

Špecifické situácie pre dabigatran – spoločné odporúčania odborných spoločností

Kubisz P¹, Kamenský G², Štvrtinová V³, Turčáni P⁴

Odborné spoločnosti Slovenskej lekárskej spoločnosti:

Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu

Slovenská kardiologická spoločnosť

Slovenská angiologická spoločnosť

Slovenská neurologická spoločnosť

Autorský kolektív:

¹ prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc., predseda Slovenskej spoločnosti pre hemostázu a trombózu

² doc. MUDr. Gabriel Kamenský, CSc., hlavný odborník MZ SR pre kardiológiu a člen Slovenskej kardiologickej spoločnosti

³ prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc., predsedníčka Slovenskej angiologickej spoločnosti

⁴ prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD., člen výboru Slovenskej neurologickej spoločnosti

Dabigatran etexilát, kompetitívny reverzibilný priamy perorálny inhibítor trombínu, bol ako prvý spomedzi nových perorálnych antikoagulancií (NOAC) kategorizovaný v SR od 1.4.2012 v indikácii prevencia ischemickej mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsiení a je u nás v klinickej praxi v tejto indikácii aj najviac používaný. Preto Slovenská spoločnosť hemostázy a trombózy (SSHT) SLS vypracovala na základe analýzy medzinárodných odporúčaní European Heart Rhythm Association (EHRA, 2013), ESC Guidelines 2012, Regional Anticoagulation Working Group (RAWG, 2013) a ďalších materiálov a vlastných skúseností „Špecifické situácie pre dabigatran“.

Hradená liečba pre dabigatran v SR:

Hradená liečba môže byť indikovaná kardiológom, internistom a neurológom v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s aspoň jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako sú:

- a) Prekonaná cievna mozgová príhoda (CMP) alebo tranzitórny ischemický atak (TIA)
- b) Srdcové zlyhanie \geq II NYHA
- c) Vek \geq 75 rokov
- d) Diabetes mellitus; hypertenzia

Pri indikáciách podľa písmen b) až d) sa vyžaduje splnenie aspoň jednej z týchto podmienok:

- Za prvé tri mesiace od začatia liečby warfarínom sa nedosiahne terapeutické rozmedzie INR 2-3 alebo:
- Liečba warfarínom je kontraindikovaná

Faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania:

- Vek ≥ 70 rokov
- Hmotnosť < 50 kg
- Stredne ťažké poškodenie obličiek (klírens kreatinínu: 30-50 ml/min.)
- Súbežná liečba inhibítorom P-glykoproteínu (P-gp), niektoré inhibítory P-gp sú kontraindikované (**Tabuľka 3**)
- Kyselina acetylsalicylová (ASA), nesteroidné antireumatiká, inhibítory ADP receptora a iné liečivá, ktoré môžu narušiť hemostázu
- Ochorenia/výkony s osobitným rizikom krvácania:
 - Vrodené alebo získané poruchy krvnej zrážanlivosti
 - Trombocytopenia alebo funkčné poruchy trombocytov
 - Nedávna biopsia alebo veľká trauma
 - Bakteriálna endokarditída
 - Ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny reflux

CHIRURGICKÉ A INVAZÍVNE VÝKONY

Ako postupovať u pacientov vyžadujúcich chirurgický alebo invazívny výkon?

- Pacienti podstupujúci invazívny výkon sú vystavení zvýšenému riziku krvácania
- Preto si chirurgické alebo invazívne výkony môžu vyžadovať dočasné prerušenie liečby dabigatranom
- Pred výkonom je treba poznať funkciu obličiek pacienta! Klírens dabigatranu u pacientov s renálnou insuficienciou môže byť dlhší (**Tabuľka 1**)
- Úprava antikoagulačnej liečby je na zváženie podľa celkového stavu pacienta, iných rizík a celkovej medikácie

Klasifikácia elektívnych chirurgických a invazívnych výkonov podľa rizika krvácania:

- Výkony s nízkym rizikom krvácania:
 - Zubné intervencie (extrakcia 1-3 zubov, paradentálna zubná chirurgia, incízia abscesu, zubné implantáty)
 - Očné výkony (katarakta alebo glaukóm)
 - Elektrická kardioverzia
 - Endoskopia bez invazívneho výkonu
 - Povrchové operácie (napr. incízia abscesu, malé kožné excízie a pod.)

b) Výkony so stredným rizikom krvácania:

- Endoskopia s biopsiou, implantácia biliárneho stentu, endosonografia (bez biopsie)
- Biopsia prostaty alebo močového mechúra
- Elektrofyzikálne (intrakardiálne) vyšetrenie srdca, katetrizačná ablácia fibrilácie predsiení (izolácia pľúcnej žily), elektívna katetrizácia srdca
- Angiografia
- Implantácie kardiostimulátora alebo implantabilného kardiovertera-defibrilátora (ICD), napr. pri vrodených chybách srdca

c) Intervencie s vysokým rizikom krvácania:

- Komplexná ľavostranná ablácia, katetrizačná ablácia pre komorovú tachykardiu (VT catheter ablation)
- Spinálna alebo epidurálna anestézia, diagnostická lumbálna punkcia
- Hrudná chirurgia
- Brušná chirurgia
- Veľké ortopedické operácie
- Biopsia pečene
- Transuretrálna resekcia prostaty
- Biopsia obličky

Elektrická kardioverzia (nízke riziko krvácania):

- Laboratórne stanovenie koncentrácie dabigatranu pred výkonom zvyčajne nie je potrebné
- Prerušenie liečby dabigatranom počas elektrickej kardioverzie nie je indikované

Katetrizačná ablácia fibrilácie predsiení a elektívna katetrizácia srdca (izolácia pľúcnej žily) (stredné riziko krvácania):

- Laboratórne stanovenie koncentrácie dabigatranu pred výkonom zvyčajne nie je potrebné
- Liečba dabigatranom by mala byť prerušená najmenej 24 hod. pred výkonom, pričom je dôležité zohľadniť funkciu obličiek a riziko krvácania (**Tabuľka 1**)
- Reštartovanie dabigatranu by malo byť 6-8 hod. po výkone (nekomplikovaný výkon), ale nie skôr ako 4 hod. po podaní poslednej dávky heparínu

Endoskopické intervencie gastrointestinálneho traktu:

a) Výkony s nízkym rizikom krvácania:

- Laboratórne stanovenie koncentrácie dabigatranu pred výkonom zvyčajne nie je potrebné
- Prerušenie liečby dabigatranom zvyčajne nie je potrebné

b) Výkony so stredným rizikom krvácania:

- Je vhodné zvážiť laboratórne stanovenie koncentrácie dabigatranu pred výkonom
- Liečba dabigatranom by mala byť prerušená najmenej 24 hod. pred výkonom, pričom je dôležité zohľadniť funkciu obličiek a riziko krvácania (**Tabuľka 1**)
- Reštartovanie dabigatranu by malo byť 10-12 hod. po výkone (nekomplikovaný výkon). V prípade vyššieho rizika krvácania v súvislosti s výkonom a nízkeho rizika trombózy u individuálneho pacienta sa môže zvážiť neskoršie reštartovanie liečby (24-72 hodín po výkone)

Veľké operačné výkony:

- Koagulačné testy vhodné pre dabigatran (aktivovaný parciálny trombotoplastínový čas (aPTT), trombínový čas (TT) alebo Hemoclot), ktoré sú potrebné pre posúdenie stavu hemostázy
- Liečba dabigatranom by mala byť prerušená najmenej 24 hodín pred výkonom, pričom je dôležité zohľadniť funkciu obličiek a riziko krvácania (**Tabuľka 1**)
- U pacientov s fibriláciou predsiení a so skóre CHADS > 2 alebo u tých, ktorí prekonalí akútnu ischemickú cerebrovaskulárnu príhodu, ak je liečba prerušená na dobu dlhšiu ako 24 hod., lekár by mal zvážiť prechod k LMWH prispôbenému k hmotnosti. Prechod by mal byť vykonaný po 12 hod. (klírens kreatinínu > 50 ml/min.) alebo po 24 hod. (klírens kreatinínu < 50 ml/min.) od podania poslednej dávky dabigatranu
- V prípade výkonu v spinálnej/epidurálnej anestéze by nemala byť spinálna blokáda urobená/epidurálny katéter zavedený skôr než 24 hodín po užití poslednej dávky dabigatranu

Tabuľka 1

Predoperačná fáza – zásady prerušenia liečby dabigatranom :

Funkcia obličiek (klírens kreatinínu v ml/min.)	Odhadovaný polčas	Ukončenie podávania dabigatranu pred elektívnym chirurgickým výkonom	
		Vysoké riziko krvácania alebo veľký chirurgický výkon	Štandardné riziko
≥80	~ 13 h.	48 h.	24 h.
≥50 - <80	~ 15 h.	48-72 h.	24-48 h.
≥30 - <50	~ 18 h.	96 h.	48-72 h.

Veľké operačné výkony - pokračovanie:

- Pooperačná profylaxia venózneho tromboembolizmu (VTE) by mala byť v súlade s medzinárodnými odporúčaniami (včasná mobilizácia, lieková tromboprofylaxia)
- V prípade, že bol výkon robený v spinálnej/epidurálnej anestézii, nesmie sa prvá dávka dabigatranu (110 mg) podať skôr než 12 hodín po zrušení spinálnej blokády/odstránení epidurálneho katétra
- Liečba dabigatranom by sa mala obnoviť 72 hod. po výkone v prípade, že sa dosiahne normálna hemostáza

- V prípade predĺženého rizika krvácania alebo u vysoko rizikových pacientov, môže lekár zvážiť neskorší návrat k dabigatranu.

Postup v prípade akútnej operácie alebo akútneho krvácania:

- Ak je akútna intervencia nevyhnutná, riziko krvácania môže byť zvýšené a liečba dabigatranom by mala byť dočasne prerušená
- Riziko krvácania je potrebné zvážiť oproti naliehavosti výkonu
- Pred akútnym výkonom môže stanovenie antikoagulačnej aktivity dabigatranu vhodnými laboratórnymi testami pre dabigatran pomôcť v rozhodovaní sa pre ďalšie opatrenia alebo pre oddialenie výkonu
- Ak je to možné, tak výkon by sa mal uskutočniť minimálne 12 hodín od užitia poslednej dávky dabigatranu
- Vzhľadom k tomu, že dabigatran je prevažne vylučovaný renálnou cestou, dôležité je udržať adekvátnu diurézu. Keďže väzba dabigatranu na plazmatické bielkoviny je nízka, v určitých špecifických prípadoch je možné zvážiť hemodialýzu (62-68% účinnej látky sa môže eliminovať do 2-3 hodín)

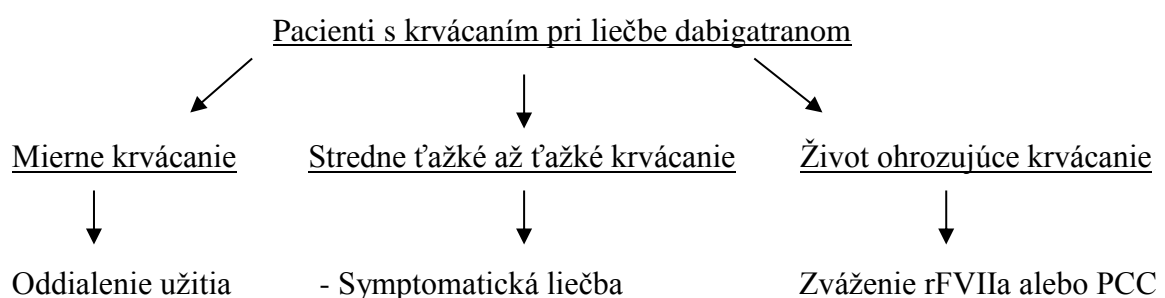
POSTUP V PRÍPADE ŽIVOT OHROZUJÚCEHO KRVÁCANIA

- V prípade život ohrozujúceho krvácania pri liečbe dabigatranom môžu byť použité: čerstvá zmrazená plazma, koncentrát protrombínového komplexu FEIBA alebo rekombinantný aktivovaný faktor FVII (rFVIIa)
- Trombocytové koncentráty by sa mali podať v prípade súčasnej trombocytopénie alebo ak boli nedávno podávané inhibítory krvných doštičiek

Schéma 1

Manažment krvácania u pacientov liečených dabigatranom

Špecifické antidotum zatiaľ v klinickej praxi neexistuje, ale je v II.fáze klinického skúšania



d'álšej dávky	- Mechanická kompresia
alebo primerané	- Chirurgická intervencia
prerušenie liečby	- Nahradenie tekutín a hemodynamická podpora
	- Transfúzia krvným prípravkom
	- Perorálne podanie čierneho uhlia (ak bol dabigatran podaný < 2 hod.)
	- Hemodialýza

Premostenie medzi antikoagulačnými režimami:

- Prechod z VKA na NOAC je možný ihneď, keď hodnota INR pri vysadení liečby VKA klesne na $\leq 2,0$
- Prechod z UFH na NOAC je možný ihneď po prerušení podávania i.v. UFH (počas ± 2 hod.), u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek je však nutná opatrnosť, lebo eliminácia UFH je predĺžená
- Prechod z LMWH na NOAC je možný v predpokladanom čase nasledujúcej dávky LMWH
- Prechod z NOAC na VKA je ovplyvnený pomalým nástupom účinku VKA, keďže dosiahnutie terapeutickej hodnoty INR pri VKA môže trvať 5-10 dní s veľkou individuálnou variabilitou. Preto je potrebné podávať súbežne NOAC a VKA, kým sa INR zvýši na $\geq 2,0$, podobne ako je to s podávaním LMWH keď sa začínajú podávať VKA
- Prechod na UFH alebo LMWH je možný ihneď v predpokladanom čase nasledujúcej dávky NOAC
- Prechod z jedného NOAC na iné NOAC je možný v predpokladanom čase nasledujúcej dávky pôvodného NOAC, s výnimkou situácie keď sa očakáva vyššia než terapeutická plazmatická koncentrácia pôvodného NOAC (napr. u pacienta so závažným poškodením funkcie obličiek)
- Prechod z ASA alebo klopido-grelu na NOAC je možný ihneď po prerušení liečby ASA resp. klopido-grelom. Výnimkou je potreba kombinovanej liečby NOAC + ASA (resp. klopido-grel) s vedomím zvýšeného rizika krvácania pri tejto liečbe

AKÚTNA CIEVNA MOZGOVÁ PRÍHODA

Akútna ischemická cievna mozgová príhoda:

- U pacientov užívajúcich dabigatran sa môže vyskytnúť ischemická cievna mozgová príhoda

- Ak je aPTT u pacienta užívajúceho dabigatran predĺžený, malo by sa predpokladať, že pacient je antikoagulovaný a trombolýza by sa nemala podávať
- Použitie fibrinolytických liekov na liečbu náhlej cievnej mozgovej príhody sa môže sa zvážiť iba vtedy, ak pacient má také hodnoty aPTT, ktoré podľa lokálneho referenčného rozpätia neprevyšujú normu

Ako postupovať pri pacientovi, ktorý pravidelne užíva dabigatran, dostane akútnu ischemickú CMP (iCMP), a ak principiálne existuje indikácia pre trombolýzu?

- Ak sú hodnoty aPTT alebo Hemoclotu normálne, neexistuje významná koncentrácia dabigatranu a pacient môže byť trombolyzovaný
- Pri ľahkom alebo miernom predĺžení TT (< 4-násobné oproti norme) alebo Hemoclot (< 50 ng dabigatranu/ml), ale pri normálnej hodnote aPTT (horná hranica normy) možno zvážiť trombolýzu po dôkladnom individuálnom odhade úžitku/rizika z nasledujúcich dôvodov: TT a Hemoclot reagujú tak citlivo, že vykazujú „kladné hodnoty dabigatranu“ aj vtedy, ak sú nízke koncentrácie dabigatranu, ktoré nepredstavujú klinicky významné riziko krvácania. Toto je porovnateľné so situáciou pri užívaní warfarínu, ak je hodnota INR < 1,7 v čase akútnej iCMP, t.j. hodnota INR, pri ktorej sa trombolyzuje
- Dôležité je zohľadnenie faktorov, ktoré predstavujú zvýšené riziko krvácania aj pri „normálnych“ podmienkach trombolýzy

Reštartovanie dabigatranu po akútnej ischemickej mozgovej príhode (iCMP)

Riziko opakovanej ischemickej príhody počas prvých 14 dní je až 8 %, reštartovanie antikoagulačnej liečby je preto indikované čím skôr v závislosti od závažnosti, resp. rozsahu ischemického poškodenia:

- a) TIA: okamžite (po vylúčení intracerebrálneho krvácania zobrazovacím vyšetrením)
- b) Ľahká iCMP, resp. malý infarkt - 3-5 dní od začiatku príznakov
- c) Stredne ťažká iCMP, resp. stredne veľký infarkt - 5-7 dní po začiatku iCMP
- d) Ťažká iCMP, resp. veľký infarkt - 10-14 dní po začiatku iCMP

Reštartovanie dabigatranu po akútnej hemoragickej mozgovej príhode

Riziko tromboembolizmu po intracerebrálnom krvácaní je 2 -3 násobne vyššie ako riziko opakovaného intracerebrálneho krvácania, reštartovanie antikoagulačnej liečby je preto indikované v časovom intervale 7-10 dní od vzniku krvácania po individuálnom zhodnotení rizika krvácania.

Iniciácia liečby dabigatranom po cievnej mozgovej príhode u pacientov s fibriláciou predsiení

- a) Liekmi prvej voľby pre sekundárnu prevenciu u pacientov s fibriláciou predsiení sú antikoagulanciá
- b) Pre iniciáciu liečby dabigatranom platia rovnaké kritériá ako pre reštartovanie
- c) U pacientov s vysokým rizikom krvácania zväžiť ne-farmakologické stratégie (napr. ablácia alebo uzáver uška predsieni)

AKÚTNY KORONÁRNY SYNDRÓM

Pacient s fibriláciou predsiení a ischemickou chorobou srdca - klinické dôkazy:

- Fibrilácia predsiení pri akútnom koronárnom syndróme (AKS) s ST eleváciou (STE) alebo bez ST elevácie (NSTE) sa spája so zvýšeným rizikom mortality
- „Triple“ terapia s duálnou protidoštičkovou liečbou (DAPT) + VKA zdvojnásobuje riziko krvácajúcich komplikácií v porovnaní s klopidogrelom + VKA pri AKS
- „Triple“ terapia DAPT a dabigatranom minimálne zdvojnásobí riziko krvácania pri AKS
- Údaje zo štúdie RE-LY® poukazujú, že výhody dabigatranu vs. VKA v duálnej alebo „triple“ terapii zostávajú zachované, avšak neexistuje komparatívna štúdia, ktorá by zvýhodňovala niektoré z NOAC
- DAPT bola v štúdiách ROCKET-AF (rivaroxaban) a ARISTOTLE (apixaban) zaradená do exklúzyvnych kritérií

Odporúčania pre manažment pacientov s fibriláciou predsiení, NOAC a AKS:

- Dočasné prerušenie NOAC po nástupe príznakov
- Začatie DAPT liečby pokiaľ riziko krvácania nie je vysoké
- Podanie nízkej dávky ASA (150-300 mg iníciaľne; 75-100 mg neskôr) pri prijatí, odporúčaná je kombinácia s inhibítorom ADP receptora (tikagrelor alebo prasugrel preferovaný pred klopidogrelom)
- Začatie parenterálnej antikoagulácie (preferovaný fondaparinux)

V prípade infarktu myokardu s ST eleváciou (STEMI):

- a) Uprednostniť primárnu perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI) pred fibrinolýzou
- b) Vyhnúť sa nefrakcionovanému heparínu (UFH) alebo LMWH pokiaľ neodoznie účinok NOAC
- c) U vybraných pacientov vyžadujúcich revaskularizáciu, môže byť preferovaný by-pass

V prípade infarktu myokardu bez ST elevácie (NSTE-AKS):

- a) Ak to nie je urgentné, odložiť koronárnu angiografiu, pokiaľ neodoznie účinok NOAC
- b) Periprocedurálna antikoagulácia (preferovaný je UFH pred LMWH)

V prípade PCI:

- a) Radiálny prístup
- b) Ak je indikovaná, použiť balónkovú angioplastiku bez zavedenia stentu
- c) Pri použití stentov uprednostniť bare-metal stenty (BMS)
- d) Použiť ďalšiu parenterálnu antikoaguláciu
- e) Periproceduálne je preferovaný UFH. Podávanie prerušiť ihneď po PCI
- f) Vyhnúť sa inhibítorom glykoproteínu IIb/IIIa

Reštartovanie dabigatranu po AKS:

- Pri reštartovaní NOAC zvážiť nižšiu dávku (dabigatran 110 mg 2 x denne) a dĺžku trvania duálnej/“triple“ liečby
- Súbežné užívanie prasugrelu a tikagreloru s NOAC nebolo sledované

Odporúčania pre pacientov s novozistenou fibriláciou predsiení a nedávnym AKS (< 1 rok):

- U pacientov s nízkym aterotrombotickým rizikom sa má zvážiť monoterapia s VKA po dobu 1-3 mesiacov (6 mesiacov v prípade stentov uvoľňujúcich antiproliferačnú látku - drug-eluting stents (DES)), špeciálne ak je zvýšené riziko krvácania (HAS-BLED skóre ≥ 3)
- U pacientov s vysokým aterotrombotickým GRACE skóre (>118), použiť ďalšiu antiagregačnú liečbu (preferovaný je klopidogrel) v prvých 6-12 mesiacoch po akútnej príhode
- Ak je indikovaný dabigatran, zvážiť nižšiu dávku (110 mg 2x denne), v kombinácii s nízkou dávkou ASA alebo s klopidogrelom
- V prípade rivaroxabanu nebola jeho ultra-nízka dávka (2,5 mg alebo 5 mg 2 x denne) v kombinácii s DAPT u týchto pacientov hodnotená, a v súčasnosti sa neodporúča

Odporúčania pre pacientov s novozistenou fibriláciou predsiení a dávnejším AKS (≥ 1 rok):

- Perorálna antikoagulačná liečba bez súbežného užívania antiagregancií je dostatočná pre väčšinu pacientov s fibriláciou predsiení so stabilnou ischemickou chorobou srdca
- Výhody NOAC vs. VKA sa pravdepodobne zachovávajú: NOAC môžu byť bezpečnou a účinnou alternatívou k VKA
- Žiadne z NOAC nie je preferované
- Ak sa užíva dabigatran, zvážiť nižšiu dávku (110 mg 2 x denne) plus nízku dávku ASA (klopidogrel v prípade alergie na ASA)
- V štúdií RE-LY[®] mal dabigatran 110 mg 2 x denne nižší výskyt veľkých krvácaní vs. warfarín, bez ohľadu na použité antiagreganciá

Akútny koronárny syndróm (AKS) – poznámky:

- Súbežné používanie protidoštičkovej liečby s NOAC významne zvyšuje riziko krvácania (tak ako v prípade kombinovanej liečby akéhokoľvek perorálneho antikoagulancia s protidoštičkovou liečbou)
- Pacienti so stabilnou ischemickou chorobou srdca môžu byť liečení len jedným perorálnym antikoagulanciom samotným (VKA alebo NOAC)
- Dôkazy, ktoré podporujú prechod na iné perorálne antikoagulancia u pacientov na dabigatrane v prípade, že majú AKS, sú malé:
 - a) Nízko dávkovaný rivaroxaban preukázal niektoré benefity v AKS, ale žiadne údaje o AKS sa netýkajú dávky používanej u pacientov s fibriláciou predsiení (20 mg 1x/deň)
 - b) Použitie apixabanu 5 mg 2x denne pri AKS v kombinácii s ASA a klopido-grelom nebolo spojené s redukciou trombotických príhod, ale naopak s excesívnym krvácaním

MONITOROVANIE DABIGATRANU

- Vo všeobecnosti sa pri dabigatrane nevyžaduje rutinné monitorovanie antikoagulácie
- Meranie dabigatranu v súvislosti s antikoaguláciou môže však byť prospešné, aby v prítomnosti ďalších rizikových faktorov zabránilo nadmerne vysokej expozícii dabigatranom
- **Tabuľka 2** znázorňuje hraničné hodnoty hemokoagulačných testov v čase minimálnej koncentrácie dabigatranu, ktoré môžu byť spojené so zvýšeným rizikom krvácania:

Tabuľka 2

Hraničné hodnoty hemokoagulačných testov v čase pred ďalšou dávkou dabigatranu, ktoré sú spojené so zvýšeným rizikom krvácania

Test v čase minimálnej koncentrácie	
Hemoclot (dTT) (ng/ml)	> 200
aPTT (x-násobok hornej hranice normy)	> 2
INR	Nemá sa robiť

FARMAKODYNAMICKÉ INTERAKCIE LIEKOV S DABIGATRANOM

- Interakcie, ktoré významne zvyšujú riziko krvácania po dabigatrane a odporúčania pre zníženie rizika sú v **Tabuľke 3**.

Tabuľka 3

Farmakodynamické interakcie liekov s dabigatranom, ktoré významne zvyšujú riziko krvácania po dabigatrane

<i>Odporúčaná nižšia dávka dabigatranu (110 mg 2 x denne)</i>	
Verapamil	↑ 20-150%
<i>Dabigatran použiť s opatrnosťou a so zhodnotením rizika krvácania</i>	
Quinidin	↑ 50%
Amiodaron	↑ 60%
Klaritromycin	↑ 19%
<i>Neodporúča sa dabigatran</i>	
Dronedaron	↑ 100%
<i>Dabigatran je kontraindikovaný</i>	
Ketokonazol	↑ 150%
Itrakonazol, Takrolimus, Cyklosporín	↑ (% neuvedené)

Záver:

Usmernenie bolo pripravené v zjednodušenej forme. Detailnejšie informácie sú uvedené v priloženej literatúre.

Literatúra:

1. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M et al., European Heart Rhythm Association (EHRA) Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-651.
2. Weltermann A, Brodmann M, Domanovits H et al. Dabigatran in patients with atrial fibrillation: perioperative and periinterventional management. *Wien Klin Wochenschr* 2012; DOI: 10.1007/s00508-012-0166-5.
3. Huisman MV, Lip GYH, Diener HC et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107: 838-847.
4. Steiner T, Dichgans M, Diener HC et al. Handlungsempfehlung zum Notfallmanagement bei Dabigatran assoziierten Akut-Komplikationen (Recommendations for the emergency management of acute dabigatran-associated complications). *Deutscher Arzte-Verlag DIVI* 2012; 3 (1).
5. Huber K, Conolly J, Kher A et al. on behalf of Regional Anticoagulation Working Group (RAWG). Practical use of dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2013; DOI: 10.1111/ijcp.12147.

6. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. on behalf of European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31 (19): 2369-429.
7. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. on behalf of ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33 (21): 2719-47.
8. Alberts MJ, Berstein RA, Naccarelli GV et al. Using Dabigatran in Patients with Stroke. *Stroke* 2012; 43: 271-279.
9. Kubisz P, Stasko J, Holly P. Sticky Platelet Syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 674-683.
10. Súhrn charakteristických vlastností lieku Pradaxa, december 2013.
11. Pradaxa – Summary of opinion (post authorization), 21.11.2013.