

Laboratoorsed võimalused otseste suukaudsete antikoagulantide toime hindamiseks

Marika Pikta^{1, 2}, Lenna Örd^{3, 4}, Helen Ilumets⁵, Margus Viigimaa^{2, 6}

Otseste suukaudsete antikoagulantide (rivaroksabaan, apiksabaan, edoksabaan, dabigatraan) kasutus venoosse trombemboolia ennetuseks ja raviks ning insuldi profülaktikaks mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia korral suureneb Eestis aastast aastasse. Samuti on leitud, et harjumuspärased hüübimisanalüüsid (INR, PT, APTT) ei ole usaldusväärsed otseste suukaudsete antikoagulantide kliiniliselt olulise toime hindamiseks. Nende asjaolude tõttu tekib järjest rohkem küsimusi otseste suukaudsete antikoagulantide toime määramise näidustuste, Eestis kättesaadavate laboratoorsete meetodite ja analüüsi vastuste kliinilise tõlgendamise kohta. Ülevaateartikkel on kirjutatud eesmärgiga tuua veidi rohkem selgust sellesse keerulisse teemasse.

Otseste suukaudsed antikoagulandid (OSAK) on kasutusel venoossete trombembooliliste (VTE) sündmuste ennetamiseks ja raviks ning insuldi profülaktikaks mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia (KVA) korral (1, 2). Eestis on kasutusel otseste aktiveeritud X faktori inhibiitorid rivaroksabaan, apiksabaan ja edoksabaan ning otsene trombiini inhibiitor dabigatraan. OSAKite kasutus on Eestis viimastel aastatel tõusutendentsiga (vt joonis 1), mistõttu on oluline pöörata tähelepanu OSAKite toime laboratoorse jälgimise võimalustele ja näidustustele (3–5, 42).

OSAKite LABORATOORSE MÄÄRAMISE NÄIDUSTUSED

OSAKite rutiinne laboratoorne monitooring pole näidustatud, kuid toime hindamine võib osutuda kasulikuks tabelis 1 kirjeldatud erandjuhtudel (6–8) ja võib näiteks aidata ennetada veritsust kindlatel patsiendirühmadel (9). Tabelis 1 toodud enamiku peamiste näidustuste korral sõltub OSAKi kliiniliselt olulise toime olemasolust patsiendi edasine käsitus (näiteks trombolüüsi, operatsiooni või invasiivse protseduuri ohutu teostamine või võimaliku veritsusriiskiga arvestamine) ja ravi (dabigatraanil on olemas ravimi toimet tagasipöörav agens (idarutsizumab), teistel OSAKitel tuleb kasutada muid kaudselt antikoagulandi toimet pidurdavaid preparaate).

Kuigi OSAKi toime määramist võib kaaluda ravimi toimet pidurdava preparaadi manustamise eel (kui on võimalus analüüsi määrata ja aega oodata analüüsi tulemust), ei ole praegu selge, milline roll on OSAKi toime edasisel laboratoorsel monitoorimisel nende preparaatide manustamise järel (8, 10, 11). OSAKite üle- või alalävist kontsentratsiooni võib põhjustada ka mitme teguri koostoime, näiteks kõrgemas vanuses sageli halvenenud neeruja maksafunktsioon, ravimi muutunud farmakokineetika, madalam kehakaal ja tarvitavate ravimite koostoimed, mis on ravimi üleläävise kontsentratsiooni tekke riskitegurid (12–14). Samas tuleb silmas pidada, et kõrgema vanusega suureneb ka trombembooliliste tüsistuste risk vananemisega kaasnevate füsioloogiliste muutuste tõttu (12, 14). Kirjanduse andmetel võib väikesel rühmal patsientidest esineda korduv veenitromboos vaatamata ravidoosis OSAKi korrektsele tarvitamisele. Need juhud vajavad edasist uurimist võimaliku allasetseva põhjuse selgitamiseks (näiteks diagnoosimata raske trombofiilia, vähiga seotud tromboos või ravimite koostoimed) (15).

OSAKite PLASMAKONTSETRATSIOONI VÄÄRTUSED

OSAKitel puuduvad kindlad terapeutilised vahemikud. 2021. aastal uuendatud hema-

Eesti Arst 2026; 105(6–7):299–305

Saabunud toimetusse: 06.01.2026
Avaldamiseks vastu võetud: 17.03.2026
Avaldatud internetis: 22.06.2026

¹ Põhja-Eesti Regionaalhaigla laboratoorium,
² Tallinna Tehnikaülikooli tervisetehnoloogiate instituut,
³ Põhja-Eesti Regionaalhaigla erakorralise meditsiini keskus,
⁴ Ida-Tallinna Keskhaigla erakorralise meditsiini keskus,
⁵ Põhja-Eesti Regionaalhaigla üldsisehaiguste keskus,
⁶ Põhja-Eesti Regionaalhaigla kardioloogiakeskus

Kirjavahetajaautor:
Lenna Örd
lennaord@gmail.com

Võtmesõnad:
otseste suukaudsed antikoagulandid, rivaroksabaan, apiksabaan, edoksabaan, dabigatraan, laborimeditsiin

toloogia standardiseerimise rahvusvahelise nõukogu (*International Council for Standardization in Haematology (ICSH)*) konsensusdokumendi (8) alusel on pakutud kokkuleppelised väärtused OSAKite tipp- ja baaskontsentratsioonidele, mis on toodud tabelis 2. Tabelist on näha, et ravimi tipp- või baaskontsentratsiooni hindamiseks on oluline teada ravimi viimase annuse manustamise täpset aega. Tabelis toodud tipp- ja baaskontsentratsioonid põhinevad erinevate kliiniliste uuringute tulemustel (18).

Üheski uuringus pole näidatud, et ravimi laboratoorse kontsentratsiooni määramise järgi doosi korrigeerimine (kas siis doosi vähendamine konsensusdokumendi põhise kõrge kontsentratsiooni väärtuse korral või doosi suurendamine madalamapoolse kontsentratsiooni väärtuse korral) parandaks OSAKi pikaajast ravi tulemusi (7). Vähe on ka andmeid OSAKite farmakokineetika varieeruvuse kohta ühel inimesel ja ka inimeste vahel (19). Seega tuleb konsensusdokumendi alusel pakutud OSAKite plasmakontsentratsioonide väärtustesse suhtuda kriitilise pilguga.

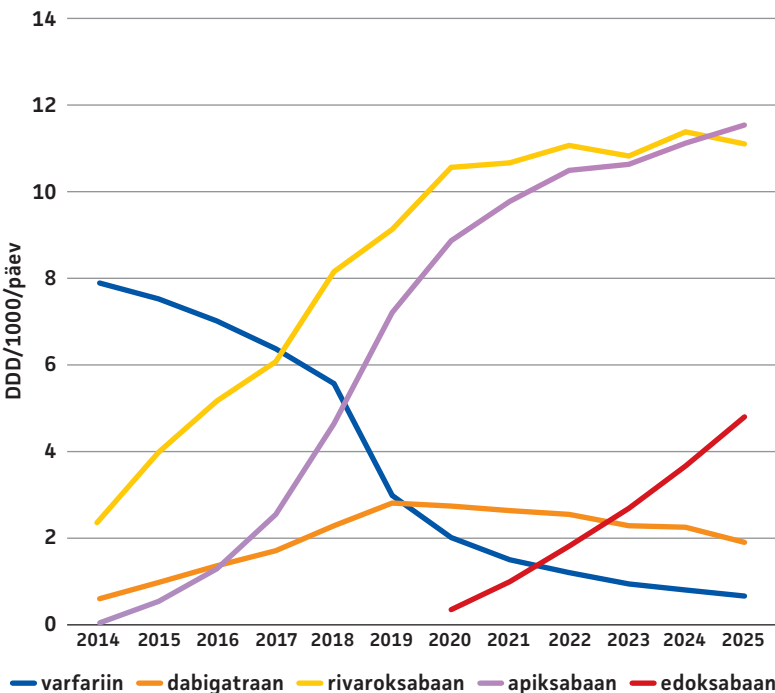
OSAKite TOIME MÄÄRAMISE LABORATOORSED VÕIMALUSED

OSAKite turuletulekuga teatati, et puudub vajadus ravimi toimet pidevalt või episoodiliselt jälgida, mistõttu on jäänud lõhe OSAKite kavandatud kasutamise ja päriselus ettetulevatel juhtudel OSAKi toime määramise vajalikkuse vahele. Esialgne teadusliku info puudumine OSAKite toime määramise kasulikkuse kohta ei tähenda aga ravimi toime jälgimise vajaduse puudumist teatud reaaleluolukordades (20).

Kokkuleppeliselt peetakse OSAKi kliiniliselt olulise toime puudumiseks plasmakontsentratsiooni < 30 µg/L (11, 21). Arvestades aga, et OSAKite kontsentratsiooni jälgimise võimalused on piiratud ja ei ole kõikides laborites kättesaadavad ning et jätkuvalt ei ole selge (eelkõige periprotseduraalselt), milline on kindlalt ohutu OSAKi plasmakontsentratsioon, on levinud ka veritsusrisi

Tabel 1. Võimalikud näidustused otsete suukaudsete antikoagulantide (OSAK) toime hindamiseks (6–8)

Peamised näidustused
• trombolüüsi teostamise ohutuse hindamine ägeda isheemilise insuldi korral
• veritsusrisi hindamine erakorralise kirurgilise/invasiivse sekkumise eel või raske trauma korral
• ravimi kuhjumise hindamine ägeda neeru- või maksapuudulikkuse korral
• antikoagulantse aktiivsuse hindamine OSAK-ravi ajal tekkinud veritsuse või tromboosi korral
• ravimi plasmakontsentratsiooni hindamine üledoosi kahtluse korral
Suhtelised näidustused
• ravimi kontsentratsiooni hindamine spetsiifiliste patsiendipoolsete ravimi toimet mõjutavate põhjuste korral (näiteks ülekaalu (kaal > 120 kg või KMI > 40 kg/m ²) (16) või alakaalu (kaal < 60–50 kg) või tasapisi halveneva neeru- või maksafunktsiooni korral)
• gastrointestinaalne imendumishäire
• OSAKi toime määramise vajadus enne ravi alustamist ravimi toimet tagasipöörava agensiga (11)
• OSAKi kontsentratsiooni hindamine võimaliku koostoime korral teiste ravimitega või OSAKi farmakokineetikat segavate faktorite esinemisel (OSAKi üle- või alaläise toime ennetamiseks)
• lapsed (17) või eakad patsiendid
• ravimi mittetarvitamise kahtlus



DDD/1000/päev – määratud päevaannust 1000 inimese kohta päevas

Joonis 1. Suukaudsete antikoagulantide kasutamine Eestis aastatel 2014–2025 (3–5, 42). Joonise on koostanud Põhja-Eesti Regionaalhaigla proviisor Jüri Arjakse.

hindamine viimase manustatud doosi aja järgi (8, 21, 22, 28). 2022. aastal on Eesti Anestesioloogide Selts koostanud praktilise juhendi „Antitrombootilised ravimid plaanilises ja erakorralises kirurgias” (avaldatud ka transfusioonravi juhendi I osa lisas 3), kus on antud soovitusel OSAKite periprotseduraalseks käsitlemiseks (29). Minimaalse veritsusriskiga plaaniliste protseduuride või operatsioonide eel ei ole OSAKi ravi katkestamine vajalik. Madala veritsusriskiga protseduuride või operatsioonide korral tuleks apiksabaani, rivaroksabaani või edoksabaani tarvitamisel viimane ravimi annus võtta vähemalt 24–36 tundi enne protseduuri sõltuvalt neerufunktsioonist ning dabigatraani tarvitamisel vähemalt 24–48 tundi enne protseduuri sõltuvalt neerufunktsioonist. Kõrge veritsusriskiga protseduuride või operatsioonide korral tuleks apiksabaani, rivaroksabaani või edoksabaani tarvitamisel viimane ravimi annus võtta vähemalt 48 tundi enne protseduuri ning dabigatraani tarvitamisel vähemalt 48–96 tundi enne protseduuri sõltuvalt neerufunktsioonist (28).

OSAKi toime laboratoorseks hindamiseks veres saab kasutada OSAKi plasmaproteiini kontsentratsiooni jälgimist ravimite spetsiifiliste kalibraatoritega (dabigatraan, apiksabaan, edoksabaan, rivaroksabaan) või ravimi kaudse toime olemasolu hindamist LMWH/anti-Xa (LMWH – *low molecular weight heparin*) (rivaroksabaani, apiksabaani, edoksabaani korral) või trombiiniaja (TT – *thrombin time*) (dabigatraani korral) määramisega (8). Joonisel 2 on toodud võimalik kliiniline tõlgendus OSAKitega seotud laboratoorsete uuringute tulemuste kohta (23, 28, 29, 38). Tuleb silmas pidada, et OSAKi kontsentratsiooni määramisel laboris on oluline märkida analüüsi tellimuse juurde viimati manustatud ravimi aeg ja doos, et teha võimalikult korrektseid järeldusi saadud tulemuste kohta (vt tabel 2). Vähem oluline pole ka teatud olukordades märkida analüüsi tellimuse juurde patsiendi diagnoos (ennekõike hüübimishäirete puhul) ja teised kasutatavad ravimid (võimalike ravimite kõrvaltoimete hindamiseks).

Uuringutes on välja toodud, et harjumuspärased hüübimisanalüüsid (INR, PT,

Tabel 2. Hematoloogia standardiseerimise rahvusvahelise nõukogu (ICSH) esitatud orienteeruvad väärtused otseste suukaudsete antikoagulantide (OSAK) tipp- ja baaskontsentratsioonide kohta (8)

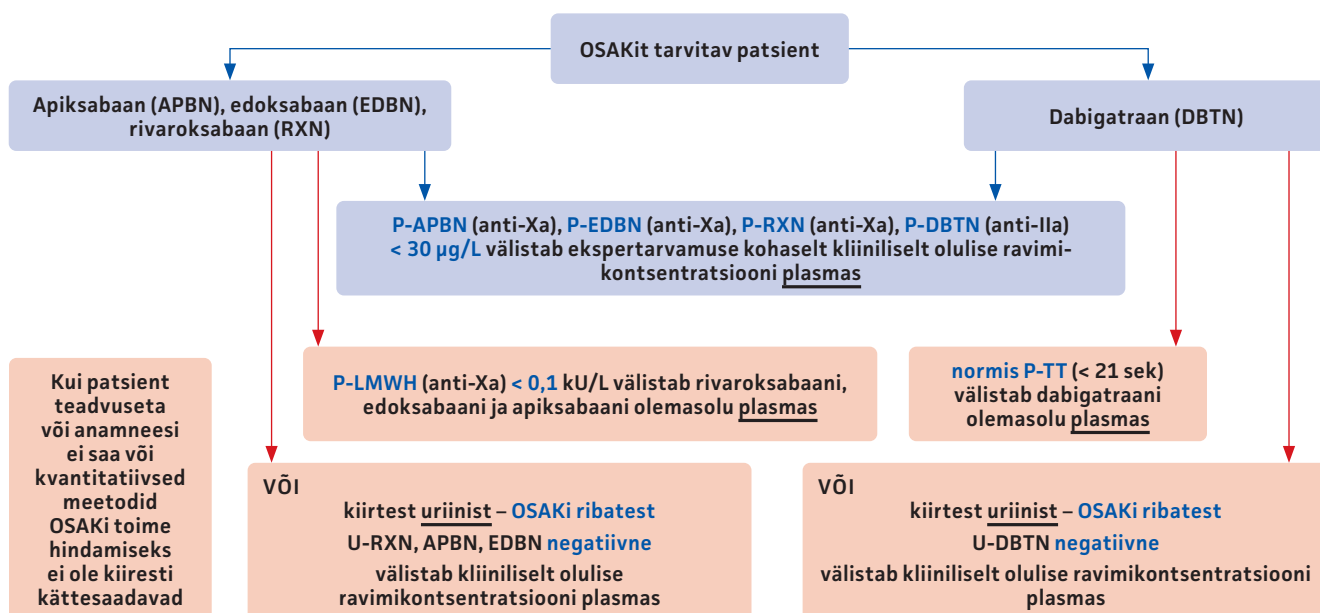
OSAK	Näidustus	Doos	Tippkontsentratsiooni määramise aeg	Tippkontsentratsioon (µg/L)	Baaskontsentratsiooni määramise aeg	Baaskontsentratsioon (µg/L)
Apiksabaan	Mittevalvulaarne KVA (mediaan (5.–95. protsentiil))	5 mg × 2	3–4 tundi pärast ravimi manustamist	171 (91–321)	Enne järgmise doosi manustamist	103 (41–230)
		2,5 mg × 2		123 (69–221)		79 (34–162)
	VTE (mediaan (5.–95. protsentiil))	10 mg × 2		251 (111–572)		120 (41–335)
		5 mg × 2		132 (59–302)		63 (22–177)
		2,5 mg × 2	67 (30–153)	32 (11–90)		
Edoksabaan	Mittevalvulaarne KVA (tippkonts.: mediaan (1,5 × IQR); baaskonts.: mediaan (IQR))	60 mg × 1	1–2 tundi pärast ravimi manustamist	170 (125–245)	Enne järgmise doosi manustamist	36 (19–62)
		30 mg × 1		85 (55–120)		27 (15–45)
	VTE (mediaan (IQR))	60 mg × 1		234 (149–317)		19 (10–39)
		30 mg × 1	164 (99–225)	16 (8–32)		
Rivaroksabaan	Mittevalvulaarne KVA (keskmise (5.–95. protsentiil))	20 mg × 1	2–3 tundi pärast ravimi manustamist	249 (184–343)	Enne järgmise doosi manustamist	44 (12–137)
		20 mg × 1		215 (22–535)		32 (6–239)
	VTE (keskmise (10.–90. protsentiil))	10 mg × 1		101 (7–273)		14 (4–51)
Dabigatraan	Mittevalvulaarne KVA (keskmise (10.–90. protsentiil))	150 mg × 2	1,5–3 tundi pärast ravimi manustamist	175 (74–383)	Enne järgmise doosi manustamist	91 (40–215)
		VTE (mediaan (IQR))		150 mg × 2		175 (117–275)

KVA – kodade virvendusarütmia, VTE – venoosne trombembooliline sündmus, IQR – kvartiilide vahe

APTT) ei ole usaldusväärsed OSAKite toime hindamiseks ning ei oma kindlat korrelatsiooni OSAKite plasmakontsentratsiooniga (võivad olla referentsväärtuse piirides ravidoosis antikoaguleeritud patsiendil) (6–8, 24). Tervise ja Heaolu Infosüsteemide Keskuse alla kuulavas e-labori haldamise rakenduses (eLHR) on leitavad 29 Eesti labori võimalused teha OSAKite toime hindamiseks vajalikke analüüse. eLHR-i andmetel saab Eestis määrata LMWHd 10 laboris (sh 2 piirkondlikus haiglas (kokku 3 Eestis), 4 keskhaiglas (kokku 4 Eestis), 3 üldhaiglas (kokku 11 Eestis)); TTd 9 laboris (sh 3 piirkondlikus haiglas, 2 keskhaiglas, 3 üldhaiglas); dabigatraani 3 laboris (2 piirkondlikus haiglas, 1 keskhaiglas); apiksabaani 6 laboris (sh 2 piirkondlikus haiglas, 2 keskhaiglas, 1 üldhaiglas); rivaroksabaani 4 laboris (sh 2 piirkondlikus haiglas, 1 keskhaiglas) ja edoksabaani 2 laboris (2 piirkondlikus haiglas) (39, 40). Tähelepanu tuleb juhtida asjaolule, et erinevates laborites võib analüüside kättesaadavus sõltuda tervishoiuasutuse töökorraldusest (näiteks on laboreid, kus määratakse LMWHd ainult tööpäeva päevasel ajal). OSAKitega seotud analüüside täisspekter on kättesaadav Eestis ainult Põhja-Eesti Regionaalhaiglas ja Tartu Ülikooli Kliinikumis (40).

DOAC (*direct oral anticoagulant*) Dipstick (DOASENSE GmbH, Germany) on uus *point-of-care*-ribatest kvalitatiivseks aktiveeritud X faktori ja otsese trombiini inhibiitorite toime hindamiseks uriinis. Testriba annab tulemuse 10 minutiga (25, 26). Mõned aastad tagasi Põhja-Eesti Regionaalhaiglas läbiviidud prekliinilise uuringu tulemused kinnitasid, et DOAC Dipsticki negatiivsed tulemused välistavad kliiniliselt olulise ravimikontsentratsiooni plasmast (26, 27). Kuid nagu igal laboratoorsel analüüsil, on ka DOAC Dipstickil oma piirangud: tulemus sõltub näiteks neerufunktsioonist, uriini värvust mõjutavatest teguritest (näiteks hematuuria), viimase urineerimise ajast (piisavalt pika ajalise vahe tõttu kahe urineerimise vahel võib OSAK veel uriinist määratav olla, kuid veres enam kliiniliselt olulist kontsentratsiooni ei esine). Samuti võib puudustena välja tuua ruumi valgustuse mõju ja värvuse visuaalse hindamisega kaasneva subjektiivsuse (varieeruvus eri hindajate vahel).

Viimati mainitud puudustest võiks aidata üle saada DOASENSE Readeri kasutamine, mis omakorda tähendab raviasutusele lisakulu. Tähelepanu tuleb juhtida ka asjaolule, et uriinianalüüsi saamiseks võib olla vaja patsient kateteriseerida (6, 26). DOAC



OSAK – otsene suukaudne antikoagulant, OSAKi ribatest – DOAC DIPSTICK, kiirtest aktiveeritud X faktori ja otsese trombiini inhibiitorite toime hindamiseks uriinis, P - plasmast määratud, LMWH – madalmolekulaarne hepariin, TT – trombiiniaeg, U – uriinis määratud

Joonis 2. Laboratoorsete uuringute tulemuste kliiniline tõlgendus (23, 28, 29, 38).

Dipsticki kasutamine peaks soovitatavalt toimuma raviasutuse labori kontrolli all, kindlustades kasutajate väljaõppe ning regulaarse kvaliteedikontrolli.

Uriinist OSAKite määramine veritsusriski hindamisel on samuti kirjeldatud Eesti Anestesioloogide Seltsi praktilises juhendis „Antitromboolised ravimid plaanilises ja erakorralises kirurgias“ (28, 29) ning 2024. aastal avaldatud *European Society of Anaesthesiology and Intensive Care*’i ravijuhendis (30).

Rahvusvaheline ekspertide töörühm on välja töötanud DOAC Dipsticki kasutamise algoritmi (31), mille modifitseeritud variant on toodud joonisel 3 (23, 25).

OSAKi TOIME IN VITRO NEUTRALISEERIMINE TEISTE HÜÜBIMISANALÜÜSIDE MÄÄRAMISEKS

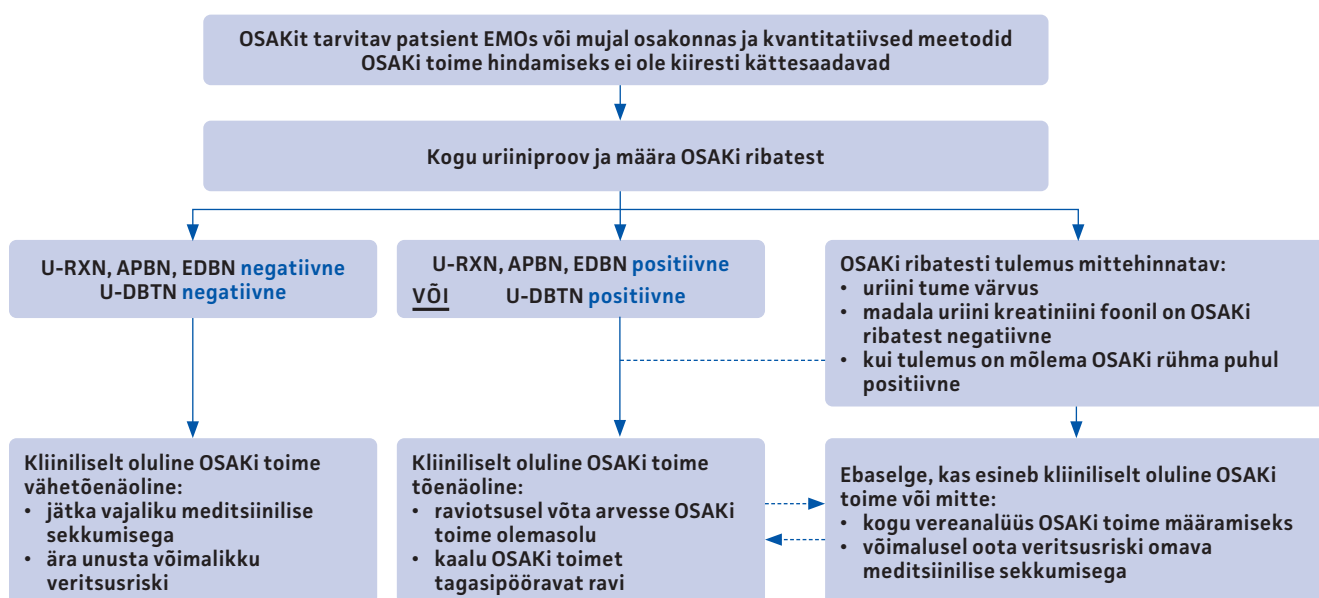
OSAKite toime eemaldamiseks plasmast *in vitro* enne hüübimistestide tegemist on maailmas saadaval erinevaid OSAKi neutraliseerijaid, mitmed neist sisaldavad aktiveeritud sütt. OSAKi toime *in vitro* neutraliseerimist võib näiteks vaja minna kaasuvate koagulopaatiate olemasolu või kahtluse korral, kui ei ole võimalik OSAKiga ravi katkestada piisavalt pikaks perioodiks

(soovitatavalt vähemalt 72 tunniks või pikemaks ajaks tingituna patsiendipoolsetest teguritest, näiteks neerufunktsiooni langus, või analüüsi eripäradest, näiteks luupusantikoagulantide määramine *dilute Russell viper venom time*’i (dRVVT) testiga), et OSAKil enam hüübimisanalüüside määramisel segavat toimet ei oleks. Lisaks eelmainitud ajalistele kriteeriumitele annab OSAKi toime olemasolust märku OSAKi plasmakontsentratsioon > 30 µg/L. OSAKi toime olemasolu proovimaterjalis võib põhjustada hüübimisanalüüside valekõrgeid või valemadalaid tulemusi (8, 32).

Eestis on Põhja-Eesti Regionaalhaigla (33, 41) ja Tartu Ülikooli Kliinikumi laborites kättesaadav DOAC-Stop reagent (Haematex, Hornsby, NSW, Austraalia; vahendaja Mediq Eesti). DOAC-Stop on absorbent, mis eemaldab testitavast plasmast *in vitro* igat tüüpi OSAKi. DOAC-Stopi kasutamise vajalikkuse üle otsustamiseks on oluline raviarsti ja labori tihe koostöö.

TÄHELEPANU VAJAVAD ERIJUHTUMID

Patsientidel, keda on ravitud aktiveeritud X faktori inhibiitoritega (apiksabaan, rivaroksabaan, edoksabaan) ja kelle ravi on vahetatud fraktsioneerimata hepariini



OSAK – otsene suukaudne antikoagulant, EMO – erakorralise meditsiini osakond, OSAKi ribatest – DOAC DIPSTICK, kiirtest aktiveeritud X faktori ja otsese trombiini inhibiitorite toime hindamiseks uriinis; U – uriinist määratud, RXN – rivaroksabaan, APBN – apiksabaan, EDBN – edoksabaan, DBTN – dabigatraan

Joonis 3. Otsese suukaudse antikoagulandi uriini ribatesti kasutamise algoritm (23, 25) (modifitseeritud Harenbergi jt järgi 2024 (31), sellisel kujul avaldatud ka ajakirjas Eesti Laborimeditsiin 2024. aastal (25)).

vastu, on risk ebatäpse anti-Xa analüüsi vastuse saamiseks OSAKite segava toime tõttu. See võib omakorda viia antikoagulandi vale manustamiseni. Anti-Xa hindamine põhineb residuaalse (ravimiga mitteseotud FXa) anti-Xa aktiivsuse määramisel. Klinitistid peaksid teavitama laborit hiljutise (vähem kui 1 nädal) suukaudse aktiveeritud X faktori inhibiitori manustamisest, kui nad tellivad APTT või anti-Xa määramise fraktsioneerimata hepariini ravi jälgimiseks. Samuti on soovitatav enne fraktsioneerimata hepariiniga ravi alustamist määrata baastaseme anti-Xa väärtus OSAKi toime olemasolu hindamiseks (34).

Kirjanduse andmetel on kardiovaskulaarsed haigused hemofiiliaga patsientidel kasvav meditsiiniline probleem, mille esinemissagedus on Ameerika Ühendriikides tõusnud kuni 15%-ni. Aastal 2023 avaldasid EHA-ISTH-EAHAD-ESO (*European Hematology Association, International Society on Thrombosis and Haemostasis, European Association for Haemophilia and Allied Disorders ja European Stroke Organization*) kliinilise juhendi hemofiiliaga patsientide antitrombootilise ravi kohta. Siiski ei sisalda juhend üksikasju VIII ja IX hüübimisfaktori laboratoorse hindamise eripärade kohta, samuti puuduvad andmed OSAKite toime jälgimise kohta hemofiiliaga patsientidel (35). Oluline on meeles pidada, et OSAKid võivad mõjutada hüübimisanalüüside vastuseid, põhjustades nii valemadalaid kui ka valemõrgeid tulemusi (36).

Erijuhtudel võib kaaluda *in vitro* OSAKit neutraliseerivate vahendite kasutamist, eeldusel, et need on kohalikus laboris valideeritud (34, 37).

KOKKUVÕTE

Artikkel käsitleb OSAKite toime laboratoorse määramise näidustusi, võimalusi ja vastuste võimalikke tõlgendusi, tuginedes tänapäevastele kliinilistele juhiste ja teadusartiklitele. Selle teema kohta on jätkuvalt õhus palju küsimusi ning uut infot tuleb igal aastal juurde. Oluline on meeles pidada, et OSAKite toime määramisel erinevate laboratoorsete meetoditega tuleb jälgida mitmeid artiklis kirjeldatud nüansse, mille eiramine võib hiljem raskendada tulemuste tõlgendamist või viia analüüsi vastuse saanud klinitisti valele teele. Rõhutada tuleb, et harjumuspärased hüübimisanalüüsid (INR, PT, APTT) ei

peegelda adekvaatselt OSAKite kliiniliselt olulise toime olemasolu. Oluline on ka klinitisti ja laboripersonali koostöö, mis väljendub ennekõike analüüsi korrektsetes tellimises ja vajaliku info lisamises tellimusele (näiteks OSAKi manustamise aeg ja doos, patsiendi diagnoos, tarvitatavad ravimid, DOAC-Stopi kasutamise vajalikkus).

AUTORITE HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub teemaga seotud huvide konflikt.

TÄNUVAALDUS

Autorid avaldavad tänu Jüri Arjaksele koostöö eest.

SUMMARY

Laboratory Capabilities for Evaluating the Effects of Direct Oral Anticoagulants

Marika Pikta^{1,2}, Lenna Örd^{3,4}, Helen Ilumets⁵, Margus Viigimaa^{2,6}

This article discusses the indications, options, and possible interpretations of the results of DOACs' laboratory measurements, based on clinical guidelines and scientific articles. However, many questions about this topic remain, and new information is published every year. When determining DOACs' effects with laboratory methods, several nuances described in the article must be kept in mind, the neglect of which may complicate the interpretation of the results or lead the clinician astray. Also, the routine coagulation tests (INR, PT, APTT) do not adequately reflect the presence of a clinically significant effect of DOACs. Cooperation between the clinician and the laboratory staff is important, focusing especially on the correct ordering of the analysis and adding the necessary information to the order (for example, the time and dose of DOAC administration, the patient's diagnosis, the medications used, the need for the use of DOAC-Stop).

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021;160:2247–59.
2. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force

¹ North Estonia Medical Centre, Laboratory, ² Tallinn University of Technology, Department of Health Technologies, ³ North Estonia Medical Centre, Emergency Medicine Centre, ⁴ East Tallinn Central Hospital, Emergency Medicine Centre, ⁵ North Estonia Medical Centre, Internal Medicine Centre, ⁶ North Estonia Medical Centre, Cardiology Centre

Correspondence to: Lenna Örd
lennaord@gmail.com

Keywords: direct oral anticoagulants, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran, laboratory medicine

- for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO)]. *Eur Heart J* 2024;45:3314–414.
3. Sepp J, Sammul M. Ravimiameti statistika aastaraamat 2025. Aastate 2020–2024 andmed. Tartu: Ravimiamet; 2025.
 4. Sammul M, Linask E, Uusküla M, Laius O. Ravimiameti statistika aastaraamat 2020. Aastate 2017–2021 andmed. Ravimiamet; 2020.
 5. Sammul M, Sepp J, Uusküla M, Laius O. Ravimiameti statistika aastaraamat 2017. Aastate 2012–2016 andmed. Ravimiamet; 2017.
 6. Lippi G, Favaloro EJ. Pearls and pitfalls in the measurement of direct oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2024;50:1114–22.
 7. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation [published correction appears in *Europace*. 2021 Jun 28]. *Europace* 2021;23:1612–76.
 8. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost* 2021;121:1008–20.
 9. Ahuja T, Raco V, Bhardwaj S, Green D. To measure or not to measure: direct oral anticoagulant laboratory assay monitoring in clinical practice. *Advanc Hematol* 2023;2023:9511499.
 10. Gendron N, Billoir P, Siguret V, et al. Is there a role for the laboratory monitoring in the management of specific antidotes of direct oral anticoagulants? *Thromb Res* 2014;237:171–80.
 11. Tripodi A, Marchetti M, Scalabrino E. Direct oral anticoagulants measurement: when is it necessary? *Blood Transfus* 2025;23:55–8.
 12. Eikelboom JW, Weitz JI. Direct oral anticoagulants in the very elderly. *Thromb Haemost* 2023;123:377–9.
 13. Samama MM, Contant G, Spiro TE, et al. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review. *Thromb J* 2013;11:11.
 14. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288–95.
 15. Swan D, Turner R, Grove EL, Schulman S, Thachil J. Direct oral anticoagulant failure in patients with venous thromboembolism—why and what next? *J Thromb Haemost* 2025;23:1774–86.
 16. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1308–13.
 17. Bhat RV, Young G, Sharathkumar AA. How I treat pediatric venous thromboembolism in the DOAC era. *Blood* 2024;143:389–403.
 18. Sarode R. Direct oral anticoagulant monitoring: what laboratory tests are available to guide us? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019;1:194–7.
 19. Toorop MMA, Van Rein N, Nierman MC, et al. Inter- and intra-individual concentrations of direct oral anticoagulants: The KIDOAC study. *J Thromb Haemost* 2022;20:92–103.
 20. Gosselin RC, Favaloro EJ, Douxfils J. The myths behind DOAC measurement: Analyses of prescribing information from different regulatory bodies and a call for harmonization. *J Thromb Haemost* 2022;20:2494–506.
 21. Douketis JD, Spyropoulos AC. Perioperative management of patients taking direct oral anticoagulants, a review. *JAMA* 2024;332:825–34.
 22. Godier A, Dincq AS, Martin AC, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2017;38:2431–9.
 23. Pikta M, Örd L, Viigimaa M, Arjakse J, Banys V, Thachil J. Laboratory options for assessing the effects of direct oral anticoagulants in Estonia. *Lab Med* 2025;27:68–73.
 24. Pikta M, Schneider S, Zolotarjova V, et al. Qualitative screening of DOAC-induced anticoagulation in emergency clinical situations. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:eA303.
 25. Pikta M, Örd L. Otsese suukaudsete antikoagulantide (DOAC) kvalitatiivne määramine uriinis. DOAC Dipsticki (Doasense) kasutamise algoritm. *Eesti Laborimeditsiin* 2024;10:22–3.
 26. Harenberg J, Schreiner R, Hetjens S, Weiss C. Detecting anti-IIa and anti-Xa direct oral anticoagulant (DOAC) agents in urine using a DOAC dipstick. *Semin Thromb Hemost* 2019;45:275–84.
 27. Örd L, Marandi T, Märk M, et al. Evaluation of DOAC dipstick test for detecting direct oral anticoagulants in urine compared with a clinically relevant plasma threshold concentration. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022;28:1–8.
 28. Eesti Anestesioloogide Selts. Eesti Anestesioloogide Seltsi praktiline juhend: Antitromboolised ravimid plaanilises ja erakorralises kirurgias. Eesti Anestesioloogide Seltsi koduleht; 2022.
 29. Rohtla K, Vijar K, Murruste M, et al. Transfusioonravi juhend (I osa) Äge verejooks ja transfusioonravi; operatsioonile eelnev patsiendi ambulatoorne ja perioperatiivne käsitlus. Eesti Haigekassa; 2022.
 30. Grottko O, Afshari A, Ahmed A, et al. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. *Eur J Anaesthesiol* 2024;41:327–50.
 31. Harenberg J, Gosselin RC, Cuker A, et al. Algorithm for rapid exclusion of clinically relevant plasma levels of DOACs in patients using the DOAC Dipstick. An expert consensus paper. *Thromb Haemost* 2024;124:770–7.
 32. Frackiewicz A, Kalaska B, Miklosz J, Mogielnicki A. The methods for removal of direct oral anticoagulants and heparins to improve the monitoring of hemostasis: a narrative literature review. *Thrombosis J* 2023;21:58.
 33. Pikta M, Örd L, Titova T, et al. In vitro adsorption of direct oral anticoagulants from patient plasma samples. *Haemophilia* 2025;31:38–9.
 34. Gendron N, Cuker A, Gosselin RC, Castellucci LA, Thachil J. How to deal with interference on heparin anti-Xa activity caused by oral factor FXa inhibitors: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2025;23:2060–6.
 35. Schutgens REG, Jimenez-Yuste V, Escobar M, et al. Antithrombotic treatment in patients with hemophilia: an EHA-ISTH- EAHAD-ESO Clinical practice guidance. *Hemasphere* 2023;7:e900.
 36. Siriez R, Dogné JM, Gosselin R, Laloy J, Mullier F, Douxfils J. Comprehensive review of the impact of direct oral anticoagulants on thrombophilia diagnostic tests: Practical recommendations for the laboratory. *Int J Lab Hematol* 2021;43:7–20.
 37. Pikta M, Thachil J, Örd L, Viigimaa M, Banys V. Implementation of laboratory approach for persons with hemophilia requiring DOAC therapy. *Clin Chem Lab Med* 2025;63(Special Suppl):S1556.
 38. SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla laboratoorium. 7.10. Otsesed suukaudsed antikoagulandid plasmas. Labori käsiraamat; 2024. <https://www.regionaalhaigla.ee/partnerile/laboratoorium/labori-kasiraamat/otsesed-suukaudsed-antikoagulandid-plasmas>.
 39. Vabariigi Valitsus. Haiglavõrgu arengukava, Riigi teataja 2003 (2014). <https://www.riigiteataja.ee/akt/109012014021>.
 40. Tervise ja Heaolu Infosüsteemide Keskus. E-labori haldamise rakendus. <https://www.tehik.ee/e-labori-haldamise-rakendus>.
 41. Pikta M, Mettis LJ, Örd L. Otsese suukaudsete antikoagulantide (DOAC) adsorbeerimine plasmas in vitro. *Eesti Laborimeditsiin* 2025;11:37–8.
 42. Ravimiamet. Humaanravimite statistika. DPD 2025 EST; 2025. <https://ravimiamet.ee/statistika-ja-kokkuvotted/statistika/humaanravimite-statistika>.