

Krvácivé komplikace antikoagulační léčby

J. Gumulec¹, P. Kessler², V. Procházka³, M. Brejcha⁴, M. Penka⁵, M. Zänger⁶, E. Machytka⁷, P. Klement^{1,8}

¹ Hemato-onkologické a transfúzní centrum FN Ostrava, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

² Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov, přednosta prim. MUDr. Petr Kessler

³ Ústav radiodiagnostický, Pracoviště intervenční neuroradiologie a angiologie FN Ostrava, přednosta prim. MUDr. Jana Chmelová, Ph.D.

⁴ Oddělení klinické hematologie Onkologického centra J. G. Mendela Nový Jičín, přednosta prim. MUDr. Martin Brejcha

⁵ Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

⁶ BW, Berlín, Spolková republika Německo

⁷ Interní klinika FN Ostrava, přednosta doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

⁸ McMaster University and Henderson Research Centre, Hamilton, CA, Head Prof. Paul O'Birne, MD, PhD.

Sdělení bylo prezentováno 6. 11. 2008 na III. brněnských hematologických dnech „Závažné stavy v souvislosti s poruchou krevního srážení“.

Souhrn: Antikoagulační léčba je jedna z nejužívanějších terapeutických modalit. Je základem prevence a léčby trombotických příhod. Vynechání adekvátní antikoagulační profylaxe alespoň u středně a vysoce rizikových pacientů je všeobecně považováno za medicínské pochybení. Krvácení je jedna z nejobávanějších komplikací antikoagulační léčby a toto riziko s sebou nesou všechna antikoagulantia. Zatímco nefrakcionovaný heparin a warfarin, nejstarší a nejužívanější antikoagulantia, mají specifické antidotum rušící jejich antikoagulační účinek, většina nových látek (přímé a nepřímé inhibitory koagulačních faktorů Xa a/nebo IIa) specifické antidotum rušící jejich účinek nemají. Použití nových antikoagulačních látek je navíc komplikované nedostupností snadného laboratorního monitorování jejich účinku, což je nezbytné pro optimalizaci jejich profitu a bezpečnosti v klinické praxi. V tomto přehledném článku posuzujeme riziko krvácení aktuálně používaných antikoagulantů, shrnujeme dostupné informace o dostupných i experimentálních látkách používaných pro zrušení antikoagulace a navrhuje doporučení péče o pacienty se závažným krvácením u pacientů s antikoagulační léčbou nebo se symptomatickým předávkováním antikoagulantia.

Klíčová slova: antikoagulační léčba – krvácení – warfarin – heparin – low molecular weight heparin – fondaparinux – refludan – dabigatran – rivaroxaban

Bleeding complications of anticoagulant therapy

Summary: Anticoagulant therapy is one of the most common forms of medical intervention. It is the mainstay of prevention and treatment of thrombotic events. Omission of adequate anticoagulant prophylaxis at least for moderate-risk and high-risk patients is a widely recognized medical error. Bleeding is one of the most feared complications of anticoagulant therapy, and is a risk of all anticoagulants. Whereas unfractionated heparin and warfarin, the oldest and most widely used anticoagulants, have specific antidotes for their anticoagulant effect, many of the newer agents (direct and indirect inhibitors of coagulation factors Xa and/or IIa) do not have specific antidotes to reverse their actions. The use of novel anticoagulants is further complicated by a lack of easily available laboratory tests to measure their levels and thereby optimize their benefit and safety in clinical practice. In this review, we evaluate the risk of bleeding associated with current anticoagulants, review the data available on current and experimental agents used for the reversal of anticoagulation, and provide recommendations for the management of major bleeding associated with anticoagulant therapy and for the management of asymptomatic overdosing of the anticoagulants.

Key words: anticoagulation – bleeding – warfarin – heparin – low molecular weight heparin – fondaparinux – refludan – dabigatran – rivaroxaban

Úvod

Antikoagulační prevence a léčba je jedna z nejužívanějších terapeutických modalit každodenní klinické praxe. Je základem prevence a léčby žilního tromboembolizmu [1–3], fibrilace síní [4], ischemické choroby srdeční [5,6] a péče o kardiochirurgické pacienty [7]. Vynechání adekvátní antikoagulační profylaxe alespoň u středně a vysoce rizikových pacientů je všeobecně

považováno za medicínské pochybení [8].

Krvácení je jedna z nejobávanějších komplikací antikoagulační léčby a toto riziko s sebou nesou všechna v praxi používaná antikoagulantia (tab. 1) [9,13]. Zatímco nefrakcionovaný heparin (UFH), resp. warfarin, nejstarší a nejužívanější antikoagulantia, mají specifické antidotum rušící jejich antikoagulační účinek (protamin sulfát,

resp. vitamin K), většina nových látek (přímé a nepřímé inhibitory koagulačních faktorů Xa a/nebo IIa) specifické antidotum rušící jejich účinek nemají [10,11].

Dalším problémem nových antikoagulačních látek jsou omezené možnosti laboratorního monitorování antikoagulačního účinku. Specifické testy stanovující plazmatickou hladinu léku neexistují, nejsou k dispozici kalibrační

Tab. 1. Riziko krvácení u vybraných antitrombotik [13].

Antikoagulans	Indikace	Incidence těžkého krvácení
UFH	profylaxe VTE	3,5% (69/1 992)
	léčba VTE	2,0% (17/748)
	akutní koronární syndrom	4,5% (386/8 606)
LMWH	profylaxe VTE	1,7% (63/3 621)
	léčba VTE	2,1% (16/754)
	akutní koronární syndrom	4,7% (381/8 044)
dalteparin	profylaxe VTE	1,5% (15/983)
	akutní koronární syndrom	3,3% (34/1 049)
tinzaparin	léčba VTE	2,0% (6/304)
Inhibitory F Xa	profylaxe VTE	2,7% (96/3 616)
	léčba VTE	1,2% (12/1 098)
	akutní koronární syndrom	2,2% (217/10 057)
Přímé inhibitory trombinu		
lepirudin*	HIT	18,8% (21/112)
argatroban	HIT	6,1% (14/229)
bivalirudin	akutní koronární syndrom s PCI	3,5% (82/2 318)†

VTE – venózní tromboembolismus, PCI – perkutánní koronární intervence

Informace o riziku krvácení pochází z metaanalýz nebo klíčových klinických studií, za těžké krvácení bylo považováno intrakraniální, fatální, retroperitoneální, nitrooční nebo vyžadující chirurgickou intervenci s potřebou transfuze nebo bez ní. Různé studie používaly různé definice těžkého krvácení.

* Původní dávkovací režimy používané v ověřovacích studiích pro léčbu HIT lepirudinem jsou dnes považovány za příliš vysoké, aktuálně doporučené dávkování je nižší.

† Pacienti podstupující PCI mají přídatný rizikový faktor krvácení ve srovnání s pacienty léčenými jen antitrombotiky.

standardy pro testy inhibiční aktivity dabigatranu, lepirudinu a rivaroxabanu, a proto se v praxi používají skupinové testy. Nejčastěji se používá aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT), který je ovlivňován řadou faktorů (zkrácení APTT při reaktivním zvýšení aktivity F VIII, proměnlivé změny APTT při konsumpční koagulopatii, nespecifické prodloužení APTT po zahájení léčby warfarinem u pacienta léčeného nefrakcionovaným heparinem nebo refludanem, používané laboratorní reagentie a koagulometry) a u kterého je komplikované a v případě některých antikoagulancií nemožné stanovit prověřené terapeutické meze [12]. Akumulace antitrombotika vzniká z různých důvodů (při renální insuficienci, intoxikaci apod.) a nezačycená spolehlivým laboratorním monitorováním může vést k život ohrožujícímu krvácení.

V tomto přehledném článku hodnotíme riziko krvácení aktuálně používaných antikoagulancií, shrnujeme dostupné informace o dostupných i experimentálních látkách používaných pro zrušení antikoagulace a navrhuje doporučení péče o pacienty se závažným krvácením u pacientů s antikoagulační léčbou nebo se symptomatickým předávkováním antikoagulancia.

Závažnost krvácení

Závažnost krvácení je v klinických studiích i v každodenní praxi posuzována podle různých hledisek [9]. Jako vážné je označováno krvácení s významným rizikem smrti (jako je intracerebrální krvácení nebo katastrofické krvácení do gastrointestinálního traktu), krvácení spojené s dlouhodobou nemocností (např. nitrooční krvácení nebo méně závažné intracerebrální krvácení) nebo krvácení vyžadující hospita-

lizaci nebo transfuze nutné pro udržení potřebné koncentrace hemoglobinu [9,13]. Kritéria vážného krvácení u nechirurgických pacientů definovala Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu (ISTH) následovně:

- fatální krvácení a/nebo
- symptomatické krvácení do kritické oblasti nebo orgánu, jako je intrakraniální, intraspinalní, intraokulární, retroperitoneální, intraartikulární nebo perikardiální nebo intramuskulární s kompartmentovým syndromem a/nebo
- krvácení vedoucí k poklesu koncentrace hemoglobinu o 20 g/l nebo více nebo vyžadující podání transfuze 2 a více transfuzních jednotek plné krve nebo erytrocytů [14]

Život ohrožující a neztížitelné krvácení lze definovat dosažením určité velikosti krevní ztráty, přítomností klinických a laboratorních známek tkáňové hypoperfuze a selháním tzv. standardních postupů (kontrola zdroje, transfuze plazmy, koncentráty trombocytů a fibrinogenu). Za **život ohrožující krvácení** (ŽOK) může být u dospělého pacienta považována např. jedna z uvedených situací:

- ztráta objemu krve v průběhu 24 hod (ekvivalent asi 10 transfuzních jednotek erytrocytů)
- ztráta 50% objemu krve během 3 hod
- pokračující krevní ztráta větší než 1,5 ml/kg po dobu delší než 20 min
- krevní ztráta v lokalizaci vedoucí k ohrožení životních funkcí (např. krvácení do centrální nervové soustavy) [15]

Za **neztížitelné krvácení** lze označit krvácení neřešitelné standardními postupy [15]. Pro posouzení závažnosti krvácení a poruchy koagulace je rozhodující klinický stav spolu s výsledky laboratorních vyšetření. Objeví-li se některé z níže uvedených známek ohrožení života, je nutné bez prodlení zahájit komplexní péči s cílem včasného dosažení kontroly krvácení a obnovení dostatečné tkáňové perfuze:

Tab. 2. Dávkování protaminsulfátu v případě významného předávkování UFH nebo těžkého krvácení při léčbě UFH [12,22,26,27].

Cesta aplikace UFH	Dávka protaminsulfátu podle doby od poslední aplikace UFH		
	UFH podán před několika min	UFH podán před 30 min	UFH podán před více než 2 hod
i.v. injekce	1,0–1,5 mg*	0,5 mg*	0,25–0,375 mg*
i.v. infuze	25–50 mg protaminsulfátu po ukončení infuze UFH [†]		
	celková dávka 1,0–1,5*		
s.c. injekce	iniciálně pomalá i.v. injekce dávky 25–50 mg		
	pokračovací i.v. infuze zbytku vypočteného množství protamin sulfátu po dobu 16–18 hod, resp. po dobu předpokládané absorpce s.c. podaného UFH		
neutralizace UFH podaného během mimotělního oběhu	obvykle 1,5 mg* dávkování protaminsulfátu podle opakovaně prováděného aktivovaného koagulačního času (ACT); alternativa reagující na množství UFH přetrvávající v organismu po předchozí dávce PS		

* Dávka protaminsulfátu vypočtená na každých 100 jednotek podaného nefrakcionovaného heparinu podaná rychlostí pod 5 mg/min.

[†] Někteří klinici preferují před paušálním podáním fixní dávky PS přístup s výpočtem dávky PS přesně podle množství UFH podaného v několika v posledních hodinách (poločas UFH při aplikaci i.v. infuzí je 60–90 min).

- tachykardie a hypotenze
- bledost, chladný a lepkavý pot
- změny chování, zmatenost
- jasně viditelný zdroj krvácení
- mnohočetné krvácení [16]

Pro rychlou orientaci o aktuálním stavu hemostázy je nezbytné interpretovat výsledky nejméně těchto laboratorních testů:

- krevní obraz
- protrombinový test (PT)
- APTT
- fibrinogen (Fbg)

Výsledky základních koagulačních testů v referenčním rozmezí nevylučují závažnou klinickou poruchu koagulace, na kterou nejsou skupinové testy citlivé [15]. U krvácejících pacientů léčených nízkomolekulárními hepariny (LMWH), fondaparinuxem a přímými inhibitory F Xa (např. rivaroxaban) je nezbytné ze stejného vzorku krve vyšetřit hladinu anti-Xa (v případě fondaparinuxu je nezbytné kalibrovat metodu se specifickým standardem, v případě rivaroxabanu zatím kalibrační standard neexistuje) [17], u pacientů léčených přímými inhibitory trombinu (dabigatran, lepirudin apod.) použít ekarinový test, event. měření anti-IIa (neexistuje kalibrační

standard) a u kriticky nemocných pacientů s rozvojem trombotické mikroangiopatie navíc antitrombin a D-dimery [18]. Při interpretaci výsledku je třeba počítat s vlivem již zahájené léčby a v při pochybnostech konzultovat hematologa.

Hemoragické komplikace a/nebo symptomatické předávkování heparinů

Heparin může vést ke krvácení inhibicí koagulačních faktorů, snížení funkce krevních destiček [19] nebo zvýšení cévní permeability [20]. Frekvence výskytu krvácení je uvedena v tab. 1. Výskyt hemoragických komplikací heparinů závisí na:

- **věku pacienta** (věk nad 70 let)
- **přidružených onemocnění** (stavy spojené s poruchou hemostázy, onemocnění ledvin, jater, úrazy, perioperační období apod.)
- **současné medikaci** (konkomitantní podávání trombolitik, inhibitorů IIb/IIIa, warfarinu, acetylsalicylové kyseliny, nesteroidních antirevmatik, dihydroergotamin mesylátu a ostatních léků ovlivňujících jednotlivé součásti Virchowovy triády)
- **intenzitě antikoagulace** (s intenzitou antikoagulace, tj. s prodloužováním koagulačních časů, např. APTT při

použití nefrakcionovaného heparinu roste riziko krvácení)

- **cestě aplikace heparinů** (intermitentní i.v. aplikace nefrakcionovaného heparinu je rizikovější než kontinuální i.v. infuze, intermitentní s.c. podání je co do rizika krvácení srovnatelné s kontinuální i.v. infuzí)
- **trvání léčby** (při delším trvání antikoagulace se pacient s větší pravděpodobností dostane do situací s vystupňovaným rizikem krvácení) [9,22].

Zrušení antikoagulačního účinku nefrakcionovaného heparinu

Objeví-li se krvácení u pacienta léčeného UFH nebo významné předávkování nefrakcionovaného heparinu, má být jeho podávání bezprostředně ukončeno. Epistaxe, hematurie, defekace dehtovité stolice nebo výsev petechií mohou být první projevy předávkování nebo nástupu významného krvácení. V případě mírného krvácení nebo předávkování UFH stačí přerušit léčbu, protože je pravděpodobné, že efekt UFH odezní během několika hodin [22]. Je-li přítomno těžké krvácení (viz výše) nebo významné předávkování UFH, je indikováno bezodkladné podání protaminsulfátu [12,13,21,22]. V případě velké krevní

Tab. 3. Doporučený postup pro neutralizaci antikoagulačního účinku LMWH [12,26,27].

Podání poslední s.c. injekce LMWH během posledních 8 hod	Dávka protaminsulfátu	
	iniciálně pomalá i.v. injekce dávky 1,0 mg*	při trvajícím krvácení další pomalá i.v. injekce 0,5 mg*
více než před 8 hod	aplikace menší dávky protaminsulfátu	

*Dávka protaminsulfátu vypočtená na každých 100 anti-Xa jednotek použitého LMWH podaná rychlostí pod 5 mg/min.

ztráty je indikována transfuze erytrocytových přípravků.

Protamin sulfát (PS) je bazický protein používaný jako antagonistu UFH v případě významného krvácení u pacienta léčeného heparinem nebo významného předávkování tohoto léku [12,13,21,22]. Další indikací je neutralizace UFH podávaného v arteriální chirurgii, kardiochirurgii a po dialýze [22]. Dávkování PS je dáno:

- dávkou podaného UFH
- způsobem podání UFH
- dobou, která uplynula od podání UFH
- výsledkem koagulačních testů (především APTT) [22]

Obecně platí, že 1 mg protaminsulfátu (PS) neutralizuje nejméně 100 jednotek nefrakcionovaného heparinu. Při výpočtu dávky PS je nutné respektovat skutečnost, že jeho biologický poločas je asi 7 min, zatímco biologický poločas UFH podávaného v i.v. infuzi je 60–90 min [12]. Během 10 min nemá být podáno více než 50 mg PS a lék má být podáván formou pomalé i.v. injekce rychlostí pod 5 mg/min (postup snižující riziko rozvoje hypotenze a bradykardie) [12,13,22,23,27]. Návrh dávkování PS s ohledem na cestu aplikace UFH a dobu uplynulou od jeho podání je uveden v tab. 2.

Protože PS má slabý antikoagulační účinek, může teoreticky jeho předávkování zhoršit krvácení. Předávkování PS (600–800 mg i.v. podaného PS) má vliv na koagulační testy [22,89].

Laboratorní monitorování neutralizace UFH protaminsulfátem je možné provádět pomocí testu titrace heparinu protaminem nebo pomocí trombinového času [22,89]. Někteří autoři do-

poručují monitorovat průběh neutralizace heparinu pomocí APTT [12,13,22], je nutné mít ale na paměti, že nejen heparin, ale také **protaminsulfát může vést k prodloužení tohoto času**. Jinou možností laboratorního monitorování průběhu neutralizace heparinu PS je použití aktivovaného koagulačního času (ACT), jehož výsledek je sice velmi rychle k dispozici, nicméně jde o hrubý skupinový test poskytující nespecifické výsledky [22]. **Další dávky PS je možné opakovat podle výsledků testu titrace heparinu protaminem** anebo pomocí trombinového času [22] s vědomím, že těžké předávkování protaminsulfátu může prodloužit i trombinový čas [89]. Odběr krve pro laboratorní monitorování se doporučuje provádět:

- první vyšetření 5–15 min po podání PS
- kontrolní vzorek 2–8 hod k zachycení znovu se objevujícího UFH (rebound fenomén popisovaný hlavně v kardiochirurgii) – opakované podání protaminsulfátu je účinné a bezpečné [22]

Pacienti s rizikem rozvoje alergické reakce (předchozí podání PS obsahujícího inzulin, s anamnézou vazetomie nebo se známou hypersenzitivitou na ryby) mají být premedikováni kortikoidy a antihistaminiky [12].

Zrušení antikoagulačního účinku nízkomolekulárních heparinů

PS není schopen, na rozdíl od UFH, plně neutralizovat antikoagulační účinek LMWH. Neutralizace anti-II aktivity nízkomolekulárních heparinů je možná, významně však vážně neutralizace anti-X aktivity (v případě LMWH dominantní mechanismus antikoagulačního efektu) [24,25]. Důvod neschopnosti PS plně neutralizovat

účinek LMWH je v malé velikosti řetězců LMWH a nízkém obsahu sulfátů v těchto krátkých řetězcích. Protože se jednotlivé, komerčně dostupné LMWH v těchto parametrech liší, liší se i v citlivosti na PS (tinzaparin > dalteparin > fraxiparin > enoxaparin > clivarin) [21]. Klinický význam omezení citlivosti LMWH na neutralizaci PS není zatím zcela vyjasněný, nicméně může znamenat selhání PS při stavění krvácení u pacienta léčeného LMWH [12,26].

LMWH má delší biologický poločas než UFH, a proto je pro zrušení antikoagulačního efektu LMWH při trvajícím krvácení nutné PS aplikovat opakovaně [12,27,28]. Doporučený postup v klinických situacích, kdy je nutná neutralizace antikoagulačního účinku LMWH, je uveden v tab. 3.

Pro **laboratorní monitorování neutralizace LMWH protaminsulfátem** nejsou stanovena ověřená pravidla. Neutralizaci anti-IIa aktivity LMWH lze prokázat zkrácením prodlouženého APTT nebo trombinového času, stupeň neutralizace anti-Xa aktivity LMWH měřením inhibice anti-Xa [12,13].

Význam rekombinantního aktivovaného faktoru VII při stavění krvácení spojeného s léčbou hepariny. Rekombinantní aktivovaný faktor VII (rF VIIa) je účinná prohemostaticky působící látka a s významným potenciálem u pacientů s život ohrožujícím a/nebo neztížitelným krvácením spojeným s antikoagulační léčbou, zvláště při použití antikoagulancia bez dostupného specifického antidota [29]. Účinnost rF VIIa při stavění krvácení při antikoagulační léčbě UFH i LMWH byla ověřena na zvířecích modelech [30]. Riziko hemoragických komplikací léčby LMWH roste především u pacientů

s renální insuficiencí, zvláště klesne-li z nějakého důvodu clearance endogenního kreatininu pod 30 ml/min [31]. Z publikovaných kazuistik vyplývá, že rF VIIa je účinný při stavění krvácení u pacientů s renální insuficiencí léčebných LMWH [32]. Podle publikovaných zásad podpory koagulace u ŽOK a neztišitelného krvácení je podání rF VIIa doporučováno u ŽOK co nejdříve při selhání standardních postupů nebo předpokladu jejich nedostatečné účinnosti s ohledem na povahu krvácení. V situacích s ŽOK je doporučována úvodní dávka 100–140 µg/kg podaná i.v. injekcí a při pokračování krvácení lze zvážit podání další dávky rF VIIa, asi 100 µg/kg [15].

Hemoragické komplikace a/nebo symptomatické předávkování fondaparinuxu

Fondaparinux, syntetický pentasacharid, se váže na antitrombin (AT) a vede ke konformačním změnám v reaktivním místě AT, což zrychluje jeho reaktivitu s aktivovaným FX (FXa) [33]. Poté AT tvoří kovalentní komplex s FXa, fondaparinux je z vazby na AT uvolněn a je schopen aktivovat další molekulu AT. Protože molekula tohoto pentasacharidu je krátká, nemůže vytvářet můstek mezi antitrombinem a trombinem (F IIa), a proto fondaparinux nemůže trombin vůbec inhibovat (nemá anti-IIa aktivitu). Frekvence výskytu krvácení je uveden v tab. 1. Výskyt hemoragických komplikací fondaparinuxu závisí na:

- **věku pacienta** (věk nad 65 let)
- **načasování aplikace** (pro snížení rizika krvácení se doporučuje zahájení tromboprotekce fondaparinuxem 6 hod po operaci za předpokladu, že bylo zastaveno krvácení)
- **přidružených onemocněních** (především renální insuficience) [34,35]

Zrušení antikoagulačního účinku fondaparinuxu. Fondaparinux se neváže na protaminsulfát, který tedy nemůže být používán při stavění krvácení u pacientů léčených fondaparinuxem.

V experimentu rF VIIa ruší inhibiční efekt fondaparinuxu na generaci trombinu [36] a vliv fondaparinuxu na koagulační časy [37]. V případě ŽOK nebo neztišitelného krvácení může být účinný rF VIIa, který po dobu 2–6 hod po injekci normalizuje koagulační časy a generaci trombinu u dobrovolníků léčených fondaparinuxem [38]. V případě ŽOK a/nebo neztišitelného krvácení u pacientů léčených fondaparinuxem je možné použít rF VIIa.

Hemoragické komplikace a/nebo symptomatické předávkování warfarinu

Krvácení je nejvýznamnější komplikací antikoagulační léčby warfarinem. Při rozhodování o zahájení a ukončení antikoagulační terapie je nezbytné vedle rizika trombózy velmi pečlivě zvažovat přítomné rizikové faktory hemoragických komplikací [39]. Frekvence výskytu krvácení je uvedena v tab. 1. Výskyt hemoragických komplikací heparinů závisí na:

- **intenzitě antikoagulace** (riziko krvácení je více než o polovinu menší při cílové hodnotě PT 2,0–3,0 INR než při cílovém INR nad 3,0, aktuální hodnota INR nad 4,0 je spojena s významným nárůstem krvácení, především intracerebrálního)
- **stabilitě antikoagulační léčby** (významné kolísání intenzity antikoagulace je spojeno s vyšším rizikem hemoragických komplikací nezávisle na průměrné hodnotě INR)
- **individuálních vlastnostech pacienta** (věk nad 75 let, anamnéza krvácení, např. krvácející vřed duodena představuje vyšší riziko následného krvácení než anamnéza vředové choroby bez krvácení, významná komorbidita, polymorfizmy enzymu CYP2C9 cytochromu P450, enzymu VKORC1, desičkového glykoproteidu GPIIIa/PIA1/PIA2 a mutace genu propeptidu FIX)
- **interakcích warfarinu s ostatními léky** (konkomitantní podávání protidestičkových léků – acetylsalicylové kyseliny, ticlopidinu, clopidogrelu, inhibitorů IIb/IIIa, nesteroidních an-

tirevmatik, heparinů a ostatních léků ovlivňujících jednotlivé součásti Virchowovy triády, dále léků ovlivňujících biodegradaci warfarinu – amiodaron, co-trimoxazol, metronidazol, ornidazol, imidazolová antimykotika na jedné straně a barbiturátů, fenytoinu, karbamazepinu, rifampicinu, rifabutinu a benzodiazepinů na straně druhé)

- **délce antikoagulační léčby** (během 1. měsíce antikoagulační léčby je riziko těžkého krvácení významně vyšší než během zbytku prvního roku léčby a riziko dále klesá s pokračující terapií, na druhou stranu při dlouhodobé léčbě se pacient častěji dostává do situací s destabilizací antikoagulace spojenou s nárůstem rizika krvácení) [9,39–42,44].

Snížení výskytu vážného krvácení u pacientů léčených warfarinem lze dosáhnout respektováním následujících pravidel:

- **pečlivě prováděná péče o warfarinované pacienty** (iniciační dávka 5–10 mg během prvních 2 dnů s úpravou dávky podle hodnot INR, snížení úvodní dávky u osob s rizikem předávkování, pravidelné monitorování každé 4 týdny, častější kontroly při destabilizaci antikoagulace)
- **soustředění pacientů s antikoagulační léčbou na specializovaná pracoviště** (ideálně síť kooperujících odborných koagulačních ambulančí a center)
- **adekvátní využívání potenciálu point-of-care monitorování antikoagulační léčby**
- **respektování známých lékových a potravinových interakcí warfarinu** a častější monitorování v době kolem zahájení a ukončování léčby léky se známou i doposud nevyjasněnou interakcí s warfarinem
- **adekvátní řešení destabilizace antikoagulační léčby**
- **opakované informování pacienta léčeného warfarinem** [9,39,41,42,44]

Pro hodnocení rizik a prospěchu z terapie warfarinem bylo navrženo něko-

Tab. 4. Index rizika krvácivých komplikací antikoagulační léčby warfarinem u ambulantních pacientů [43].

Rizikové faktory krvácení	Přidatná rizika	Stupně rizika	
věk nad 65 let anamnéza krvácení ze zažívacího traktu anamnéza iktu	nedávný infarkt myokardu renální insuficience (kreatinin nad 133 µmol/l) těžká anémie (hematokrit pod 0,30) diabetes mellitus	nízké žádný rizikový faktor 3 %*	střední 1 nebo 2 rizikové faktory 12 %*
			vysoké 3 nebo 4 rizikové faktory 53 %*

*incidence těžkého krvácení během 48 měsíců sledování

lik modelů stratifikujících riziko krvácení. Prospektivně sledován byl index rizika krvácení u ambulantních pacientů léčených warfarinem Beythové et al [43]. V klinické praxi může tento prediktivní model pomáhat při stanovení optimální strategie péče, frekvence kontrol, délky antikoagulační léčby nebo odhadu rizika lékových interakcí warfarinu [9]. Podrobnosti jsou uvedeny v tab. 4.

Pravidla péče o pacienty s INR mimo cílové terapeutické rozmezí s krvácením nebo bez něj

Dojde-li k destabilizaci antikoagulace s vychýlením INR mimo cílové terapeutické rozmezí, je třeba zvažovat tyto možné příčiny:

- nepřesnosti vyšetření (chyby v preanalytické fázi vyšetření nebo laboratorní chyba)
- změny v příjmu vitamínu K (především potravinové interakce warfarinu)
- změny vstřebávání vitamínu K nebo warfarinu
- změny metabolismu warfarinu (lékové interakce, abúzus alkoholu, interkurentní onemocnění, např. poruchy funkce štítné žlázy apod.)
- změny syntézy nebo metabolismu K-vitamin dependentních koagulačních faktorů (hepatopatie apod.)
- lékové interakce
- noncompliance pacienta [39–41,44]

Strategie péče o pacienta s INR mimo terapeutické rozmezí závisí na:

- přítomnosti krvácení (rozhoduje tíže, typ a lokalizace krvácení)

- aktuální hodnotě INR
- aktuální klinické situaci
- individuálních vlastnostech pacienta

Možnosti řešení situace s INR mimo terapeutické rozmezí jsou následující:

- **častější monitorování pacienta beze změny dávky warfarinu do stabilizace stavu.** Přístup vhodný při mírném zvýšení INR a vysoké pravděpodobnosti, že se zvýšené INR vrátí do terapeutického rozmezí [39,44,45,51,52].
- **úprava dávky warfarinu o 5–20% s častějším laboratorním monitorováním do stabilizace stavu.** Při úpravě dávky warfarinu se doporučuje pracovat s kumulativní týdenní nebo čtrnáctidenní dávkou warfarinu, tu snížit o 5–20% podle aktuální hodnoty INR a teprve poté vypočítat průměrnou denní dávku antikoagulancia. V případě potřeby je možné ob den podávat různou dávku warfarinu (umožňuje to dlouhý biologický poločas), rozdíl v dávce mezi jednotlivými dny by však neměl být větší než 1/2 tablety warfarinu [39,44,51,52].
- **vynecháním jedné nebo dvou dávek warfarinu s následným snížením kumulativní týdenní dávky o 5–20% a častějším laboratorním monitorováním do stabilizace stavu.** Postup nutný při výraznějším zvýšení INR v intervalu 4,0–10,0 a/nebo při naléhavější potřebě snížit intenzitu antikoagulace. Pomalejší úpravu zvýšeného INR lze očekávat u pacientů s nízkou udržovací dávkou warfarinu, u starších osob, u pacientů s iniciálně vysokým INR,

s městnanou srdeční slabostí a s aktivním nádorovým onemocněním [39, 44–48,51,52].

Aktivním snižováním zvýšeného INR v kombinaci s předchozími postupy je indikované u pacientů s krvácením nebo v případech s vysokým rizikem krvácení dle Beythové. Zahrnuje následující terapeutické modalit:

- **aplikace vitamínu K.** Perorální aplikace vitamínu K je bezpečná a lze při ní dobře předvídat účinek na zvýšené INR. Ten se po perorálním podání vitamínu K dostavuje za 24–48 hod. Doporučovaná dávka je 1–5 mg. Je-li nutná rychlejší úprava zvýšeného INR, např. při krvácení nebo při náhle vzniklé heparinem indukované trombocytopenii u pacienta se zahájenou antikoagulací warfarinem, se doporučuje podávat vitamin K v pomalé i.v. infuzi v dávce do 5–10 mg podané během 20–30 min. Efekt i.v. podaného vitamínu lze čekat asi za 6 hod. Vyšší dávky vitamínu K (nad 10 mg) mohou vést k subterapeutickému snížení INR a k rezistenci na další léčbu warfarinem trvající týden i déle. Podkožní aplikace vitamínu K vede k pomalejší úpravě INR než perorální či intravenózní [13,27,39,44, 49–52,61,62].
- **aplikace koncentráту faktorů protrombinového komplexu nebo čerstvě zmražené plazmy.** Substituční léčba je nutná při těžkém krvácení a současném zvýšení INR (bez ohledu na jeho hodnotu). U krvácejícího pacienta s výsledky koagulačních testů

v referenčním rozmezí není substituční léčba indikována. Rychlé a úplnější úpravy „warfarinové“ koagulopatie lze dosáhnout pouze koncentráty faktorů protrombinového komplexu, protože množství plazmy potřebné k takové úpravě INR je značné a příprava, dodání i aplikace velkého objemu plazmy vyžaduje podstatně delší čas. Kombinace substituční léčby plazmou nebo koncentrátem faktorů protrombinového komplexu se současným podáním vitaminu K vede k úplnější a trvalejší úpravě zvýšeného INR s minimálním rizikem rebound fenoménu po vymizení transfundovaných koagulačních faktorů z oběhu. Dávkovací schémata jsou uvedena v tab. 2 a 6 [13,27,39,44,51–65].

- **aplikace rF VIIa.** Důkazy o účinnosti rF VIIa v léčbě krvácení při antikoagulační léčbě antagonisty vitaminu K pocházejí z jednotlivých kazuistik nebo malých souborů pacientů. Podání rF VIIa vede k velmi rychlé úpravě INR u zdravých dobrovolníků léčených kumariny, jeho účinek však nevede ke kompletnímu zrušení všech aspektů „warfarinové“ koagulopatie. V souborech pacientů s krvácením vede rF VIIa k zastavení krvácení. Protože biologický poločas rF VIIa je velmi krátký, doporučuje se jeho podání kombinovat s aplikací vitaminu K. Aplikace rF VIIa podobně jako podání koncentráty faktorů protrombinového komplexu je spojena s určitým rizikem tromboembolických komplikací, což musí být zvažováno při používání těchto látek [39,44,51,52,66–74].

Modelové klinické situace s INR mimo terapeutické rozmezí [15,39,44,51,52,75]

INR nad terapeutickým rozmezím, ale pod 5,0 bez známek krvácení

Podle hodnoty INR se doporučuje:

- Častější laboratorní monitorování beze změny dávky (při nepatrném zvýšení INR způsobeném faktorem, který odezněl) nebo
- Snížení dávky warfarinu o 5–20% s častějším monitorováním nebo

Tab. 5. Dávkování plazmy a koncentrátů faktorů protrombinového komplexu při stavění krvácení spojeném s antikoagulací warfarinem [27,59,63,64,65].

Čerstvě zmrazená plazma

obvyklá dávka	15 ml/kg
redukovaná dávka*	5–8 ml/kg

Koncentráty faktorů protrombinového komplexu

dávkování podle aktuálního INR [†]	2,0–3,9 INR	25 j/kg
	4,0–5,9 INR	35 j/kg
	nad 6,0 INR	50 j/kg
paušální dávka bez ohledu na aktuální INR [‡]	30 j/kg	
redukovaná dávka podle aktuálního INR [°]	pod 5,0 INR	paušálně 500 j
	nad 5,0 INR	nutná je vyšší dávka

* Jen při krvácení a INR v terapeutickém rozmezí (spíše než v supratherapeutickém rozmezí).

[†] Kompletní úpravy bylo dosaženo u 30 z 36 pacientů.

[‡] Kompletní úpravy INR [pokles z 20 na 1,1 INR, (průměrné hodnoty)] a zastavení krvácení bylo dosaženo u všech 10 pacientů s těžkým krvácením.

[°] U pacientů s INR do 5,0 a těžkým krvácením nebo nutností invazivního zákroku vede podání 500 j koncentráty faktorů protrombinového komplexu a vitaminu K během 10 min ke kompletní úpravě INR přetrvávající v referenčním rozmezí 12–24 hod.

- Vynechání jedné dávky s následným snížením dávky warfarinu o 5–20% a častějším laboratorním monitorováním
Úpravu lze očekávat během několika dní.

INR mezi 5,0 a 9,0 bez známek krvácení

Podle rizika krvácení:

- Je-li riziko krvácení nízké, doporučuje se vynechání jedné nebo dvou dávek s následným snížením udržovací dávky warfarinu o 5–20% a častějším laboratorním monitorováním do stabilizace stavu.
- Je-li riziko krvácení zvýšené, doporučuje se podání 1–3 mg vitaminu K per os (1–3 kapky KANAVIT gtt), vynechání dávky warfarinu s následným snížením udržovací dávky warfarinu o 5–20% a častějším laboratorním monitorováním do stabilizace stavu.
- Je-li nutné rychlejší snížení zvýšeného INR (např. před invazivním zákrokem), doporučuje se per os podat asi 5 mg vitaminu K (5 kapek KANAVIT gtt), a trvá-li zvýšené INR, ještě další den 1–2 mg vitaminu K per os (1–2 kapky KANAVIT gtt) přidat.
Úpravu lze čekat u varianty bez vitaminu K během několika dní, resp.

během 24 hod po podání vitaminu K per os.

INR nad 9,0 bez známek krvácení

Podle rizika krvácení:

- Je-li nízké riziko krvácení, doporučuje se přerušení léčby warfarinem a podání 3–5 mg vitaminu K per os (3–5 kapek KANAVIT gtt). Úpravu lze čekat za 24–48 hod, interval laboratorních kontrol by neměl být delší než 24 hod. Nedojde-li k adekvátnímu snížení INR, lze dávku vitaminu K opakovat a po návratu INR do terapeutického rozmezí pokračovat v léčbě warfarinem v dávce snížené o 5–20%. Do stabilizace stavu je nutné častější monitorování pacienta.
- Je-li vysoké riziko krvácení, doporučuje se přerušení léčby warfarinem a podání 5–10 mg vitaminu K per os (5–10 kapek KANAVIT gtt) nebo pomalé i.v. infuze 5–10 mg vitaminu K (1/2–1 amp. KANAVIT inj naředit v poměru 1 : 5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku aplikovat rychlostí 1 ml/20 s). Úpravu INR lze očekávat za 4–6 hod, proto je nutné kontroly provádět v intervalu 6–24 hod.
- Nedojde-li k adekvátnímu snížení INR, lze nízkou dávku vitaminu K

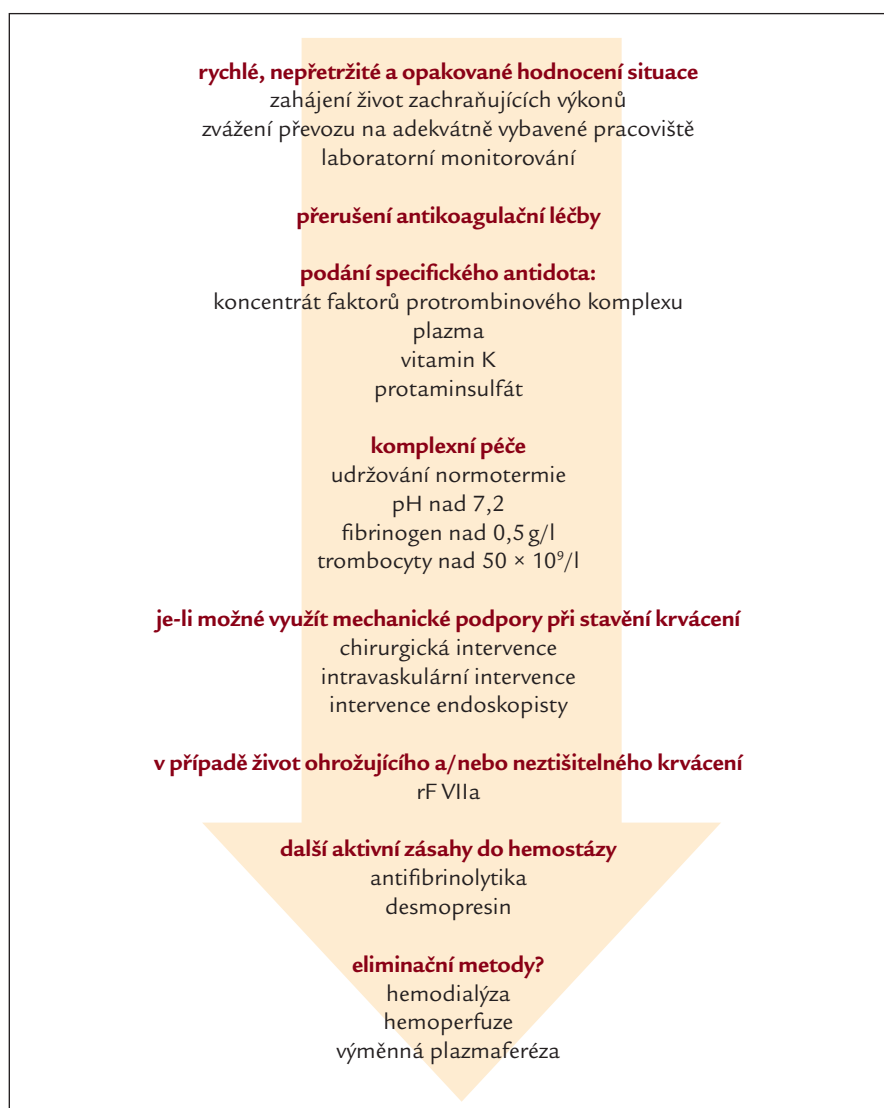


Schéma 1. Strategie péče o pacienta s těžkým krvácením [13,15].

opakovat. Po návratu INR do terapeutického rozmezí je možné pokračovat v léčbě warfarinem v dávce snížené o 5–20%. Do stabilizace stavu je nutné častější monitorování pacienta.

Těžké krvácení u pacienta se zvýšením INR bez ohledu na míru jeho zvýšení

- Doporučuje se přerušení léčby warfarinem a podání pomalé i.v. infuze 10 mg vitaminu K (1 amp KANAVIT inj naředit v poměru 1 : 5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku aplikovat rychlostí 1 ml/20 s) a substituční léčba podle naléhavosti situace plazmou nebo koncentrátem faktorů protrombinového komplexu (dávky viz tab. 5).

- Nedojde-li k adekvátnímu snížení INR, lze podání vitaminu K opakovat i v intervalu 12 hod. Do stabilizace stavu je nutné časté monitorování pacienta.
- Návrat k antikoagulaci je možný jen u stabilizovaného pacienta, je-li riziko recidivy krvácení zanedbatelné. Podle rizika trombózy je nutné zvážit tromboprotektii antitrombotiky s rychle nastupujícím účinkem (LMWH, fondaparinux a další).

Život, končetiny nebo zrak ohrožující nebo neztišitelné krvácení u pacienta se zvýšením INR bez ohledu na míru jeho zvýšení

- Doporučuje se přerušení léčby warfarinem a podání pomalé i.v. infuze 10 mg vitaminu K (1 amp KANAVIT

inj naředit v poměru 1 : 5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku aplikovat rychlostí 1 ml/20 s) a substituční léčba podle naléhavosti situace koncentrátem faktorů protrombinového komplexu, plazmou (dávky viz tab. 5) nebo injekce rF VIIa v dávce 100–140 µg/kg.

- Nedojde-li k adekvátnímu snížení INR, lze podání vitaminu K opakovat i v intervalu 12 hod. Do stabilizace stavu je nutné časté laboratorní monitorování pacienta.
- Návrat k antikoagulaci je možný jen u stabilizovaného pacienta, je-li riziko recidivy krvácení zanedbatelné. Podle rizika trombózy je nutné zvážit tromboprotektii antitrombotiky s rychle nastupujícím účinkem (LMWH, fondaparinux apod.).

Potřeba rychlého zrušení antikoagulace před urgentní operací

- Doporučuje se přerušení léčby warfarinem a podání pomalé i.v. infuze 5 mg vitaminu K (1/2 amp KANAVIT inj naředit v poměru 1 : 5 s Aqua pro inj nebo 5% glukózou a potřebnou dávku aplikovat rychlostí 1 ml/20 s) a substituční léčba podle naléhavosti situace koncentrátem faktorů protrombinového komplexu nebo plazmou (dávky viz tab. 5). V případě neztišitelného nebo život ohrožujícího krvácení je indikována injekce rF VIIa v dávce 100–140 µg/kg.
- Následuje bezprostřední kontrola koagulačních testů (krevní obraz, PT, APTT a fibrinogen).
- Operaci je možné zahájit při poklesu INR pod 1,3–1,5.
- Urgentní výkon je možné provést i bez znalosti INR hned po injekci koncentrátem protrombinového komplexu v dávce 50 j/kg.
- Návrat k antikoagulaci je možný po stabilizaci stavu po operaci se zanedbatelným rizikem krvácení. Podle rizika trombózy je nutné zvážit tromboprotektii antitrombotiky s rychle nastupujícím účinkem (LMWH, fondaparinux apod.).

Hemoragické komplikace a/nebo symptomatické předávkování přímých inhibitorů trombinu

Trombin (katalyzuje přeměnu fibrinogenu na fibrin) může být terapeuticky inhibován přímo nebo nepřímo. Nepřímé inhibitory specifické pro trombin tlumí aktivitu tohoto enzymu prostřednictvím antitrombinu, heparin kofaktoru II, resp. tlumí jeho produkci stimulací syntézy a uvolněním inhibitoru tkáňového faktoru (TFPI) z endotelu do krve (UFH, LMWH apod.). Přímé inhibitory se vážou na trombin přímo. Výhody přímých inhibitorů trombinu jsou následující:

- mají lépe předvídatelný účinek, protože se nevážou na další plazmatické bílkoviny a nepotřebují žádný kofaktor (AT)
- nevážou se na destičkový faktor 4, masivně uvolňovaný do okolí destičkového trombu, a jejich účinek tedy není tímto faktorem ovlivňován
- inaktivují jak trombin vázaný v trombu, tak cirkulující v plazmě [11,76].

Z parenterálních přímých inhibitorů trombinu se v České republice používá lepirudin – rekombinantní hirudin licencovaný pro léčbu trombózy u pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT), z perorálních dabigatran využívaný v profylaxi trombózy v ortopedii a testovaný v prevenci kardioembolizačního iktu u pacientů s fibrilací síní a v terapii žilního tromboembolizmu.

Lepirudin

Lepirudin se váže s vysokou afinitou k trombinu a vytváří ireverzibilní stochiometrický komplex v poměru 1 : 1. Při terapii trombózy spojené s HIT se aplikuje i.v. v dávce 0,15 mg/kg/hod s iniciální bolusovou dávkou 0,4 mg/kg či bez ní a laboratorně se nejčastěji monitoruje pomocí APTT (terapeutické rozmezí APTT ratio je 1,5–2,5) [12]. Vylučuje se ledvinami s biologickým poločasem asi 1 hod [77]. Porucha funkce ledvin tedy může významně ovlivňovat účinek léku a riziko hemo-

ragických komplikací. U pacientů s clearance endogenního kreatinu mezi 30 a 60 ml/min musí být dávka léku redukována a antikoagulační účinek pečlivě monitorován. U pacientů s clearance kreatininu pod 30 ml/min nemá být lepirudin používán pro riziko předávkování a krvácení. Opakované použití lepirudinu může vést k anafylaktické reakci [12].

V případě rozvoje hemoragických komplikací lepirudin není možné spolehnout se na specifické antidotum. V praxi lze postupovat následovně:

- Neprodleně zastavit podávání lepirudinu a aktualizovat laboratorní testy (krevní obraz, APTT, PT, trombinový čas a fibrinogen), zvážit transfuzi erytrocytů a zajistit opatření zaměřená proti rozvoji hemoragického šoku.
- Zvážit intravaskulární intervenci radiologa, při krvácení z GIT konzultaci endoskopisty, v indikovaných případech chirurga, gynekologa, urologa.
- Zvážit eliminaci lepirudinu z organismu hemodialýzou s použitím high-flux membrán (mnohé low-flux membrány jsou pro rekombinantní hirudin nepropustné). Hirudin (a pravděpodobně i jeho derivát lepirudin) může být také odstraňován pomocí hemofiltrace, rychlost eliminace léku z oběhu je však nízká [82].
- Zvážit lze také využití nespecifického hemostatického účinku desmopresin acetátu (DDAVP), který vede k uvolnění F VIII a von Willebrandova faktoru z endotelu do plazmy [10,78]. In vitro byl pozorován pozitivní efekt DDAVP na koagulační časy u zdravých dobrovolníků léčených hirudinem a na zvířecích modelech byl ověřen jeho pozitivní vliv na výskyt opakovaného krvácení [80,81]. Lék se aplikuje formou pomalé i.v. infuze v dávce 0,3 µg/kg a tuto dávku je možné opakovat v průběhu 12–24 hod [78]. Po 3–4 dávkách se však může vyvinout tachyfyaxe [79].

Dabigatran

Dabigatran etexilát se po vstřebání z gastrointestinálního traktu (GIT)

rychle přeměňuje na aktivní metabolit – dabigatran. Po 2 hod po podání je dosaženo maximální plazmatické hladiny a biologický poločas po jednorázovém podání je 8 hod a po podání ve 2denních dávkách 17 hod. Současný příjem potravy oddaluje dosažení vrcholu plazmatické hladiny asi o 2 hod, resorpce je ovlivněna i současnou léčbou snižující žaludeční aciditu [11,83,84]. Po vstřebání a biotransformaci na aktivní formu je dabigatran vázán ze 34–35% na bílkoviny krevní plazmy. Distribuční objem je 60–70 l, což znamená, že lék je významně distribuován do extravaskulárních prostor. Nejméně 80% dabigatranu je vylučováno ledvinami a u pacientů s poklesem glomerulární filtrace může dojít k akumulaci antikoagulantu v organismu s vystupňovaným antikoagulačním účinkem a nárůstem rizika krvácení [83–85].

Postup v případě krvácení:

- V současnosti není dostupné žádné antidotum dabigatranu.
- V případě krvácení musí být léčba přerušena a podle možností adekvátně ošetřen zdroj krvácení (chirurgicky, endoskopicky a/nebo intravaskulární intervencí). Nezbytné je adekvátní laboratorní monitorování (krevní obraz, PT, APTT, fibrinogen, anti-IIa).
- Protože je dabigatran vylučován ledvinami, musí být udržována adekvátní diuréza. Dabigatran je dialyzovatelný, doposud však nebyla tato metoda eliminace léku z organismu ověřena klinickými studiemi. Vzhledem k významné distribuci dabigatranu do extravaskulárního prostoru nelze čekat, že eliminace bude možné dosáhnout během jedné hemodialýzy. Z tohoto pohledu přicházejí k úvahu spíše kontinuální eliminační metody s laboratorním monitorováním pomocí PT a APTT.
- V případě ŽOK a/nebo neztišitelného krvácení u pacienta léčeného dabigatranem je nezbytné zajistit komplexní podporu koagulace, kontrolu zdroje krvácení, náhradu cirkulujícího ob-

jemu, podporu orgánových funkcí a specifickou hematologickou terapii podle platného doporučeného postupu, včetně podání rF VIIa [15].

Hemoragické komplikace a/nebo symptomatické předávkování přímých inhibitorů aktivovaného F X

Přímé inhibitory F Xa reverzibilně blokují aktivní místo aktivovaného faktoru X. Existují přípravky, které se aplikují parenterálně i perorálně. V České republice je v současnosti pro klinické použití dostupný perorální přímý inhibitor F Xa – rivaroxaban.

Rivaroxaban

Biologická dostupnost po perorálním podání 10 mg rivaroxabanu je vysoká (80–100%), maximální koncentrace je dosahována 2–4 hod po požití tablety a biologický poločas je kolem 9 hod. Rivaroxaban ihned po vstřebání inhibuje F Xa, neinhibuje trombin a nebyly prokázány žádné účinky na krevní destičky. Vazba na plazmatické bílkoviny (především albumin) je 92–95% a distribuční objem je kolem 50 l. Je vylučován především ledvinami, částečně stolicí. V případě renální insuficience může dojít k akumulaci léku v organismu s rizikem krvácení. Je indikován pro prevenci žilního tromboembolizmu při náhradách kyčelních a koleních kloubů a testován pro terapii žilní trombózy a prevenci iktu u fibrilace síní [11,86].

V případě rozvoje hemoragických komplikací a/nebo předávkování rivaroxabanu:

- Není dostupné specifické antidotum.
- V každém případě musí být léčba přerušena a podle možností adekvátně ošetřen zdroj krvácení (chirurgicky, endoskopicky a/nebo intravaskulární intervencí) a pacient adekvátně laboratorně monitorován (PT, APTT, anti-Xa, event. trombin generální test) [13].
- Lze zvážit podání aktivního uhlí ke snížení absorpce přípravku [86].
- Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny nelze očekávat

možnost eliminace dialýzou, naopak v případě potřeby lze zvážit možnost odstranění antikoagulantů z organismu výměnnou plazmaferézou [86]. Metoda však není ověřena klinickými studiemi.

- V případě ŽOK a/nebo neztížitelného krvácení u pacienta léčeného rivaroxabanem je nezbytné zajistit komplexní podporu koagulace, kontrolu zdroje krvácení, náhradu cirkulujícího objemu, podporu orgánových funkcí a specifickou hematologickou terapii podle platného doporučeného postupu včetně podání rF VIIa [5].

Význam antifibrinolytik při stavění krvácení

Tranexamová kyselina a ε-aminokapronová kyselina blokují proteolytické místo plazminu a inhibují inkorporaci aktivátoru plazminogenu do vznikajícího fibrinového koagula. Aprotinin přímo inaktivuje plazmin a další serinové proteázy. Existují zkušenosti s kontrolou krvácení u vybraných pacientů podstupujících ortopedické, urologické nebo srdeční operace [78,87,88].

Možnosti intravaskulární intervence při stavění krvácení

Rizika endovaskulárního výkonu, například krvácení v místě punkce, jsou obecně menší (asi 4%) než riziko nekontrolovaného suboptimálně léčeného krvácení.

Metodou volby pro intervenční výkony jsou terapeutické endovaskulární uzávěry přírodní větve do místa krvácení, resp. implantace potahovaných stentů, tzv. stentgraftů.

Terapeutický uzávěr v místě krvácení je používán v případech:

- intrakraniálních rupturovaných aneurysmat (coiling)
- krvácení z maligního tumoru (embolizace tumoru mikročasticemi, uzávěr mateřské tepny)
- traumatická krvácení (PAO – terapeutický uzávěr tepny, implantace stentgraftu)

- ruptura torakálních aneurysmat (TAA) a abdominálních aneurysmat (AAA) (implantace emergentního stentgraftu)
- nitrokloubní krvácení (embolizace zásobujících tepen mikročasticemi)
- krvácení z GITu (teleangiectazie, pseudoaneurysmata)

Možnosti endoskopie při stavění krvácení

Krvácení do zažívacího traktu představuje nejčastější krvácivou komplikaci antikoagulační terapie [90,91]. Jeho riziko výrazně zvyšuje přítomnost infekce *Helicobacter pylori* – riziko recidivy až 90% [90,91,95]. Před zahájením terapie se doporučuje u rizikových pacientů s anamnézou vředové choroby nebo krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT) provedení endoskopického vyšetření s biopsií na stanovení *Helicobacter pylori* a jeho případná eradikace [91,93,94]. Eradikace infekce *Helicobacter pylori* se provádí nejčastěji dle následujícího schématu: 7 dnů inhibitor protonové pumpy (omeprazol 2krát 20 mg nebo lansoprazol 2krát 30 mg) s dvojkombinací antibiotik claritromycin 2krát 500 mg a amoxicilin 2krát 1 000 mg [98].

Dalším rizikovým faktorem je současné užívání nesteroidních antirevmatik (NSA), které 13krát zvyšuje riziko krvácení do GIT [90,92]. Pacienti s vysokým rizikem krvácení, kteří užívají NSA, významně profitují ze soustředěné péče po dobu trvání antikoagulační léčby [43].

Nejčastější etiologií jsou peptické vředy žaludku a dvanáctníku, následované hemoragickou gastropatií [91–100].

Terapie krvácení do GIT spočívá ve stabilizaci pacienta, podání medikamentů, především antisekretorické terapie, a v co nejčasnějším endoskopickém ošetření [93–95].

V antisekretorické terapii je doporučováno vysokodávkové intravenózní podání inhibitorů protonové pumpy – omeprazol bolus 80 mg i.v. s následnou infuzí 8 mg/kg/hod po dobu

48–72 hod. Pouze v tomto případě dochází k dlouhodobému vzestupu pH nad 4, nutného k adekvátnímu zhojení krvácející léze.

Endoskopické metody ošetření krvácení do GIT využívají 3 základní principy:

- injekční metody (injekční podání adrenalinu, sklerotizantů, tkáňového lepidla)
- termální (laser, bipolární elektrokoagulace, argonová plazmakoagulace)
- mechanické (hemoklipy, ligátory, sutury)

Může být zvolena v podstatě libovolná metoda, ovšem nejvhodnější se jeví především nekontaktní termální metody, např. argonová plazmakoagulace [93,96]. Endoskopické ošetření je účinné i u pacientů, kteří mají INR v rozmezí 1,5–2,5. V případě časného terapeutického zásahu není zhoršena prognóza ani nedochází k vyššímu počtu recidiv krvácení [91,92,96].

Příhoda krvácení do GIT není považována za indikaci k ukončení antikoagulační léčby, postačující je eradikace *Helicobacter pylori* a preventivní podávání inhibitorů protonové pumpy (omeprazol 20 mg nebo lanzoprasol 30 mg). Při těchto opatřeních je riziko recidivy krvácení minimální [93,94,99,100].

Strategie péče o krvácejícího pacienta s antikoagulační terapií je shrnuta ve schématu 1.

Závěr

Krvácení je vážnou komplikací velmi často užívané a potřebné antikoagulační léčby. „Stará známá“ antikoagulancia mají zpravidla dobře účinná a dostupná antidota a pravidla jejich používání jsou více nebo méně sofistikovaně zapracovaná do klinické praxe. „Nová“ antikoagulancia mají cílenější a lépe předvídatelný antikoagulační efekt, u většiny z nich však chybí specifické antidotum, které by bylo užitečné v případech významného předávkování léku nebo těžkého krvácení spojeného s antikoagulační léčbou.

V současné době se i u nás dostávají do klinické praxe a je nezbytné je poznat tak, abychom maximálně využili jejich antitrombotického potenciálu a dobře zvládali nežádoucí účinky, které se mohou v klinické praxi vyskytovat. Z tohoto důvodu je vhodné, aby na každém pracovišti byl vypracován doporučený postup jejich bezpečného používání.

Literatura

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133 (Suppl 6): 381S–453S.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. NICE clinical guideline 46: 1–160. Available from: <http://www.nice.org.uk/CG046>. Accessed March 1, 2008.
3. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133 (Suppl 6): 454S–545S.
4. Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133 (Suppl 6): 546S–592S.
5. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133 (Suppl 6): 670S–707S.
6. Goodman SG, Menon V, Cannon CP et al. Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133 (Suppl 6): 708S–775S.
7. Salem DN, O’Gara PT, Madias C et al. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133 (Suppl 6): 593S–629S.
8. Shojania KG, Duncan BW, McDonald MM et al. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. Evidence Report/Technology Assessment No. 43 (Prepared by the University of California at San Francisco – Stanford Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0013), AHRQ Publication No. 01-E058, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2001. Available from: <http://www.ahrq.gov/clinic/ptsafety/>. Accessed March 15, 2007.
9. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133 (Suppl 6): 257S–298S.
10. Ng HJ, Crowther MA. New anti-thrombotic agents: emphasis on hemorrhagic complications and their management. Semin Hematol 2006; 43 (Suppl 1): S77–S83.
11. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133 (Suppl 6): 234S–256S.
12. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133 (Suppl 6): 141S–159S.
13. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. Blood 2008; 111: 4871–4879.
14. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost 2005; 3: 692–694.
15. Černý V, Cvachovec K, Kasal M et al. Zásady podpory koagulace u život ohrožujícího a neztížitelného krvácení. Dostupné z: www.thrombosis.cz.
16. Worley TP, Heit JA, Pruthi RK. Bleeding disorders. In: Oliveira GHM, Nesbitt GC, Murphy JG (eds). Mayo Clinic Medical Manual. Rochester: Mayo Clinic Scientific Press 2006: 41–54.
17. Laposata M, Green D, Van Cott EM et al. College of american pathologists conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 799–807.
18. Shanafelt TD, Fonseca R. Thrombocytopenia. In: Oliveira GHM, Nesbitt GC, Murphy JG (eds). Mayo Clinic Medical Manual. Rochester: Mayo Clinic Scientific Press 2006: 259–269.
19. Fernandez F, N’guyen P, Van Ryn J et al. Hemorrhagic doses of heparin and other glycosaminoglycans induce a platelet defect. Thromb Res 1986; 43: 491–495.

20. Blajchman MA, Young E, Ofosu FA. Effects of unfractionated heparin, dermatan sulfate and low molecular weight heparin on vessel wall permeability in rabbits. *Ann NY Acad Sci* 1989; 556: 245–254.
21. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT et al. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002; 116: 178–186.
22. American Society of Health-System Pharmacists. Protamine sulfate: antiheparin agents: Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 1999. Available from: <http://www.ashp.org/mngrphs/Essentials/a382278e.htm>.
23. Weiler JM, Gellhaus MA, Carter JG et al. A prospective study of the risk of an immediate adverse reaction to protamine sulfate during cardiopulmonary bypass surgery. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 713–719.
24. Hirsh J, Levine M. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1–17.
25. Makris M, Hough RE, Kitchen S. Poor reversal of low molecular weight heparin by protamine. *Br J Haematol* 2000; 108: 884–885.
26. Kessler CM. Current and future challenges of antithrombotic agents and anticoagulants: strategies for reversal of hemorrhagic complications. *Semin Hematol* 2004; 41 (Suppl 1): 44–50.
27. Warkentin TE, Crowther MA. Reversing anticoagulants both old and new. *Can J Anaesth* 2002; 49: S11–S25.
28. Deloughery TG. Management of acute hemorrhage. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW et al (eds). *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice* (5th ed). Philadelphia: Lippincott 2006: 1159–1171.
29. Levi M, Bijsterveld NR, Keller TT. Recombinant factor VIIa as an antidote for anticoagulant treatment. *Semin Hematol* 2004; 41 (Suppl 1): 65–69.
30. Lauritzen B, Hedner U, Johansen PB et al. Recombinant human factor VIIa and a factor VIIa-analogue reduces heparin and low molecular weight heparin (LMWH)-induced bleeding in rats. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 804–811.
31. Crowther M, Lim W. Low molecular weight heparin and bleeding in patients with chronic renal failure. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 409–413.
32. Ng HJ, Koh LP, Lee LH. Successful control of postsurgical bleeding by recombinant factor VIIa in a renal failure patient given low molecular weight heparin and aspirin. *Ann Hematol* 2003; 82: 257–258.
33. Boneu B, Necciarri J, Cariou R et al. Pharmacokinetics and tolerance of the natural pentasaccharide (SR90107/Org31540) with high affinity to antithrombin III in man. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1468–1473.
34. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI et al. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1833–1840.
35. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464–1476.
36. Gerotziakas GT, Depasse F, Chakroun T et al. Recombinant factor VIIa partially reverses the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation after tissue factor activation in platelet rich plasma and whole blood. *Thromb Haemost* 2004; 91: 531–537.
37. Lisman T, Bijsterveld NR, Adelmeijer J et al. Recombinant factor VIIa reverses the in vitro and ex vivo anticoagulant and profibrinolytic effects of fondaparinux. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2368–2373.
38. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002; 106: 2550–2554.
39. Gumulec J, Kessler P, Penka M et al. Krvácivé komplikace při léčbě warfarinem. *Vnitř Lék* 2006; 52 (Suppl 1): 79–91.
40. Kessler P. Farmakogenetika warfarinu. *Vnitř Lék* 2006; 52 (Suppl 1): 31–34.
41. Kessler P. Léčba orálními antikoagulanty. Praha: Orion Pharma 2002.
42. Matýšková M, Penka M. Interakce antikoagulačních léků s potravinami a potravinovými doplňky. *Interní Med* 2000; 5: 29–33.
43. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91–99.
44. Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133 (Suppl 6): 160S–198S.
45. Gunneman T, Ruybalid RL, Jacobson AK et al. Frequent prothrombin time testing reduces inappropriate warfarin dose changes. *Thromb Haemost* 1999; 82: 676.
46. Lousberg TR, Witt DM, Beall DG et al. Evaluation of excessive anticoagulation in a group model health maintenance organization. *Arch Intern Med* 1998; 158: 528–534.
47. Garcia DA, Regan S, Crowther M et al. The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 804–808.
48. Hylek EM, Regan S, Go AS et al. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med* 2001; 135: 393–400.
49. Hirsh J, Fuster V, Ansell J et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692–1711.
50. Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin associated coagulopathy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 251–254.
51. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 2004; 181: 492–497.
52. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1132–1139.
53. Nitu IC, Perry DJ, Lee CA. Clinical experience with the use of clotting factor concentrates in oral anticoagulation reversal. *Clin Lab Haematol* 1998; 20: 363–367.
54. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 82–92.
55. Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 967–970.
56. Pabinger-Fasching I. Warfarin-reversal: results of a phase III study with pasteurised, nanofiltrated prothrombin complex concentrate. *Thromb Res* 2008; 122 (Suppl 2): S19–S22.
57. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2007; 121: 9–16.
58. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL et al. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000; 14: 458–461.
59. Makris M, Greaves M, Phillips WS et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 477–480.
60. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1853–1863.

61. Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM et al. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 391–397.
62. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133 (Suppl 6): 340S–380S.
63. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B et al. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002; 116: 619–624.
64. Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2001; 115: 998–1001.
65. Yasaka M, Sakata T, Naritomi H et al. Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2005; 115: 455–459.
66. Deveras RA, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med* 2002; 137: 884–888.
67. Freeman WD, Brott TG, Barrett KM et al. Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1495–1500.
68. Sørensen B, Johansen P, Nielsen GL et al. Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 469–477.
69. Erhardtsen E, Nony P, Dechavanne M et al. The effect of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in healthy volunteers receiving acenocoumarol to an International Normalized Ratio above 2.0. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 741–748.
70. Mayer SA, Brun MC, Begtrup K et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 277–285.
71. Mayer SA. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007; 38 (Suppl 2): 763–764.
72. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008; 358: 2127–2137.
73. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002; 8: 83–90.
74. Makris M, Watson HG. Reversal of coumarin-induced over-anticoagulation: reply to Escobar. *Br J Haematol* 2002; 118: 925–926.
75. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133 (Suppl 6): 299S–339S.
76. Weitz JI, Crowther M. Direct thrombin inhibitors. *Tromb Res* 2002; 106: V275–V284.
77. Bauer KA. New anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematom Educ Program* 2006; 450–456.
78. Mahdy AM, Webster NR. Perioperative systemic haemostatic agents. *Br J Anaesth* 2004; 93: 842–858.
79. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992; 82: 87–93.
80. Ibbotson SH, Grant PJ, Kerry R et al. The influence of infusion of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in vivo on the anticoagulant effect of recombinant hirudin (CGP39393) in vitro. *Thromb Haemost* 1991; 65: 64–66.
81. Bove CM, Casey B, Marder VJ. DDAVP reduces bleeding during continued hirudin administration in the rabbit. *Thromb Haemost* 1996; 75: 471–475.
82. Fischer KG. Hemodialysis in heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds). *Heparin-Induced Thrombocytopenia* (4th ed). New York: Informa Healthcare 2007: 463–485.
83. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285–295.
84. Stangier J, Stähle H, Rathgen K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 47–59.
85. Kvasnička J, Slíva J. Dabigatran. *Farmakoterapie* 2008; 4: 359–364.
86. Souhrn údajů o přípravku Xarelto. SÚKL Praha, 2008.
87. Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31: 529–537.
88. Niskanen RO, Korkala OL. Tranexamic acid reduces blood loss in cemented hip arthroplasty: a randomized, double-blind study of 39 patients with osteoarthritis. *Acta Orthop* 2005; 76: 829–832.
89. Barthels M, Poliwoda H. Gerinnungsanalysen. Interpretation – Schellorientierung – Therapiekontrollen. 4. überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme 1993: 150–151, 226–234.
90. Chlumský J et al. Antikoagulační léčba. Praha: Grada Publishing 2005.
91. Choudari CP, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in patients treated with anticoagulant drugs. *Gut* 1995; 36: 483–484.
92. Vreeburg EM, de Bruijne HW, Snel P et al. Previous use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anticoagulants: the influence on clinical outcome of bleeding gastroduodenal ulcers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 41–44.
93. Kim K et al. Acute gastrointestinal bleeding – diagnosis and treatment. Humana Press. New Jersey 2003.
94. Dítě P et al. Akutní nevarikózní krvácení do horní části trávicího ústrojí. In: Akutní stavy v gastroenterologii. Praha: Galén 2005.
95. Palmer K. Management of haematemesis and melaena. *Postgrad Med J* 2004; 80: 399–404.
96. Thomopoulos KC, Theocharis GJ, Nikolopoulou VN et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1365–1368.
97. Keil R et al. Gastroskopie. Praha: Maxdorf 2006.
98. Kohout P. Vředová choroba. Praha: Maxdorf 2005.
99. Machytka E, Ehrmann J, Svoboda P et al. Dlouhodobé sledování pacientů s klinickými známkami krvácení do horní části trávicího traktu a negativním endoskopickým nálezem. *Vnitř Lék* 2007; 53: 942–946.
100. Machytka E, Ehrmann J, Svoboda P et al. Incidence krvácení do horní části zažívacího traktu v regionu Ostrava-Poruba v letech 2002–2005. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2007; 61: 124–128.

MUDr. Jaromír Gumulec

www.fnsपो.сз

e-mail: jaromir.gumulec@fnsपो.сз

Doručeno do redakce: 2. 2. 2009