proLékaře.cz | 14.2.2026

# Krvácanie pri liečbe priamymi perorálnymi antikoagulanciami: diagnosticko-terapeutický postup

## Bleeding in patients on direct oral anticoagulants therapy: diagnostic-therapeutic management

Tomáš Bolek, Matej Samoš, Jakub Benko, Jakub Jurica, Martin Jozef Péč, Marek Cingel, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ **MUDr. Tomáš Bolek, PhD.** | ato.bolek@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie | Received 28. 3. 2022
Prijaté po recenzii | Accepted 23. 4. 2022

**Abstrakt**
Priame (direktné) perorálne antikoagulanciá (DOAK) poskytujú predikovateľnú a účinnú antikoaguláciu, sú podávané perorálne, majú fixné dávkovanie, nie je potreba ich rutinného laboratórneho monitorovania a majú dobrý bezpečnostný profil pre pacienta. Európska kardiologická spoločnosť (ESC) odporúča preferenčne podávať u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsení liečbu DOAK pred vitamín K dependentnými perorálnymi antikogaulanciami. Práve pre uvedené sa DOAK stávajú u pacientov s fibriláciou predsení v rutinnej klinickej praxi liekmi volby. S narastajúcim počtom pacientov na dlhodobej liečbe DOAK napriek im viacerým výhodam, stúpa aj množstvo krvácavých komplikácii pri liečbe DOAK. V tomto prehľadovom článku sumarizujeme aktuálne diagnosticko-terapeutické postupy u pacientov s krvácaním pri liečbe DOAK.

**Kľúčové slová:** fibrilácia predsení – krvácanie – priame perorálne antikoagulanciá (DOAK)

**Abstract**
Direct oral anticoagulants (DOAC) offer predictable and efficient anticoagulation, oral rout of administrative, with fix dosing, no need for routine laboratory monitoring and good safety profile. European Society of Cardiology (ESC) recommends DOAC therapy rather than vitamin K antagonist therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation. DOAC are becoming drugs of choice in routine clinical practice. As number of DOAC-treated patients rises, there is an increase in DOAC therapy-related bleeding. In this review article we summarize currently available diagnostic and therapeutic approaches in patients with bleeding while on DOAC.

**Key words:** atrial fibrillation – bleeding – direct oral anticoagulants (DOAC)

## Úvod

Priame perorálne antikoagulanciá (DOAK) ponúkajú konzistentný a predikovateľný antikoagulačný efekt, sú podávané perorálne, čím zvyšujú komplianciu u pacientov k tejto dlhodobej terapii [1]. V súčasnosti sú na Slovensku dostupné 4 preparáty, ktorých noninferiorita, či dokonca superiorita v účinnosti a bezpečnosti v rámci prevencie cievnej mozgovej príhody (CMP) a systémovej embolizácie v porovnaní s warfarínom bola preukázaná. V prípade dabigatranu štúdiou RE-LY [2], u rivaroxabanu štúdiou ROCKET-AF [3], u apixabanu štúdiou ARISTOTLE [4] a u edoxabanu štúdiou ENGAGE AF-TIMI 48 [5]. Podobné výsledky boli pozorované v liečbe venózneho tromboembolizmu: vyššia účinnosť v porovnaní s warfarínom bola preukázaná u pacientov v liečbe venózneho tromboembolizmu v štúdiách RE-COVER u dabigatranu [6], u rivaroxabanu v štúdii EINSTEIN DVT [7] a EINSTEIN PE [8], u apixabanu v štúdii AMPLIFY [9] a u edoxabanu v štúdii Hokusai – VTE [10].

Fenomén krvácania asociovaného s liečbou DOAK je veľmi diskutovanou témou už od začiatku ich používania. Napriek relatívne nižšiemu počtu závažných krvácaní v porovnaní s liečbou warfarínom [1,2] sa v klinickej praxi stretávame, z dôvodu ich stále častejšieho používania, s krvácaním asociovaným s liečbou DOAK stále častejšie [11]. Deklarovanou výhodou warfarínu je dobrá dostupnosť jeho antidota, na druhej strane vitamín K nie je reálnym antidotom v emergentných stavoch,

prolekare.cz | 14.2.2026

a to z dôvodu jeho veľmi pomalého nástupu účinku (niekoľko hodín) [1,11]. V prípade manažmentu krvácania asociovaného s liečbou DOAK máme v prípade dabigatranu dostupné priame antidotum (idarucizumab) a u inhibítorov faktora Xa (FXai) existuje tiež priame antidotum (andexanet alfa), ktoré v našich podmienkach ale nie je dostupné [12]. Tento prehľadový článok popisuje základný diagnosticko-terapeutický postup pri krvácaní asociovanom s liečbou DOAK.

## Incidencia krvácania asociovaná s liečbou DOAK

### Krvácanie asociované s priamym perorálnym inhibítorom trombínu (dabigatran)

Štúdia RE-LY nepreukázala vyšší výskyt klinický závažného TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) krvácania v porovnaní s warfarínom [2]. V klinickej praxi sa ale z dôvodu narastajúceho trendu používania v porovnaní s warfarínom stretávame s dabigatranom asociovaným krvácaním stále častejšie. Niekoľko prác popísalo prípady pacientov s ireverzibilným dabigatranom asociovaným krvácaním [13–19], ako je srdcová tamponáda, intrakraniálna hemorágia, závažné gastrointestinálne krvácanie a náhla smrť. Ross et al v retrospektívnej analýze u dabigatranom liečených pacientov preukázali, že 11 pacientov za obdobie od januára 2011 do január 2013 malo klinicky závažné krvácanie, pričom 7 pacientov malo intrakraniálnu hemorágiu a 4 pacienti mali krvácanie do gastrointestinálního traktu [20].

### Krvácanie asociované s priamymi perorálnymi inhibítormi faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)

Priamo pôsobiace FXai v niekoľkých randomizovaných, klinických štúdiách preukázali porovnateľný výskyt klinicky závažného krvácania v porovnaní s warfarínom [3–5,7–10]. Postmarketingové práce popísali závažné krvácanie asociované s priamymi FXai ako spontánne zakrvácanie do miechy [21], závažné gastrointestinálne krvácanie [22], život ohrozujúce intrakraniálne krvácanie [21–27]. V observačnej klinickej štúdii bolo preukázané, že závažné krvácanie asociované s liečbou DOAK bolo z celkového počtu 429 vyšetrených pacientov detekované u 30 pacientov liečených rivaroxabanom a u jedného liečeného apixabanom [28]. V retrospektívnej kohortnej štúdii, ktorá hodnotilia výskyt gastrointestinálneho (GI) krvácania v období od januára 2011 do septembra 2015 u pacientov na perorálnej antikoagulačnej liečbe (rivaroxaban, apixaban, dabigatran, warfarín), bolo preukázané, že výskyt GI-krvácania bol najnižší u pacientov liečených apixabanom, ale nebol identifikovaný signifikantný rozdiel medzi jednotlivými skupinami pacientov [29].

## Diagnostika krvácania asociovaného s liečbou DOAK

Vo všeobecnosti krvácanie asociované s užívaním antitrombotickej liečby, je relatívne komplikovanou problematikou, pretože musíme vždy zvážiť riziko vs benefit reverzie tejto terapie [1]. V prípade krvácania asociovaného s liečbou DOAK je manažment reverzie účinku riadený v závislosti od závažnosti krvácania. V odporúčaniach Európskej asociáce pre srdcové arytmie (EHRA – European Heart Rhythm Association) na liečbu DOAK u pacientov s fibriláciou predsení je manažment krvácania asociovaného s liečbou DOAK rozdelený do 3 skupín (ľahké krvácanie, život neohrozujúce veľké krvácanie a život ohrozujúce veľké krvácanie) [12], tab. 1. V odporúčaniach Americkej kardiologickej spoločnosti (ACC – American College of Cardiology) je krvácanie delené na klinicky závažné a klinicky nezávažné [30]. Iniciálne

**Tab. 1 | Rozdelenia krvácania podľa guidelines EHRA a ACC.** Upravené podľa [12,30]

| krvácanie na DOAK podľa závažnosti | | | |
|---|---|---|---|
| podľa **EHRA 2021** | ľahké | nie život ohrozujúce veľké krvácanie | život ohrozujúce alebo do kritického miesta |
| podľa **ACC 2020** | ľahké | veľké | život ohrozujúce alebo do kritického miesta |

**ACC** – American College of Cardiology **EHRA** – European Heart Rhythm Association

**Tab. 2 | Kritické miesta krvácania.** Upravené podľa Guidelines ACC 2020 [30]

| typ krvácania | znaky a symptómy | potenciálne riziká z krvácania |
|---|---|---|
| intrakraniálne krvácanie (intraparenchýmové, epidurálne, subarachnoidálne, subdurálne) | intenzívna bolesť hlavy, zvracanie, strata pozornosti, porucha vízu, slabosť, ataxia, afázia | kóma, ťažký neurologický deficit, smrť |
| ďalšie neurologické krvácania: intraokulárna, spinálna hemorágia | bolesť oka, porucha vízu, bolesť chrbta, slabosť, črevná dysfunkcia, respiračné zlyhanie | permanentná strata zraku, paraplégia, kvadriplégia, smrť |
| perikardiálna tamponáda | tachypnoe, tachykardia, paradoxný pulz, zvýšená náplň jugulárnych vén, šelest, otupené ozvy | kardiogénny šok , smrť |
| dýchacie cesty (vrátane zadnej epistaxy) | hemoptýza, hypoxia, profúzna epistaxa | hypoxemická respiračná insuficiencia, smrť |
| hemotorax, intraabdominálne krvácanie a retroperioneálna hemorágia | tachypnoe, tachykardia, hypotenzia, bolesti brucha, bolesti chrbta | hypoxemická respiračná insuficiencia, hemoragický šok, smrť |
| krvácanie v končatinách (intramuskulárne, intraartikulárne) | bolestivosť , porucha hybnosti, opuch, slabosť | kompartment-syndróm, paralýza, ireverzibilné poškodenie kĺbov |

**ACC** – American College of Cardiology

prolékařeiez | 14.2.2026

je v prípade krvácania u pacienta na dlhodobej liečbe DOAK potrebné zistiť, aký DOAK pacient užíva, v akej dávke, kedy užil poslednú dávku, či užíva nejakú konkomitantnú farmakoterapiu, ktorá by mohla potencovať jeho účinky (napr. ďalšie antitrombotiká), je potrebné odobrať krv na biochemické stanovenie klírensu kreatinínu, hepatálnych testov, tiež krvný obraz na stanovenie počtu bielych krviniek a základnú koaguláciu. Ak sú dostupné, realizujeme aj testy na stanovenie koncentrácie DOAK v krvnej plazme. V prípade diagnostiky krvácania pátrame hlavne po jeho lokalizácii a snažíme sa vylúčiť krvácanie do kritických miest [12,30], tab. 2.

V rámci manažmentu pacientov s krvácaním na liečbe DOAK je dôležité správne diagnostikovať život ohrozujúce krvácanie. Zvýšenie pulzu je prvou známkou hemodynamickej nestability z dôvodu straty krvi. Pokles systolického tlaku na < 90 mm Hg, alebo pokles tlaku o viac ako 40 mm Hg, alebo ortostatické zmeny tlaku (pokles systolického tlaku o ≥ 20 mm Hg alebo diastolického tlaku ≥ 10 mm Hg) sú známkami závažného pokračujúceho krvácania. Neinvazívne meranie tlaku ale nemusí vždy odrážať intraarteriálny tlak. U niektorých pacientov je preto na zváženie kontinuálny monitoring arteriálneho tlaku krvi, pri ktorom pokles tlaku < 65 mm Hg hodnotíme jako známky hemodynamickej nestability. Ďalším klinickým znakom hemodynamickej nestability je pokles diurézy < 0,5 ml/kg/hodinu [30]. Krvácanie s poklesom hemogramu o > 20 g/l alebo vyžadujúce podanie viac ako 2 jednotiek erymasy je asociované so signifikantne vyšším mortalitným rizikom. Tiež bolo preukázané, že pacienti s kardiovaskulárnymi ochoreniami (KVO) definovanými ako prekonaný infarkt myokardu, srdcové zlyhávanie alebo periférne artériové ochorenie majú vyššiu mortalitu pri poklese hemoglobínu ako pacienti bez KVO [31].

## Laboratórne monitorovanie DOAK u pacientov s krvácaním

Objektivizovať, či je krvácanie asociované s liečbou DOAK, je niekedy veľmi náročné. Najdostupnejšími testami používanými v klinickej praxi na hodnotenie účinnosti koagulácie sú štandardné koagulačné testy [32,33]. Ich použitie u pacientov na liečbe DOAK má však svoje limitácie. U liečby dabigatranom môžeme vylúčiť jeho klinicky významné koncentrácie v prípade nepredĺženého trombínového času (TT – Thrombin Time). Aktivovaný parciálny tromboplastinový čas (aPTT) môže byť predĺžený u pacientov na liečbe dabigatranom, jeho normálna hodnota však nevylučuje prítomnosť dabigatranu v plazme [33]. Najpresnejšími testami, ktoré korelujú s koncentráciami dabigatranu v plazme, sú testy založené na dilučnom trombínovom čase (Hemoclot® Thrombin Inhibitor Assay, HemosIL®), ekarínový zražací čas a ekarínová chromogénna analýza (anti IIa aktivita) [34]. Limitáciou týchto testov je, že nie sú štandardne dostupné.

U pacientov na liečbe priamymi FXaI sú najpresnejšie na kvantitatívne stanovenie chromogénne antiXa analýzy kalibrované na konkrétne farmaká (rivaroxaban, apixaban a edoxaban). Protrombínový čas (PT – Prothrombin Time) môže byť predĺžený, ale normálna hodnota nevylučuje užívanie perorálnych FXai [34].

## Manažment krvácania asociovaného s liečbou DOAK

Manažment krvácania na liečbe DOAK sa líši v závislosti od typu krvácania (či sa jedná o klinicky závažné alebo nezávažné krvácanie). Hlavným rozdielom v manažmente pacientov s klinicky nezávažným a závažným krvácaním je reverzia liečby DOAK [12,30].

### Klinicky nezávažné (ľahké krvácanie)

Pri klinicky nezávažnom (ľahkom) krvácaní sa rutinná reverzia liečby DOAK neodporúča, u týchto pacientov je dôležité starostlivo zhodnotiť riziko vs benefit reverzie, pretože v týchto prípadoch pri podaní reverzie môžeme u klinicky nezávažného krvácania pacientov ohroziť trombotickým rizikom [12,30]. U pacientov s klinicky nezávažným krvácaním volíme prerušenie liečby DOAK, avšak musíme vždy zvážiť u pacienta individuálne trombotické riziko, pôvod krvácania a intenzitu antikoagulačnej liečby (tab. 3).

U pacientov, ktorí nevyžadujú hospitalizáciu pre ľahké krvácanie, nevyžadujú špecifické ošetrenie krvácania (napr. endoskopické), ani podanie transfúzie a je dosiahnutá hemostáza, nie je potrebné prerušiť liečbu DOAK [30,35].

### Klinicky závažné (život ohrozujúce) krvácanie alebo krvácanie do kritického miesta

V prípade hemodynamicky závažného krvácania musí byť liečba DOAK prerušená. Reverzia liečby u pacientov s klinicky závažným krvácaním sa odporúča podať v prípade, že je dostupná. Cieľom liečby je návrat hemodynamickej stability, pričom podávame agresívnu volumoterapiu, korigujeme acidózu (ktorá môže zhoršovať koagulopatiu). U pacientov so symptomatickou

**Tab. 3 | Prerušenie liečby DOAK u pacientov s klinicky nezávažným krvácaním.** Upravené podľa [35]

| | |
|---|---|
| suprateraperutická dávka DOAK | prerušenie liečby |
| invazívna procedúra v pláne | |
| zvýšené riziko krvácania (renálne, hepatálne zlyhanie) | |
| pokračuje diagnostika na pátranie po kritickom mieste krvácania | |
| ťažká anémia | |
| závažné komorbidity (frailty syndróm, akútny koronárny syndróm) | |
| zvažujeme pomalé krvácanie do kritického miesta (napr. posttraumatický subdurálny hematóm) | |

prolekare.cz | 14.2.2026

anémiou hradíme straty krvi podaním erytrocytových koncentrátov s cieľom dosiahnuť koncentráciu hemoglobínu > 70 g/l, u pacientov s koronárnou chorobou srdca > 80 g/l, tiež hradíme trombocyty s cieľom dosiahnuť koncentrácie aspoň 50 x 109 /l a fibrinogén s cieľom dosiahnuť koncentrácie > 100 mg/l. V prípade komorbidít, ktoré môžu predĺžiť účinnosť DOAK (obličkové zlyhávanie, hepatálne zlyhávanie), je potrebné laboratórne vyšetriť reziduálnu aktivitu DOAK. Jediným DOAK, ktorý môže byť odstránený hemodialýzou, je dabigatran [12,30]. V prípade konkomitantnej protidoštičkovej liečby sa neodporúča podávať trombocytárny koncentrát. Metaanalýza malých klinických štúdii nepreukázala benefit podávania trombocytárneho koncentrátu v prípade krvácania asociovaného s protidoštičkovou terapiou [36].

### Reverzia pri závažnom krvácaní pri liečbe dabigatranom

V prípade nutnosti reverzie účinnosti liečby dabigatranom (pri klinicky významnom krvácaní) máme dostupné špecifické antidotum (monoklonálnu protilátku) idarucizumab. To bolo testované u pacientov so závažným krvácaním na liečbe dabigatranom v klinickej štúdii REVERSE AD (Reversal of Dabigatran Anticoagulant Effect with Idarucizumab), kde bolo podávané v dávke 5 mg. Maximálna reverzia bola dosiahnutá po 4 hodinách. U pacientov podstúpujúcich operácie bola hemostáza dosiahnutá u 92 % pacientov. Celkovo u 6 % pacientov boli prítomné postreverzné trombotické komplikácie [37]. V prípade klinicky závažného krvácania na liečbe dabigatranom ESC (European Society of Cardiology) aj ACC odporúčajú podávanie idarucizumabu v dávke 5 mg [12]. V prípade nedostupnosti idarucizumabu je na zváženie podanie PCC (koncentrát faktorov protrombínového komplexu) alebo aPCC (aktivovaný PCC) v dávke 50 U/kg [12,30]. Tieto odporúčania sú ale založené na limitovaných údajoch, prevažne zo štúdií na animálnych modeloch [38].

### Reverzia pri závažnom krvácaní pri liečbe inhibítormi faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)

V prípade závažného krvácania pri liečbe FXaI bola americkým Úradom pre kontrolu potravín a liečiv (FDA – Food and Drug Administration) schválená liečba andexanetom alfa, ktorý je rekombinantným proteínom s podobnou štruktúrou ako endogénny faktor Xa. Andexanet alfa bol schválený do klinickej praxe na základe výsledkov štúdie ANNEXA-4 (Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor Who Have Acute Major Bleeding) [39]. Do tejto klinickej štúdie bolo zaradených celkovo 352 pacientov so závažným krvácaním pri liečbe FXai (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Andexanet alfa znižoval antiXa aktivitu o 92 % u apixabanu aj rivaroxabanu, s nastolením hemostázy do 12 hodín. Počas 30-dňového sledovania 14 % pacientov zomrelo a 10 % malo trombotickú komplikáciu. Pacienti na liečbe edoxabanom boli tiež zaradení do tejto štúdie, avšak počet pacientov bol limitovaný [39]. Štúdia u zdravých dobrovoľníkoch užívajúcich edoxaban preukázala, že andexanet alfa znížil antiXa aktivitu o 52 % (pri podaní bolusu 600 alebo 800 mg) a o 73 % (pri následnej infúzii 8 mg/min) [40].

V súčasnosti sú relatívne limitované dáta o použití PCC, najviac dát je dostupných o použití 4-faktorového PCC (4F-PCC). V dvoch kohortových observačných štúdiách bola hodnotená účinnosť 4F-PCC, v jednej bol podávaný 4F-PCC (2 000 IU) a hemostáza bola dosiahnutá u 85 % pacientov, v druhej štúdii v dávke 1 500 IU (pacientom s telesnou hmotnosťou < 65 kg) alebo 2 000 IU (pri hmotnosti pacienta > 65 kg), účinná hemostáza bola dosiahnutá u 69 % pacientov [41]. Systémová analýza 340 pacientoch so závažným krvácaním preukázala, že liečba 4F-PCC znížila intenzitu krvácania, výskyt tromboembolických príhod aj mortalitu [42].

Ďalšou možnosťou liečby je aPCC, ktorý sa odporúča podávať v dávke od 50–100 U/kg s maximom 200 U/kg [43]. Stále ale chýbajú štúdie, ktoré by špecificky hodnotili účinnosť reverzie aPCC u pacientov s krvácaním na liečbe FXai.

## Záver

Krvácanie pri liečbe DOAK je klinicky závažný problém, pri ktorom musíme individuálne zvažovať trombotické a krvácavé riziko, vždy vylúčiť krvácanie do kritického miesta a voliť správny manažment podľa typu krvácania. V súčasnosti máme viaceré možnosti reverzie tejto liečby, problémom môže byť dostupnosť špecifických antidot.

### Literatúra


1. Chaudhary R, Sharma T, Garg J et al Direct oral anticoagulants: a review on the current role and scope of reversal agents. J Thromb Thrombolysis 2020; 49(2): 271–286. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239–019–01954–2>.

2. Conolly SJ, Ezekowitz M, Yusuf S et al. [RE-LY Steering Committee and Investigators]. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139 -1151. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.

3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. [ROCKET AF Investigators]. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365(10): 883–891. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.

4. 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. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.

5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. [ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators]. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013; 369(22): 2093–2104. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>.

6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. [RE-COVER Study Group]. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009; 361(24): 2342–2352. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>.

7. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. [EINSTEIN Investigators]. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363(26): 2499–2510. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>.

8. Büller HR, Prins MH, Lensin AW et al. [EINSTEIN–PE Investigators]. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl

prolékařeCZ | 14.2.2026

J Med 2012; 366(14): 1287–1297. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1113572>.

**9.** Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. [AMPLIFY Investigators]. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369(9): 799–808. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1302507>.

**10.** Büller HR, Décousus H, Grosso MA et al. [Hokusai-VTE Investigators]. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369(15): 1406–1415. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1306638>.

**11.** Samos M, Stanciakova L, Skornova I et al. Review of the Pharmacology of the Emerging Possibilities of the Direct Oral Anticoagulants' Reversal. Curr Drug Metab 2017; 18(7): 643–650. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1389200218666170413155351>.

**12.** Steffel J, Collins R, Antz M et al. [External reviewers]. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace 2021; 23(10): 1612–1676. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euab065>.

**13.** Schattner A, Kozak N, Friedman J. Case report: fatality in a patient treated with dabigatran. Am J Emerg Med 2013; 31: 443.e1–443.e2. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2012.05.022>.

**14.** Simonsen CZ, Steiner T, Tietze A et al. Dabigatran-related intracerebral hemorrhage resulting in hematoma expansion. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014; 23(2): e133-e134. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.011>.

**15.** Warkentin TE, Margetts P, Connolly SJ et al. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran associated post-cardiac surgery bleeding. Blood 2012; 119(9): 2172–2174. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011–11–393587>.

**16.** Cano EL, Miyares MA. Clinical challenges in a patient with dabigatran-induced fatal hemorrhage. J Geriatr Pharmacother 2012; 10(2): 160–163. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.02.004>.

**17.** Dy EA, Shiltz DL. Hemopericardium and cardiac tamponade associated with dabigatran use. Ann Pharmacother 2012; 46(7–8): e18. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1R112>.

**18.** Legrand M, Mateo J, Aribaud A et al. The use of dabigatran in elderly patients. Arch Intern Med 2011; 171(14): 1285–1288. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2011.314>.

**19.** Garber ST, Sivakumar W, Schmidt RH. Neurosurgical complications of direct thrombin inhibitors – catastrophic hemorrhage after mild traumatic brain injury in a patient receiving dabigatran. J Neurosurg 2012; 116(5): 1093–1096. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3171/2012.2.JNS112132>.

**20.** Ross B, Miller MA, Ditch K, Tran M. Clinical experience of life-threatening dabigatran-related bleeding at a large, tertiary care, academic medical center: a case series. J Med Toxicol 2014; 10(2): 223–228. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13181–013–0364–1>.

**21.** Jaeger M, Jeanneret B, Schaeren S. Spontaneous spinal epidural haematoma during Factor Xa inhibitor treatment (Rivaroxaban). Eur Spine J 2012; 21(Suppl 4): S433-S435. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00586–011–2003–3>.

**22.** Boland M, Murphy M, Murphy M et al. Acute-onset severe gastrointestinal tract hemorrhage in a postoperative patient taking rivaroxaban after total hip arthroplasty: a case report. J Med Case Rep 2012; 6: 129. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1752–1947–6-129>.

**23.** Lo JC, Gerona RR. A case of rivaroxaban associated intracranial hemorrhage. West J Emerg Med 2014; 15(4): 375–377. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5811/westjem.2014.2.19440>.

**24.** Calıskan F, Akdemir HU, Nurata H et al. Rıvaroxaban-induced severe diffuse ıntracerebral hemorrhage. Am J Emerg Med 2015; 33(3): 475.e1-e5. Dostupné z DOI: Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.08.028>.

**25.** Shivamurthy P, Brar N, Therrien ML. Isolated hemopericardium associated with rivaroxaban: first case report. Pharmacotherapy 2014; 34(9): e169-e172. <http://dx.doi.org/10.1002/phar.1474>.

**26.** Rinehart DR, Lockhart NR, Hamilton LA et al. Management of apixaban-associated subdural hematoma: a case report on the use of factor eight inhibitor bypassing activity. Crit Care Med 2015; 43(6): e203-e207. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000909>.

**27.** Beynon C, Potzy A, Unterberg AW et al. Emergency neurosurgical care in patients treated with apixaban: report of 2 cases. Am J Emerg Med 2015; 33(6): 858.e5-e7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.12.017>.

**28.** Bouget J, Oger E. Emergency admissions for major haemorrhage associated with direct oral anticoagulants. Thromb Res 2015; 136(6): 1190–1194. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.10.036>.

**29.** Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy with Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. JAMA 2018; 320(21): 2221–2230. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.17242>.

**30.** Tomaselli GF, Mahaffey KF, Cuker A et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2020; 76(5): 594–622. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053>.

**31.** Fakhry SM, Fata P. How low is too low? Cardiac risks with anemia. Crit Care 2004; 8(Suppl 2): S11-S14. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/cc2845>.

**32.** Cuker A, Siegal D. Monitoring and reversal of direct oral anticoagulants. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015; 2015: 117–124. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.117>.

**33.** Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM et al. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants: a systematic review. Chest 2017; 151(1): 127–138. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1462>.

**34.** Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. J Thromb Thrombolysis 2016; 41(2): 241–247. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239–015–1282–7>.

**35.** Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J 2017; 38(27): 2137–2149. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw058>.

**36.** Batchelor JS, Grayson A. A meta-analysis to determine the effect on survival of platelet transfusions in patients with either spontaneous or traumatic antiplatelet medication-associated intracranial haemorrhage. BMJ Open 2012; 2(2): e000588. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2011–000588>.

**37.** Pollack CV, Reilly PA, Bernstein R et al. Design and rationale for REVERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. Thromb Haemost 2015; 114(1): 198–205. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1160/TH15–03–0192>.

**38.** Wong H, Keeling D. Activated prothrombin complex concentrate for the prevention of dabigatran-associated bleeding. Br J Haematol 2014; 166(1): 152–153. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12831>.

**39.** Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. N Engl J Med 2019; 380(14): 1326–1335. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1814051>.

**40.** Crowther M, Lu G, Leeds J et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of edoxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445), a universal antidote for factor Xa (fXa) inhibitors. Blood 2014; 124(21): 4269. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.4269.4269>.

**41.** Majeed A, Agren A, Holmstrom M et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. Blood 2017; 130(15): 1706–1712. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017–05–782060>.

**42.** Piran S, Khatib R, Schulman S et al. Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. Blood Adv 2019; 3(2): 158–167. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024133>.

**43.** van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010; 103(6): 1116–1127. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1160/TH09–11–0758>.