

# Opakované podání idarucizumabu u nemocného se srdeční tamponádou

Milan Hromádka, Vratislav Pechman, Ondřej Sirotek, Richard Rokyta

Kardiologická klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

---

## SOUHRN

---

### Klíčová slova:

Dabigatran  
Idarucizumab  
Srdeční tamponáda  
Urosepsis

V kazuistice prezentujeme případ 78letého diabetika léčeného dabigatranem pro fibrilaci síní, jehož stav byl komplikován urosepsí s náhlým kolapsem a hypotenzí. Při echokardiografickém vyšetření byla na interním pracovišti zjištěna srdeční tamponáda. Po překladi na naši kliniku zjištěn dilutovaný trombinový test (dTT) 700 ng/ml. Byl podán idarucizumab s promptní normalizací dTT s možností provedení perikardiocentézy. Pro progresí renálních parametrů s oligurií byla indikována hemodialýza, s odstupem 24 h po podání idarucizumabu byla hodnota dTT 479 ng/ml, proto byla podána druhá dávka idarucizumabu. Za 48 h po podání druhé dávky idarucizumabu a přes prováděnou hemodialýzu byla hodnota dTT 410 ng/ml. Vzhledem k potřebě vyjmutí perikardiálního drénu byla podána třetí dávka idarucizumabu. Ani tento zákrok nebyl komplikován krvácením. Při komplexní léčbě se postupně normalizovala diuréza a zlepšily renální parametry, nemocný byl propuštěn na nízkomolekulárním heparinu. Invazivní zákroky nebyly komplikovány krvácením. Rekurentní vysoké hodnoty dabigatranu přisuzujeme redistribuci dabigatranu mezi intravaskulárním a extravaskulárním prostorem a současnému akutnímu renálnímu selhání.

© 2019, ČKS.

---

## ABSTRACT

---

### Keywords:

Cardiac tamponade  
Dabigatran  
Idarucizumab  
Urosepsis

This report presents the case of a 78-year-old male patient with diabetes, treated with dabigatran for atrial fibrillation, complicated by urosepsis with sudden collapse and hypotension. Cardiac tamponade was detected by echocardiography performed in regional hospital. The patient was transferred to our department. Diluted thrombin time (dTT) at admission was 700 ng/mL. dTT was promptly restored to normal values after idarucizumab administration (2x 2,5 g i.v.), allowing us to perform pericardiocentesis. The patient required haemodialysis due to worsening renal function and oliguria. The dTT value was 479 ng/mL 24 hours after idarucizumab administration and the second dose of idarucizumab was administered. Despite the concomitant haemodialysis, the value of dTT was 410 ng/mL 48 hours after the second idarucizumab administration. The third dose of idarucizumab was administered before removal of pericardial drain. Again, no bleeding complication occurred. Diuresis gradually resolved and renal function improved during the comprehensive treatment. The patient was discharged from the hospital on low molecular weight heparin. In total, invasive procedures were not accompanied by bleeding complications. Recurrent high levels of dabigatran are attributable to its redistribution between intravascular and extravascular space and concurrent acute renal failure.

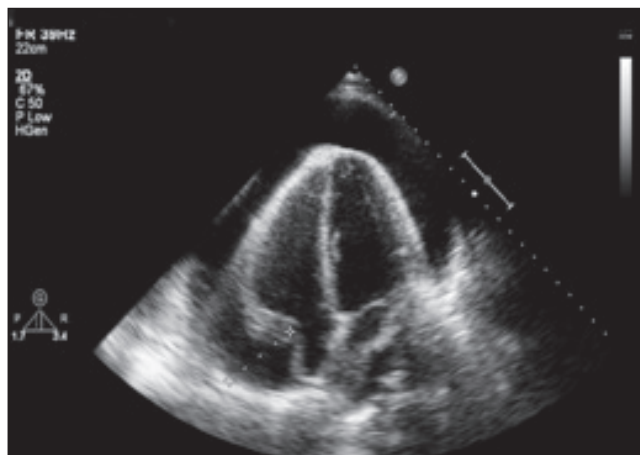
Mezi nejčastější indikace dabigatranu patří primární a sekundární prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u nemocných s nevalvulární fibrilací síní. Během léčby je doporučováno alespoň jednou ročně kontrolovat renální funkce, při rizikových situacích častěji. Při některých klinických stavech může nastat zhoršení renálních funkcí a následně dojít k předávkování dabigatranem spojenému s významným krvácením, které vyžaduje bezprostřední zákrok. V těchto situacích je nutné ihned provést hemokoagulační vyšetření včetně stanovení koncentrace dabigatranu pomocí specifického koagulačního testu dTT (dilutovaný trombinový test). Při hodnotě dTT > 50 ng/ml a nutnosti provést invazivní výkon je třeba normalizovat hemostázu. Předností dabigatranu je dostupnost specifického antidota idarucizumabu.

Kazuistika popisuje 78letého diabetika s ischemickou chorobou srdeční po infarktu myokardu přední stěny LK v roce 2011 se středně významnou systolickou dysfunkcí LK s ejekční frakcí 35–40 %, s léčenou arteriální hypertenzí. Nemocný v roce 2012 podstoupil ablacii kavotrikuspidálního isthmusu pro flutter síní I. typu. S odstupem dvou let byla zjištěna fibrilace síní, zahájena warfarinizace, pro kolísavé hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR) a opakované epistaxe byl pacient převeden na dabigatran 2x 110 mg. Pacient byl v květnu 2016 přijat na interní pracoviště pro bolesti na hrudi ve vazbě na inspirium s opakovaně pouze nadhraniční hodnotou hypersenzitivního troponinu I, EKG bez jasných známek akutního koronárního syndromu. Následně byl přeložen na naši kliniku, kde byla provedena koronarografie s nálezem pouze hraničních stenóz na věnčitých tepnách. Vzhledem k probíhajícímu infektu dýchacích cest a typické symptomatologii byl nález uzavřen jako perikarditida. Pacient byl přeložen zpět na spádové interní pracoviště k dokončení léčby infektu na nízkomolekulárním heparinu.

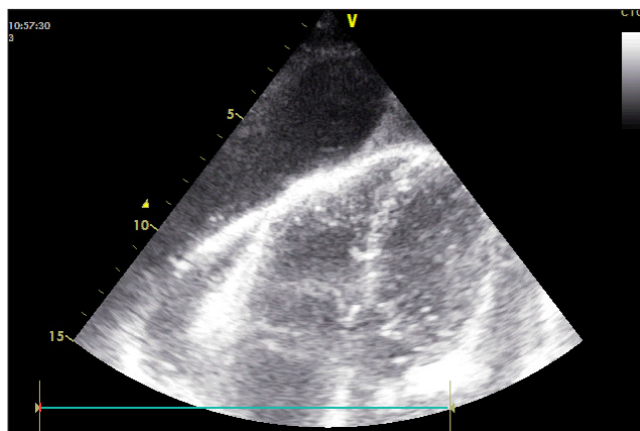
Na spádovém interním pracovišti byl po krátké observaci na jednotce intenzivní péče (JIP) přeložen na standardní oddělení s převedením zpět na dabigatran 2x 110 mg. Stav byl komplikován uroinfektem, dle kultivačního nálezu byla zahájena léčba amoksiklavem. S odstupem tří dnů došlo k náhlému kolapsu s hypotenzí s nutností překlady zpět na JIP. Byla zahájena podpora oběhu noradrenalinem a podána volumexpanze, nemocný byl febrilní, oligurický. Při bed-side echokardiografii byly zjištěny známky srdeční tamponády s útlakem pravostranných srdečních oddílů. Po domluvě byl nemocný přeložen na naši kliniku.

Při přijetí byla podána podpora noradrenalinem v dávce 0,35 µg/kg/min, TK dosahoval 105/63 mm Hg. Dle echokardiografie byl přítomen významný perikardiální výpotek se známkami srdeční tamponády (obr. 1).

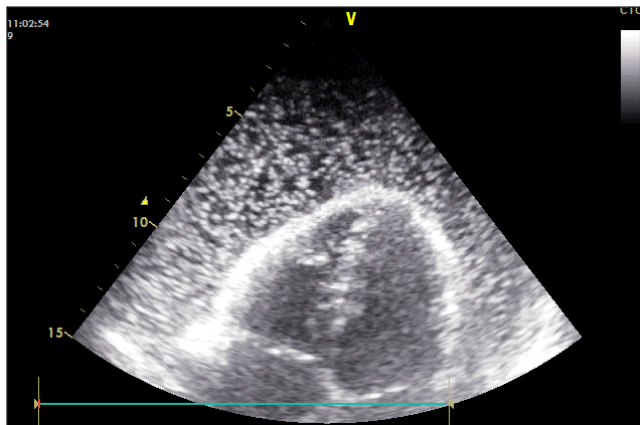
V laboratoři byla zjištěna hodnota dilutovaného trombinového času (dTT) 700 ng/ml, poslední dávka dabigatranu byla podána dvě hodiny před kolapsem, celková doba od podání činila při přijetí sedm hodin. Dále byly přítomny známky akutního renálního selhání při probíhajícímu infektu (urea 25,2 mmol/l; kreatinin 402 µmol/l; glomerulární filtrace [GF] 0,21 ml/s, C-reaktivní protein [CRP] 139 mg/l). Vzhledem k nutnosti provedení perikardiocentézy byl podán idarucizumab v dávce 2x 2,5 g i.v., kontrolní hodnota dTT < 50 ng/ml. Byla provedena urgentní perikardiocentéza apikálním přístupem. Při ultrazvukem



Obr. 1 – Apikální čtyřřaditová projekce s útlakem pravé síně



Obr. 2 – Apikální čtyřřaditová projekce se zavedeným vodičem



Obr. 3 – Apikální čtyřřaditová projekce s aplikací aktivovaného fyziologického roztoku

řízené punkci perikardu byla přítomna hemoragická tekutina. Poloha drénu byla ověřena instilací aktivovaného fyziologického roztoku (obr. 2, 3). Celkem jsme odsáli 900 ml tekutiny bez krvácivých komplikací v místě vpichu (obr. 4).

Po odsátí tekutiny došlo k poklesu dávky noradrenalinu. Přes podávání tekutin, furosemidu a dobutaminu však přetrvávala oligurie s progresí renálních parametrů s nutností zahájení hemodialýzy. Po třech hodinách od podání idarucizumabu byly koagulační parametry v normě,



Obr. 4 – Zavedený perikardiální drén apikálním přístupem



Obr. 5 – Zavedená dialyzační kanyla do vena femoralis

s odstupem 24 hodin však došlo k opětovnému vzestupu dTT na 470 ng/ml. Před zavedením dialyzační kanyly byla podána druhá dávka idarucizumabu, po 30 min hodnota dTT poklesla na < 50 ng/ml. Zavedení dialyzační kanyly do femorální žíly proběhlo bez lokálních krvácivých komplikací (obr. 5).

Ani za 24 hodin po pětihodinové hemodialýze nebyla koncentrace dabigatranu nulová, naopak došlo k vzestupu na 330 ng/ml. Dle kontrolní echokardiografie se perikardiální tekutina nedoplňovala, nemocný byl bez krvácivých komplikací. Za 48 hodin po podání druhé dávky idarucizumabu byla hodnota dTT 410 ng/ml. Vzhledem k potřebě vyjmutí perikardiálního drénu byla podána třetí dávka idarucizumabu. Ani tento zákrok nebyl komplikován krvácením. Při komplexní léčbě se postupně normalizovala diuréza a zlepšily renální parametry (urea 7,1 mmol/l; kreatinin 143  $\mu$ mol/l; GF 0,68 ml/s).

Nemocný byl zajištěn redukovanou dávkou nízkomolekulárního heparinu a přeložen na spádové interní pracoviště, kde byla dokončena léčba uroinfektu. Při propuštění byly renální testy v normě a nemocný byl nadále léčen nízkomolekulárním heparinem. U ambulantního specialisty byl s odstupem jednoho měsíce navrácen zpět dabigatran v dávce 2x 110 mg za pravidelné kontroly renálních testů. Při kontrole v lednu 2019 ve FN Plzeň nemocný stále užívá dabigatran bez krvácivých komplikací.

## Diskuse

Přímá perorální antikoagulancia přinesla velký pokrok v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní a také v prevenci a léčbě žilní trombózy a plicní embolie. Tato přímá antikoagulancia jsou minimálně tak efektivní jako antagonisté vitamínu K, ale jsou spojena s nižším výskytem závažného včetně život ohrožujícího krvácení, zejména intrakraniálního.<sup>1</sup> Jejich použití ovšem dlouhou dobu komplikovala absence rychle působícího a specifického antidota, které by umožňovalo zrušit jejich antikoagulační účinek v případě závažného krvácení nebo před neplánovanou operací. Dosud máme ke klinickému použití dostupné antidotum pro dabigatran idarucizumab. Idarucizumab byl schválen na základě výstupů z klinické studie RE-VERSE AD.<sup>2</sup> Konečné výsledky dokládají, že idarucizumab dokáže okamžitě a úplně zvrátit antikoagulační účinek dabigatranu u pacientů v urgentních situacích. Jedná se o fragment

humanizované monoklonální protilátky, který se s velmi vysokou afinitou váže na dabigatran a jeho metabolity a neutralizuje jejich antikoagulační účinek. Afinita jeho vazby je přibližně 300krát vyšší než vazebná afinita dabigatranu na trombin. Idarucizumab je indikován u dospělých pacientů léčených dabigatranem v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit jeho antikoagulační účinky (při naléhavých chirurgických/urgentních výkonech nebo při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení).<sup>3</sup> Díky okamžité reverzi antikoagulačního účinku dabigatranu lze rychle přistoupit k nezbytným léčebným zásadám.

## Závěr

Opakovanou aplikaci idarucizumabu hodnotíme jako podání z různých indikací, nikoliv jako selhání léčby. Po aplikaci idarucizumabu se dostavil okamžitý efekt, invazivní zákroky nebyly provázeny krvácivou komplikací. Rekurentní vysoké koncentrace dabigatranu přisuzujeme redistribuci dabigatranu mezi intravaskulárním a extravaskulárním prostorem a současně akutnímu renálnímu selhání.

## Financování

Tato práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace (FN Plzeň, 00669806) a programem podpory rozvoje vědy UK (Progres Q38).

## Odkaz na článek online

## Literatura

1. C.T. Ruff, R.P. Giugliano, E. Braunwald, et al., Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials, *Lancet* 383 (2014) 955–962.
2. C.V. Pollack Jr, P.A. Reilly, J. van Ryn, et al., Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis, *New England Journal of Medicine* 377 (2017) 431–441.
3. Pradaxa. Souhrn údajů o přípravku. Informace z <http://www.sukl.cz/>.



## CURRICULUM VITAE

V roce 1995 **doc. MUDr. Milan Hromádka, Ph.D.**, absolvoval obor všeobecné lékařství na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Plzni. Od roku 1995 pracuje ve Fakultní nemocnici v Plzni. Od roku 2018 je zástupcem přednosty Kardiologické kliniky pro léčebnou péči ve FN v Plzni. V roce 2005 složil atestaci

z kardiologie, v roce 2017 atestaci z intenzivní medicíny. Je ve výboru České asociace akutní kardiologie a členem České kardiologické společnosti, České společnosti pro hypertenzi, České společnosti intenzivní medicíny ČLS JEP a ACCA. Má čtyři děti.