

Direktse suukaudsed antikoagulandid (DOAC)- praktilised aspektid

**H. Kaljusaar
K. Sukles
2015**

Milline peab olema ideaalne antikoagulant ?

Peaks olema...	Kasu
Suukaudselt manustatav	Kerge manustada
Kiire toime algus	Ei vaja katmist LMWH-ga
Puudub koostoime ravimite, toiduga	Kergesti doseeritav
Eeldatav ravivastus	Ei vaja rutiinset monitoorimist
Ekstrarenaalne eliminatsioon	Ohutu neerupuudulikkuse korral
Kiire toime lõpp	Oluline veritsuse tekkides, operatsioonide vajadusel
Antidoodi olemasolu	Ulatusliku veritsuse korral

Mida NOAC meile lubavad ?

- lihtne doseerimine
- puudub vajadus spetsiaalse dieedi järele
- ettearvatav antikoagulantne efekt
- pideva monitoorimisvajaduse puudumine
- fikseeritud doos

vähem interaktsioone
ravimite ja toiduga

Vähem
analüüse/visiite

Väiksem mõju
patsiendi
igapäevaelule

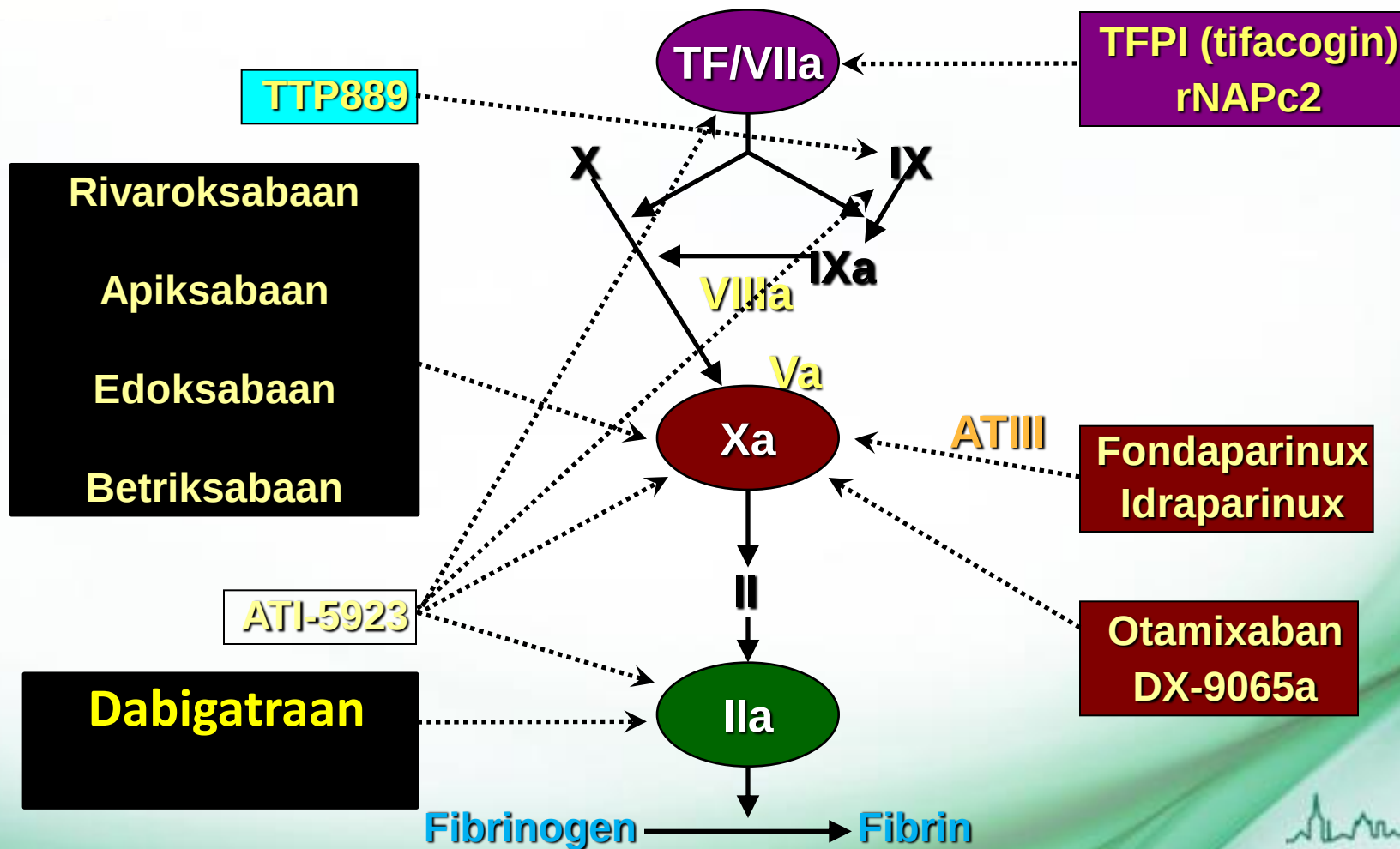
Ravisoostumuse
paranemine

Kulutuste
kokkuvõtteid

Elukvaliteedi
paranemine

Paranenud kasu-
riski suhe

Uued antikoagulandid



NOAC = DOAC = TSOAC

NOAC

Novel oral anticoagulant

DOAC

Direct oral anticoagulant

TSOAC

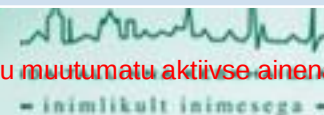
Target specific oral anticoagulant

DOAC-ite farmakokineetika

	Apiksabaan ^{1, 2}	Rivaroksabaan ^{1, 3}	Dabigatraan ^{1, 4}
Toimemehhanism	Faktori Xa otsene inhibiitor	Faktori Xa otsene inhibiitor	Otsene trombiini inhibiitor
Suukaudne biosaadavus	~ 50%	80–100%	~ 6,5%
Eelravim	Ei	Ei	Jah
Toidu toime	Ei	Jah (20 ja 15 mg annused tuleb võtta koos toiduga)	Ei
Neerukliirens	~ 27%	~ 33% *	85%
Dialüüs	Ei soovitata	Ei ole dialüüsitav	Dialüüsitav
Keskmine poolväärtusaeg (t _{1/2})	~ 12 h	5-13 h	12–17 h
Tmax:	3–4 h	2–4 h	0,5–2 h

1. Ansell J. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010:221-8. 2. Apixaban, SPC 2013.
3. Rivaroxaban SPC 2012. 4. Dabigatran SPC 2012.

*otsene eritamine neerude kaudu muutumatu aktiivse ainega



Millal DOAC lõpetada enne op-i?

GFR(mL/m in)	Dabigatran		Apixaban		Rivaroxaban	
	Ei ole olulist veritsusriski ja/või lokaalne hemostaas võimalik: kontsentratsioon vahetult enne järgmise doosi manustamist (st ≥12 h või 24 h peale viimast sissevõtmist)					
	Madal risk	Kõrge risk	Madal risk	Kõrge risk	Madal risk	Kõrge risk
≥80	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
50–80	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
30–50 [§]	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
15–30 [§]	Ei ole näidustatud	Ei ole näidustatud	≥36 h	≥48 h * ≥72 h **	≥36 h	≥48 h* ≥72 h**
<15	Ei ole ametlikku näidustust kasutamiseks					

Paksu kirjaga – tava soovitus madal risk 24 h, kõrge risk 48 h

Madal risk = madala veritsusriskiga kirurgia, kõrge risk = kõrge riskiga kirurgia

[§] Paljud pt. on madalamal doosil : dabigatran 110 mg x2 või apixaban 2.5 mg x2 või rivaroxaban (15 mg x1

* EHRA dokumendi alusel

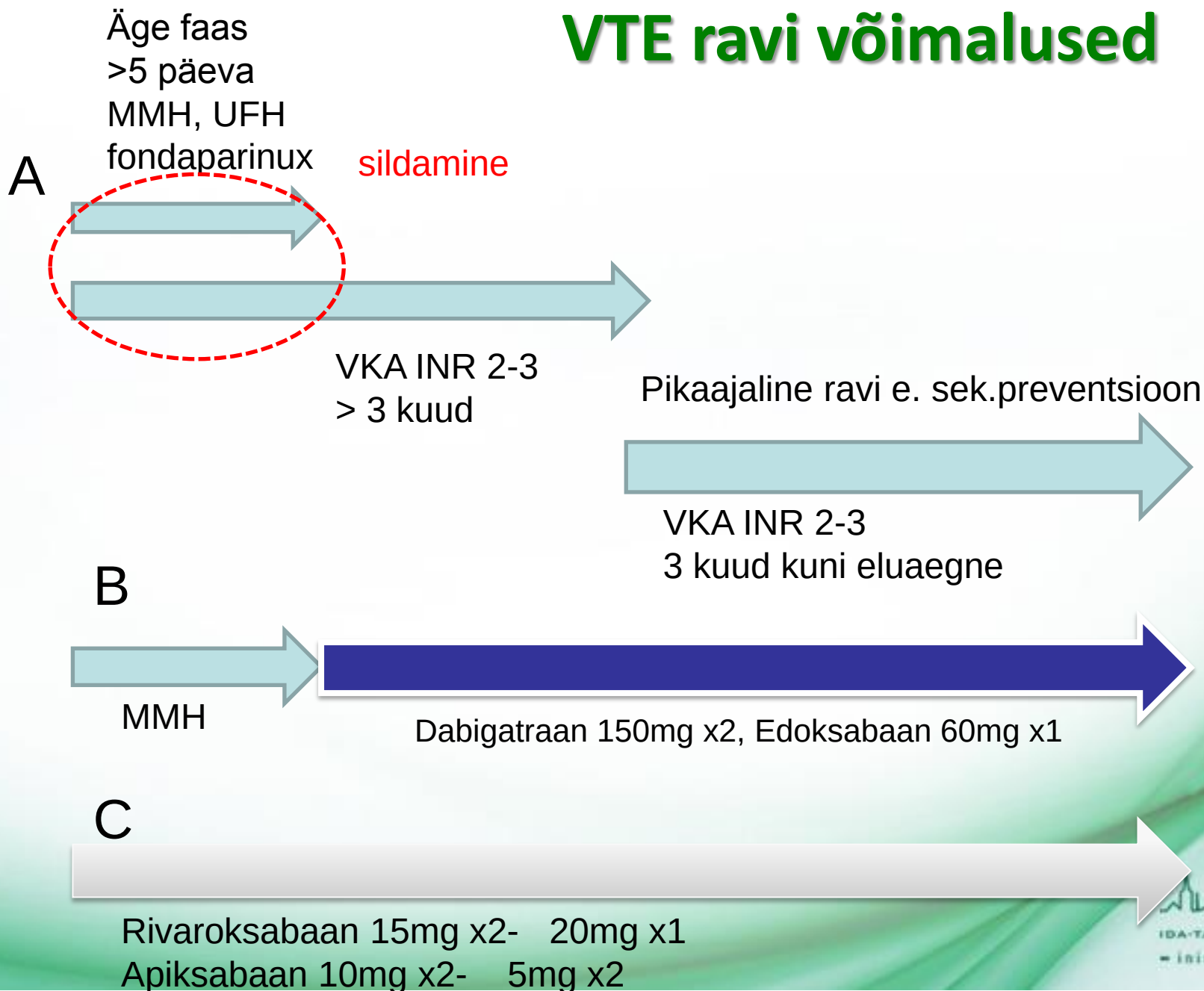
** praktiline soovitus, mitte ametlik



DOAC kasutamine ortopeedias

- M16 ; M17; S72.0 ; S72.1; S72.2 ; S72.7
- VTE profülaktikaks
- Soodustus vastavalt 75% , või 90% kuni 30 päevaks
- **Rivaroksabaan 10 mg 1 kord päevas** manustatuna alustades 6-10 tundi pärast operatsiooni
- **Dabigatraan 220 mg 1 kord päevas**
Operatsioonipäeval alustada doosiga 110 mg 1-4 tundi pärast op-i.
- **Dabigatraan 150 mg 1 kord päevas** vanematele kui 75 a ning neile, kes kordaroonravil.
Operatsioonipäeva doos 75 mg
- **Apiksabaan 2.5 mg 2 korda päevas**
Alustada 12-24 tundi pärast operatsiooni

VTE ravi võimalused



VTE ravi Dabigatraaniga (Pradaxa)

Täpne näidustus:

Süvaveenitromboosi (SVT) ja pulmonaalse emboolia (KATE) ravi ning retsidiveeruva SVT ja KATE profülaktika täiskasvanutel.

Doseerimine

150 mg x2

Sellele eelneb vähemalt 5 päeva MMH ravidosis

Ravi kestus

Minimaalselt 3 kuud

Ravi kestus individuaalne, hinnates ravist saadavat kasu ja veritsuse riski suhet

VTE ravi Dabigatraaniga (jätk)

Redutseeritud annuse **110mg x2** kasutamine:

- 80-aastased ja vanemad patsiendid
- Samaaegselt verapamiili saavad patsiendid

Järgmistel patsiendirühmadel tuleb Pradaxa ööpäevaseks annuseks valida **300 mg või 220 mg**, lähtudes trombemboolia riski ja veritsusriski individuaalsest hinnangust:

- 75...80-aastased patsiendid
- Mõõduka neerukahjustusega patsiendid , GFR 30-50 ml/min
- Patsiendid, kellel on gastriit, ösofagiit või gastroösofageaalne refluks
- Teised patsiendid, kellel on kõrgenenud veritsusrisk

VTE ravi Rivaroksabaaniga

- Raviskeem:
15 mg x2 21 päeva, edasi
20 mg x1 pikaajaliselt
- Annuse vähendamist 20mg-lt 1 kord päevas 15mg-le
1 kord päevas kaaluda juhul, kui patsiendi veritsusrisk
kaalub üles SVT ja KATE kordumise riski

Ei vaja ravi alguses MMH-d, saab alustada monoteraapiana

VTE ravi Apiksabaaniga

- Raviskeem
10 mg x2 7 päeva,
5mg x2 edasi pikaajaliselt
- Doosi alaldamine 2.5mg x2 pärast 6-kuulist ravi sekundaarse profülaktika eesmärgil

Ei vaja ravi alguses MMH-d, saab alustada monoterapiana

DOACite kasutamine AF patsientidel

Pradaxa (dabigatraan) annustamine (SPC alusel)

Tavaannus 150 mg x2. Ravi tuleb jätkata pikaajaliselt.

Redutseeritud annus 110 mg x2

- 80-aastased ja vanemad patsiendid
- Samaaegselt verapamiili saavad patsiendid
- Kordarooni tarvitajad, kui on veel riskitegureid, mis tõstavad veritsuseriski

Kaalu annuse annuse redutseerimist järgmistel patsiendi rühmadel sõltuvalt tromboosiriskist ja veritsusriskist

- 75...80-aastased patsiendid
- Mõõduka neerukahjustusega patsiendid, GFR 30- 50 ml/min
- Patsiendid, kellel on gastriit, ösofagiit või gastroösofageaalne refluks
- Teised patsiendid, kellel on kõrgenenud veritsusrisk

Pradaxa vastunäidustatud GFR < 30 ml/min, dronedarooni tarvitajad

DOACite kasutamine AF patsientidel

Xarelto annustamine (SPC alusel)

Tavaannus 20 mg x1

Redutseeritud annus 15 mg x1

- **Mõõduka** (GFR 30-49 ml/min) või **raske neerupuudulikkuse** (GFR15-29 ml/min) patsiendid

Rivaroksabaan vastunäidustatud GFR < 15 ml/min

Eliquisi annustamine (SPC alusel)

Tavaannus 5mg x2

Redutseeritud annus 2.5mg x2

- Raske (GFR 15-29 ml/min) neerupuudulikkusega patsiendid
- Kui 2 järgnevat tegurit : vanus ≥ 80 a, kaal ≤ 60 kg või kreatiniin > 133 $\mu\text{mol/l}$

Apiksabaan vastunäidustatud GFR < 15 ml/min

AF ja DOAC eakal patsiendil

■ Dabigatraan

- Vanus ≥ 80 a. annus 110 mg x2 kõrgenenud veritsusriski tõttu

■ Rivaroksabaan

- SPC - eakatel annust korrigeerima ei pea
- Vanus ≥ 80 (85?) a. annus 15 mg x1 ?

■ Apiksabaan

- Vähemalt kaks järgmist tegurit: vanus ≥ 80 a, kaal ≤ 60 kg või kreatiniin $> 133 \mu\text{mol/l}$

■ Praktika

- > 80 a. redutseeritud annus

DOAC ja neerupuudulikkus AF patsientidel

Dabigatraan

- **Mõõduka neerupuudulikkusega**, GFR 30- 50 ml/min, kellel suurenenud veritsusrisk, dabigatraan 110 mgx 2
- GFR < 30 ml/min vastunäidustatud

Rivaroksabaan

- **Mõõduka** (GFR 30-49 ml/min) või **raske neerupuudulikkuse** (GFR15-29 ml/min) patsientidel kasutada ettevaatusega, annus 15 mg / päevas
- GFR < 15 ml/min vastunäidustatud

Apiksabaan

- **Raske neerupuudulikkusega** GFR 15-29 ml/min kasutada ettevaatusega, annus 2,5 mg x2
- GFR < 15 ml/min vastunäidustatud

DOAC kroonilise neerupuudulikkuse korral – praktilised soovitused

- Dabigatraan ei pruugi olla esimene valik, kuna ekskretsioon toimub neerude kaudu, kuid seda võib kasutada stabiilsete patsientide puhul.
- FXa inhibiitoreid võib eelistada, kuna 25-50% ulatuses ekskreteeritakse renaalselt.
- Kaaluge annuse vähendamist patsientidel, kelle CrCl < 50 ml/min: apiksabaan 2,5 mg BID,¹ rivaroksabaan 15 mg/päevas²
- Vältige NOAC-sid AF-ga patsientidel, kes saavad hemodialüüsi: kaaluge varfariini

DOAC ja krooniline neerupuudulikkus (KNP)

- Monitoori regulaarselt neerufunktsiooni ja kohalda vajadusel doosi
- Monitoori neerufunktsiooni järgmise intervalliga:

Kord aastas	St. I-II ($\text{CrCl} \geq 60 \text{ ml/min}$)
6 kuu tagant	St. III, eakad ($>75 \text{ a}$) või hulgihaigustega patsiendid või dabigatraanravil ($\text{CrCl} 30\text{--}60 \text{ ml/min}$)
3 kuu tagant	St. IV ($\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min}$)

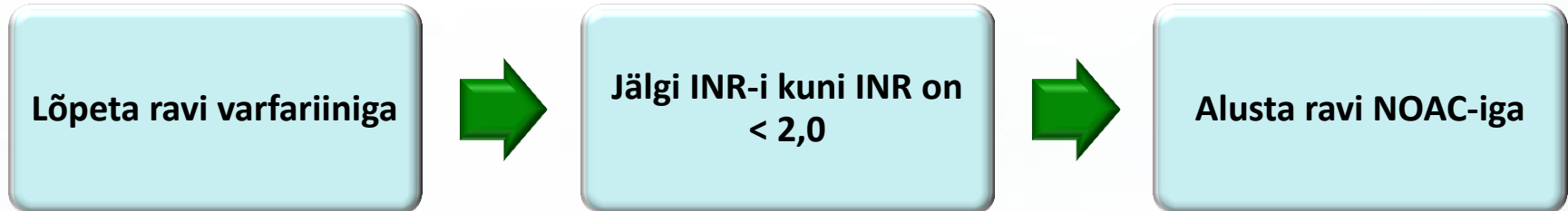
Kokkuvõtteks redutseeritud annus DOAC

Kindel näidustus redutseeritud annuse kasutamiseks AF patsientidel

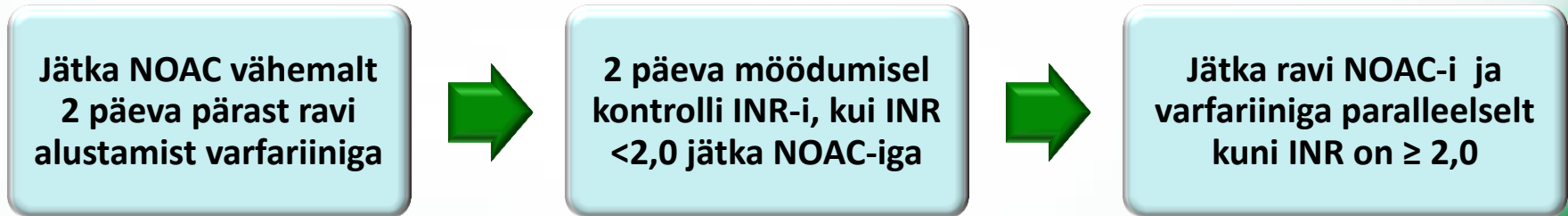
- Mõõdukas neerupuudulikkus $GFR < 50 \text{ ml/min}$
- Kombineeritud antitrombootiline ravi
- Kõrge veritsusrisk HASBLED ≥ 3
- Hiljutine veritsus anamneesis või intrakraniaalne veritsus
- Eakas inimene $> 80 \text{ a. ??}$

Varfariinilt üleminek DOAC-itele ja vastupidi

Patsientide üleviimine varfariinilt NOAC-ile



Patsientide üleviimine NOAC-ilt varfariinravile



Madalmolekulaarselt hepariinilt (LMWH) võib NOAC-ile üle minna järgmise annuse manustamiseks ettenähtud ajal.

Sama kehtib NOAC → LMWH ülemineku kohta

DOAC-i tarvitaja jälgimine

Antikoagulantravi alustades

Selge näidustus
Antikoagulandi valik
Hgb, neeru- ja maksafunktsiooni hinnang
Kas vajab PPI-d
Patsiendiõpetus
Antikoagulantravi kaart
Jälgimine (kes, millal, mida?)

Esmane kontroll 1 kuu pärast

Jälgimine: perearst, tromboosikabinet, ravi alustaja

Kontrolli:

- Ravisoostumus (tabletid kaasa)
- Veritsustüsistused
- Trombemboolilised tüsistused
- Kõrvaltoimed
- Vereanalüüside vajadus?

1k?
3k?
6k?

Probleemide korral pöördu ravi alustaja poole

Täida antikoagulantravi kaart ning määra järgmine
visiit

Oluline informatsioon patsiendile:

- Võta ravimit täpselt nii, nagu arst määras (üka või kaka korda päevas). Kui ravimi võtmata jätta, võiba tekkida trombid.
- Ära lõpeta ravi ilma oma arstiga nõu pidamata.
- Ära võta ühtegi uut ravimit ilma oma arstiga nõu pidamata, isegi tavaliselt müüdavaid valuvaigisteid.
- Ühte alati igale arstile ja haiglasõbrile, et võtad tromboosivastast ravimit.

Teised ravimid:

Ravimi nimi:	Annustamine:

Erakorraline informatsioon:

Tavalised hüübimistestid ei anna infot uute antikoagulantravi kohta!

Patsiendi sugulase telefon:

Kodade virvendusarütmia suukaudse antikoagulantravi patsiendi kaart

Uued antikoagulandid

Patsiendi nimi ja isikukoode:

Ravimi nimi, annustamine, söögi ajal või millo

Ravimi näidustust:

Ravi algus:

Raviaseli nimi:

Arsti ktl. nr.



Raviamet
State Agency of Medicines



www.tromboos.ee

Arstikülastused:[illegible]

Dokumendi aluseks:

EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patient with nonvalvular atrial fibrillation. H.Heidbuchel et al, Europace (2013)

15,625-651

Soovitav jälgimine:

Kontrolli igal visiidil:

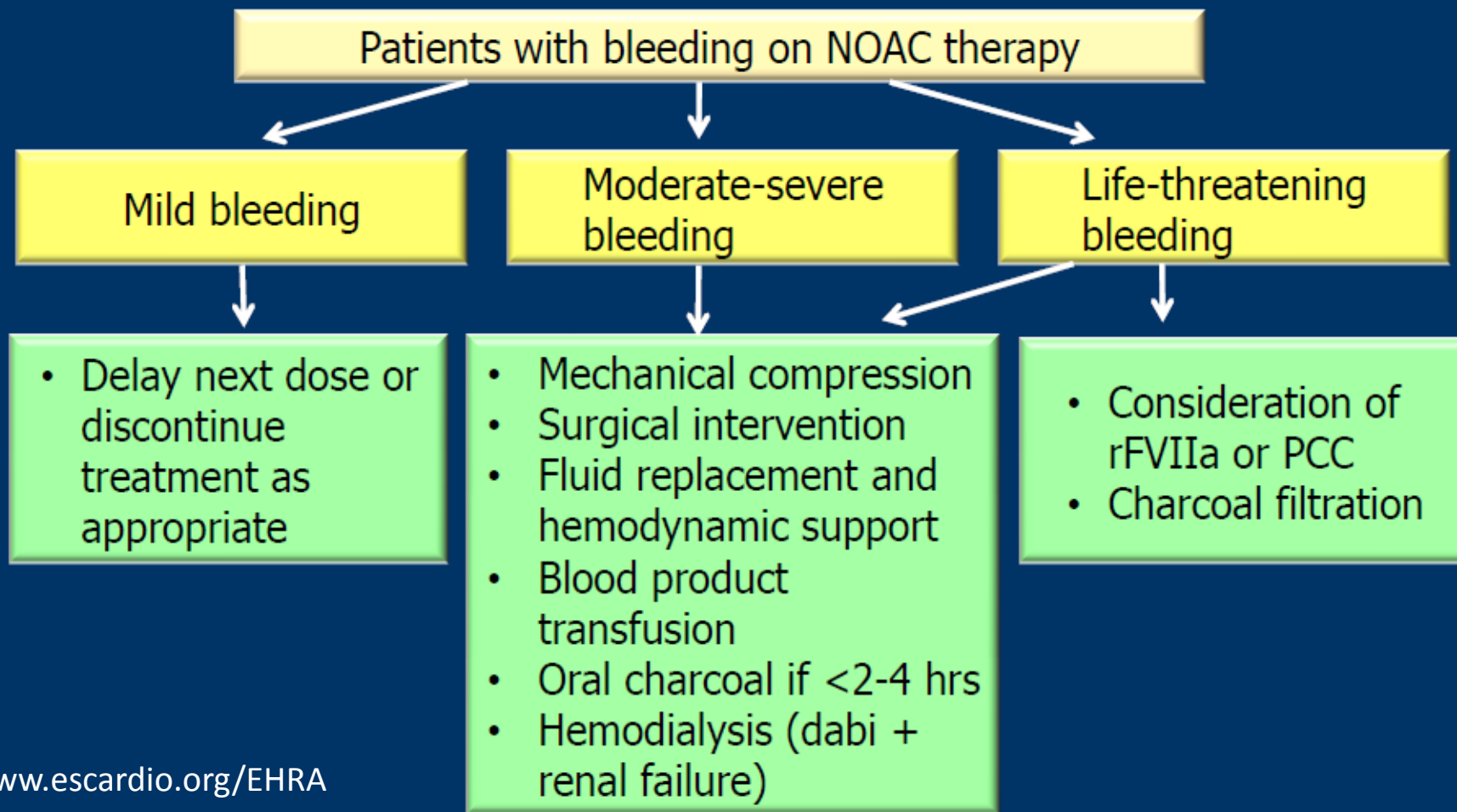
1. Ravisoostumus (palu alles jäänud tabletid kaasa võtta)
2. Tromboosi ja emboolia juhud
3. Veritsused
4. Teised kõrvaltoimed
5. Teised ravimid, sh käsimüügiravimid

Vereanalüüsid:

- Iga aasta Hgb, neeru- ja maksafunktsioon
- Kui GFR 30-60ml/min, >75 a. või hulgi haigustega patsient
6 kuu järel neerufunktsioon
- Kui GFR 15-30 ml/min: 3 kuu järel neerufunktsioon
- Kui kaasuv haigus, mis võib mõjutada neeru või maksa
funktsiooni, tee täiendav vereanalüüs

[illegible]

Veritsuste käsitlemine



Kui kiiresti võib alustada antitrombootilise raviga peale veritsust ?

- **Puuduvad ühesed seisukohad**
- Enamus patsientidel võib antitrombootilist ravi alustada võimalikult vara
- Isegi lühiajalised ravi katkestused on seotud insuldi ja uute isheemiliste sündmuste riski tõusuga
- Jälgi Hgb, kui kahel järjestikusel päeval Hgb olulist langust pole, võib raviga uuesti alustada
- Ära kasuta kõiki antitrombootikume st kolmikravi, kasuta 1-2 preparaati. Esimesena jätta välja ASA.

DOAC-id ja seedetrakti veritsused



*statistically significant

Antitrombootiline ravi peale veritsust

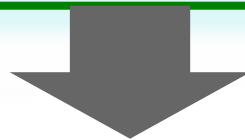
- Antitrombootilise ravi valik peab olema personaliseeritud, põhinema insuldi ja isheemia riskil, veritsusriskil ning veritsuse põhjusel
- Väldi kolmikravi, kasuta kaksikravi OAC+ klopidooreel
- Väldi prasugreeli ja tikagreeloori, kõrgem veritsusrisk kui klopidooreelil
- Väldi ASA ja NSAIDe koos antikoagulandiga
- Kas DOAC on parem kui varfariin peale veritsust?
 - Apiksbaanil veritsusrisk väiksem kui varfariinil
 - Kõik DOACid väiksema intrakraniaalse veritsusega
- Maokaitseks juurde PPI
- Kaalu vasaku koja kõrva sulgemise võimalust

AF- millist DOAC-i valida?

Kõrge veritsusrisk HAS-BLED ≥ 3	Vali madalaima veritsusriskiga preparaat/doos	<u>Dabigatran 110</u> <u>Apixaban</u>
Anamneesis GI veritsus või kõrge risk	Vali preparaat, millel madalaim GI veritsus sagedus	<u>Apixaban</u>
Kõrge isheemilise insuldi risk, madal veritsusrisk	Vali preparaat/doos, mis on parim <u>isheemilise insuldi riski langetaja</u>	<u>Dabigatran 150</u>
Anamneesis insult (sek. preventsoon)	Vali preparaat, millel tõestatud parim efekt sekundaarses preventsoonis	<u>Rivaroxaban</u> <u>Apixaban</u>
Isheemiatõbi, varasem MI või kõrge ÄKS/MI risk	Vali preparaat, mis tõestatud positiivse efektiga ÄKS puhul	<u>Rivaroxaban</u>
Neerupuudulikkus	Vali neerufunktsioonist kõige vähem sõltuv preparaat	<u>Apixaban</u> <u>Rivaroxaban</u>
Gastrointesinaalne probleem	Vali preparaat/doos, millel puudub GI kõrvaltoime	<u>Apixaban</u> <u>Rivaroxaban</u>
Patsiendi eelistus	Vali üks kord päevas manustatav preparaat	<u>Rivaroxaban</u>

Kas rutiinne laboratoorne jälgimine on vajalik?

- NOAC-ide kasutamisel pikeneb hüübimistestides PT, INR ja aPTT
- Hüübimistestides täheldatavad muutused on väga varieeruvad ja neid ei soovitata kasutada NOAC-ide farmakodünaamiliste toimete hindamiseks



Ravi NOAC-iga ei nõua laboratoorselt hüübimisitestide rutiinset jälgimist

Võimalikud ravimite koostoimed

Toime NOAC-i plasmakontsentratsioonile I

		Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
Atorvastatiin	P-gp/ CYP3A4	+18%		toimet ei ole	toimet ei ole
Digoksiin	P-gp	toimet ei ole		toimet ei ole	toimet ei ole
Verapamiil	P-gp/ wk CYP3A4	+12–180%		+ 53% (aeglaselt eralduv)	
Diltiaseem	P-gp/ wk CYP3A4	toimet ei ole			
Kinidiin	P-gp	+50%		+80%	+50%
Amiodaroon	P-gp	+12–60%		toimet ei ole	
Dronedaroon	P-gp/CYP3A4	+70–100%			
Ketokonasool itrakonasool; vorikonasool; posakonasool;	P-gp ja BCRP/ CYP3A4	+140–150%	+100%		Kuni +160%

Punane – vastunäidustatud; oranž – vähendage annust; kollane – kaaluge doosi vähendamist, kui on olemas ka mõni muu kollane tegur; viirutus – andmed puuduvad; soovitused põhinevad farmakokineetilistel kaalutlustel

www.escardio.org/EHRA

Võimalikud ravimite koostoimed

Toime NOAC-i plasmakontsentratsioonile II

	Koostoime	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
Flukonasool	CYP3A4	andmed puuduvad	andmed puuduvad	andmed puuduvad	+42%
Tsüklosporiin, takroliimus	P-gp	andmed puuduvad	andmed puuduvad	andmed puuduvad	+50%
Klaritromütsiin; erütromütsiin	P-gp/ CYP3A4	+15–20%	andmed puuduvad	andmed puuduvad	+30–54%
HIV proteaasi inhibiitorid	P-gp ja BCRP/ CYP3A4	andmed puuduvad	suur tõus	andmed puuduvad	kuni +153%
Rifampitsiin; naistepuna; karbamasepiin; fenütoiin; fenobarbitaal	P-gp ja BCRP/ CYP3A4/CYP2J2	-66%	-54%	-35%	kuni -50%
Antatsiidid:	GI absorbeerumine	-12-30%	andmed puuduvad	toimet ei ole	toimet ei ole

Punane – vastunäidustatud; oranž – vähendage annust; kollane – kaaluge doosi vähendamist, kui on olemas ka mõni muu kollane tegur; viirutus – andmed puuduvad; soovitused põhinevad farmakokineetilistel kaalutlustel

www.escardio.org/EHRA

Erakorraline patsient EMOs

- „Vanasti“ küsimus: „Kas Te tarvitate marevani“ + analüüsid INR
- Nüüd: „Kas Te tarvitate hüübimissüsteemi mõjustavaid ravimeid - Pradaxa, Xarelto, Eliquis?
- Millal viimase ravimdoosi võtsite?
- Võiks juurde küsida (+analüüs) neerufunktsiooni kohta

Kas enne operatsiooni mingid analüüsid aitaksid...

- Dabigatraan APTT
- Rivaroksabaan PT
- Apiksabaan ?

Ei ole head analüüsi, mis võimaldaks mõõta NOAC toimet

Barrett YC, et al. Thromb haemost 2012; 104(6):1263-1271
Sculman S, et al. Blood 2012; 119(13):3016-3012
Van Amburgh JA. Medscape Pharmacists. Jan 28, 2013

Patsiendid, kellel esineb NOAC-i tarvitamise ajal äge insult

Äge hemorraagiline insult

- Lõpetada NOAC-i võtmine
- Mittespetsiifiliste prokoagulantide (PCC, aPCC and aFVII) kasutamise toetamiseks on andmeid piiratud
- Kasutada PKK-i või värskelt külmutatud plasmat
- Sama halb prognoos nagu varfariinil ¹

www.escardio.org/EHRA

Patsiendid, kellel esineb NOAC-i tarvitamise ajal äge insult

Äge isheemiline insult

- Hinnata aega viimase NOAC annuse võtmisest: trombolüüs on seotud suurenenud veritsusriskiga, kui viimane NOAC doos võetud 48 h jooksul
- Kui viimase annusega on ebaselgusi, on pikenenud aPTT (dabigatraan) või PT (FXa inhibiitorid) trombolüüsi vastunäidustuseks.
- Kui NOAC-i on manustatud 48 tunni jooksul ja koagulatsioonitestid ei ole kättesaadavad või ei ole normis, siis tuleks kaaluda vaskulaarseid interventsioone

www.escardio.org/EHRA

Insuldiga patsiendid – jälgimine pärast ägedat faasi

Hemorraagiline insult

- Kui kardioembooliline risk on suur ja uue hemorraagia risk on madal, siis alustada NOAC-iga 10–14 päeva pärast intratserebraalset hemorraagiat
- Madala kardioemboolilise riski ja suure veritsusriskiga patsientide puhul kaaluda NOAC-i uuesti võtmise alustamist hoolikalt: vastunäidustatud kuni verejooksu oht on kõrvaldatud.
- Kaaluda NOAC-i asemel mittefarmakoloogilisi meetodeid (koja kõrva sulgemine).
- Mehaaniline trombektoomia trombolüüsita: piiranguteta

www.escardio.org/EHRA

Insuldiga patsiendid – Jälgimine pärast ägedat faasi

Isheemiline insult

Kui infarkti ulatus ei tõsta tõenäoliselt sekundaarse intratserebraalse verejooksu riski, alustage uuesti:

- TIA-ga patsientidel 1 päeva pärast
- Väikese infarkti korral 3 päeva pärast
- Ulatusliku infarkti korral mitte enne kahe nädala möödumist

Kardioembooliline TIA

- (Taas)alustada NOAC-iga niipea kui võimalik.
- Sildamine LMWH ei ole vajalik
- Kui AF-i patsiendile ei sobi VKA-d, on apiksabaan insuldi preventtsioonis aspiriiniist parem.¹

www.escardio.org/EHRA

Insuldiga patsiendid – jälgimine pärast ägedat faasi

Kardioembooliline isheemiline insult

- NOAC-i võtmise alustamine oleneb infarkti ulatusest ja uue emboolilise insuldi tekkeriskist
- Sildamine LMWH ei ole vajalik
- Aspiriin ei ole insuldi sekundaarses preventsisoonis kasulik

AF-i ja olulise karotiidarteri stenoosiga patsiendid

- Karotiidarteri endarterektomia ja mittestentimine on soovitatav, et vältida kolmikravi

www.escardio.org/EHRA

NOAC vastunäidustused

- Kliiniliselt oluline äge verejooks.
- Seisundid, mille puhul peetakse suure verejooksu riski märkimisväärseks: olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; kõrge verejooksuriskiga pahaloomulise kasvaja esinemine; hiljutine aju või lülisamba vigastus; hiljutine aju, lülisamba- või silmaoperatsioon;
- hiljutine intrakraniaalne hemorraagia;
- teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariks;
- arteriovenoossed malformatsioonid; vaskulaarsed aneurüsmid või ulatuslikud intraspinaalsed või intratserebraalsed veresoonkonna häired.
- Samaaegne ravi mis tahes muu antikoagulandiga ja NOAC-ilt varfariinile üleminek
- Maksahaigus, millega kaasneb koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht,
- Raske neerupuudulikkus
- Rasedus ja imetamine

TÄNAN!



Europace (2013) **15**, 625–651
doi:10.1093/europace/eut083

EHRA PRACTICAL GUIDE

European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

**Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme¹, Marco Alings², Matthias Antz³,
Werner Hacke⁴, Jonas Oldgren⁵, Peter Sinnaeve¹, A. John Camm⁶,
and Paulus Kirchhof^{7,8}**