

Euroopa Südamerütmi Assotsiatsiooni praktilised juhised uute suukaudsete antikoagulantide kasutamise kohta kodade virvendusarütmiaga patsientidel

Alar Irs^{1,2,3}, Martin Serg^{3,4}, Märt Elmet⁴

Uute suukaudsete antikoagulantide kasutamine laieneb järjest. Algul kasutati neid lühiajalises perioperatiivses tromboosiprofülaktikas, aga nüüd määratakse neid üha rohkem ka kestvaks kasutamiseks kodade virvendusarütmiaga patsientidel. Kuigi nende ravimite kasutamine on mitmes mõttes lihtsam varfariinravist, on ravi määramisel ja jälgimisel vaja siiski olla väga hoolikas, kuna ka neil ravimeil on kõrvaltoimete ohtu suurendavad koostoimed teiste ravimitega, samuti vähendavad elundipuudulikkused ka nende kasutamise ohutust. Et anda praktilist nõu olulisemates küsimustes, avaldas Euroopa Südamerütmi Assotsiatsioon (*European Heart Rhythm Association*, EHRA) 2013. aastal juhendmaterjali (1, 2), mille põhiseisukohti on allpool refereeritud.

Juhendis on käsitletud uute suukaudsete antikoagulantide (USAK) dabigatraani, rivaroksaabaani, apiksabaani ja edoksabaani kasutamist kodade virvendusarütmiaga patsientidel erinevates kliinilistes situatsioonides. Juhend hõlmab nii farmakoteraapia aspekte kui ka ravi korraldamist. Eesti oludes tuleb silmas pidada, et meil ei ole kunagi olnud kõikehõlmavat tromboosiravivõrgustikku, mille taristut ja ettevalmistatud personali teised riigid nüüd ka USAKde kasutajatele laiendavad. Seetõttu võivad juhendis toodud soovitused tunduda tavapraktikast irduvad, ent tegemist on sageli suure veritsusriskiga patsientide ning suhteliselt

kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mis tõepoolest nõuavad arstilt hoolt ja tähelepanu.

Ravi alustamine ja jälgimine

Virvendusarütmiaga patsiendil antikoagulantravi alustamise üle otsustamisel on aluseks Euroopa Kardioloogide Seltsi (*European Society of Cardiology*, ESC) 2010. aasta ravijuhendi (3) uuendatud versioon (4), kus on selleks soovitatud valideeritud skaalade alusel hinnata nii trombembooliariski, veritsusrisiki kui ka rütmihäire sümptomeid. Hindamiseks on välja töötatud väga mugav veebitööriist aadressil <http://www.chadsvasc.org>.

Arsti ülesanded USAKga ravi alustamisel ja jälgimisel on juhendis täpselt välja toodud (vt tabel 1). USAK valikul tuleks lähtuda ravimi kineetika sobivusest (sh arvestada ravimi metabolismis ja eliminatsiooniosalevate elundite patoloogia olemasolu patsiendil, võimalikest kaasuvatest haigustest tulenevat vajadust kasutada teisi, potentsiaalselt vastasmõjus olevaid ravimeid)

ning patsiendi eelistusest. Rõhutatud on ravimite ohtlike koostoimete tekke vältimist ning vajadust tagada ravi järjepidev arstlik jälgimine algul üks kuu pärast ravi määramist ning edasi kolmekuulise intervalliga.

Juhendis on toodud välja ravi hoolika dokumenteerimise ja patsiendi ravivate arstide infovahetuse tähtsus ning soovitatud selleks kasutada USAK-ravi saava patsiendi ühtlustatud formaadis kaarti (vt tabel 2). Eestis on praegu kasutusel tootespetsiifilised patsiendikaardid, mis on märksa vähem praktiline lahendus, ning ravimitootjate koostöö ühtse kaardi juurutamisel arstide töö lihtsustamiseks oleks teretulnud.

Samuti on juhendis soovitatud, et patsiendid peaksid arstivisiidile kaasa võtma allesoleva ravimi, et tegelikult tarbitud ravimi kogus oleks teada ning et ravimikasutamise meelespidamise hõlbustamiseks tuleb leida igale patsiendile sobiv vahend (nädalapäevadele jagatud ravimikarp, mobiiltelefoni meeldetuletus jm).

USAKde antikoagulatiivse toime hindamine

Kuigi USAKd ei vaja rutiinset laboratoorset toime jälgimist, sagenevad nende laiema levikuga olukorrad, kus koagulatsioonisüsteemi seisundit on siiski vaja hinnata (oluline veritsus, tromboos, vältimatu kirurgiline sekkumine, neerupuudulikkus, ravimite koos

¹ Ravimiamet,
² TÜ kliinilise farmakoloogia õppetool,
³ TÜ kardioloogiakliinik,
⁴ TÜ Kliinikumi südamekliinik

Kirjavahetajaautor:
Alar Irs
alar.irs@ut.ee

Võtmesõnad:
uued suukaudsed antikoagulandid, kodade virvendusarütmi

Tabel 1. Uue suukaudse antikoagulandiga (USAK) ravi alustamine ja jälgimine Euroopa Südamerütm Assotsiatsiooni (EHRA) juhendi alusel

Ravi alustav arst	Ravi jälgiv arst
– kontrollib USAK ravi näidustatust;	– hindab ravisoostumust (patsient peaks alles oleva ravimi visiidile kaasa võtma);
– valib koostöös patsiendiga antikoagulandi;	– hindab trombemboolia esinemist;
– otsustab prootonpumba inhibiitori (PPI) profülaktilise kasutamise vajaduse;	– hindab veritsuse esinemist, otsustab tegevuse selle korral;
– määrab hemoglobiini kontsentratsiooni ning neeru- ja maksafunktsiooni näitajad;	– hindab muid kõrvaltoimeid;
– annab patsiendile juhised raviks ja selgitab ravimi pideva tarvitamise vajalikkust;	– vaatab alati üle patsiendi teised ravimid, sh käsimüügiravimid;
– täidab ja annab patsiendile USAK kasutajakaardi;	– otsustab vereanalüüsi vajaduse;
– korraldab ravi jälgimise;	– täidab vajalikud mahus USAK kasutajakaardi;
– jääb vajaduse korral koordineerima ravi jälgimist.	– korraldab ravi edasise jälgimise.

Ravi jälgimise visiidil

- hinnatakse ravikoostööd: arvutatakse tegelik ravimitarbimine allesoleva ravimi hulga alusel, rõhutatakse ravimi regulaarse kasutamise olulisust, arutatakse ravimi võtmist meenutavate abivahendite kasutamist;
- hinnatakse trombemboolia esinemist: transitoorse isheemia atakk, insult, perifeerne embol, kopsuarteri embolüüsi;
- hinnatakse veritsuste olemasolu: pisiveritsused, võimalikud abinõud (PPI, hemorroidide ravi jm); julgustatakse ravi jätkama; oluliste veritsuste puhul otsustatakse, kas on vaja ravi muuta;
- hinnatakse teiste kõrvaltoimete esinemist, nende tegelikku seost USAK kasutamisega;
- vaadatakse üle patsiendi teised ravimid ja hinnatakse nende koostoime võimalikkust ning kliinilist tähendust;
- tehakse laboratoorsed analüüsid: kord aastas hemoglobiini kontsentratsioon, neeru- ja maksafunktsioon; neerufunktsioon 6 kuu järel, kui kreatiniini kliirens on 30–60 ml/min või üle 75 a dabigatraani kasutaja; 3 kuu järel, kui kreatiniini kliirens on 15–30 ml/min; ägeda haigestumise korral, mis võib mõjutada neeru- või maksafunktsiooni.

toime, üleannustamine). Juhendis korduvad väljendid „ei saa kasutada“ ja „andmed puuduvad“, mis iseloomustab olemasolevate meetodite puudulikkust. Erinevalt varfariinist on USAK toime hindamisel oluline teada täpset aega ravimi võtmisest vereanalüüsi võtmiseni. Aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg (aPTT) võib anda kvalitatiivset teavet dabigatraani ja protrombiini aeg (PT) rivaroksabaani ja teiste hüübimisfaktor Xa inhibiitorite kohalolu kohta organismis, aga ei võimalda hinnata nende ravimite toime intensiivsust (vt tabel 3 artikli veebiversioonis). Trombiini inhibiitorite ja faktor Xa inhibiitorite kvantitatiivsed testid on olemas, ent ei ole paljudes kohtades veel juurdunud. Ka Eestis on väga vajalik

need analüüsimeetodid suurtes erakorralist abi andvates haiglates juurutada. Nende meetodite eesmärk on pakkuda tuge otsustele erakorralises situatsioonis, kuid need ei võimalda näiteks otsustada plaanilise kirurgia ohutuse või anti-trombootilise toime piisavuse üle.

Ravimite koostoimed

Kuigi USAKde üheks loodetud eeliseks oli varfariini rohkete koostoimete vältimine, on neil enestel siiski olulisi vastasmõjusid teiste ravimitega. Seni kindlaks tehtud koostoimete mehhanismiks on P-glükoproteiini (P-gp) aktiivsuse muutus (P-gp osaleb kõigi USAKde, välja arvatud rivaroksabaani imendumisjärgses resekretsioonis ja kõikide USAKde, sealhulgas rivaroksabaani

Tabel 2. Dokumenteerimist vajavad andmed, mis peaksid olema uue suukaudse antikoagulandi (USAK) kasutaja patsiendikaardil

Patsiendi nimi
Patsiendi aadress
Ravim, annus, võtmise aeg ja seos toiduga
Näidustus
Ravi alustamise aeg
Patsiendi ravi alustanud arsti kontaktandmed
Toimunud arstivisiitide ajad, kohad, olulised tähelepanekud
Laborianalüüside tulemused (kreatiniini kliirens, Hb sisaldus, maksafunktsioon)
Teised ravimid, mida patsient kasutab
Patsiendi veregrupp (arsti kinnitatud)
Lähedase kontaktandmed

renaalses ekskretsioonis) ning tsütokroom p450 isoensüümi 3A4 funktsiooni mõjutamine. Viimane ei ole oluline dabigatraani korral ning on ilmselt väheoluline apiksabaani puhul. USAKd on ise P-gp ja tsütokroom p450 substraadiks ning neil ei ole inhibeerivat toimet. Kõnealuste ravimite teadaolevad koostoimed on nende kliinilise tähenduse järgi klassifitseeritult esitatud tabelis 4 (tabel esitatud vaid artikli veebiversioonis). Rivaroksabaani biosaadavus sõltub toidust ning seetõttu tuleb seda võtta koos toiduga, teiste USAKde puhul ei ole kliiniliselt olulist koostoimet toiduga näidatud.

Lisaks farmakokineetilistele koostoimetele esinevad USAKde kasutamisel mõistagi ka farmakodünaamilised: veritsusrisk suureneb nende koosmanustamisel teiste antikoagulantidega, antiagregantidega ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega.

Üleminek ühe antikoagulandi kasutamisel teisele

Üleminekul varfariinilt USAK-le võib alustada uue ravimi kasutamist kohe, kui protrombiini rahvusvahelise standardsuhte INRi väärtus on alla 2. Madalmolekulaarselt hepariinilt üle minnes tuleb USAK esimene annus võtta ajal, kui oleks süstitud madalmolekulaarset

hepariini. Vastupidisel üleminekul tuleb madalmolekulaarse hepariini esimene süste teha ajal, kui oleks võetud USAKd.

Kui on vaja üle minna USAK-lt varfariini kasutamisele, siis ei soovitata kasutada varfariini küllastusanust ning kaht ravimit tuleb kasutada paralleelselt kuni INR jõuab terapeutilisse vahemikku. Seejuures tuleb INR määrata vahetult enne USAK järgmise annuse manustamist (väikseima kontsentratsiooni foonil) ning määramist korrata 24 tundi pärast USAK kasutamise lõpetamist, et olla kindel, et INR on stabiilselt vajalikes piirides.

Tavajuhul võib ühelt USAK kasutamisel teisele üle minna vahet jätmata, kuigi ettevaatlik tuleks olla patsiendi neerufunktsiooni häire korral.

Kroonilise neeruhaigusega patsiendid

ESC ravijuhendis (2) ei ole soovitatud USAKd kasutada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens Cockrofti järgi hinnatuna on alla 30 ml/min (kuigi kinnitatud ravimiteave seda mõne USAK puhul lubaks), ega dialüüsipatsientidel. Neerufunktsiooni kerge või mõõduka häirega patsiente on kaasatud USAKde kliinilistesse uuringutesse ning on viiteid, et veritsusriski suurenemine neerufunktsiooni halvenemisel oli USAKde puhul väiksem kui varfariini kasutamise korral. Juhendis on välja toodud, et kuna puuduvad võrdlevad uuringud, ei saa ühtegi USAKd pidada neerufunktsiooni häirega patsientidel teisest ohutumaks ning kõikide puhul tuleb neerufunktsiooni hoolikalt jälgida. Eriti oluline on see juhul, kui kasutatakse dabigatraani, mis eemaldatakse organismist peamiselt neerude kaudu. Ägeda haigestumise korral on neerufunktsiooni muutus väga tõenäoline ning seda tuleb USAK kasutajatel hoolikalt jälgida.

Üleannustamine

Hiljutise üleannustamise korral võib kasutada tavapäraselt 30–50 g

aktiivsütt imendumise vähendamiseks. Hüübimissüsteemi uuringutes võib olla mõõdukat kasu veritsusriski hindamisel (vt infot eespool ja veebitabel 1). USAKde antidoodid puuduvad ning lühikest poolväärtusaega arvestades on juhendis soovitatud jälgimistaktikat. Neerupuudulikkuse või suure veritsusohu puhul kasutatakse samu võtteid nagu verejooksu korral.

Verejooks

Verejooksu puhul tuleb kindlaks teha ravimi võtmise aeg: faktor Xa inhibiitorite puhul normaliseerub hemostaas 12–24 tunniga, dabigatraani puhul 12–24 (normaalse neerufunktsiooni korral) kuni rohkem kui 48 tunni jooksul (neerufunktsiooni raske häire puhul). Dabigatraani kasutamise korral on oluline tagada adekvaatne diurees.

Mitteeluhtliku veritsuse raviks on juhendis soovitatud lokaalse hemostaasi meetodeid, infusioonravi, erütrotsüütide ja trombotsüütide (kui arv on alla $60 \times 10^9/l$) asendamist, värskest külmutatud plasmat (VKP) kui veremahu asendajat (mitte kui ravimi toime antagonist, sest koagulatsioonifaktorite hulgast VKPs ei piisa hüübimisfaktori inhibiitori toime reversiooniks, vajalik on aeganõudev mahukas infusioon ning kõrvaltoimena on transfusiooniga seotud ägeda kopsukahjustuse (*transfusion-related acute lung injury, TRALI*) risk suurem kui kontsentratsioonide puhul (5)), traneksaamhapet, koagulo- või trombopaatia korral desmopressiini ning dabigatraani puhul ka hemodialüüsi.

Eluhtliku verejooksu puhul on kasutatav kõik ülaltoodu, ning kuigi puuduvad veenvad andmed kasu ja tromboosiriski suhte kohta, on juhendis toodud 1) protrombiinkompleksi kontsentraat, 25 RÜ/kg (võib korrata 1–2 korda); 2) aktiveeritud protrombiinkompleksi kontsentraat, 50 IE/kg, maksimaalselt 200 IE/kg/24 h; 3) aktiveeritud VII hüübimisfaktor (rFVIIa), 90 µg/kg. EHRA soovitab igal haiglal, kuhu sellised patsiendid võivad

sattuda, koostada selge ja kõigile teada olev käsitlusjuhend.

Ravi katkestamine ja taasalustamine kirurgilise protseduuri korral

Stomatoloogilisi protseduure ning katarakti- või glaukoomilõikusi võib teha ravimi miinimumkontsentratsiooni püsimise ajal (vastavalt 1 või 2 korda päevas manustamisel 24 või 12 tundi pärast viimast annust), katkestamata eelnevalt ravi. Siiski soovitab EHRA vähemalt 18–24tunnist pausi enne protseduuri ning ravi jätkamist 6 tundi pärast sekkumist. Väikese veritsusriskiga protseduuride korral soovitatakse normaalse neerufunktsiooniga patsientidel viimane USAK annus võtta 24 tundi ja suure veritsusriski puhul 48 tundi enne plaanitud protseduuri. Dabigatraani kasutajad, kellel on neerufunktsiooni kerge häire, võivad viimase annuse võtta vastavalt 36 või 72 tundi ning mõõduka häire puhul 48 või 96 tundi enne sekkumist.

Kohese ja täieliku hemostaasi puhul võib ravimi järgmise annuse võtta 6–8 tundi pärast protseduuri. Paljude lõikuste puhul võib veritsusrisk esimese 48–72 tunni jooksul täismahus antikoagulatsiooni alustades ületada embolismi ohu. Immobilisatsiooni korral on juhendis soovitatud kaaluda 6–8 tundi pärast kirurgilist protseduuri trombopofülaktilises annuses madalmolekulaarse hepariini kasutamist ning USAK juurde naasmist 42–78 tunni möödumisel invasiivset protseduurist.

Erakorralise invasiivse protseduuri alustamisega tuleks võimaluse korral oodata, kuni on möödunud 12 või veelgi parem 24 tundi ravimi viimase annuse võtmisest.

Äge koronaarsündroom ja sellele järgnev periood

Andmed USAKde kasutamise kohta koronaarhaigetel ei ole piisavad, sh ei ole selged USAKde kombineerimise põhimõtted antiagregantidega ägeda koronaarsündroomi puhul.

Kui virvendusarütmia tõttu USAKd kasutaval patsiendil tekib äge koronaarsündroom, on juhendis soovitatud USAK ravi katkestada ning manustada antiagregante ning pärast USAK toime möödumist parenteraalseid antikoagulante nagu tavaliselt. Kui angiograafiat saab edasi lükata, on soovitatav oodata, kuni USAK toime möödub. Perkutaanse koronaarinterventsiooni (PKI) puhul tuleks eelistada *a. radialis*'e punktsiooni, valiku võimaluse olemasolu korral valida balloondilatatsioon ilma stentimata või metallstent ravimit vabastava stendi asemel. Ulatusliku PKI asemel võib olla eelistatud aortokoronaarne šunteerimine, et vähendada pikaajalise kolmikravi vajadust. Haige seisundi stabiliseerudes tuleb juhendi järgi alustada antikoagulatsiooni varem kasutatud USAKga, kui patsiendil on kindel näidustus USAK eelistamiseks varfariiniga võrreldes. Kui antiagregante on vaja kasutada pikalt, võib olla mõistlik USAK annuse vähendamine või varfariini kasutamine, hoides INRi vahemikus 2,0 kuni 2,5 (viimane eriti neerufunktsiooni raskema häirega eakatel). Kui patsiendil on vaja kasutada prasugreeli või tika-greeloori, on juhendis soovitatud vältida USAK valimist antikoagulan-diks, kuna andmeid nende kombi-neerimise ohutuse kohta napib.

Kui patsiendil tekib virvendusarütmia aasta jooksul pärast ägedat koronaarsündroomi, veritsusrisk on suur ning ägedast episoodist on möödas vähemalt 1–3 kuud (ravimit vabastava stendi puhul 6 kuud), võib kaaluda monoterapiat varfariiniga, USAK mõju ei ole selles olukorras teada. Kui GRACE skoor on suur, tuleks lisaks kasutada klopido-greeli. Trombemboolia väiksema riski puhul võib olla piisav topeltanti-agregantravi. Kui on kindel vajadus eelistada patsiendil USAKd, võib faktor Xa inhibiitor olla parem valik kui dabigatran, sest viimase puhul on näidatud müokardiinfarkti riski vähest suurenemist varfariiniga võrreldes.

Ei ole teada, kas monoterapia USAKga on stabiilse koronaarhaiguse puhul kardiovaskulaarsete ja trombemboolsete tüsistuste vältimisel samaväärse efektiivsusega kui monoterapia varfariiniga.

Kokkuvõte

EHRA juhendi täisversioon on kindlasti väga tänuväärseks toeks neile, kelle igapäevasteks raviotsusteks on määrata kodade virvendusarütmia patsientidele USAK-preparaate. Juhendis on toodud välja hulk asjaolusid, mis puudutavad kaasuvaid haigusi, ravimite koostoimeid ning spetsiifilisi situatsioone. Oluline on, et kuigi USAK-ravimiteid ei ole paljusid varfariini puudusi, ei ole nad ka ise ilma puudusteta: nende toimeaeg on lühem ning nende kasu-riski suhet kaasuvate südamehaiguste puhul ei ole veel kuigi põhjalikult uuritud. Samuti tuleneb probleeme nende toime laboratoorse hindamise võimaluse puudumisest. Uute ravimite kohta täieneb teave iga päev ning sellega sammu pidamiseks on EHRA loonud juhendi veebiversiooni, mis asub aadressil <http://www.NOACforAF.eu>.

SUMMARY

A practical guide of the European Heart Rhythm Association on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

Alar Irs^{1,2,3}, Martin Serg^{3,4}, Märt Elmet⁴

New oral anticoagulants (NOACs) are an alternative to vitamin K antagonists (VKAs) to prevent stroke in patients with atrial fibrillation (AF). The use of these medicines is growing and the need for practical guidance is urgent. The new guidance document provides highly needed advice on how to use drugs effectively and safely in specific clinical situations. Practical

answers have been formulated for several clinical scenarios, some of which have been briefly covered in the article: start-up and follow-up scheme for patients on NOACs, measuring the anticoagulant effect of NOACs, drug interactions of NOACs, switching between different anticoagulant regimens, etc. Also local aspects of the need for the common patient card and for the hospital protocols for management of bleeds are discussed.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625–51.
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34:2094–106.
3. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. 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;31:2369–429.
4. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 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 the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719–47.
5. Vigue B. Bench-to bedside review: optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage - from theory to practice. *Crit Care* 2009;13:209.

¹ State Agency of Medicines, Tartu, Estonia;
² Chair of Clinical Pharmacology, University of Tartu, Tartu, Estonia;
³ Department of Cardiology, University of Tartu, Estonia;
⁴ Heart Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Alar Irs
alar.irs@ut.ee

Keywords:
new oral anticoagulants, atrial fibrillation

Tabel 3. Hüübimistestide tulemuste kasutamine uute suukaudsete antikoagulantide toime hindamisel

Näitaja	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivraoksabaan
Maksimaalse plasmakontsentratsiooni aeg (t pärast manustamist)	2	1–4	1–2	2–4
Minimaalse plasmakontsentratsiooni aeg (t pärast manustamist)	12–24	12–24	12–24	16–24
Protrombiiniaeg (PT)	Ei saa kasutada	Ei saa kasutada	Pikenenud, aga seos veritsusriskiga ei ole teada	Pikenenud, võib viidata veritsusriski suurenemisele*
Protrombiini rahvusvaheline standardsuhe (INR)	Ei saa kasutada	Ei saa kasutada	Ei saa kasutada	Ei saa kasutada
Aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg (APTT)	Minimaalse plasmakontsentratsiooni ajal kaks korda referentsväärtust ületav aeg viitab suurenenud veritsusriskile	Ei saa kasutada	Pikenenud, aga seos veritsusriskiga ei ole teada	Ei saa kasutada
Lahjendatud trombiini aeg (<i>diluted thrombin time, dTT</i>)	Minimaalse plasmakontsentratsiooni ajal > 200 ng/ml või > 65 sek viitab suurenenud veritsusriskile	Ei saa kasutada	Ei saa kasutada	Ei saa kasutada
Anti-Xa kromogeenne määramine	Pole kohane	Andmed puuduvad	Kvantitatiivne, veritsus-ega tromboosiriski piirväärtused ei ole teada	Kvantitatiivne, veritsus-ega tromboosiriski piirväärtused ei ole teada
Ekariini hüübivusaeg (<i>ecarin clotting time, ECT</i>)	Minimaalse plasmakontsentratsiooni ajal kolm korda referentsväärtust ületav aeg viitab suurenenud veritsusriskile	Ei muutu	Ei muutu	Ei muutu

* Määramise meetodika vajab kohalikus laboris kalibreerimist.

Tabel 4. Ravimite koostoime ja teiste tegurite mõju uute suukaudsete antikoagulantide biosaadavusele (kontsentratsiooni-aja kõvera alusele pindalale) ja soovitusel koostoime puhul toimimiseks (punane – vastunäidustatud, oranž – annuse vähendamine (dabigatraan 110 mg 2 korda päevas, rivaroksabaan 15 mg üks kord päevas, apiksabaan 2,5 mg kaks korda päevas), kollane – annuse vähendamine, kui esineb teine kollase värvusega märgistatud tegur). BRCP – rinnavähi resistentsusvalk, CYP3A4 – tsütokroom P450 3A4, CYP2J2 – tsütokroom P450 2J2, MSPVA – mittesteroidne põletikuvastane aine, P-gp – P-glükoproteiin

Ravim	Mehhanism	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
Atorvastatiin	Konkurents P-gp-l ja CYP3A4 inhibeerimine	+18%	Andmed puuduvad	Mõju puudub	Mõju puudub
Digoksiin	Konkurents P-gp-l	Mõju puudub	Andmed puuduvad	Mõju puudub	Mõju puudub
Verapamiil	Konkurents P-gp-l ja CYP3A4 nõrk inhibeerimine	+12–180% (annust tuleb vähendada)	Andmed puuduvad	+53% (SR) (annust tuleb 50% vähendada)	Vähene mõju (ettevaatust kasutamisel neerufunktsiooni raske häire korral)
Diltiaseem	Konkurents P-gp-l ja CYP3A4 nõrk inhibeerimine	Mõju puudub	+40%	Andmed puuduvad	Vähene mõju (ettevaatust kasutamisel neerufunktsiooni raske häire korral)
Kinidiin	Konkurents P-gp-l	+50%	Andmed puuduvad	+80% (annust tuleb 50% vähendada)	+50%
Amiodaroon	Konkurents P-gp-l	+12–60%	Andmed puuduvad	Mõju puudub	Vähene mõju (ettevaatust kasutamisel neerufunktsiooni raske häire korral)
Dronedaroon	Konkurents P-gp-l ja CYP3A4 inhibeerimine	+70–100%	Andmed puuduvad	+85% (annust tuleb 50% vähendada)	Andmed puuduvad

RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT

Ravim	Mehhanism	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
Ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool	Konkurents P-gp-l ja BCRP-l, CYP3A4 inhibeerimine	+140–150%	+100%	Andmed puuduvad	Kuni +160%
Flukonasool	CYP3A4 mõõdukas inhibeerimine	Andmed puuduvad	Andmed puuduvad	Andmed puuduvad	+42% (süsteemsel manustamisel)
Tsüklosporiin, takroliimus	Konkurents P-gp-l	Andmed puuduvad	Andmed puuduvad	Andmed puuduvad	+50%
Klaritromütsiin, erütromütsiin	Konkurents P-gp-l ja CYP3A4 inhibeerimine	+15–20%	Andmed puuduvad	Andmed puuduvad	+30–54%
HIV proteaasi inhibiitorid	Konkurents P-gp-l ja BCRP-l või nende indutseerimine, CYP3A4 inhibeerimine	Andmed puuduvad	Tugev tõus	Andmed puuduvad	Kuni +153%
Rifampitsiin, naistepuna, karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal	P-gp ja BCRP ning CYP3A4/CYP2J2 indutseerimine	–66%	–54%	–35%	Kuni –50%
Antatsiidid, happesekretsiooni pärssivad ravimid	Imendumine seedetraktist	–12–30%	Andmed puuduvad	Mõju puudub	Mõju puudub
Muud faktorid					
Vanus ≥ 80 a	Kontsentratsiooni suurenemine			Andmed puuduvad	
Vanus ≥ 75 a	Kontsentratsiooni suurenemine			Andmed puuduvad	
Kaal ≤ 60 kg	Kontsentratsiooni suurenemine				
Kreatiniini kliirens	Kontsentratsiooni suurenemine				
Alla 15 ml/min		Ei kasutata	Ei kasutata	Ei kasutata	Ei kasutata
15–29 ml/min		Ei kasutata	Juhend (2) ei soovita, lubatud annus 2,5 mg 2 korda ööp	Juhend (2) ei soovita	Juhend (2) ei soovita, lubatud annus 15 mg ööp
30–49 ml/min		Annus 110 mg 2 korda ööp	Kui esineb 2 järgmistest: vanus ≥ 80 aasta, kaal ≤ 60 kg, seerumi kreatiniini tase ≥ 133 mikromooli/l, on annus 2,5 mg 2 korda ööp		Annus 15 mg ööp
Suurenend veritsusrisk		Farmakodünaamiline interaktsioon (trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor, MSPVA, glükokortikoid, teised antikoagulandid), anamneesis või käimasolev seedetrakti verejooks, hiljutine kriitilise elundi (aju, silm) kirurgiline operatsioon, trombotsütopeenia (nt kemoterapia), HAS-BLED skoor ≥ 3			