kontrol, je doporučeno pravidelně kontrolovat renální funkce pacientů, stav jejich hydratace a eventuálně upravit dávkování s ohledem na aktuální parametry [10].

Závěr

Uvedené kazuistiky popisují zkušenosti s idarucizumabem jednak v rámci iniciálně prováděné studie RE-VERSE AD, jednak v klinické praxi. Ukazují nespornou výhodu dabigatranu v podobě jeho antidota idarucizumabu, díky kterému lze u pacientů v závažném stavu (krvácení, nutnost neodkladného chirurgického výkonu nebo intervence spojené s vysokým rizikem krvácení) antikoagulační účinek dabigatranu prakticky ihned zrušit. V uvedených případech nebyla pozorována žádná krvácivá ani trombotická komplikace snad i díky tomu, že bylo po dobu zrušení antikoagulačního účinku dabigatranu dodrženo doporučení pro použití včetně přechodné antikoagulační léčby nízkomolekulárním heparinem v profylaktické dávce.

Autoři D. Tuček a T. Veleta byli zkoušejícími ve studii RE-VERSEAD.

Literatura

1. Warfarin. Souhrn údajů o přípravku. Informace dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz>>.
2. Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T et al. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu J.E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými antikoagulanty (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem. Vnitř Lék 2015; 61(6): 537–546.
3. Pradaxa. Souhrn údajů o přípravku. Informace dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz>>.
4. Xarelto. Souhrn údajů o přípravku. Informace dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz>>.
5. Eliquis. Souhrn údajů o přípravku. Informace dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz>>.
6. Lixiana. Souhrn údajů o přípravku. Informace dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz>>.
7. Yong TY, Fok JS, Ng PZ et al. The significance of reduced kidney function among hospitalized acute general medical patients. QJM 2013; 106(1): 59–65.
8. Parli SE, Thompson Bastin ML, Lewis DA. Use of Continuous Renal Replacement Therapy for Removal of Dabigatran in a Patient in Need of Emergent Surgery. Case Rep Crit Care 2016; 2016:9692568. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1155/2016/9692568>>.
9. Praxbind. Souhrn údajů o přípravku. Informace dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz>>.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. [ARISTOTLE Committees and Investigators]. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365(11): 981–992.
11. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015; 373(6): 511–520.
12. Artunc F, Muehlbacher T, Baumann D et al. Removal of Dabigatran is Superior by Sustained Low Efficient Dialysis (SLED) Compared to Intermittent Hemodialysis. Blood Purif 2015; 39(4): 331–332.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139–1151.
14. Michalcová J, Penka M, Buliková A et al. Nová – přímá prorální antikoagulancia: aktuální přehle. Vnitř Lék 2016; 62(10): 805–813.
15. Penka M. Specifické antidotum pro dabigatran je již dostupné. Medical Tribune 2016; 6.
16. Penka M et al. Idarucizumab (Praxbind) – studie REVERSE AD. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2016; 5(2): 54–60.
17. Karetová D, Bultas J. Rozšiřující se možnosti antikoagulační léčby tromboembolické nemoci. Vnitř Lék 2014; 60(11): 977–984.
18. Bultas J. Antikoagulační léčba v sekundární prevenci koronárních příhod. Vnitř Lék 2014; 60(12): 1023–1032.
19. Malý J, Pecka M, Malý R. Nová antitrombotika v prevenci žilní tromboembolie a nové protidestičkové léky. Vnitř Lék 2011; 57(9): 733–739.
20. Vojáček J. Praktické otázky léčby novými antitrombotiky. Vnitř Lék 2014; 60(4): 389–395.

MUDr. David Tuček

✉ david.tucek@fnhk.cz

Oddělení urgentní medicíny FN Hradec Králové

www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 29. 5. 2017

Přijato po recenzi 7. 2. 2018