

SPECIÁLNÍ ČLÁNEK

Nová perorální přímá antikoagulancia (NOAC) – jak řešit možné problémy s vyšetřením koagulace

Kvasnička Jan, Malíková Ivana

Trombotické centrum ÚLB LD Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Anest. intenziv. Med., 25, 2014, č. 5, s. 367–372

SOUHRN

Autoři podávají přehled o možnosti laboratorního monitorování nových perorálních antikoagulancií (přímých inhibitorů F Xa rivaroxabanu a apixabanu a přímého inhibitoru trombinu dabigatranu) v případě potřeby a volba příslušných koagulačních testů, které je dnes možné použít v klinické praxi.

KLÍČOVÁ SLOVA

laboratorní testy – rivaroxaban – apixaban – dabigatran – urgentní medicína

ABSTRACT

Kvasnička J., Malíková I.: New direct oral anticoagulants (NOAC) – solutions to potential problems with coagulation assessment

An overview of the options for laboratory monitoring of the new oral anticoagulants (the direct Xa inhibitors rivaroxaban and apixaban and the direct thrombin inhibitor dabigatran), and selection of appropriate coagulation tests that can be used in clinical practice are presented.

KEYWORDS

laboratory tests – rivaroxaban – apixaban – dabigatran – emergency medicine

ÚVOD

Nová perorální antikoagulancia (dále NOAC, z anglického new oral anticoagulants) budou postupně v ověřených indikacích nahrazovat stávající antikoagulancia. Důvodem je zejména známá individuální variabilita účinku warfarinu 1 a četné komplikace při jeho použití, zejména krvácení. U nízkomolekulárních heparinů je to zase fakt, že jsou izolovány ze zvířecí tkáně, a tak není možné

v každé vyrobené šarži zajistit jejich stejnou biologickou účinnost, jako je tomu v případě synteticky vyráběných léčiv. NOAC (apixaban, rivaroxaban, dabigatran) jsou v současné době již indikována při primární profylaxi žilního tromboembolismu po ortopedických operacích – totální náhradě kyčelního anebo kolenního kloubu při prevenci kardiembolického ischemického iktu u nemocných s nevalvulární fibrilací síní v léčbě žilní trombózy

Tab. 1 Nová perorální antikoagulancia

Třída	Jméno	T $\frac{1}{2}$ (h)	Dávkování	Vylučování
Anti F IIa	Dabigatran (Pradaxa®)	7–9	dvakrát denně	80 % ledviny, 20 % játra
Anti F Xa	Apixaban (Eliquis®)	8–15	dvakrát denně	21 % ledviny, 78 % játra
	Rivaroxaban (Xarelto®)	9–13	jednou denně	33 % ledviny, 66 % játra
	Edoxaban (Lixiana®) ^a	8–10	jednou denně	35 % ledviny, 65 % játra

IIa – aktivovaný faktor II (trombin), Xa – aktivovaný faktor X, T $\frac{1}{2}$ (h) – poločas rozpadu plazmy
^anení ještě schválen

a plicní embolie a nově i při sekundární prevenci koronární aterosklerózy po prodělaném infarktu myokardu (zde schválen zatím jen rivaroxaban) [2–4].

Základní farmakologická data NOAC jsou v přehledu uvedena v tabulce 1.

Nespornou výhodou NOAC je fakt, že se léčba s NOAC nemusí běžně laboratorně kontrolovat. Dávkování je jednotné a pouze při výjimkách je možné použít nižší dávku léku. Přesto EMA (Evropská léčková agentura), International Society on Thrombosis and Haemostasis [5] a nově i European Society of Anaesthesiology [6] doporučují, aby každý lékař, který indikuje NOAC, nebo se setkává s pacienty jimi léčenými, byl seznámen nejen se základními farmakologickými informacemi, které jsou dostupné v jejich souhrnu údajů o přípravku (SPC), ale i s možnostmi laboratorní kontroly jejich účinku. Cílem tohoto sdělení je upozornit na některé problémy, s kterými se lze přitom setkat. Pokud se totiž ke kontrole antikoagulačního účinku NOAC použijí běžné koagulační testy, jako PT (protrombinový čas), nebo APTT (aktivovaný parciální tromboplastinový test) aj., dostaneme z laboratoře úplně jiné výsledky, než na které jsme byli dosud zvyklí při monitorování warfarinu, LMWH nebo nefracionovaného heparinu, či při hodnocení stavu hemostázy.

KTERÉ LABORATORNÍ KOAGULAČNÍ TESTY JSOU DNES DOPORUČOVÁNY K MONITOROVÁNÍ ÚČINKU NOAC?

Rivaroxaban

V SPC přípravku [2] je uvedeno, že k sledování koagulace lze při léčbě rivaroxabanem použít PT. Z reagencií je zde doporučen Neoplastin®

(Diagnostica Stago, Asnières, Francie), který ukazuje velmi dobrou korelaci mezi výsledky testu PT a plazmatickými koncentracemi rivaroxabanu (hodnota $r = 0,98$). Dále je však jasně uvedeno, že pokud laboratoř používá jiné reagenty ke stanovení PT než Neoplastin®, mohou poskytnout úplně odlišné výsledky, než které jsou v SPC uvedeny v době maxima a minima účinku rivaroxabanu [2]. Některé reagenční sety určené k provedení PT třeba vůbec na léčbu rivaroxabanem nereagují, a to ani v době očekávaného maxima účinku (za 2–4 hodiny po požití dávky) [7].

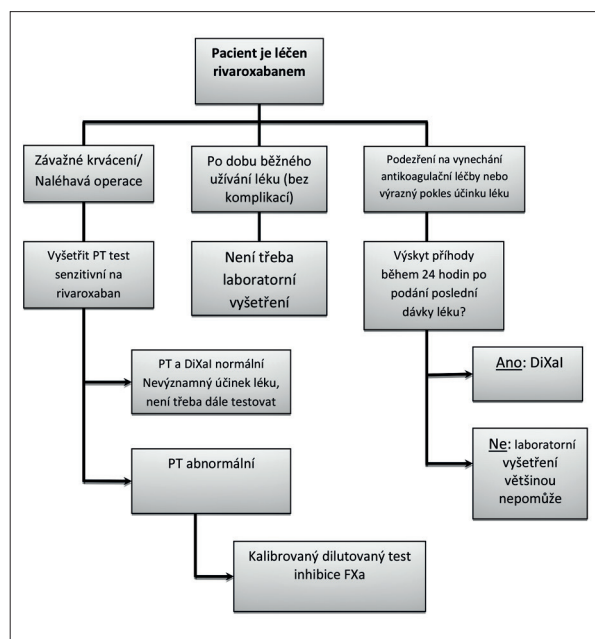
Je to z důvodu různě reagujících tromboplastinů (syntetických, rekombinantních, zvířecích apod.), které se nacházejí v použitých reagenčních sotech dodávaných různými výrobci pro stanovení PT. Sice se již diskutuje o návrzích na odstranění tohoto problému zavedením poměru PT kalibrovaného na rivaroxaban, který by vycházel ze stanovení senzitivity používaného setu (tzv. RIVA-IS). Tento index by pak měl uvádět výrobce setu PT, podobně jako dnes uvádí index senzitivity přípravku pro výpočet INR⁸. Zatím se však tento nápad neujal. Takže citlivost používaného setu pro stanovení PT by si každá laboratoř měla se vzorky plazmy se známými koncentracemi rivaroxabanu ověřit sama a zjistit, zda je dostatečně citlivý. Výsledky PT se pak při sledování účinku rivaroxabanu udávají v sekundách, INR je určen pouze pro hodnocení účinku warfarinu.

Spolehlivějším testem k určení aktivity rivaroxabanu tedy asi bude test inhibice faktoru Xa, který je v SPC rivaroxabanu [2] uveden jako další doporučený test. Zde je však třeba uvést, že většina laboratoří zatím používá ke stanovení testu inhibice F Xa sety, které jsou určeny k monitorování LMWH, nebo heparinu a k tomuto účelu byly také

Tab. 2 Terapeutické koncentrace rivaroxabanu podle SPC²

Indikace (dávkování a způsob podání)	Průměrná vrcholová koncentrace (v rozmezí min. – max.) [po 2–4 h.; ng/ml]	Průměrná minimální koncentrace (v rozmezí min. – max.) [24 h/12h/ po užití; ng/ml]
10 mg 1x denně (TEP)	101 (7–273)	14 (4–51)
20 mg 1x denně (FIS, TEN)	215 (22–535)	32 (6–239)
2,5 mg 2x denně (Aksy)	47 (13–123)	9,2 (4,4–18)

TEP – totální endoprotéza, FIS – fibrilace síní, TEN – tromboembolická nemoc, Aksy – akutní koronární syndrom



Graf 1 Návod k interpretaci laboratorních testů v různých situacích při léčbě rivaroxabanem 20 mg denně

výrobce kalibrovány. Proto se i tyto sety musí nejprve kalibrovat se vzorky plazmy se známými koncentracemi rivaroxabanu.

Dnes však jsou k dispozici i speciální kalibrované sety určené ke stanovení inhibice FXa rivaroxabanem, např. test Biophen DiXal® (Hyphen BioMed, Neuville, France), což je chromogenní test pro stanovení přímých inhibitorů Faktoru Xa (DiXal). Výsledky tohoto vyšetření jsou pak udávány v ng rivaroxabanu v ml vyšetřované plazmy. Získá se tedy údaj farmakokinetický, který však nepodává přímou informaci o ovlivnění hemoko-

agulace. Výsledky tohoto vyšetření však můžeme konfrontovat s již známými údaji o koncentraci rivaroxabanu v době jeho maxima a minima účinku (tab. 2), jež jsou uvedeny v SPC rivaroxabanu [2]. Možný postup při monitorování účinku rivaroxabanu za různých situací uvádíme v grafu 1.

Další potíže s laboratorním vyšetřením koagulace pak mohou nastat ještě při přechodu z rivaroxabanu na warfarin, protože hodnota INR může být při léčbě s rivaroxabanem falešně zvýšena [2]. Oba léky jsou v tomto případě zpočátku podávány současně, dokud není při léčbě warfarinem dosažena hladina INR $\geq 2,0$. Náběr krve pro stanovení INR musí být proto proveden v době nejnižší aktivity rivaroxabanu, to je těsně před jeho další dávkou. Jinak může být naměřena hodnota INR až 12,0.

Pro hrubou informaci o vlivu rivaroxabanu 20 mg v období vrcholu nebo poklesu účinku jsou ještě k dispozici informace, které uvádí Švýcarská skupina expertů [9], o použití základních koagulačních testů včetně možnosti použití POCT přístrojů, jako je tromboelastografické vyšetření přístrojem Rotem® (z plné krve) nebo vyšetření s CoaguChek® (z kapilární krve). Uvádíme je v tabulce 3. Zatím však nejde o mezinárodně uznávaný způsob monitorování účinku rivaroxabanu.

Apixaban

I zde se léčba nemusí laboratorně monitorovat. Pouze ve speciálních situacích je možné použít některé koagulační testy. V důsledku inhibice FXa prodlužuje apixaban při vysoké dávce PT a má aditivní účinek i na APTT. Při léčebné dávce apixabanu však byly zaznamenány jen malé změny, které ještě byly velmi variabilní. Oba tyto oba testy (PT a APTT) se proto k hodnocení farmakodynamického účinku apixabanu nedoporučují. Apixaban je však

Tab. 3 Orientace o účinku rivaroxabanu na základě dostupných testů koagulace [9]

Dávka 15/20 mg rivaroxabanu	Vrchol účinku (0–8 h)	Minimální hladina (16–24 h)
Quick (%)	↘	málo informativní
INR (Plasma, Labor)	↑	málo informativní
INR (Kapilární krev, CoaguCheck®)	↑	málo informativní
aPTT	↗	málo informativní
Koagulační faktory		
(II, V, VII, FVII, IX, X, XI)	↓	málo informativní
Anti-Xa test (pro heparin)	↑ ↑	↗
ROTEM (intem/extem CT)	↗	málo informativní
ROTEM (MCF, intem CFT, Alpha)	málo informativní	žádný vliv
D-dimer, fibrinogen, FXIII, TT	žádný vliv	žádný vliv

↘ Výsledek testu při užívání rivaroxabanu snížený.

↗ Výsledek testu při užívání rivaroxabanu zvýšený.

↑ Výsledek testu při užívání rivaroxabanu velmi zvýšený.

↓ Výsledek testu při užívání rivaroxabanu velmi snížený.

Tab. 4 Rotachrom® test (anti FXa) – terapeutické koncentrace apixabanu podle SPC [3]

Indikace (dávkování a způsob podání)	Průměrná vrcholová koncentrace (v rozmezí 5.–95. percentilu) [IU/ml]	Průměrná minimální koncentrace (v rozmezí 5.–95. percentilu) [IU/ml]
2,5 mg 2x denně (TEP)	1,3 (0,67–2,4)	0,84 (0,37–1,8)
5 mg 2x denně (FIS)	2,55 (1,36–4,79)	1,54 (0,61–3,43)
2,5 mg 2x denně (redukce FIS)	1,84 (1,02–3,29)	1,18 (0,51–2,42)

Tab. 5 Terapeutické koncentrace dabigatranu podle SPC [4]

Indikace (dávkování a způsob podání)	Průměrná vrcholová koncentrace (v rozmezí 25.–75. percentilu) [asi 2 h. po užití; ng/ml]	Průměrná minimální koncentrace (v rozmezí 25.–75. percentilu) [10–16 h. po užití; ng/ml]
220 mg 1x denně (TEP)	71 (35–162)	22 (13–36)
150 mg 2x denně (FIS)	175 (117–275)	91 (61–143)
110 mg 2x denně (redukce FIS)	126 (85–200)	65 (43–102)

TEP – totální endoprotéza, FIS – fibrilace síní

opět selektivní inhibitor FXa. Podle SPC apixabanu [3] je jeho účinek možné orientačně sledovat podle inhibice FXa při vyšetření s komerčními kity, které jsou používány ke kontrole účinku heparinu, nízkomolekulárních heparinů, nebo fondaparinuxu. Výsledky mezi jednotlivými soupravami se proto mohou lišit. Vhodný snad bude jen set Rotachrom® antiFXa, firmy Stago, Francie. Nálezy s tímto testem uvedené v SPC3 jsou uvedeny v tabulce 4.

Ačkoli léčba apixabanem opět nevyžaduje laboratorní sledování, je v SPC3 udáváno, že analýza se setem Rotachrom® anti FXa nebo s jinou soupravou k testování inhibice FXa je ve výjimečných situacích užitečná, např. při předávkování, či potřebě urgentní operace apod.

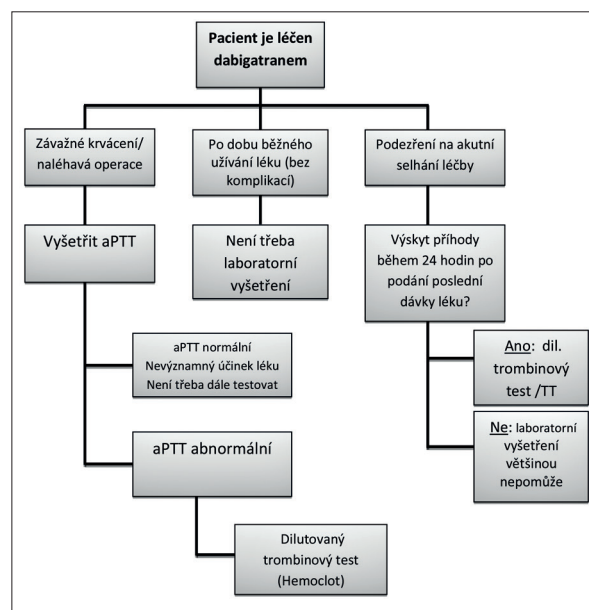
Dnes je však možné použít i chromogenní test anti FXa (např. opět test Biophen DiXal®) s kalibrační plazmou se známými koncentracemi apixabanu (např. kalibrační plazma Technoview Apixaban CAL®, Technoclone GmbH, Rakousko). Výsledky tohoto vyšetření jsou pak uváděny opět v ng/ml koncentrace apixabanu v plazmě. Údaje o koncentraci apixabanu v plazmě v době jeho očekávaného maxima a minima účinku však v SPC apixabanu [3] uvedeny nejsou, laboratoř musí tedy získat vlastní výsledky.

Dabigatran

V mimořádných situacích lze laboratorně monitorovat i účinek dabigatranu, jinak to během běžné léčby není třeba. Přibližný údaj o intenzitě antikoagulačního účinku dabigatranu poskytuje APTT, který je snadno dostupný. Je užitečný zejména při detekci nadměrné antikoagulační aktivity dabigatranu. Výsledek provedeního stanovení APTT > 80 sekund, nebo dvojnásobek horní hranice normy laboratoře je v okamžiku minimální koncentra-

ce dabigatranu (tj. v okamžiku, kdy má být podána jeho další dávka) spojen se zvýšeným rizikem krvácení [4]. Antikoagulační účinek dabigatranu zachytí dále i tzv. ekarinový test používající jako reagens hadí jed ekarin. Ten však není běžně dostupný.

Tedy v případě potřeby by ještě měly být provedeny citlivější kvantitativní testy, jako je kalibrovaný dilutovaný trombinový čas (set HemoClot®, Hyphen BioMed, Neuville, Francie). Nález koncentrace dabigatranu v plazmě > 200 ng/ml (přibližně > 65 sekund) za 10–16 hodin od podání předchozí dávky 2krát 150 mg, je opět spojen se zvýšeným rizikem krváče-



Graf 2 Návod k použití laboratorních testů v různých situacích při léčbě dabigatranem

ní. Toto měření tedy může být použito jako pomocná metoda pro nastavení léčby u nemocných s dávkou 2krát 150 mg, nebo 2krát 110 mg v případě, že se u nich objeví mírné známky slizničního krvácení, nebo u kterých je podezření na nadměrně vysokou antikoagulační aktivitu léku. Údaje z SPC4 o koncentraci dabigatranu v době očekávaného maxima, nebo minima účinku jsou uvedeny v tabulce 5.

Normální výsledek dalšího orientačního koagulačního testu – trombinového času (TT) zase znamená, že není přítomen žádný klinicky významný antikoagulační účinek dabigatranu. Můžeme tak určit vhodnou dobu k zahájení operace, nebo k podání i. v. trombolýzy při ischemickém iktu u léčeného pacienta. Normální hodnota TT slouží také k odhalení non-compliance pacienta. Jinak je TT extrémně prodloužen i v době minimálního účinku dabigatranu a k běžnému monitorování se nehodí. Podá však rychle informaci o tom, že pacient je léčen dabigatranem [6].

Pokud tedy uvedené informace shrneme, s identifikací pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí dabigatranu mohou napomoci koagulační testy, jako je APTT nebo dilutovaný trombinový čas. Tato vyšetření provádíme i v situaci, kdy dojde ke zhoršení renálních funkcí a je snížena clearance dabigatranu. Přehled u použití koagulačních testů při léčbě dabigatranem za různých situací uvádí graf 2.

Další koagulační testy, jako protrombinový test (PT) nebo inhibice F Xa, se ke stanovení účinnosti dabigatranu nehodí. Ovlivněno není ani stanovení INR, pokud je indikujeme při monitorování

účinku warfarinu během přechodu z dabigatranu na warfarin.

ZÁVĚR

NOAC zatím používáme jen několik let. Zkušenosti s nimi tedy budou teprve postupně narůstat. To se bude týkat i laboratorní kontroly účinku NOAC, kde zatím existují jen omezené možnosti přímo testovat ovlivnění hemostázy. ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) zatím doporučuje, aby ve všech laboratořích byl k dispozici aspoň PT nebo lépe test inhibice F Xa (k monitorování účinku přímých inhibitorů F Xa) a APTT (k monitorování inhibitoru trombinu) [10]. Podmínkou však je, že každá laboratoř si pro provádění těchto běžně používaných testů má nejdříve vybrat dostatečně citlivé soupravy. Podle nového doporučení České společnosti pro trombózu by však již ve všech fakultních nemocnicích měly být též k dispozici speciální kalibrované koagulační testy (anti F Xa nebo dilutovaný trombinový test) určující koncentraci NOAC ve vyšetřené plazmě. Na závěr v tabulce 6 uvádíme souhrnný přehled o testech, které jsou dnes doporučovány pro kontrolu léčby v patrně nejrozšířenější dlouhodobé aplikaci NOAC [11], to je při prevenci ischemického iktu a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Hodí se však k monitorování NOAC i v jiných indikacích. V každém případě je však při hodnocení ovlivnění hemostázy NOAC nutné znát údaj, kdy a v jaké dávce pacient naposledy NOAC použil. I z toho se již dá vzhledem k poměrně krátkému

Tab. 6 Interpretace a výsledky koagulačních testů u pacientů léčených různými NOAC

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Vrcholová koncentrace v plazmě	2 h po podání	1–4 h po podání	2–4 h po podání
Minimální („through“) koncentrace v plazmě	12–24 h po podání	12–24 h po podání	16–24 h po podání
PT	nevhodný	nevhodný	prodloužen: může indikovat zvýšené riziko krvácení, je nutná lokální kalibrace
INR	nevhodný	nevhodný	nevhodný
aPTT	>2x ULN při minimální („through“) koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení	nevhodný	nevhodný
dTT (Hemoclot)	v minimu: > 200 ng/ml nebo > 65 s: zvýšené riziko krvácení	nevhodný	nevhodný
Chromogenní metody stanovení anti-Xa	nevhodné	kvantitativní; nejsou data o prahových hodnotách pro krvácení nebo trombózu	kvantitativní; nález porovnat s údaji v SPC rivaroxabanu
ECT	> 3x ULN při minimální („through“) koncentraci může ukazovat na vyšší riziko krvácení	nevhodný	nevhodný

(Upraveno podle [11])

plazmatickému poločasu účinku NOAC odvodit, jaká asi bude jejich aktuální koncentrace v dané době a jak asi budou ovlivňovat koagulaci. U pacienta léčeného NOAC je pak doporučováno počkat s operací nejméně po dobu dvojnásobku jejich poločasu. To je asi 14–26 hodin u pacienta léčeného rivaroxabanem, 20–30 hodin u pacienta léčeného apixabanem a až 34 hodin u pacienta léčeného dabigatranem [6]. Řídíme se přitom také stavem funkce jeho ledvin a hodnotou globální clearance, popř. dalšími riziky krvácení plynoucí z operace apod. [4].

Použité zkratky:

CT	(Clotting Time) – doba od začátku měření do okamžiku tvorby koagula
CFT	(Clot Formation Time) – čas tvorby koagula
MCF	(Maximal Clot Firmness) – maximální pevnost koagula
Alfa	(úhel alfa) – rychlost tvorby koagula
INR	(International Normalized Ratio) – mezinárodní normalizovaný poměr
INTEM	reagencie zachycující kontaktní fázi hemostázy (vnitřní systém)
EXTEM	reagencie zachycující aktivaci hemostázy tkáňovým faktorem (zevní systém)
APTT	(Activated Partial Thromboplastin Time) – aktivovaný parciální tromboplastinový čas
PT	(Prothrombin Time) – protrombinový čas
TT	(Trombin Time) – trombinový čas
ECT	(Ecarin Test) – ekarinový test
dTT	(Diluted Thrombin Time) – dilutovaný trombinový čas
SPC	souhrn údajů o přípravku
ULN	normální hodnoty laboratoře
TEP	totální endoprotéza
FiS	fibrilace síní
FIS	redukce dávky při fibrilaci síní
TEN	tromboembolie
Aksy	akutní koronární syndrom
IU/ml	mezinárodní jednotka/ml

LITERATURA

1. Kvasnička, J., Hájková, J., Bobčíková, P. et al. Prevalence polymorfismů CYP2C9 a VKORC1 v České republice a zamyšlení nad výhledy antikoagulační léčby warfarinem. *Cor et Vasa*, 2011, 53, s. 522–526.
2. Souhrn údajů o přípravku Xarelto [online]. [cit. 2013-12-18]. Dostupný na [www: http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf).
3. Souhrn údajů o přípravku Eliquis. [online]. [cit. 2013-12-18].

Dostupný na [www: http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf).

4. Souhrn údajů o přípravku Pradaxa. [online]. [cit. 2013-12-18]. Dostupný na [www: http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf).

5. Ageno, W., Crowther, M., Baglin, T. et al. Selection and assessment of patients treated with the novel oral anticoagulant drugs: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012, 11, s. 177–179.

6. Kozek-Langenecker, S. A., Afshari, A., Albaladejo, P. et al. Management of severe perioperative bleeding. *European Journal of Anaesthesiology*, 2013, 30, s. 270–382.

7. van Veen, J. J., Smith, J., Kitchen, S., Makris, M. Normal prothrombin time in the presence of therapeutic levels of rivaroxaban. *British Journal of Haematology*, 2013, 160, s. 859–861.

8. Tripodi, A., Chantarangkul, V., Guinet, C., Samama, M. M. The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize prothrombin time results for rivaroxaban-treated patients. results of an in vitro study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011, 9, s. 226–228.

9. Tsakiris, D. A., Alberio, L. A. et al. Quantifizierung von Rivaroxaban und Beeinflussung von Gerinnungstests bei Patienten mit Rivaroxaban (Xarelto) [online]. [cit. 2013-12-18]. Dostupný na [www: http://www.sgh-ssh.ch/upload/File/2012_11.10._Rivaroxaban_D.pdf](http://www.sgh-ssh.ch/upload/File/2012_11.10._Rivaroxaban_D.pdf).

10. Baglin, T., Hillarp, A., Tripodi, A. et al. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2013, 12, s. 756–760.

11. Čihák, R., Haman, L., Tábořský, M. Praktická doporučení European Heart Rhythm Association pro použití nových perorálních antikoagulantů u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. *Cor et Vasa*, 2014, 56, s. 42–56.

Podpořeno výzkumným projektem RVO-VFN 64165.

Možný konflikt zájmů: Profesor MUDr. Jan Kvasnička, DrSc., je konzultantem firem Pfizer, Bayer, Boehringer Ingelheim, Glaxo, Roche a CLS Behring.

Do redakce došlo dne 14. 1. 2014.

Do tisku přijato dne 2. 7. 2014.

Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Bečvářská 1569

190 16 Praha 9-Újezd nad Černými Lesy

e-mail: jan.kvasnicka@vfn.cz