EHRA praktiline juhend uute suukaudsete antikoagulantide kasutamise kohta mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel.

2013.a juhendi täiendused. Publitseeritud 2016.a

Hein Heidbuchel[1], M.D., Ph.D., Peter Verhamme[1], M.D., Ph.D., Marco Alings[2], M.D., Ph.D., Matthias Antz[3], M.D., Werner Hacke[4], M.D., Jonas Oldgren[5], M.D., Ph.D., Peter Sinnaeve[1], M.D., Ph.D., A. John Camm[6], M.D., Paulus Kirchhof[7], M.D., Ph.D.

1. Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Gasthuisberg, University of Leuven, Leuven, Belgium; 2. Department of Cardiology, Amphia Ziekenhuis, Breda, Netherlands; 3. Department of Cardiology, Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany; 4. Department of Neurology, Ruprecht Karls Universität, Heidelberg, Germany; 5. Uppsala Clinical Research Center and Dept of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden; 6. Clinical Cardiology, St George's University, London, United Kingdom; 7. University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, Birmingham, UK, and Department of Cardiology and Angiology, University of Münster, Germany

Uute suukaudsete antikoagulantide (NOAC) eelised K-vitamiini antagonistide (VKA) ees trombemboolia ennetamisel mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga (AF) patsientidel

- Prognoositav toime monitooringu vajaduseta
- Vähem koostoimeid toidu ja teiste ravimitega
- Prognoositavam poolväärtusaeg/eliminatsioon
- Parem tõhususe ja ohutuse vahekord

Vajadus praktilise juhendi järele

- ESC juhendid kirjeldavad NOAC-ite kasutamise näidustusi, kuid ei aruta NOAC-ite *kasutamist* spetsiifilistes kliinilistes situatsioonides. 1,2
- Mitmed ravimitega kaasa antud vahendid võivad arstide seas segadust tekitada.
- Esimene praktiline juhend publitseeriti EHRA poolt 2013.a

1. Camm et al, Europace 2010;12:1360-420 2. Camm et al, Eur Heart J 2012; 33:2719-47

Uued antikoagulandid süsteemse embolisatsiooni või ajuinsuldi preventsiooniks mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsientidel

	Dabigatraan	Apiksabaan	Rivaroksabaan	Edoksabaan
Toime-mehhanism:	Otsene trombiini inhibiitor	Xa faktor inhibiitor	Xa faktor inhibiitor	Xa faktor inhibiitor
Doos:	150 mg × 2	5 mg × 2	20 mg × 1	60 mg × 1
				30 mg × 1
	110 mg × 2	2,5 mg × 2	15 mg × 1	15 mg × 1
3 faasi kliinilised uuringud	RE-LY[1]	ARISTOTLE[2] AVERROES[3]	ROCKET-AF[5]	ENGAGE –AF[4]

* EMA ei ole veel heaks kiitnud

1. Connolly et al, N Engl J Med 2009; 361:1139-51
2. Granger et al, N Engl J Med 2011; 365:981-92
3. Connolly et al, N Engl J Med 2011; 364:806-17
4. Ruff et al, Am Heart J 2010; 160:635-41
5. Patel et al, N Engl J Med 2011;365:883-91

1. Praktiline kava NOAC-i alustamise ja jälgimise kohta

- Ohu/kasu analüüs: kas NOAC on näidustatud?
- NOAC-i valides võtke arvesse patsiendi teisi ravimeid
- Kaaluge PPI ordineerimist, et vähendada seedetrakti verejooksu riski
- Kanda kaasas infolehte: üldine infoleht sobib kõikide NOAC-tega.
- Oluline on patsiendile seletada raviskeemist kinnipidamise tähtsust – ravimi võtmise lõpetamine on ohtlik.

EHRA ettepanek universaalse NOAC antikoagulantide infolehe kohta

Infolehte on võimalik alla laadida aadressilt www.NOACforAF.eu – kas trükivalmis vormis või ppt-vormingus, mida on võimalik kohandada kohaliku keelega.

Atrial Fibrillation
Oral Anticoagulation Card
for non-vitamin-K anticoagulants

Patient name: DOB:

Patient address:

Oral anticoagulant, dosing, timing, with or without food:

Treatment indication:

Treatment started:

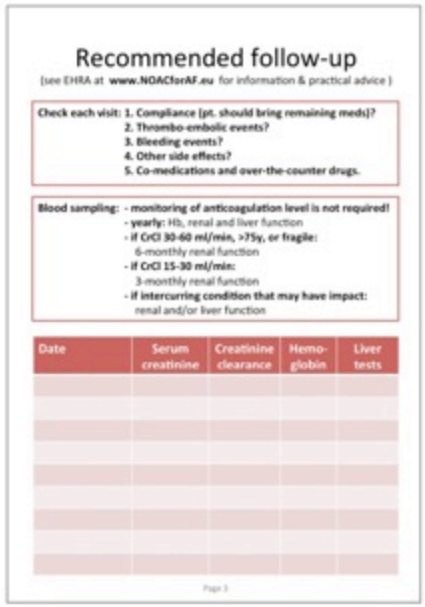
Name and address of anticoagulant prescriber:

Telephone number of presciber or clinic:

More info:
www.NOACforAF.eu
www.noacforaf.eu

Planned or unplanned visits

Date (or date range):	Site (GP; clinic; cardiologist; ...):	To do / findings:

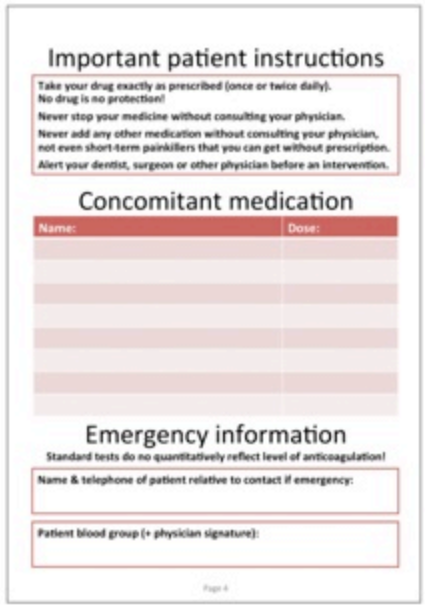


Recommended follow-up
(see EHRA at **www.NOACforAF.eu** for information & practical advice)

Check each visit: 1. Compliance (pt. should bring remaining meds)?
2. Thrombo-embolic events?
3. Bleeding events?
4. Other side effects?
5. Co-medications and over-the-counter drugs.

Blood sampling: - monitoring of anticoagulation level is not required!
- yearly: Hb, renal and liver function
- if CrCl 30-60 ml/min, >75y, or fragile:
6-monthly renal function
- if CrCl 15-30 ml/min:
3-monthly renal function
- if intercurring condition that may have impact:
renal and/or liver function

Date	Serum creatinine	Creatinine clearance	Hemo-globin	Liver tests



Important patient instructions

Take your drug exactly as prescribed (once or twice daily).
No drug is no protection!
Never stop your medicine without consulting your physician.
Never add any other medication without consulting your physician, not even short-term painkillers that you can get without prescription.
Alert your dentist, surgeon or other physician before an intervention.

Concomitant medication

Name:	Dose:

Emergency information
Standard tests do no quantitatively reflect level of anticoagulation!

Name & telephone of patient relative to contact if emergency:

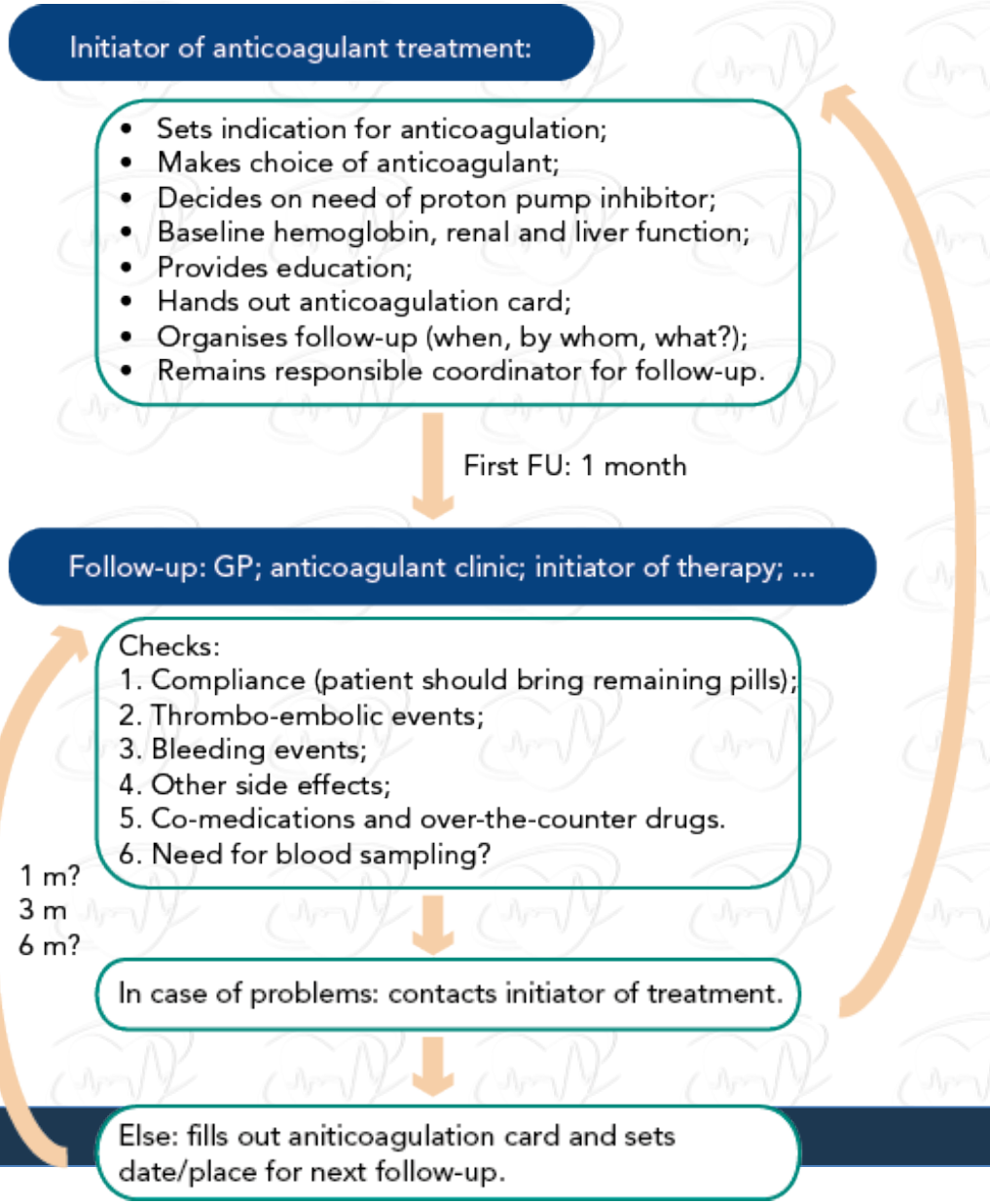
Patient blood group (+ physician signature):

Struktureeritud jälgimisperiood

- NOAC-d ehk uued suukaudsed antikoagulandid võivad põhjustada tõsist verejooksu.
- Kõikidel NOAC-del on koostoimed teiste ravimitega.
- AF-ga patsiendid on problemaatilised.
- Patsiendid peaksid ettenähtud ajakava järgi käima järelkontrollis.
- Jälgimist võivad teostada antud valdkonda tundvad perearstid ja/või vastavad erialaspetsialistid
- Kasutada võib õdede juhitud AF-i kliinikuid.[1]

1. Berti et al, Eur Heart J, 2013 (Epub ahead of print)

Soovituslik struktureeritud jälgimisperiood



Kodade virvendusarütmiaga NOAC-e võtvate patsientide *checklist* järelkontrollis

	Intervall	Kommentaarid
Ravisoostumus	Igal visiidil	Vaadake üle olemasolevad ravimid Toonitage ravimite võtmise olulisust Kui on olemas ravisoostumust suurendavad vahendid –nt. Äpid, elektroonsed meeldetuletused – informeerida patsienti
Trombemboolia	Igal visiidil	Tserebraalne, süsteemne- ja kopsuvereringe
Veritsus	Igal visiidil	"Häiriv" veritsus – kas on võimalik ära hoida? Veritsuse ohud ja mõju elukvaliteedile – kas on võimalik ära hoida? Kas annus on vaja üle vaadata?
Kõrvaltoimed	Igal visiidil	Jätkamine? Ajutine võtmise lõpetamine sildamisega? Antikoagulantravi muutmine?
Muud ravimid	Igal visiidil	Retsepti- või käsimüügiravimid? Ka ajutine kasutamine võid riskantne olla
Vereproov	Igal aastal Iga kuue kuu järel Näidustatult iga kolme	Hemoglobiin, neeru-/maksafunktsioonid Neerufunktsioon, kui CrCl 30–60 ml/min või kui pt võtab dabigatraani ja >75 aasta vana või kaasuvate haigustega Kui CrCl 15-30 ml/min

Jälgimine

- Neerufunktsioon: halvenenud neerufunktsioon tõstab kõikide NOAC-de (eriti dabigatraani) antikoagulantset toimet. Annuse vähendamine võib olla näidustatud.
- Vähene veritsus: enamasti ajutine ja liigitatakse kui „ebamugavus”. Ravimi võtmise lõpetamist või annuse vähendamist tuleks kaaluda alles siis, kui veritsus on sage ja mõjutab patsiendi elukvaliteeti.

2. Kuidas mõõta NOAC-i antikoagulantset toimet

Rutiinne koagulatsiooni monitooring ei ole vajalik, kuid erakorralistes situatsioonides võib olla vajalik ravimi ekspositisooni kvantitatiivne hinnang:

- Tõsine verejooks ja trombemboolia
- Erakorraline operatsioon
- Neeru- või maksapuudulikkus
- Võimalikud ravimite koostoimed
- Kahtlustatud üledoos

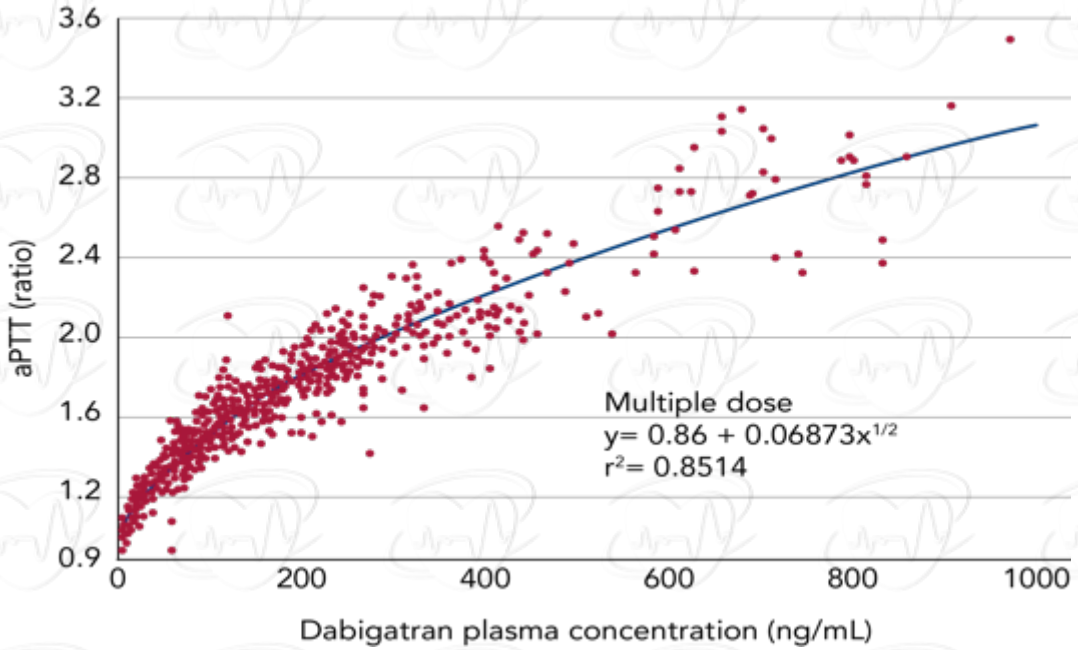
NOAC-i antikoagulantse toime mõõtmine

- Vereproovi võtmisel on oluline teada, millal NOAC-i manustati. Maksimaalne toime maksimaalse plasmakontsentratsiooni juures (~3 h pärast manustamist).
- Aktiveeritud tromboplastiiniaeg (aPTT): kvalitatiivne hinnang dabigatraani kohta, kuid tundlikkus varieerub.
- Lahjendatud trombiini aeg (DTT): Hemoclot® sobib kvantitatiivselt dabigatraani hindamiseks, kuid ei ole andmeid selle kohta, millise manustamise katkestamise aja juures on operatsioon ohutu.
- Anti-FXa kromogeenne test: müügil kvantitatiivse hindamise jaoks, kuid ei ole andmeid, milline vastus seoks veritsuse või trombembolismi riskiga.

NOAC-i antikoagulantse toime mõõtmine

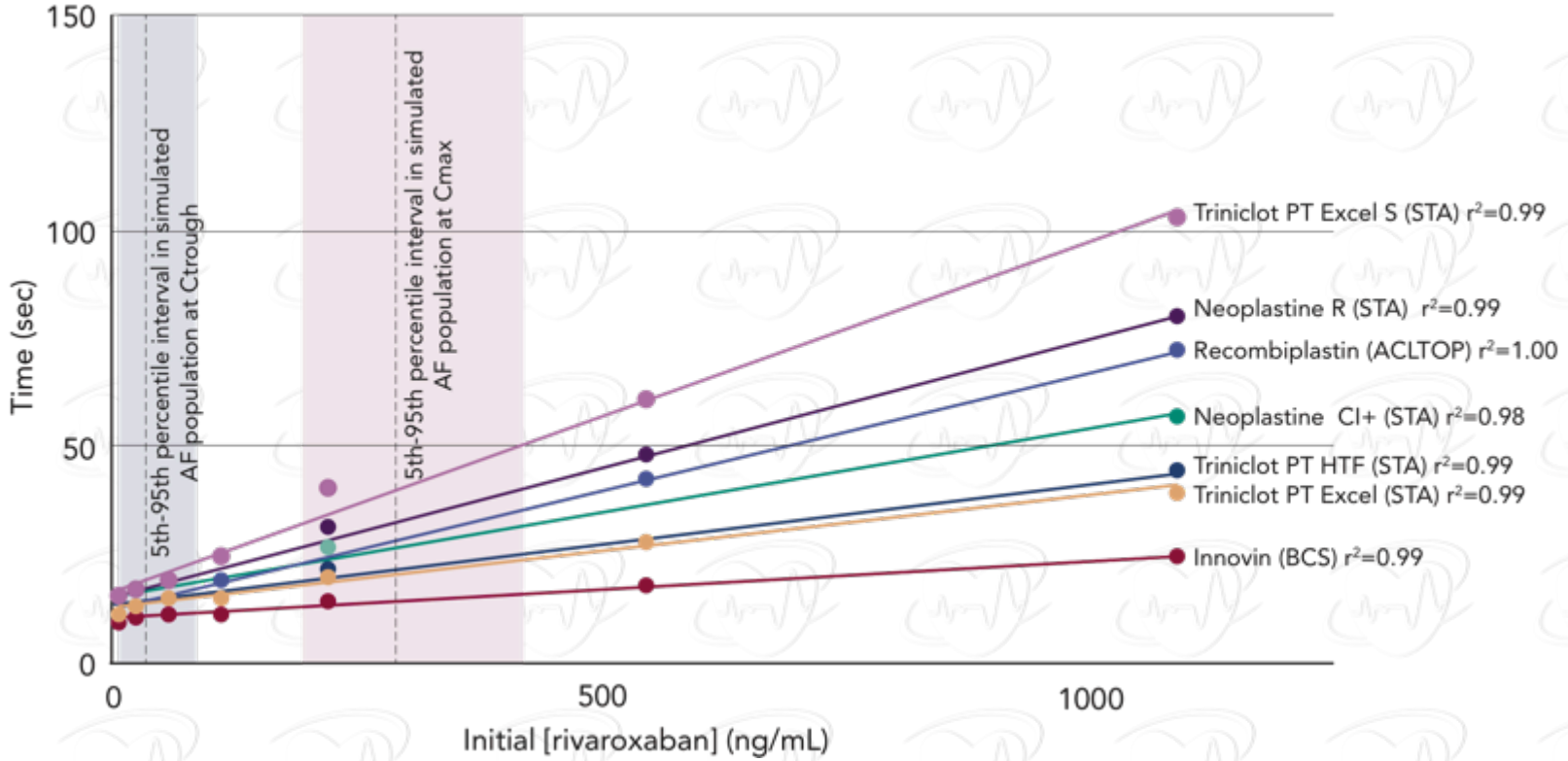
	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
Max. kontsentratsioon plasmas	2 h pärast manustamist	1–4 h pärast manustamist	1–2 h pärast manustamist	2–4 h pärast manustamist
Mi.n kontsentratsioon plasmas	12–24 h pärast manustamist	12–24 h pärast manustamist	12–24 h pärast manustamist	16-24 h pärast manustamist
PT	ei saa kasutada	ei saa kasutada	Pikeneb, kuid ei ole teadaolevat seost veritsuse riskiga	Pikeneb: võib olla liigse veritsuse oht, kuid vajalik on kohalik kalibreerimine
INR	Ei saa kasutada	ei saa kasutada	ei saa kasutada	ei saa kasutada
aPTT	At trough >2x ULN eeldab suurenenud veritsusriski	ei saa kasutada	Pikeneb, kuid ei ole teadaolevat seost veritsuse riskiga	ei saa kasutada
dTT	At trough >200 ng/ml ≥ 65 s: suurenenud veritsusrisk	ei saa kasutada	ei saa kasutada	ei saa kasutada
Anti-FXa analüüs	n/a	andmed puuduvad	kvantitatiivne; ei ole andmeid väärtusläve kohta veritsuse või tromboosi puhul	kvantitatiivne; ei ole andmeid väärtusläve kohta veritsuse või tromboosi puhul
Ecarini hüübimisaeg	At trough >2x ULN: suurenenud	ei mõjuta, ei saa kasutada	ei mõjuta, ei saa kasutada	ei mõjuta, ei saa kasutada

Suhe aPTT ja dabigatraani plasmakonsentratsiooni vahel



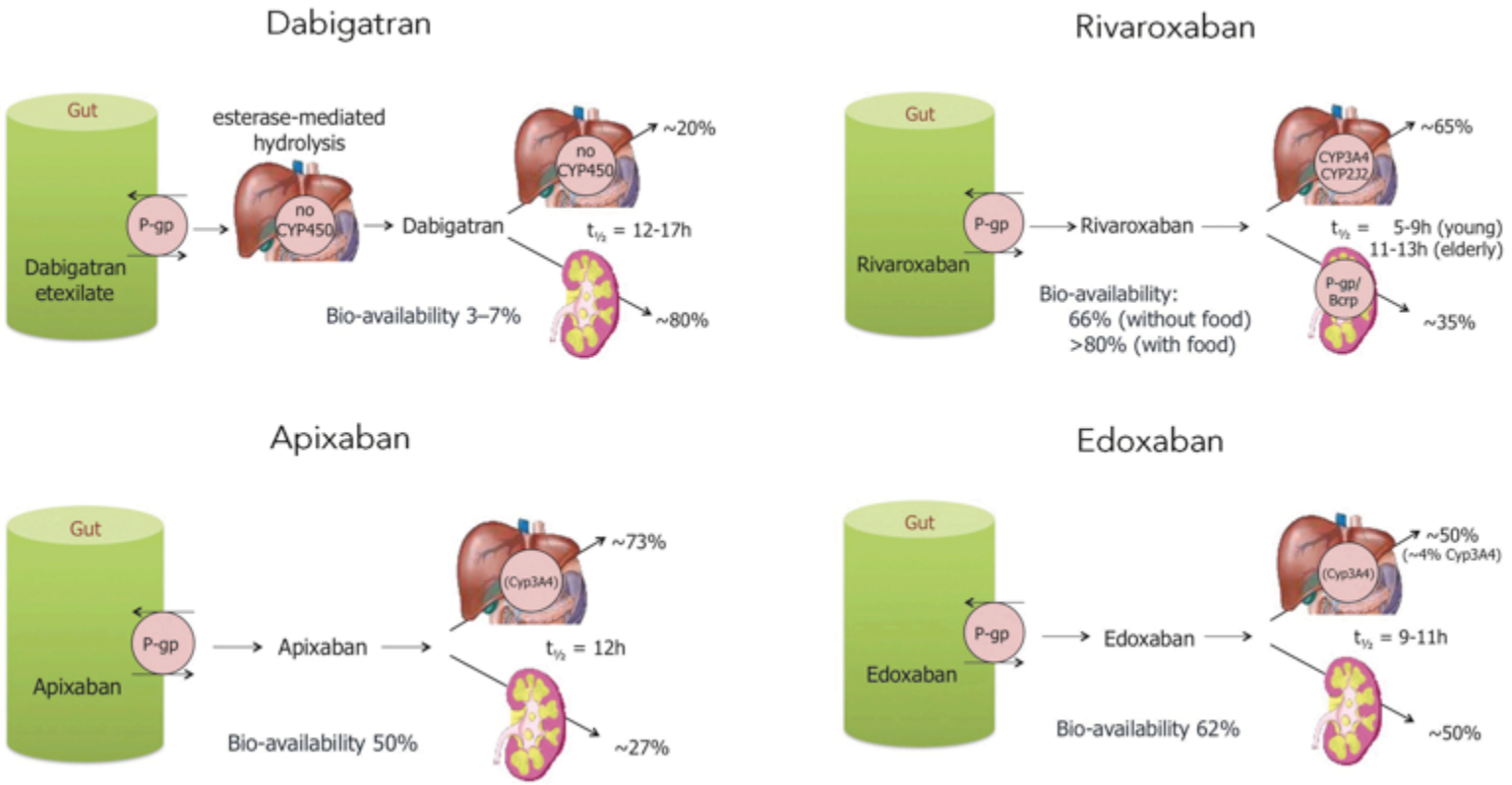
Van Ryn et al Thrombosis and haemostats 2010;103:1126-7

PT ja FXa inhibiitori (rivaroksabaan) plasmakontsentratsiooni vaheline seos



Douxfils et al Thromb Res. 2012;130:956-66

3. NOAC-i koostoimed ja farmakokineetika
NOAC-te absorptsioon ja metabolism



3. NOAC-i imendumine ja metabolism

	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan *	Rivaroksabaan
Biosaadavus	3–7%	50%	62%	66% (toiduta) ~100% toiduga
Eelravim	jah	ei	ei	ei
Kliirens: mitte renaalne/ absorbeerunud annus neerus, kui neerufunktsioon on normaalne	20%/80%	73%/27%	50%/50%	65%/35%
Maksa ainevahetus: CYP3A4	ei	jah (eliminatsioon; vähetähtis CYP3A4)	minimaalne (<4% eliminatsioonist)	jah (eliminatsioon)
Absorbtsioon toiduga	toimet ei ole	toimet ei ole	6–22% enam	+39%
Manustamine toiduga?	ei	ei	ametlikku soovitusi ei ole veel	kohustuslik
Absorbtsioon H2B/PPI-ga	plasmakontsentrat-sioon -12 kuni -30%	toimet ei ole	toimet ei ole	toimet ei ole
Asiaadid	plasmakontsentrat-sioon +25%	toimet ei ole	toimet ei ole	toimet ei ole
GI talutavus	düspepsia 5-10%	probleeme ei esine	probleeme ei esine	probleeme ei esine
Eliminatsiooni poolväärtusaeg	12-17 h	12 h	9-11 h	5-9 h (noored) / 11-13 h (vanurid)

* ei ole veel heaks kiidetud

3. NOAC-i ja teiste ravimite koostoime mehhanism

- P-glükoproteiini transporter on seotud imendumise ja renaalse kliirensiga - plasmakontsentratsiooni võivad mõjutada P-gp indutseerijad või inhibiitorid[1]
- Tsütokroom P450 CYP3A4 on seotud rivaroksabaani ja apiksabaani hepaatilise kliirensiga - plasmakontsentratsiooni võivad mõjutada CYP3A4 indutseerijad või inhibiitorid[2]

1. Gnoth et al, J Pharmacol Exp Ther 2011;338:372-80

2. Mueck et al, Br J Clin Pharmacol 2013

3. Ravimite koostoimete puhul kasutusele võetavad meetmed

- Punane - vastunäidustatud/ei soovitata kasutada
- Oranž - kohandada NOAC-i annust
  - dabigatraan: 150 mg kuni 110 mg BID
  - rivaroksabaan: 20 mg kuni 15 mg QD
  - apiksabaan: 5 mg kuni 2,5 mg BID
- Kollane - kaaluge annuse vähendamist, kui koos kasutades on kaks kollast koostoimet
- Pruun – kooskasutamine vastunäidustatud
- Kui andmed puuduvad, ei ole NOAC-id veel soovitatavad

3. Ravimite koostoimed. Toime NOAC-ite plasmakontsentratsioonile I – antiarütmilised ravimid.

	Via	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
Amiodaroon	P-gp	+12-60%	PK andmeid pole	+40%	Min.toime. (ettevaatusega kui CrCl< 50 ml/min)
Digoksiin	P-gp	toimeta	andmeteta	toimeta	toimeta
Diltiaseem	P-gp /CYP3A4 inhib.	toimeta	+40%	Andmed puuduvad	Min.toime. (ettevaatusega kui CrCl< 50 ml/min)
Dronedaroon	P-gp /CYP3A4 inhib.	+70-100%	PK ja PD andmed puuduvad: ettevaatust	+85% (redutseeri doosi 50%)	PK ja PD andmed puuduvad: ettevaatust, parem väldi
Quinidine	P-gp	+53%	Anded puuduvad	+77%	Teadmata kontsentratsiooni tõus
Verapamiil	P-gp /CYP3A4 inhib.	+12-180% (redutseeri NOAC ja võta korraga)	PK andmed puuduvad	+53%, ei vaja doosi reedutseerimist	Min.toime. (ettevaatusega kui CrCl< 50 ml/min)

3. Ravimite koostoimed. Toime NOAC-ite plasmakontsentratsioonile II – atorvastatiin.

	Via	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
Atorvastatiin	P-gp / CYP3A4 inhib.	+18%	Andmed puuduvad	Toimeta	Toimeta

3. Ravimite koostoimed. Toime NOAC-ite plasmakontsentratsioonile III– antibiootikumid.

	Via	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
Klaritromütsiin; Erütromütsiin	P-gp / CYP3A4 inhib.	+15-20%	Andmeid pole	+90% (reduts. NOAC 50%)	+30-54%
Rifampitsiin	P-gp / BCRP ja CYP3A4/ CYP2J 2 indukts.	-66%	-54%	Võimalusel väldi.	Kuni -50%

3. Ravimite koostoimed. Toime NOAC-ite plasmakontsentratsioonile IV– viirusvastased ravimid.

	Via	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
HIV proteaasi inhibiitorid (ritonavir)	P-gp ja BCRP konkurents või indukts; CYP3A4 inhib.	Andmeid pole	Tugev tõus	Andmeid pole	Kuni +153%

3. Ravimite koostoimed. Toime NOAC-ite plasmakontsentratsioonile VI– seenevastased ravimid

	Via	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
Flukonasool	Mõõdukas CYP3A4 inhib.	Andmed puuduvad	Andmed puuduvad	Andmed puuduvad	+42% kui süsteemselt manustatud
Itrakonasoo; Ketokonasool	P-gp ja BCRP konkurents ; CYP3A4 inhib.	+140-150%	+100%	+87-95% (redutseeri NOACi doosi 50%)	+160%

3. Ravimite koostoimed. Toime NOAC-ite plasmakontsentratsioonile VII– immunosupressandid

	Via	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
Tsüklosporiin; Takroliimus	P-gp	Ei soovitata	Andmed puuduvad	+73%	Kontsentrat-siooni tõus teadmata

3. Ravimite koostoimed. Toime NOAC-ite plasmakontsentratsioonile VIII– mittesteroidsed- ja põletikuvastased ravimid

	Via	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
Naprokseen	P-gp	Andmed puuduvad	+55%	Toimeta (farmako-dünaamiliselt suurem veritsusrisk)	Andmed puuduvad

3. Ravimite koostoimed. Toime NOAC-ite plasmakontsentratsioonile IX– antatsiidid

	Via	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
H2B; PPI; Al-Mg-hüdroksiid	GI imendumine	-12-30%	Toimeta	Toimeta	Toimeta

3. Ravimite koostoimed. Toime NOAC-ite plasmakontsentratsioonile X– muud ravimid

	Via	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
Karbamasepiin; Fenobarbitaal; Fenütoiin; Naistepuna	P-gp/ BCRP ja CYP3A4/ CYP2J 2 indut-seerijad	-66%	-54%	-35% (pole kliiniliselt oluline)	Kuni -50%

3. Toime NOAC-ite plasmakontsentratsioonile XI– muud faktorid

	Via	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
Vanus ≥ 80 a	Plasmakontsent-ratsiooni tõus			d	
Vanus ≥ 75 a	Plasmakontsent-ratsiooni tõus			d	
Kaal ≤ 60 kg	Plasmakontsent-ratsiooni tõus				
Neeru funktsioon	Plasmakontsent-ratsiooni tõus	Vt. SPC	Vt. SPC	Vt.SPC	Vt. SPC

Muud veritsusriski suurendavad tegurid

Farmakodünaamilised interaktsioonid (antiagregandid; MSPVA; süsteemne steroidravi; teised antikoagulandid);
GI verejooks anamneesis;
Kriitilise organi hiljutine operatsioon (aju; silm);
Trombotsütopeenia (nt.kemoteraapiast); HAS-BLED ≥3

d- vanusel puudub märkimisväärne toime kui annused kohandada vastavalt kehakaalule ja neerufunktsioonile

4. Antikoagulantide vahetamine

VKA-lt NOAC-le	INR < 2,0: kohe INR 2,0–2,5: kohe või järgmisel päeval INR >2,5: kasutage INR-i ja VKA poolestusaega, et hinnata aega kuni INR < 2,5
Parenteraalselt antikoagulandilt NOAC-le: Intravenoosne fraktsioonimata hepariin (UFH) Madalmolekullaarne hepariin (LMWH)	Alustage, kui UFH-i võtmine on lõpetatud (t½=2h). Neerupuudulikkusega patsientidel võib olla pikem. Alustage siis, kui järgmine annus on planeeritud.
NOAC-lt VKA-le	Manustage koos, kuni INR on terapeutilises vahemikus Mõõtke INR-i vahetult enne järgmise NOAC annuse manustamist Korrake mõõtmist 24 tundi pärast viimase NOAC annuse manustamist Jälgige INR-i esimese kuu jooksul, kuni väärtused on stabiilsed (2,0–3,0)
NOAC-lt parenteraalsele antikoagulandile	Alustage siis, kui järgmine NOAC annus on planeeritud.
NOAC-lt NOAC-le	Alustada järgmise planeeritud annustamise ajal, v.a siis, kui oodata on kõrgemat plasmakonsentratsiooni (nt neerupuudulikkuse korral)
Aspiriinilt või klopidogreeilt NOAC-le	Vahetage kohe, kui kombinatsioonravi ei ole vajalik.

5. Uute antikoagulantide ravisoostumus

Oluline - antikoagulantide toime langeb kiiresti pärast 12–24 tundi

- Üks kord päevas võetavatel südame-veresoonkonda mõjutavatel ravimitel on parem ravisoostumus kui kaks korda päevas võetavatel, kliinilises praktikas ei ole NOAC-te jaoks mingisuguseid paremaid raviskeeme.
- Patsientide teavitamine on määrava tähtsusega: infolehed ja juhised ravi alustamisel, patsiendi ohutuskaart, rühmatöö.
- Kaasata pereliikmed.

Uute antikoagulantide ravisoostumus

- Ravisoostumuse jälgimisel on olulised õdede koordineeritud AF-i kabinetid
- Tehnilised abivahendid – ravimite karbid, nutitelefonide rakendused.
- INR jälgimine ei ole vajalik/kasulik.
- Kaasata apteek?
- Kui vaatamata sellele on ravisoostumus vähene, kaaluge VKA-sid.

6. Probleemid doseerimisega

Vahelejäänud annus:	BID: võtke vahelejäänud annus kuni 6 tundi pärast plaanilist annustamist. Kui see ei ole võimalik, jätke annus vahele ja võtke järgmine annus planeeritud skeemi järgi. QD: võtke vahelejäänud annus kuni 12 tundi pärast plaanilist annustamist. Kui see ei ole võimalik, jätke annus vahele ja võtke järgmine annus planeeritud skeemi järgi.
Topeltannus:	BID: jätke järgmine planeeritud annus vahele ja alustage raviskeemiga (2xp) uuesti 24 tunni pärast. QD: jätkake tavapärast raviskeemi.
Kahtlus ravimi mittetarvitamisele:	BID: jätkake tavapärast raviskeemi. QD: võtke lisaannus ja seejärel jätkake tavapärast raviskeemi.
Üledoos:	Soovitatud hospitaliseerimine.

7. Kroonilise neeruhaigusega patsiendid

Hinnanguline t½ ja AUC NOAC plasmakontsentratsioonid võrreldes tervetega

	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
CrCl ≥ 60 ml/min CKD I ja II etapp	~ 14 h [1]	andmed puuduvad	~ 8.6 h [2]	~ 8.5 h [3] (+44%)
CrCl 30–60 ml/min CKD III etapp	~ 18 h [1]	andmed puuduvad	~ 9.4 h [2]	~ 9 h [3] (+52%)
CrCl 15–30 ml/min CKD IV etapp	~ 28 h [1]	andmed puuduvad	~ 16.9 h [2]	~ 9.5 h [3] (+64%)
CrCl ≤ 15 ml/min CKD V etapp	andmed puuduvad	andmed puuduvad	andmed puuduvad	andmed puuduvad

1. Stangier et al, Clinical pharmacokinetics 2010;49:259-68
2. Ridout et al, J Clin Pharmacol 2009:49:1124
3. Kubitza et al, Br J Clin Pharmacol 2010:70:703-2

Uued suukaudsed antikoagulandid ja renaalne düsfunktsioon
Heakskiidetud Euroopa kaubamärgid

	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
% imendunud doosist, mis renaalselt ekskreteeritakse	80%	27%	50%[1]	35%
Biosaadavus	3–7%	50%	62%[2]	66% toiduta ~ 100% toiduga
% manustatud doosist, mis ekskreteeritakse renaalselt	4%	14%	37%	33%
Lubatud kasutada CrCl	≥30 ml/min	≥15 ml/min	ei ole saadaval	≥15 ml/min
Pakendil toodud doseering	CrCl ≥15 ml/min, ei ole kohandatud (st 150 mg BID)	Seerumi kreatiniin ≥1.5 ml/dl, ei ole kohandatud (st 5 mg BID)		CrCl ≥ 50 ml/min, ei ole kohandatud (st 20 mg QD)

1. Ogata et al J Clin Pharmacol 2010;50:743-53

2. Matsushima et al The AAPS Journal 2011;13:S2

Annustamise praktilised soovitused kroonilise neerupuudulikkuse korral

Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan *	Rivaroksabaan
Kui CrCl 30-49 ml/min, 150 mg BID on võimalik (SmPC) kuid 110 mg BID kui 'suur veritsuse oht' (SmPC) või 'soovitatud' (GL uuendus)[1] Märge: 75 mg BID heaks kiidetud vaid USAs** - kui CrCl 15–30 ml/min - kui CrCl 30–49 ml/min - ja muud oranžid tegurid (nt verapamiil)	CrCl 15–29 ml/min: 2,5 mg BID on võimalik Seerumi kreatiniin ≥ 1,5 mg/dl koos vanusega ≥ 80 aasta või kaaluga ≤ 60 kg (SmPC) või muude kollaste teguritega: 2,5 mg BID	ei ole saadaval	15 mg OD kui CrCl 15–49 ml/min

* EMA heakskiitu ei ole veel. Pärast SmPC lõpetamist on vaja uuendust ** Ei ole EMA näidustatud. FDA soovitused põhinevad farmakokineetikal. Kaaluge selle lähenemise kasusid ja ohte hoolikalt. Pange tähele, et 75 mg kapslid ei ole Euroopas AF-i näidustusel saadaval.

1. Camm et al, Eur Heart J 2012;33:2719-47

NOAC kroonilise neerupuudulikkuse korral – Kliinilised tõendid

- KNP on riskiteguriks nii trombemboolia kui ka veritsuse puhul[1,2]
- CrCl < 60 ml/min võib ennustada suurenenud insuldi ja süsteemset embolismi riski[3]
- III faasi uuringutes on AUC sarnane nii vähendatud doosiga langenud neerufunktsiooniga patsientidel ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kelle ravimidoos on suurem [4]
- Madalama doosiga Rivaroksabaani raviskeem on heaks kiidetud IV astme KNP patsientidele, kuid seda peaks kasutama ettevaatlikult: uuringuandmed puuduvad patsientide kohta, kelle CrCl 15–30 ml/min
- Madaladoosiline dabigatraan (75 mg BID) on raske neerupuudulikkusega patsientidele heaks kiitnud FDA, kuid mitte EMA

1. Olesen et al, N Engl J Med 2012;367:625-35
2. Hohnloser et al, Eur Heart J 2012;33:2821-30
3. Piccini et al, Circulation 2013;127:169-71
4. Mueck et al Clin Pharmacol 2011;50:675-86

NOAC kroonilise neerupuudulikkuse korral Praktilised soovitused

- KNP tuleks pidada lisariskifaktoriks insuldi tekkeks AF-i korral, kuid KNP suurendab ka veritsuse riski
- NOAC-d on antikoagulantidena mõistlik valik AF-iga patsientide jaoks, kellel on kerge või mõõdukas KNP
- NOAC-del on neerupuudulikkuse korral (CrCl < 50 ml/min) rivaroksabaani (15 mg QD) ja VKA-dega sarnane kasu/ohu suhe.[1] Apiksabaaniga võib olla madalam suhtelise verejooksu risk[2]

1. Fox et al, Eur Heart J 2011;32:2387-94

2. Hohnloser et al, Eur Heart J 2012;33:2821-30

NOAC 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/päevas[2]
- Vältige NOAC-sid AF-ga patsientidel, kes saavad hemodialüüsi: kaaluge VKA-sid.

1. Fox et al, Eur Heart J 2011;32:2387-94

2. Connolly et al N Engl J Med 2011; 364:806-17

NOAC kroonilise neerupuudulikkuse korral – Praktilised soovitused

- Monitoorige neerufunktsiooni regulaarselt ja kohandage annust vastavalt
- Monitoorige neerufunktsiooni järgmiste intervallidega:

Igal aastal	I-II aste (CrCl ≥ 60 ml/min)
Kuue kuu järel	III aste, vanurid (> 75 aastat) või nõrgad patsiendid, kes võtavad dabigatraani (CrCl 30–60 ml/min)
Kolme kuu järel	IV aste (CrCl ≤ 30 ml/min)

8. Mida teha ilma verejooksuta (kahtlustatava) üledoosi korral või kui hüübimistest näitab verejooksu riski

- Hiljutisest ravimite võtmisest tingitud äge üledoos: aktiivsüsi imendumise vähendamiseks (standardannustamine täiskasvanutele 30 kuni 50 g).
- Kaaluge koagulatsiooniteste, et hinnata võimalikku veritsemise riski.
- Verejooksu puudumisel- äraootav seisukoht.

9. Verejooksu tüsistuste jälgimine
Võimalikud abinõud veritsuse korral I

Ei ole eluohtlik

Dabigatraan	FXa inhibiitorid
Uurige viimase annustamise aeg + annustamisskeem	Uurige viimase annustamise aeg + annustamisskeem
Hinnake hemostaasi normaliseerumist	Hemostaasi normaliseerumine: ±24 h
Normaalne neerufunktsioon: ±24 h	
CrCl 50–80 ml/min: 24–36 h	
CrCl 30–50 ml/min: 36–48 h	
CrCl <30 ml/min: ≥48 h	
Diureesi säilitamine	
Kohalikud hemostaatilised meetmed	Kohalikud hemostaatilised meetmed
Vedeliku asendamine (vajadusel kolloidid)	Vedeliku asendamine (vajadusel kolloidid)

Võimalikud abinõud veritsuse korral II

Ei ole eluohtlik

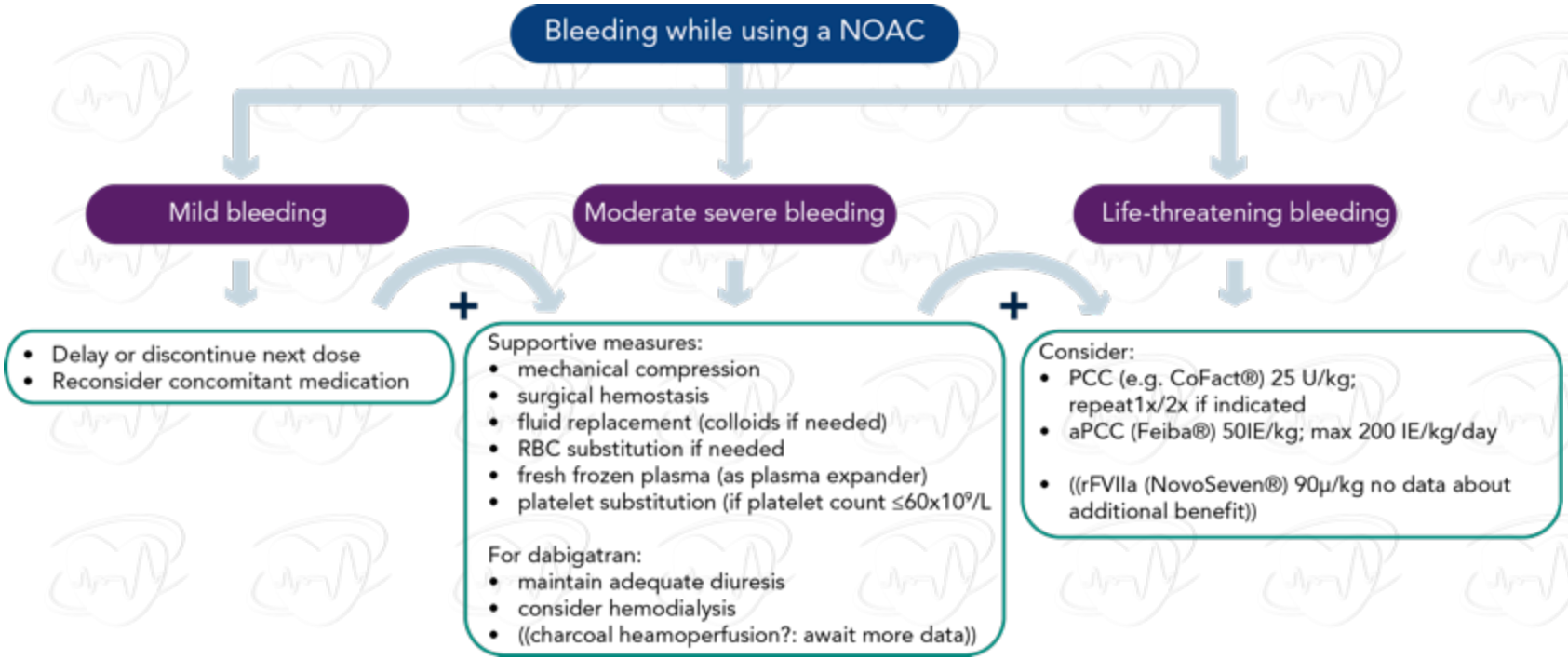
Dabigatraan	FXa inhibiitorid
Vajadusel ERS ülekanne Trombotsüütide ülekanne (kui on trombotsütopeenia ≤ 60 x 10^9 /L või trombopaatia) Värske külmutatud plasma plasmaekspanderina (ei ole toimet peatajana) Traneksaamhapet võib kaaluda abiainena Desmopressiini võib kaaluda erijuhtudel (koagulopaatia või trombopaatia) Kaaluge dialüüsi (peamine tõendus: - 65% pärast 4 h) Süsiga hemoperfusioon ei ole soovitatav (andmed puuduvad)	Vajadusel ERS ülekanne Trombotsüütide ülekanne (kui on trombotsütopeenia ≤ 60 x 10^9 /L või trombopaatia) Värske külmutatud plasma plasmaekspanderina (ei ole toime peataja) Traneksaamhapet võib kaaluda abiainena Desmopressiini võib kaaluda erijuhtudel (koagulopaatia või trombopaatia)

Võimalikud abinõud veritsuse korral III

Eluohtlik

Dabigatraan	FXa inhibiitorid
Kõik ülaltoodu Protrombiini kompleksi kontsentraat (PCC) 25 U/g (võib üks või kaks korda korrata. Kuid kliinilised andmed puuduvad) Aktiveeritud PCC 50IE/kg; max 200 IE/päevas: ei ole põhjapanevaid andmeid lisakasude kohta PCC-ga võrreldes. Kui on saadaval, võib enne PCC'd kaaluda. Aktiveeritud faktor VII (rFVIIa; 90µg/kg); ei ole andmeid lisakasude kohta + kallis (ainult andmed loomade kohta)	Kõik ülaltoodu Protrombiini kompleksi kontsentraat (PCC) 25 U/g (võib üks või kaks korda korrata. Kuid kliinilised andmed puuduvad) Aktiveeritud PCC 50IE/kg; max 200 IE/päeva: ei ole põhjapanevaid andmeid lisakasude kohta PCC-ga võrreldes. Kui on saadaval, võib enne PCC'd kaaluda. Aktiveeritud faktor VII (rFVIIa; 90µg/kg); ei ole andmeid lisakasude kohta + kallis (ainult andmed loomade kohta)

Võimalikud abinõud veritsuse korral



Van Ryn et al Am J Med 2012;125:417

10. Patsiendid, kellel planeeritud operatsioon või ablatsioon
Kirurgiliste interventsioonide klassifikatsioon verejooksu riski alusel

Sekkumised ei nõua tingimata antikoagulantravi katkestamist

Protseduure teostada „läbitud" NOAC tasemetel. Planeeritud operatsioon 18–24 h pärast viimast annust ja alustage uuesti 6 tunni pärast (st jättes vahele 1 doos BID NOAC-t)

- Hambaravi
  - 1–3 hamba eemaldamine
  - Paradontaalne operatsioon
  - Abstsessi intsisioon
  - Implantaadi positsioneerimine
- Oftalmoloogia
  - Katarakti või glaukoomi interventsioon
- Endoskoopia operatsioonita
- Pindmised operatsioonid (nt abstsessi intsisioon, väikesed dermatoloogilised ekstsisoon)

Kirurgiliste interventsioonide klassifikatsioon verejooksu riski alusel

Väike veritsusrisk

- Biopsiaga endoskoopia
- Eesnäärme- või põie biopsia
- Elektrofüsioloogiline uuring ja kateetrablatsioon supraventrikulaarse tahhükardia puhul (sealhulgas vasakpoolne ablastioon üksiku transseptaalse punktsiooniga)
- Angiograafia
- Stimulaator või ICD implantatsioon (kui ei ole keerulisi anatoomilisi iseärasusi, nt kaasasündinud südamerike)

Kõrge veritsusrisk

- Kompleksne vasakpoolne ablatsioon: kopsuveeni isolatsioon, VT ablatsioon
- Spinaal- või epiduraalanesteesia; diagnostilinelumbaalpunktsioon
- Rindkerekirurgia
- Kõhuõõnekirurgia
- Suur ortopeediline operatsioon
- Maksabiopsia
- Eesnäärme transuretraalne resektsioon
- Neerubiopsia

Millal lõpetada uute antikoagulantide võtmine enne planeeritud operatsiooni

Viimane ravimdoos enne planeeritud operatsiooni

	Dabigatraan		Apiksabaan		Edoksabaan *		Rivaroksabaan	
	Ei ole olulist veritsemise ohtu ja/või kohalik hemostaas on võimalik: teostage min.plasmakontsentratsiooni seisus (st ≥ 12 h või 24 h pärast viimast annustamist)							
	Väike risk	Kõrge risk	Väike risk	Kõrge risk	Väike risk	Kõrge risk	Väike risk	Kõrge risk
CrCl ≥80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	andmed puuduvad	andmed puuduvad	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	andmed puuduvad	andmed puuduvad	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 ml/min §	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	andmed puuduvad	andmed puuduvad	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 ml/min §	ei ole näidustatud	ei ole näidustatud	≥ 36 h	≥ 48 h	andmed puuduvad	andmed puuduvad	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl <15 ml/min	ametlikud näidustused puuduvad							

*EMA heakskiitu ei ole veel.; madala riskiga lõikused väikese veritsemise ohuga. Kõrge riskiga lõikused suure veritsemise ohuga. § paljud nendest patsientidest võivad olla madalama dabigatraani (st 2 x 110 mg/d) või apiksabaani (st 2 x 2,5 mg/d) annuse peal, või nad peavad võtma madalamat rivaroksabaani annust (15 mg/d).

Millal alustada NOAC-te võtmist pärast planeeritud operatsiooni

Kohese ja täieliku hemostaasiga protseduurid: Mittetaumaatiline spinaal/epiduraalanesteesia. Lumbaalpunktsioon	Alustage uuesti 6–8 tundi pärast lõikust
Immobilisatsiooniga seostatavad protseduurid: Protseduurid, mille järgselt on veritsemise oht:	Alustage vähendatud venoosse või vahepealse LMWH annusega 6–8 tundi pärast lõikust, kui hemostaas on saavutatud. Alustage NOAC-i võtmist 48–72 tundi pärast operatsiooni, kui on täielik hemostaas Tromboprofülaktikat (nt LMWH-ga) võib alustada 6–8 tundi pärast lõikust

Soovitused NOAC-te võtmise lõpetamiseks ja alustamiseks pärast AF-i ablatsiooni

- Piiratud kättesaadavad andmed.[1-5]
- Soovitatud sildamine (koos hästi ajastatud operatsioonieelse lõpetamisega, nagu üleval: slaid 40) ja uuesti NOAC- i manustamise alustamisega.
- Liiga agressiivne protseduurieelne NOAC-te kasutamise lõpetamine ja/või mittesildamine võib olla vähem ohutu, kui jätkuv VKA-de manustamine (INR 2,0-3,0) ja ablatsioon, mis on mõlemad seotud veritsuse ja kardioembooliliste tüsistustega.

1. Kakkireddy et al, J Am Coll Cardiol 2012; 59:1168-74
2. Kaseno et al, Circ J 2012; 76:2337-42
3. Snipelisky et al, J Interv Card Electrophysiol 2012; 35:29-33
4. Winkle et al J Card Electrophysiol 2012; 23:264-8
5. Kim et al, Heart Rhythm, 2013 (ePub ahead of print)

11. Patsiendid, kes vajavad erakorralist operatsiooni

- NOAC-te võtmine lõpetada.
- Proovige operatsioon edasi lükata vähemalt 12 (ideaalis 24) tundi pärast viimase annuse võtmist.
- Erakorralised operatsioonid on seotud palju suurema veritsusriskiga, kui operatsioonid, mis on tehtud plaanilises korras, kuid veritsusrisk on madalam, kui VKA-ga ravitavatel patsientidel. [1]
- Koagulatsioonteste võib kaaluda (klassikaline või spetsiifiline test), kuid nende tulemustel põhinevaid järeldusi ei ole kunagi hinnatud. Seetõttu ei saa selliseid järeldusi soovitada ja neid ei tohiks rutiinselt kasutada.

1. Healey et al, Circulation 2012:126;343-8

12.Patsiendid kodade virvenduse ja koronaarhaigusega
Kliinilised tõendid I

- ST-elevatsiooni (STE) või non-ST-elevatsiooniga (NSTE) akuutne koronaarsündroom koos kodade virvendusega, on seotud kõrgema suremusega. [1]
- Tromboosi *vs* veritsuse risk publitseeritud uuringutes ja kohortides, mis on mõjutatud kaasuvatest haigustest ning kohalikust praktikast
- Kolmikravi VKA-ga kahekordistab tüsistusena veritsuse riski võrreldes klopidogreeli +VKA-ga. [2,3]
- Kolmikravi kahe antiagregandiga ja NOAC-ga pärast ägedat koronaarsündroomi suurendab verejooksude riski vähemalt kaks korda. [4]
- RE-LY uuringutulemuste järgi NOAC-tel eelised VKA-de ees kolmik-ja kaksikravis, kuid ühe eelistamiseks teisele puuduvad hetkel võrdlevaid uuringandmeid. [5]

1. Lopes et al Eur Heart J 2009;30:2019-28
2. Sorensen et al, Lancet 2009; 374:1967-74
3. Lamberts et al Circulation 2012:126:1185-93
4. Mega et al, N Engl J Med 2012;366:9-19
5. Dans et al Circulation 2013;127:634-40

Patsiendid kodade virvenduse ja koronaarhaigusega
Kliinilised tõendid II

- Puuduvad III faasi uuringuandmeid hindamaks NOAC-te kasutamist patsientidel, kellel anamneesis hiljutine ÄKS.
- Dabigatraani ravimuuringute meta-analüüsis esines väike, kuid oluline MI-i tõusu koos dabigatraan *vs* VKA-ga (OR 1,33 , 95% CI 1.03-1,71 , p = 0,03), kuid puudus mõju üleüldisele elulemusele.[1,2] MI tõusu ei täheldatud AF ravimuuringutes Fxa inhibiitoritega.
- Pärast ÄKS-i suurendab kaksikravi apiksabaaniga oluliselt veritsuse riski[3]
- Kaksikravi madalas annuses rivaroksabaaniga parandab koronaarhaige prognoosi pärast ÄKS-i, kuid suurendab veritsuse riski.

1. Uchino et al, Arch Intern Med 2012;172:397-402
2. Hohnloser et al Circulation 2012;125:669-76
3. Alexander et al, N Engl J Med 2011;365:699-7082

Näide I. Ägeda koronaarsündroomiga kodade virvendusarütmiaga patsiendid, kes tarvitavad uusi suukaudseid antikoagulante. Soovitused I

- Katkestage ajutiselt NOAC-i võtmine
- Alustage kaksikraviga, kui patsient ei ole nõrgestatud organismi ja suure veritsusriskiga
- Ordineerige madalas annuses aspiriini (150–300 mg; 75–100 mg hiljem) haiglasse saabudes, soovitavalt ADP retseptori inhibiitoriga (tikagreloori või prasugreeli eelistada klopidogreelile)
- Alustage parenteraalse antikoalgulatsioonraviga (eelistatult fondaparinuks)

Näide I. Ägeda koronaarsündroomiga kodade virvendusarütmiaga patsiendid, kes tarvitavad uusi suukaudseid antikoagulante. Soovitused II

STEMI puhul:

Eelistage primaarset PTKA-d (radiaalarteri kaudu) trombolüüsile

- Vältige UFH-d või enoksapariini kuni NOAC-i toime kaob.

NSTE-ÄKS puhul:

Kui ei ole vältimatu, viivitage koronarograafiaga kuni NOAC-i toime väheneb.

- Perioperatiivne antikoagulatsioon (eelistatult UFH või bivalirudiin)

1. Uchino et al, Arch Intern Med 2012;172:397-402; 2. Alexander et al, N Engl J Med 2011;365:699-708

Näide I. Ägeda koronaarsündroomiga kodade virvendusarütmiaga patsiendid, kes tarvitavad uusi suukaudseid antikoagulante. Soovitused III

PTKA puhul:

- Kasutage radiaalarterit
- Kui on näidustatud, kasutage ballooniangioplastikat ilma stentimiseta
- Kasutage BMS-e
- Kasutage lisaks paraenteraalset antikoalgulantravi
- Perioperatiivselt on eelistatud bivalirudiin. Lõpetage manustamine kohe pärast PTKA-t.
- Vältige glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoreid, va juhul, kui elupäästev situatsioon

Näide I. Ägeda koronaarsündroomiga kodade virvendusarütmiaga patsiendid, kes tarvitavad uusi suukaudseid antikoagulante. Soovitused IV

- Revaskularisatsiooni vajavatel patsientidel võib valitud patsientidel eelistada aortokoronaarset šunteerimist
- NOAC-de võtmise uuesti alustamisel, kaaluge annuse vähendamist arvestades riski-kasu suhet ja püüdke saavutada lühim vajalik kaksik/kolmikravi kestvus.
- Uute trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite- prasugreeli ja tikagreloori-kasutamist NOAC-ga ei ole hinnatud. Enne nende kombineerimist NOAC-ga on soovitatav oodata uusi andmeid.

Näide II. Esimest korda tekkinud kodade virvendusarütmiaga patsiendid, kellel anamneesis hiljutine (<1a) äge koronaarsündroom. Soovitused I

- Madala aterotrombootilise riskiga patsientidel kaaluge monoteraapiat VKA-dega pärast 1–3 kuud (hiljutise DES-i puhul 6 kuud), eriti, kui veritsusrisk on tõusnud (HAS-BLED≥ 3).

- Kõrge GRACE skooriga patsientidel (> 118) kasutage lisaks ühte antiagreganti (eelistatult klopidogreel) esimese 6 kuni 12 kuu jooksul pärast ÄKS-i.

Näide II. Esimest korda tekkinud kodade virvendusarütmiaga patsiendid, kellel anamneesis hiljutine (<1a) äge koronaarsündroom. Soovitused II

- Kui NOAC on näidustatud, kaaluge FXa inhibiitorit (dabigatraaniga on väike ja mitteoluline suurenenud risk müokardi infarktiks, kuid kliinilise kasu kaalub selle üle).

- Kui dabigatraan on näidustatud, kaaluge madalat annust (110 mg BID) koos madalas annuses aspiriini või klopidogreeliga.

- Ülimadalas annuses rivaroksabaani koos kaksikraviga ei ole veel uuritud, mistõttu see ei ole soovitatud.

Näide II. Esimest korda tekkinud kodade virvendusarütmiaga patsiendid, kellel anamneesis hiljutine (<1a) äge koronaarsündroom. Soovitused III

- Antikoagulatsioon ilma täiendava antiagregandiga on enamasti piisav stabiilse koronaarhaige puhul, kelle kodade virvendusartümia.
- NOAC-tel on eeliseid VKA ees: NOAC-d võivad olla ohutuks ja tõhusaks alternatiiviks VKA-le. [1]
- Ei ole eelistatud ühte NOAC-i teisest.
- Dabigatraani kasutage madalas annuses (110 mg BID) pluss madalas annuses aspiriini (klopidogreeli aspiriinallergia puhul). [2]

1. Hohnloser et al, Circulation 2012;125:669-675; 2. Dans et al Circulation 2013;127:634-40

13. Kardioversioon uusi suukaudseid antikoagulante tarvitavatel patsientidel

- Patsientidel, kellel AF > 48 h ning plaanis on kardioverisoon, peaksid olema võtnud suukaudseid antikoagulante vähemalt 3 nädalat enne protseduuri.

- 4 nädalat peale kardioverisooni on kohustuslik tarvitada suukaudseid antikoagulante.

- Kliiniliste uuringute andmed ei näita olulist riski vahet patsientidel, kes on tarvitanud NOAC-e vs VKA-d. [1]
- Kui ravisoostumus NOAC-iga on usaldusväärselt kinnitatud, peaks kardioversioon olema ohutu.
- Kui ravisoostumus on küsitav, kaaluge enne TEE tegemist. [2]

1. Nagarakanti et al Circulation 2011;123:131-6;

2. Piccini et al Circulation 2012;126:A19281

14. Patsiendid, kellel esineb NOAC-i tarvitamise ajal äge insult

Äge hemorraagiline insult

- Lõpetage NOAC-i võtmine.
- Mittespetsiifiliste prokoagulantide (PCC, aPCC and aFVII) kasutamise toetamiseks on andmeid piiratult.
- Kasutage PKK-i või värskelt külmutatud plasmat, nagu on välja toodud varasematel slaididel, mis kirjeldavad tegevust suure verejooksu korral.
- Sama halb prognoos nagu varfariinil. [1]

1. Hart et al. Stroke 2012;43:1511-7

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 võeti 48h 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 koagulatsioontestid ei ole kättesaadavad või ei ole normis, siis tuleks kaaluda rekanalisatsiooni.

Insuldiga patsiendid – Jälgimine pärast ägedat faasi

Hemorraagiline insult

- Kui kardioemblooliline risk on suur ja uue hemorraagia risk on madal, siis alustage NOAC-iga 10–14 päeva pärast intratserebraalset hemorraagiat.
- Madala kardioemboolilise riski ja suure veritsusriskiga patsientide puhul kaaluge NOAC-i uuesti võtmise alustamist hoolikalt: vastunäidustatud kuni verejooksu oht on kõrvaldatud.
- Kaaluge NOAC-i asemel mittefarmakoloogilisi meetodeid (nt ablatsioon või koja kõrva oklusioon).
- Mehaaniline trombektoomia trombolüüsita: piiranguteta.

Insuldiga patsiendid – Jälgimine pärast ägedat faasi

Isheemiline insult

- Kui infarkti ulatus ei tõsta tõenäoliselt sekundaarse intratserebraalse verejooksu riski,
- alustage uuesti:
  - TIA-ga patsientidel pärast ühte päeva
  - väikese infarkti korral pärast kolme päeva
  - 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 preventsioonis aspiriinist parem.[1]

1. Connolly et al, N Engl J Med 2011;364:808-17

Insuldiga patsiendid – Jälgimine pärast ägedat faasi

Kardioembooliline isheemiline insult

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

AF-i ja olulise karotiidarteri stenoosiga patsiendid

- Karotiidarteri endarterektoomia ja mittestentimine on soovitatud. et vältida kolmikravi.

15. NOAC *vs* VKA pahaloomuliste kasvajatega AF patsientidel

- Pahaloomuliste kasvajatega patsientidel on suurenenud trombemboolilise sündmuste risk: kasvajad võivad sekreteerida protrombootilisi faktoreid või esile kutsuda põletikulisi reaktsioone.
- Vähiraviga- kirurgia, koekahjustus (kiiritus) või müelosupressioon- tekitatakse suurenenud veritsusrisk.
- Mitmeid pahaloomulisi kasvajaid seostatakse limaskestade veritsusriski suurenemisega.
- Keemiaravi põhjustab müelosupressiooni (leukopeenia/vähenenud trombotsüütide arv). See vähendab ka erütrotsüütide arvu, mis omakorda vähendab ohutuspiiri veritsuse korral.

NOAC ja vähiga patsient
Praktilised soovitused I

- Multidistsiplinaarne ravi kardioloogide ja onkoloogidega.
- Kui näidustatud on uus antikoagulant, kaaluge NOAC-i asemel VKA kasutamist: suurem kliiniline kogemus ja võimalusi toime peatamiseks, kuigi INR-i on raske ohjata.
- Kodade virvendusarütmiaga patsientidel suurendab pahaloomuline kasvaja insuldi riski.
- Stabiilsel ravil NOAC-iga: jätkata, kui ei esine vastunäidustusi, nt üleminek VKA-le ei ole kohustuslik.

NOAC ja vähiga patsient
Praktilised soovitused II

- NOAC-i kasutades ei ole vaja lisaks teisi antikoagulante (nt LMHW).
- Mõõdukat müelosupressiooni põhjustava raviskeemi puhul võib NOAC-i tarvitamist jätkata.
- Onkoloogilise operatsiooni puhul kehtivad samad reeglid kui plaanilises korras operatsiooni korral.
- Arvestage raviskeemist tingitud organkahjustusi ja kohandage annust vastavalt sellele.

NOAC ja vähiga patsient
Praktilised soovitused III

- Müelosupressiivset keemiaravi või kiiritusravi saavatel patsientidel kaaluge ajutist annuse vähendamist või NOAC-i võtmise lõpetamist.
- Jälgige vererakkude arvu, vihjeid veritsusele ning maksa- ja neerufunktsiooni.
- Kaaluge maokaitset PPI või H2 blokaatoritega NOAC-e võtvatel patsientidel.
- NOAC-e võtvatele patsientidele tuleks õpetada veritsuse märke tähele panema (petehhiad, hemoptüüs, must väljaheide) ja ravikeskusega ühendust võtma, kui need märgid ilmuvad.