

TARTU ÜLIKOOL  
Arvutiteaduse instituut  
Infotehnoloogia mitteinformaatikutele õppekava

**Grete Mägi**

**Veritsuse riskiga toimeainepaaride tarvitamine  
Eestis aastatel 2012–2019 ja nendega seotud  
veritsused**

**Magistritöö (15 EAP)**

Juhendajad: Marek Oja, PhD

Sirli Tamm, MSc

Tartu 2024

## **Veritsuse riskiga toimeainepaaride tarvitamine Eestis aastatel 2012–2019 ja nendega seotud veritsused**

### **Lühikokkuvõte:**

Käesolevas töös uuriti veritsuse riskiga koostoimet omavate ravimipaaride tarvitamist ja veritsuse diagnooside esinemist patsientidel, kes selliseid ravimipaare tarvitasid. Täpsemalt uuriti, milliseid ravimipaare tarvitati, kuidas on toimeainepaaride tarvitamise trend ajas muutunud, kui palju on saadud veritsuse diagnoose ja milliste toimeainepaaride tarvitamisel.

Uuringus kasutatud andmed olid pärit kolmest allikast: Tervisekassa retseptikeskusest (välja kirjutatud ja välja ostetud ravimid), raviarvete andmekogust ning Tervise Infosüsteemist (epikriisid ja saatekirjade vastused). Andmestik sisaldas juhuvalimina 10% kõigist Eesti isikukoodiga isikutest ( $n=150\,824$  isikut) ja nende terviseandmeid aastatel 2012–2019. Ravimeid ostis sel perioodil välja 138 572 isikut.

Töö tulemustest selgub, et patsientide hulk, kes kasutasid veritsuse riskiga toimeainepaare, oli 14 901 (10,8% kõikidest patsientidest, kes ravimeid ostsid) nendest veritsuse diagnoosi said 651 patsienti (4,4% veritsuse riskiga toimeainepaare tarvitanud patsientidest). 651 patsiendil, kellel esines veritsus, oli kokku 2847 veritsuse episoodi. Kõige enam veritsust esines toimeainepaaridega, kus olid varfariin koos torasemiidi, omeprasooli ja allopurinooliga. Keskmise vanuse esimese veritsuse episoodi saamise hetkel oli 72,1 aastat ( $SD \pm 12,5$ ) ja veritsuse tekkimise risk oli kõrgem meestel. Vanus on oluline tegur veritsuse esinemisel ja kõige enam veritsusi esineb 60+ vanuserühmas.

**Võtmesõnad:** koostoimet omavad ravimid, retsepti andmed, veritsuse diagnoosid

**CERCS:** B110 Bioinformaatika, meditsiiniinformaatika, biomatemaatika, biomeetrika

## **The Consumption of Interacting Drugs with Bleeding Risk in Estonia from 2012 to 2019 and Related Bleeding Incidents**

### **Abstract:**

This study investigated the usage of interacting drug pairs with potential bleeding risk and the occurrence of bleeding diagnoses in patients who used these drug combinations. Specifically, it examined which drug pairs were used, how the usage trends of these ingredient pairs changed over time, the number of bleeding diagnoses received, and which ingredient pairs were involved.

The data used in the study were sourced from three databases: the Health Insurance Fund Prescription Center (prescribed and dispensed medications), the claims data repository, and the Health Information System (discharge summaries and referral responses). The dataset included a random sample of 10% of all individuals in Estonia with a national ID number ( $n=150\,824$ ) and their health data from 2012–2019. Medications were purchased by 138,572 persons during this period.

The results of the study showed that 14,901 patients (10,8% of all patients who purchased medications) used drug pairs associated with a bleeding risk, of which 651 received a bleeding diagnosis (4,4% of patients). Among the 651 patients who experienced bleeding, there were 2847 bleeding episodes. Bleeding was most frequently associated with the use of drug pairs involving warfarin combined with torsemide, omeprazole, and allopurinol. The average age at the time of the first bleeding episode was 72,1 years ( $SD \pm 12,5$ ), and the risk of bleeding was higher in men. Age is a significant factor in the occurrence of bleeding, with the majority of bleeding events occurring in the 60+ age group.

**Keywords:** drug-drug interaction (DDI), prescription data, bleeding diagnoses

**CERCS:** B110 Bioinformatics, medical informatics, biomathematics, biometrics

# Sisukord

1. Sissejuhatus.....	6
2. Mõisted ja lühendid.....	8
3. Kirjanduse ülevaade .....	10
3.1 Ravimitevahelised koostoimed.....	10
3.2 Veritsuse risk ja riskitegurid koostoimet omavate ravimite tarvitamisel.....	12
3.3 Levinumad toimeained ja ravimigrupid, mida seostatakse veritsuse tekkimisega.....	12
3.3.1 Antitrombootilised ained .....	12
3.3.1.1 Varfariin .....	13
3.3.1.2 Otsesed suukaudsed antikoagulandid ehk DOACid .....	14
3.3.2 Analgeetikumid ja antipüreetikumid.....	14
3.3.2.1 Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ehk NSAIDid.....	14
3.3.3 Antidepressandid.....	15
3.3.4 Ensüümi CYP3A4 aktiivsust mõjutavad ained.....	15
3.4 Veritsuse riski vähendamise võimalused .....	16
3.5 Teadusuuringud ravimite koostoimete valdkonnas Eestis .....	17
4. Kasutatud andmed ja metoodika.....	18
4.1 Kasutatud andmeallikad.....	18
4.2. Andmete töötlus.....	19
5. Tulemused ja arutelu .....	23
5.1 Veritsuse riskiga koostoimepaaride tarvitamine 2012–2019 .....	23
5.2 Veritsuse esinemine patsientidel .....	29

5.3 Veritsuse esinemine veritsuse tüüpide lõikes .....	31
5.4 Veritsuse esinemine koostoitete kategooriate lõikes .....	34
5. 5 Varfariini ja DOACide mõju veritsuse tekkimisele.....	36
6. Töö tugevused ja piirangud, edasiarendusvõimalused .....	42
7. Kokkuvõte.....	44
8. Viidatud kirjandus .....	46
9. Lisad .....	55
Lisa 1. Veritsuse tüübid ja diagnoosid.....	55
Lisa 2. Terapeutiliste gruppide jagunemine alamkategooriateks, patsientide arv, veritsusega patsientide arv .....	56
Lisa 3. Sagedamini väljaostetud toimeainepaarid terapeutiliste ravimigruppide lõikes .....	58
Lisa 4. Veritsusi põhjustanud toimeainepaarid .....	66
Lisa 5. Veritsusi põhjustanud toimeainepaarid veritsuse tüübi lõikes .....	68
Lisa 6. Litsents .....	69

## 1. Sissejuhatus

Ravimite tarvitamine kasvab Eestis aasta-aastalt. Seda näitab ka asjaolu, et inimestele kasutamiseks mõeldud ravimite turumaht on viimastel aastatel stabiilselt kasvanud. Aastal 2023 oli humaanravimite käive 456 mln eurot, olles 5,8% suurem kui aastal 2022. Retseptiravimite käive moodustas 87% ja käsimüügiravimite käive 13% ravimituru mahust [1]. Ravimite koos tarvitamisel suureneb oht ravimitest tulenevate koostoimete esinemiseks, mis võib mõnel juhul viia ebasoovitavate tagajärgedeni [2]. Üheks sagedasemaks ravimite koostarvitamise tagajärjeks on risk veritsuste tekkeks [3,4].

Eestis on varasemalt keskendunud koostoimet omavate ravimite uurimisel eelkõige varfariinravi saavatele patsientidele [5,6]. Käesolev magistritöö eristub eelnevatest Eestis läbi viidud uuringutest, sest keskendutakse laiemale hulgale veritsuse riskiga toimeainepaaridele ega ole piiratud ühe kindla ravimite grupiga. Erinevusena võib välja tuua ka valimi ja andmete perioodi. Valimisse kuuluvaid patsiente ei ole piiratud soo ega vanuse järgi ja tänu sellele, et andmed on 2012–2019 aasta kohta, annab see võimaluse vaadata tulemustes ajalist trendi. Kuigi Eestis on varasemalt uuringuid tehtud koostoimet omavate ravimite kasutamise kohta, siis ei ole teadaolevalt varasemalt uuritud seost tarvitatud ravimipaaride ja veritsuse diagnooside saamise vahel.

Magistritöö teema on oluline, sest rahvastiku vananemise tõttu kasvab inimeste arv, kes tarvitavad samaaegselt koos mitmeid ravimeid. On oluline mõista, et ravimite koostarvitamisel võib kaasneda riske, mis võivad viia uute tervisemuredeni. Tervishoiutöötajate võimuses on jälgida ja mitte kirjutada patsientidele välja ohtlike koostoimepaare. Alates 2016. aastast tehti tervishoiutöötajatele kättesaadavaks ravimite koostoimete andmebaas ja kliiniline otsusetugi, mis peaks pakkuma tuge teha paremaid valikuid ravimite väljakirjutamisel.

### **Töö peamised uurimisküsimused:**

1. Millised on enim tarvitatud veritsuse riskiga toimeainepaarid?
2. Kui palju on veritsuse riskiga toimeainepaare tarvitatud ja kuidas on toimeainepaaride tarvitamise trend muutunud 2012–2019 aastal?
3. Kas koostoimet omavate ravimipaaride tarvitamine vähenes 2016. aastal pärast hoiatussüsteemi kasutuselevõttu?

4. Kui palju patsiente (vanuse ja soo lõikes), kes on veritsuse riskiga koostoimepaare tarvitanud, on saanud veritsuse diagnoosi?
5. Milliste veritsuse riskiga toimeainepaaride tarvitamisel on veritsuse diagnoosi saamine kõige sagedasem?
6. Milliseid kehapiirkonnaga seotud veritsusi esineb kõige sagedamini?
7. Milline on veritsuse esinemine koostoitmete kategooriate lõikes?
8. Milline on varfariini ja otsese toimega suukaudsete vere hüübimist pärssivate ravimite (DOACide) mõju veritsuse tekkimisele ja kuidas erineb veritsuse esinemine patsientidel, kes tarvitavad varfariini või DOACe koos teiste ravimitega?

Käesolev magistritöö on jagatud peatükkideks, milles esmalt kirjeldatakse magistritöös kasutatud mõisteid ja lühendeid. Seejärel antakse ülevaade temaatilisest kirjandusest ja teadusuuringutest, mis on samas valdkonnas tehtud (kolmas peatükk). Neljandas peatükis kirjeldatakse töö metoodikat ja andmete töötlemise protsessi. Viiendas peatükis antakse edasi magistritöö tulemused ja arutletakse nende üle. Kuuendas peatükis analüüsitakse töö tugevusi, piiranguid ja edasiarendusvõimalusi ning viimasena esitatakse kokkuvõte (seitsmes peatükk).

## 2. Mõisted ja lühendid

**Antikoagulant** – ravim, mida kasutatakse vere hüübimise takistamiseks, et ennetada trombide teket [7].

**ATC** – anatoomilis-terapeutiline keemiline klassifikatsiooni süsteem, mis jagab toimeained erinevatesse rühmadesse vastavalt elundile või elundsüsteemile, millesse nad toimivad, ning nende farmakoloogilistele ja keemilistele omadustele (*Anatomical Therapeutic Chemical*) [8].

**CI** – usalduspiirid (*Confidence Interval*)

**CYP3A4 inhibiitor/indutseerija** – CYP3A4 on kõige levinum ensüüm maksas ja seda kasutavad üle 50% turul olevatest ravimitest metabolismiks ja organismist väljutamiseks. CYP3A4 ensüümi tegevus võib olla kas indutseeritud (ehk kiirendatud) või inhibeeritud (ehk aeglustatud), mis muudab organismis olevate ravimite kontsentratsioone ja nende farmakokineetilist profiili [9].

**DDI** – Ravimitevaheline koostoime, mis võib tekkida kahe või enama ravimi samaaegsel tarvitamisel ning koostoime tagajärjel võib üks ravim mõjutada teise ravimi toimet (*drug drug interaction*) [10].

**Diureetikum** – Diureetikum on ravim, mis suurendab uriini teket ja eritumist ning ühes sellega elektrolüütide eritumist organismist. Diureetikume kasutatakse südamepuudulikkusest, neerupuudulikkusest või maksatsirroosist tingitud tursete ravis, samuti on diureetikumid väga pikka aega olnud kasutusel hüpertensiooni ravis neil patsientidel, kellel reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) aktiivsus on väiksem, näiteks eakatel patsientidel [11].

**DOAC** – otsese toimega suukaudsed vere hüübimist pärssivad ravimid, mis takistavad vere hüübimist teistsuguse toimemehhanismi kaudu kui varfariin (*direct oral anticoagulant*) [7].

**INR** – vereanalüüs, mida kasutatakse varfariinravi ajal vere hüübivusvõime mõõtmiseks. Varfariini tarvitamise puhul on vajalik regulaarne vereanalüüside jälgimine. INR-i mõõtmine võimaldab meditsiinitöötajatel määrata patsiendile õige varfariini annuse (*International normalized ratio*) [7].

**NSAID** – mittesteroidsed põletikuvastased ravimid. Tegemist on suure ja laialdaselt kasutatava valuvaigistavate, palavikku alandavate ja põletikuvastaste ainete rühmaga, millest osa on



saadaval käsimüügiravimitena, teised nõuavad retsepti (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*)[12].

**OMOP CDM** – standardne andmemudel terviseandmete analüüsimiseks ja rahvusvaheliste uuringute läbiviimiseks (*Observational Medical Outcome Partnership (OMOP) Common Data Model (CDM)*) [13].

**OR** – šansside suhe, mis näitab, kui mitu korda erineb uuritava sündmuse toimumise šanss eksponeerituil võrreldes mitteeksponeeritutega (*odds ratio; OR*) [14].

**SD** – standardhälve

**SNRi** – serotoniini ja norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid. SNRI grupi preparaadid duloksetiin ja venlafaksiin toimivad serotoniinergilisele ja noradrenaliinergilisele süsteemile ning kaudselt ka dopamiinergilisele süsteemile. Kasutatakse kõige enam depressiivsete ja ärevushäirete ning kroonilise valu ravis (*Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*) [15].

**SSRi** – selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, SSRI grupi preparaadid estsitalopraam, fluoksetiin, fluvoksamiin, paroksetiin, sertraliin, tsitalopraam. Tänapäeval kõige enam kasutatavad antidepressandid. Toimivad eeskätt serotoniinergilisele süsteemile, mida peetakse oluliseks meeleolu ja ärevuse regulatsioonis. Nende eeliseks on vähesed kõrvaltoimed ja hea talutavus (*Selective serotonin reuptake inhibitors*) [15].

**Varfariin** (Marevan®) – vere hüübimist pärssiv ravim, mida kasutatakse enamasti tromboosi ennetamiseks; toimemehhanisimilt vitamiin K antagonist (VKA). Eestis kasutatakse ravimpreparaadina Marevani [7].

### 3. Kirjanduse ülevaade

#### 3.1 Ravimitevahelised koostoimed

Ravimite manustamise eesmärgiks on leevendada ja ennetada haiguste sümptomeid, kuid kui ravimite kasutamisel ei lähtuta etteantud juhenditest, võivad need olla kahjulikud ja põhjustada uusi mittesoovituid sümptomeid [2]. Ravimite ainevahetus organismis on keeruline protsess ning erinevad tegurid võivad mõjutada ravimite efektiivsust ja ohutust. Näiteks võib ühe ravimi toime muutuda teise ravimi või isegi toidu, joogi või keskkonna keemiliste mõjurite tõttu [16]. Sellised koostoimed võivad olla ootamatud ja nõuda täiendavat tähelepanu ning teadlikkust nii tervishoiutöötajatelt kui ka tarbijatelt.

Ravimitevaheline koostoime (DDI) võib tekkida kahe või enama ravimi samaaegsel tarvitamisel ning koostoime tagajärjel võib üks ravim mõjutada teise ravimi toimet [10,17]. Ravimite koostoimete tagajärjed võivad olla tõsised, nagu kõrvaltoimete tugevnemine, ravimite toksilisuse suurenemine või ravimi toimeaine tugevnemine/nõrgenemine [18,19].

Risk ravimite koostoimeks suureneb iga ravimi lisandumisega patsiendi raviplaani. On suur seos väljakirjutatud ravimite arvu ja võimalike koostoimete vahel [10,20]. Seega on suurem oht koostoime tekkimiseks eakatel, kes kasutavad korraga mitmeid erinevaid ravimeid, patsientidel, kes põevad kroonilisi haiguseid või neil, kes viibivad pikemat aega haiglaravil [2,18,21].

Ravimite koostoimed saab jaotada kahte rühma:

- farmakokineetilised: seotud toimega, mida organism ravimile avaldab; hõlmab imendumist, jaotumist, metabolismi ja eritumist, kõik need on seotud nii ravi ebaõnnestumise kui ka toksilisusega;
- farmakodünaamilised: seotud toimega, mida ravim organismile avaldab. Neid koostoimeid jaotatakse: sünergilised, kus ravimite toimed võimendavad teineteist, aditiivsed, kus toimed liituvad ja antagonistlikud, kus ühe ravimi toime nõrgendab teise oma [17,22].

Kirjanduse andmetel on 0,57% haiglaravi juhtudest põhjustatud ravimi koostoimetest, eakate patsientide puhul on see näitaja 4,8%. Kõige sagedasemaks haiglasse pöördumise põhjuseks,

mis on tingitud koostoimet omavate ravimite manustamisest, on verejooksud, hüper- või hüpotensioon ja südame rütmihäired [24].

Koostoimete riski alusel jaotatakse koostoimed nelja suuremasse gruppi: A, B, C ja D, millest A vastab kliinilise tähenduseta vähesele koostoimele ja D kliiniliselt olulisele koostoimele, mida peaks vältima (Tabel 1). Lisaks märgitakse koostoime klassifikaatorile juurde teaduspõhisuse klassifikatsioon. Teaduspõhisuse klassifikatsioon jaotatakse viide erinevasse klassi ja märgitakse numbrilise väärtusena 0, 1, 2, 3, 4, milles 0 näitab, et andmed on saadud sarnaseid ravimeid käsitlevate uuringute põhjal ekstrapoleerimise teel ja 4 näitab, et andmed on saadud kontrollitud uuringutest, mis on läbi viidud asjakohase patsiendirühma seas (Tabel 2).

*Tabel 1. Koostoimete grupid [25].*

<b>Koostoime klassifikatsioon</b>	
D	Kliiniliselt oluline koostoime, mida tuleb pigem vältida
C	Kliiniliselt oluline koostoime, mida saab juhtida näiteks annuse kohandamisega
B	Koostoime kliiniline tulemus pole selge ja/ või võib varieeruda
A	Kliinilise tähenduseta vähene koostoime

*Tabel 2. Koostoimete klassifikatsioon [25].*

<b>Teaduspõhisuse klassifikatsioon</b>	
4	Andmed on saadud asjakohase patsiendirühma seas korraldatud kontrollitud uuringutest
3	Andmed on saadud tervete vabatahtlike seas korraldatud uuringutest ja/või patsientide pilootuuringutest
2	Andmed on saadud hästi dokumenteeritud juhtumikirjeldustest
1	Andmed on saadud mittetäielikest juhtumikirjeldustest ja/või in vitro uuringutes
0	Andmed on saadud sarnaseid ravimeid käsitlevate uuringute põhjal ekstrapoleerimise teel

Rootsis läbi viidud uuringus selgus, et C klassi toimeainega ravimipaare kirjutatakse välja 38% ravimitarvitajatele ja D klassi ravimipaare 3,8%-le patsientidele [26]. Oluline on tähele panna, et enamasti on koostoimet omavate toimeainepaaride väljakirjutamist võimalik prognoosida ja vältida [10]. Ohtlike koostoimepaaride väljakirjutamise ennetamiseks arendatakse ja täiendatakse pidevalt elektroonilisi otsusetoe süsteeme, mis võimaldavad praktikutel kogu tervisehoiusteemis parandada patsientide raviskeeme ja ravitulemusi [27].

Eestis tehti 2016. aastal tervishoiutöötajatele kättesaadavaks ravimite koostoimete andmebaas ja kliiniline otsusetugi INXBASE. Täna kannab portaali nime Synbase, kuhu on kokku

koondatud tervikteenuseks üheksa ravimiandmebaasi, sealhulgas koostoimete andmebaas INXBASE [28]. Andmebaase uuendatakse neli korda aastas ja koostoimete andmebaasi uuendamise eest vastutab Soome kliinilise farmakoloogia ettevõtte Medbase [28].

INXBASE on seotud digiretseptiga ja paikneb arsti töölaual. Eesmärgiks on ravikvaliteedi parandamine, suurendades patsientide ohutust ja tõhustades raviprotsesse. Kui arst kirjutab välja retsepti ja kinnitatava retsepti andmed on seotud C või D taseme koostoimega, saab arst retsepti kinnitada juhul, kui ta kinnitab, et on koostoimetest teadlik. Seega peab arst veenduma, kas võimalik koostoime risk õigustab end või kaaluma alternatiivse toimeainega ravimi väljakirjutamist patsiendile.

### **3.2 Veritsuse risk ja riskitegurid koostoimet omavate ravimite tarvitamisel**

Koostoimet omavate ravimite samaaegse tarvitamise üheks sagedasemaks tagajärjeks peetakse veritsuse tekkimise riski [3]. Rijkomi jt [4] hinnangul on kuni 22% koostoimet omavate ravimipaaride tarvitamise tagajärjeks veritsus.

Ravimite koostoimete puhul on oluline pöörata tähelepanu riskiteguritele, mis soodustavad veritsuse episoodide tekkimist. Veritsuse tekkimisel on mitmeid riskitegureid nagu hüpertensioon, neeru- ja maksafunktsiooni häired, insult, varasem veritsus, ebastabiilne INR, vanus > 65 aastat ja ravimite või alkoholi tarbimine [29]. Veritsuse tekkimise riski hinnatakse HAS-BLED skoori põhjal, mis võtab arvesse eelnevalt välja toodud tegureid [30]. Lisaks võivad veritsuse tekkimise riski mõjutada kehamassiindeks ja suitsetamine, aga ka varasemad mao limaskesta põletikud ja haavandid [31].

### **3.3 Levinumad toimeained ja ravimigrupid, mida seostatakse veritsuse tekkimisega**

Järgnevalt on toodud ülevaade olulisematest toimeainetest ja ravimigruppidest, mille kooskasutamisel teiste ravimitega sageneb risk veritsuste tekkimiseks.

#### **3.3.1 Antitrombootilised ained**

Antitrombootilisi aineid kasutatakse tromboosivastaseks raviks. Sõltuvalt trombide tekkekohast eristatakse arteriaalseid trombe (aterotromboosi) ja venoosseid trombe. Arteriaalse

tromboosi korral kasutatakse trombotsüütide agregatsiooni pärssimist antiagregantidega. Venoose tromboosi korral mõjutatakse antikoagulantide abil vere hüübimiskaskaadi [32].

Antitrombootiliste ainete hulka kuuluvad terapeutilisi alamkategooriaid nagu varfariin, DOACid (apiksabaan, rivaroksabaan), hepariinid (naatriumhepariin, kaltsiumnadropariin), trombotsüütide vastased ained (klopidogreel, vorapaksar) ja otsesed trombiini inhibiitorid (argatrobaan, desirudiin). Järgnevas magistritöös keskendutakse põhiliselt DOACidele ja varfariinile.

### **3.3.1.1 Varfariin**

Varfariin on Eestis kõige sagedamini kasutatav vitamiin K antagonist (VKA-d) [7]. Varfariin on tuntud oma paljude koostoimete poolest teiste ravimitega. Synbase andmetel on varfariinil koostoime üle 360 toimeainega, kuid kirjandusest leiab, et koostoimed võivad ulatuda 600-ni [33]. Kõige sagedamini väljakirjutatud ravimid, millel võib esineda koostoime varfariiniga, on mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (NSAIDid), diureetikumid, DOACid, antibiootikumid [34,35]. Veritsuse riski tõusu on näidatud ka antidepressantide [36] ja statiinide [37] koostarvitamisel varfariiniga.

Patsientidel, kes saavad varfariinravi, on oluline pidevalt mõõta vere hüübivusvõimet ehk INR väärtust [38]. Varfariinravi saavatel patsientidel peab INR väärtus jääma vahemikku 2-3 ja väärtuse jälgimine annab arstile võimaluse kohandada varfariini annust [35,39]. Kui INR väärtus langeb alla 2, tõuseb tromboosirisk ning varfariini annust tuleb suurendada. Kui INR väärtus on üle 3, siis suureneb veritsuse risk ning varfariini annust tuleb alandada. Seega verejooksu komplikatsioonid on seotud suurenenud INR väärtusega [7].

Varfariinravi patsientidel tuleb üldiselt vältida NSAIDide kasutamist. Veritsusrisiki hindamiseks ei piisa ainult INRi väärtuse jälgimisest, kuna NSAIDid mõjutavad ka trombotsüütide funktsiooni. Kui samaaegset kasutamist ei saa vältida, tuleks kaaluda mao kaitseks prootonpumba inhibiitorite (nt lansoprasool, omeprasool või pantoprasool) kasutamist. NSAIDide ja varfariini kooskasutamine võib põhjustada tugevat veritsust. Seedetrakti verejooksu oht on 2–3 korda suurem võrreldes varfariini monoterapiaga [40].

### **3.3.1.2 Otsesed suukaudsed antikoagulandid ehk DOACid**

Üle 50 aasta oli varfariin ainus tablettide kujul saadaolev antikoagulant. Nüüd soovitatakse kasutada pigem DOACe, kuna neid peetakse sama efektiivseks kui varfariin, kuid ohutumaks [7]. Samuti ei ole DOACide puhul regulaarne vereanalüüside tegemine alati vajalik, neil ei esine teadaolevalt koostoimeid toiduga ning nende toime saabub ja taandub kiiremini kui varfariinil [7,41]. Samas peab ka DOACe kasutades olema ettevaatlik, sest need võivad siiski koostoides teiste ravimitega veritsuse riski tõsta, näiteks kasutades neid koos antidepressantidega [42,43].

Hetkel kasutatakse nelja DOACi, milleks on dabigatraaneteksilaat, rivaroksabaan, apiksabaan ja edoksabaan. Hiljutised uuringud näitavad, et DOACide väljakirjutamise määr on küll tõusnud, kuid paljud patsiendid jätkavad varfariini kasutamist [44]. Varfariinravi jätkatakse, sest DOACid ei sobi kõigile patsientidele, näiteks neile, kellel kaasuvad rasked neeru- või maksahäired, või neile, kellel on südameklapi mehaaniline protees või raske reumaatiline mitraalklapi stenoos [7].

### **3.3.2 Analgeetikumid ja antipüreetikumid**

Analgeetikumide alla kuuluvad ravimid, mida kasutatakse valude leevendamiseks ja antipüreetikumide alla kuuluvad ravimid, mida kasutatakse palaviku alandamiseks [45,46]. Analgeetikumide ja antipüreetikumide alla kuuluvad mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid ehk NSAIDid, mida antud töös ka põhjalikumalt käsitletakse.

#### **3.3.2.1 Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ehk NSAIDid**

NSAIDe ehk mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid kasutatakse laialdaselt valu ja põletiku raviks. Levinud toimeained on ibuprofeen, diklofenak, naprokseen, meloksikaam. NSAIDide kasutamisel on oht seedeelundkonna veritsuste esinemiseks [47]. Tarvitades neid koos teiste ravimitega, kasvab veritsuse oht veelgi. Uuringud on näidanud, et NSAIDide kasutamisel koos antikoagulantide, kortikosteroidide ja antidepressantidega tõuseb veritsuse risk [48,49]. Veritsuse riski vähendamiseks on patsientidel soovitatav kasutada maokaitset [50].

### 3.3.3 Antidepressandid

Antidepressante kasutatakse mitmesuguste näidustuste korral nagu depressioon, ärevus, premenstruaalne düsfooriline häire ja valusündroomide leevendamine [51]. Antidepressante on mitut erinevat tüüpi. Neid eristatakse üksteisest toimemehhanismi järgi ja sellest lähtuvalt on need jagatud erinevatesse gruppidesse. SSRI-d on tänapäeval enim kasutatavad antidepressandid, mis toimivad eeskätt serotoniinergilisele süsteemile, mida peetakse oluliseks meeleolu ja ärevuse regulatsioonis [15]. SNRI grupi preparaadid toimivad serotoniinergilisele ja noradrenaliinergilisele süsteemile ning kaudselt ka dopamiinergilisele süsteemile [15].

Uuringud näitavad, et antidepressandid võivad tekitada veritsuse ohtu, kuid mitte kõik antidepressandid [52,53]. SSRI ja SNRI ravi on seostatud suurenenud veritsuse riskiga [54]. SSRI-d suurendavad maohappesust, mis võib põhjustada haavandite tekkimist ja seedeelundkonna verejooksu [51]. On näidatud, et SSRI kooskasutamine NSAIDidega, aspiriiniga, kortikosteroididega ja antikoagulantidega tõstab veritsuse riski [52,54,55]. Oluline on patsienti nõustada koostoime ohtudest ja kirjutada välja koos maokaitset pakkuvate ravimitega näiteks prootonpumba inhibiitorid.

### 3.3.4 Ensüümi CYP3A4 aktiivsust mõjutavad ained

CYP3A4 on ensüüm, mis asub peamiselt maksas ja mõjutab väga paljude erinevate ravimite ainevahetust ehk metabolismi. Paljud ravimitevahelised koostoimed tulenevad CYP ensüümide inhibeerimisest või indutseerimisest. CYP3A4 ensüümi inhibeerimine vähendab selle ensüümi aktiivsust ja põhjustab muutusi ravimite plasmatasemetes. See tähendab, et teatud ravimite kontsentratsioon organismis võib suurened või nende toime pikeneda. Selline olukord võib suurendada ebasoovitavate toimete riski ning on paljude kliiniliselt oluliste ravimitevaheliste koostoimete põhjuseks [56,57]. Kõrvaltoimetena võivad esineda näiteks südamerütmihäired või verejooks [58,59]. CYP3A4 indutseerijad seevastu suurendavad CYP3A4 ensüümi aktiivsust, kiirendades seeläbi ravimite metabolismi ja vähendades nende kontsentratsiooni organismis.

CYP3A4 inhibiitorid saab jaotada kolme klassi - nõrgad, mõõdukad ja tugevad. Tugevad inhibiitorid on näiteks klaritromütsiin ja konvaptaan, mõõdukad diltiaseem ja amprenaviir ning nõrgad alprasolaam ja amiodaroon. Samuti jagunevad CYP3A4 inhibiitorid erinevatesse

terapeutilistesse gruppidesse nagu antibiootikumid (klaritromütsiin, erütromütsiin), viirusevastased ained (ritonaviir), seentevastased ained (flukonasool, itrakonasool), antiarütmikumid (amiodaroon) ja kaltsiumikanali blokaatorid (verapamiil, diltiaseemi) [60].

Ravimite kontsentratsiooni suurenemist organismis ja sellest tulenevalt ka soovimatute toimete riski suurenemist on näidatud nii nõrkade kui ka tugevate CYP3A4 inhibiitorite puhul. Näiteks tarvitades amiodarooni (CYP3A4 nõrk inhibiitor) või klaritromütsiini (CYP3A4 tugev inhibiitor) koos varfariiniga võib varfariini kontsentratsioon organismis suurenedagi [59,61]. See tähendab, et veritsuste vältimiseks ja vajaliku terapeutilise INRi saavutamiseks on vajalik varfariini annust langetada ja monitoorida INRi väärtust [62]. Ettevaatlik tuleb olla ka kaltsiumikanali blokaatori verapamiili (CYP3A4 mõõdukas inhibiitor) kasutamisel koos dabigatraaneteksilaatiga (DOAC). Verapamiil suurendab oluliselt dabigatraaneteksilaati imendumist ja neid ravimeid koos kasutades tuleks samuti ravimite annuseid korrigeerida [63,64].

### **3.4 Veritsuse riski vähendamise võimalused**

Veritsuse riskiga ravimite tarvitamisel on oluline patsiendi ja raviarsti/õe tihe koostöö [7]. Veritsuse riski vähendamise üheks võimaluseks on kasutada metaboolsete ravimite gruppi kuuluvaid prootonpumba inhibiitoreid (omeprasool, allopurinool, esomeprasool). Prootonpumba inhibiitorid (PPI-d) vähendavad maohappe tootmist ja soodustavad haavandite paranemist [65]. Prootonpumba inhibiitor on peamine vahend seedetrakti ülaosa verejooksu ärahoidmisel kõrge riskiga patsientidel [66]. PPI-d kirjutatakse sageli välja patsientidele, kes tarvitavad varfariini, NSAIDe ja antidepressante, et ennetada veritsuste tekkimist [67]. Ray jt [68] leidsid, et prootonpumba inhibiitorite kasutamisel on antikoagulantide puhul oluliselt väiksem seedetrakti verejooksu risk.

Veritsuse riski ennetamiseks saab vereanalüüside abil jälgida ka patsiendi hüübimishäiretele viitavaid näitajaid. Näiteks varfariini tarvitajatel mõõdetakse veritsuse riski ennetamiseks INR väärtust. INR väärtuse regulaarne jälgimine annab indikaatori ravimi annuse suurendamiseks või vähendamiseks lähtudes patsiendist. Ka DOACide kasutamisel on oluline panna ravimi annus paika patsiendi individuaalsest tervises seisundist lähtuvalt [69]. Samavõrd oluline on ravimite väljakirjutamisel arvestada patsiendi kaasuvate haiguste või seisunditega [99–102].



Lisaks saab veritsuse riski maandada veel mitmesuguste ettevaatusabinõudega, näiteks saab patsient ise oma elustiili ja harjumusi jälgides veritsuse riski ennetada. Patsient saab kohandada oma toitumist [103,104] või hoiduda väiksematestki vigastustest või traumadest [105–107].

### **3.5 Teadusuuringud ravimite koostoimete valdkonnas Eestis**

Koostoimet omavate ravimite väljakirjutamist on Eestis uurinud Kurbatova [70], kelle uuringu eesmärgiks oli teada saada kui palju D ja C kategooria koostoimet omavaid ravimipaare väljakirjutati ja millised olid enim tarvitatud D ja C kategooria toimeainepaarid. Uuringus kasutati Tervisekassa andmeid 2016., 2017. ja 2019. aasta (september–november) kohta. Uuringust selgus, et D ja C kategooria ravimipaaride väljakirjutamine püsib aastate lõikes sarnasel tasemel ja populaarsemate D ja C ravimipaaride järjestused on sarnased, kuid mitte päris identsed. Uuring hõlmas kõiki terapeutilisi gruppe ja ei keskendunud kindlatele koostoimete tagajärgedele.

Lisaks on varasemalt uuritud võimalike koostoimete esinemist varfariini ravi saavate patsientide hulgas. Gavronski jt [5] viisid 2012. aastal läbi uuringu, kus analüüsiti 2008. aastal 6 kuu jooksul üle 50 aastastele naistele ja meestele väljakirjutatud retsepte. Valimisse kuulus 203 646 patsienti, kellest edasi uuriti 7175 patsienti, kellele oli väljakirjutatud varfariinravi. Uuringust selgus, et ühe potentsiaalse koostoime risk oli 29% patsientidest ja kahe või enama võimaliku koostoime risk 33% patsientidest. Kõige suurem risk koostoimete tekkimiseks oli varfariinil NSAIDidega (14%), millele järgnesid koostoimed statiinidega (simvastatiin, 9%), CYP3A4 inhibiitoritega (amiodaroon, 7%; propafenoon, 5%; allopurinool, 4%) ja antidepressantidega (amitriptüliin, 4%). Uuringus viidati koostoimetele, mis tõstavad veritsuse riski, kuid selle uuringu käigus ei uuritud, kui paljudel patsientidel esines pärast toimeainepaari tarvitamist veritsuse episoodide [5].

2009. aastal valmis uuring, kus võeti aluseks perearstikeskuse patsiendid, kes olid vanemad kui 60 aastat ja said varfariinravi. Selliseid patsiente, kes vastasid kriteeriumitele, oli 39. Selles uuringus vaadati lisaks koostoimetele ka kliiniliselt kajastatud komplikatsioone ja selgus, et 15% patsientidest, kes said varfariinravi, tekkis komplikatsioone, mis kõik olid seotud seedetrakti veritsuse või hematuuriaga [6].

## 4. Kasutatud andmed ja metoodika

### 4.1 Kasutatud andmeallikad

Käesolevas magistritöös kasutatavad andmed on pärit elektroonilisest terviseandmete andmebaasist, mis oli loodud projekti „Valdkondliku teadus- ja arendustegevuse tugevdamine“ (RITA) tegevus 1 „Strateegilise TA tegevuse toetamine – „Masinõppe ja AI toega teenused““ raames ja mille läbiviimiseks on Tartu Ülikooli inimuuringu eetikakomitee luba 300/T-23 ja Eesti Bioetika ja inimuuringu nõukogu luba (1.1-12/653). Antud töö on läbiviidud projekti PRG1844 (Kliiniliste oluliste radade tuvastamine terviseandmetest) raames.

Andmebaasis olevad andmed tulevad kolmest allikast: Tervisekassa retseptikeskusest (välja kirjutatud ja välja ostetud ravimid), raviarvete andmekogust ning Tervise Infosüsteemist (epikriisid ja saatekirjade vastused). Andmestik sisaldab juhuvalimina 10% kõigist Eesti isikukoodiga isikutest (n=150 824 isikut) ja nende terviseandmeid aastatel 2012–2019. Andmebaasis olevad andmed on viidud OMOP CDM standardiseeritud kujule [13].

Tervisekassa retseptikeskusest pärit andmetes esines 140 850 patsienti, nendest ostis perioodil 2012–2019 ravimeid välja 138 572 isikut. Patsientide kohta oli teada nende sugu ja sünniaasta. Retseptide andmed sisaldasid infot toimeaine, ATC koodi, ravimi väljakirjutamise kuupäeva ja ravimi väljaostmise kuupäeva kohta. Patsientide poolt väljaostetud retsepte oli 7 484 215 ja neil retseptidel esines 893 erinevat toimeainet.

Lisaks kasutati magistritöös diagnoosidega seotud infot, mille andmed on saadud Tervisekassa retseptikeskusest, raviarvete andmekogust ning Tervise Infosüsteemist (TIS). Käesolevas magistritöös vaadeldi lähemalt ainult veritsusega seotud diagnoose. Töös on arvestatud diagnoosiga seotud kuupäevaks raviarve või epikriisi lõpukuupäeva või retsepti väljaostmise kuupäeva. TISist saadi 16 736, retseptiandmetest 6977 ja raviarvetelt 21 212 veritsuse diagnoosiga seotud kirjet.

Lisaks kasutati magistritöös materjale, mis on koostatud terviseinformaatika töörühma poolt:

1. Nimekiri koostoimet omavatest ravimipaaridest, mille tagajärjeks võib olla veritsus (täpne nimekiri on kättesaadav Tartu Ülikooli Terviseinformaatika töörühma käest). Nimekiri on koostatud Synbase veebiportaali andmete põhjal (Synbase andmed jaanuar

– veebruar 2024. a seisuga), lisaks konsulteeriti töörühma nõustanud proviisori ja üldarstiga. Nimekirja lisati ravimipaarid põhimõttel, kas nende koostoimena on kirjeldatud veritsusriski, hüpotrombineemiat (vähenenud võimet moodustada verehüübeid), INR väärtuse suurenemist, protrombiini aja pikenemist (mõlemad analüüsid on seotud veritsusriski hindamisega), vere hüübimise vähenemist või varfariini biosaadavuse suurenemist. Nimekirjast jäid välja ravimipaarid, mis koostoimena võisid põhjustada läbimurdeveritsust, mõjutada menstruatsiooni või mille puhul oli tegemist urogenitaalsüsteemi ravimite ja suguhormoonidega. Lisaks jäid nimekirjast välja vähivastased ravimid. Kokku on nimekirjas 1714 toimeainepaari ja välja on toodud koostoime klassifikatsioon B, C või D. Seega kuuluvad nimekirja/valimisse kliiniliselt olulised koostoimed, mida tuleks pigem vältida (D), mida saab juhtida näiteks annuse kohaldumisega (C) ja koostoimed, mille kliiniline koostoime pole selge või võib varieeruda (B). Lisaks on nimekirjas veel mõned varfariiniga seotud toimeainepaarid, mille koostoime klassifikatsioon on küll A (kliinilise tähenduseta vähene koostoime), kuid mille puhul on siiski mainitud võimalust, et varfariini biosaadavus võib vähesel määral suureneda. Nimekirjas on välja toodud toimeaine nimetus ja ATC kood/koodid. ATC koodid on toimeainetele lisatud põhimõttel, et need oleksid eelkõige süsteemse toimega ravimid. Lisaks on kõikide toimeainete puhul püütud need jaotada neid iseloomustavatesse terapeutilistesse gruppidesse.

Näiteks: toimeaine – tramadool -> ATC koodid: N02AJ13, N02AJ14, N02AX02 -> alamkategooria – SNRI -> ülemkategooria – antidepressant.

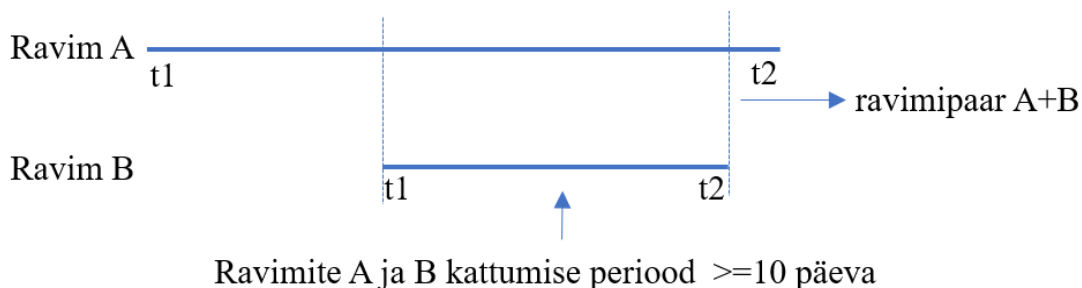
2. Nimekiri RHK10 diagnoosidest, mis on seotud veritsusega (Lisa 1). Nimekiri on koostatud koostöös töörühma nõustanud üldarstiga. Veritsuse diagnoosid jaotati viide suuremasse rühma – günekoloogilised verejooksud, seedeelundkonnaga seotud veritsused, pea verejooksud, hingamisteedega seotud veritsused ja muud veritsused.

## **4.2. Andmete töötlus**

Patsiendi ravimivõtmise perioodi kohta koostati terviseinformaatika uurimisrühma poolt andmetabel, milles liideti patsiendi järjestikused sama toimeainega retseptid üheks suuremaks perioodiks kokku, kui need olid järjestikku väljaostetud. Tabeli loomisel arvestati, kui pikaks

perioodiks isikul ravimeid jätkus arsti määratud raviskeemi alusel. Iga sellise kirje puhul oli määratud ravimivõtmise alguse ja lõpu aeg. Ravimi tarvitamise perioodid võivad olla ebatäpsed olukorras, kus isik peab tarvitama ravimit vastavalt vajadusele või kus arsti poolt määratud raviskeem oli puudu (sel juhul loeti ravimi tarvitamise pikkuseks vaikimisi 30 päeva)

Selleks, et leida kõik võimalikud ravimipaarid, mida patsiendid on samaaegselt tarvitanud, koostati magistritöö käigus SQL-päring. Päring kontrollib ravimivõtmise alguse ja lõpu aegasid ning leiab kahe ravimivõtmise kattuvuse perioodi. Tingimuseks on seatud, et ravimitarvitamise kattuvuse periood peab olema vähemalt 10 päeva (Joonis 1). See võiks olla minimaalne ajaperiood, mil koostoimed võiksid avalduda. Kogu andmestiku peale leiti perioodil 2012–2019 kokku 60 769 erinevat toimeainepaari, mida tarvitati 92 291 patsiendi poolt 5 691 566 korda (Joonis 3).



*Joonis 1. Ravimite tarvitamise kattuvuse perioodi leidmine. Joonisel märgib  $t_1$  ravimivõtmise alguse aega ja  $t_2$  ravimivõtmise lõpu aega. Selleks, et tekiksid ravimipaarid, peab ravimite võtmise periood kattuma vähemalt 10 päeva.*

Pärast kõikide ravimipaaride leidmist võrreldi seda nimekirja koostoimet omavate ravimipaaride nimekirjaga, mille tagajärjeks võib olla veritsus. Võrdluse tulemusena saadi nimekiri patsientidest, kes kasutasid veritsuse riskiga koostoimet omavaid ravimipaare. Veritsuse riskiga koostoimepaaride nimekirjas oli 1714 toimeainepaari, millest andmestikus esines 504 toimeainepaari. Patsientide arv, kes tarvitasid 2012–2019 aastal veritsuse riskiga toimeainepaare, oli 14901. Algselt oli patsientide arv 14902, kuid üks isik eemaldati nimekirjast, kuna andmed ei olnud terviklikud (puudus sugu) (Joonis 3).

Järgnevalt leiti veritsuse episoodid. Patsiendiga seotud diagnoosikoodid tulevad erinevatest andmekogudest ja enamasti ei ole nendega seotud täpset diagnoosi määramise kuupäeva – on teada ravi alustamise ja lõpetamise kuupäevad ning dokumendi (raviarve, epikriisi) alustamise ja lõpetamise kuupäevad. Kuna erinevatesse süsteemidesse võib raporteerimine toimuda

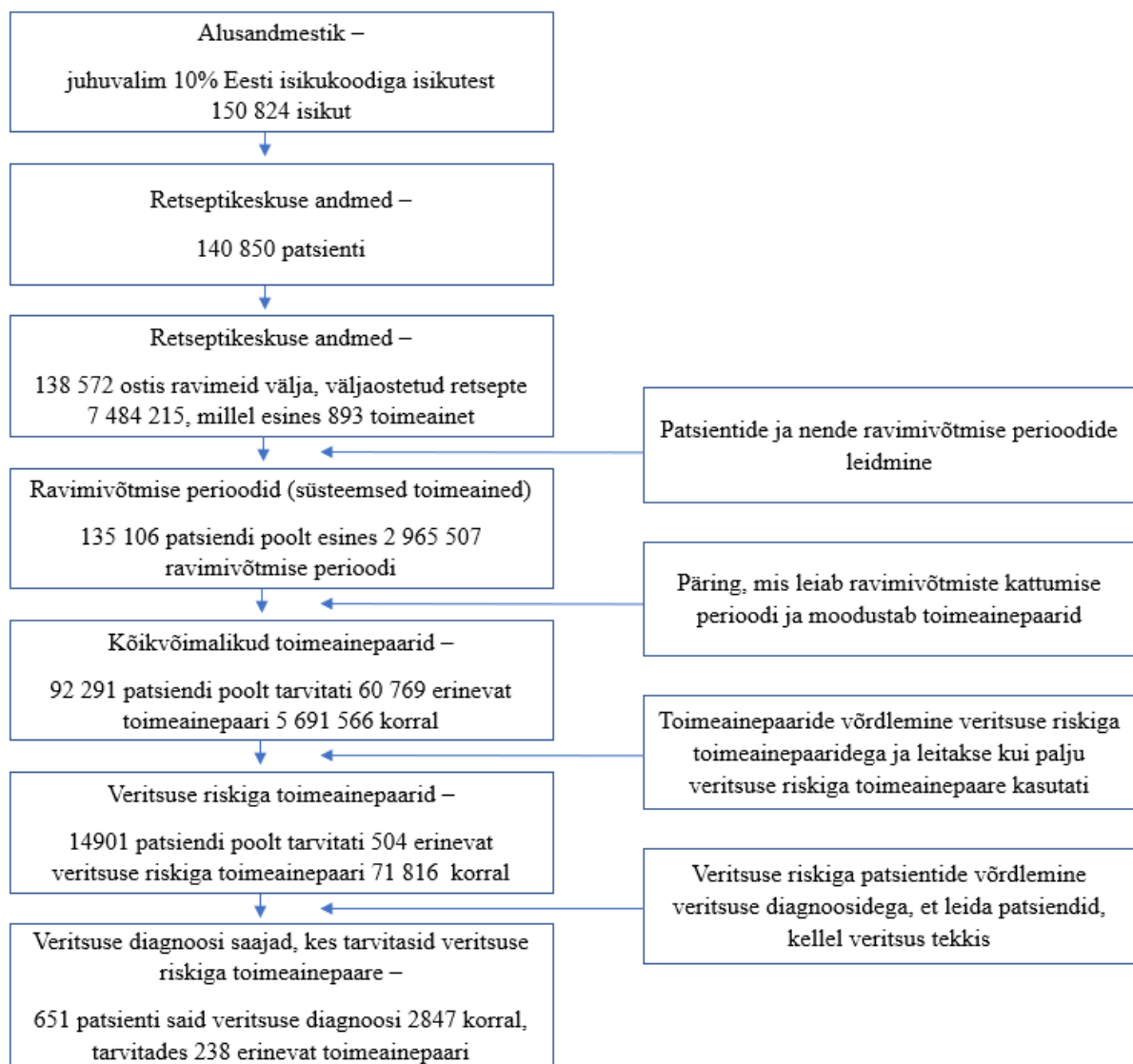
erineval ajal (näiteks raviarve esitatakse varem, epikriis hiljem) ja viisil (näiteks ühe juhtumi kohta üks epikriis, kuid mitu raviarvet), võib sama diagnoosi kohta eksisteerida mitu erinevat kuupäeva. See tähendab, et patsiendil võib esineda väikese ajavahega mitu diagnoosi, mis tegelikult vastavad ühele ja samale veritsuse episoodile. Kui patsiendil esines 7-päevase ajaakna sees mitu veritsuse diagnoosi, mis kuulusid samasse veritsuse diagnoosi gruppi, eemaldati korduvad kirjed ja iga patsiendi kohta jäeti alles unikaalne, kõige varasema kuupäevaga kirje (Joonis 3).

Edasi leiti patsiendid, kes said veritsuse diagnoosi veritsuse riskiga ravimipaari kasutamise ajal. Selleks pidi veritsuse saamise kuupäev kattuma koostoimet omava ravimipaari tarvitamise ajaga või esinema kuni 30 päeva pärast ravimipaari tarvitamise perioodi lõppu (Joonis 2). Kuna veritsuse diagnoos võidakse meditsiinidokumendile (raviarvele, epikriisile) märkida hiljem, kui tegelikult patsiendil veritsus tekkis, on vaadeldud kattumise perioodile lisaks 30 päeva (Joonis 3).



*Joonis 2. Patsientide leidmine, kes said veritsuse diagnoosi veritsuse riskiga ravimipaari kasutamise ajal. Joonisel märgib t1 ravimipaari tarvitamise alguse aega, t2 tarvitamise lõpu aega ja V veritsuse episoodi. Selleks, et teha kindlaks, kas patsient on saanud veritsuse diagnoosi veritsuse riskiga toimeainepaari kasutades, peab diagnoos esinema toimeainepaari kasutamise ajal või sellele järgneval 30 päeval.*

Andmete töötlemiseks ja SQL päringute tegemiseks kasutati kasutajaliidest DataGrip. Andmete visualiseerimiseks kasutati R Studiot. R Studio ühendati andmebaasiga, mis võimaldas andmeid otse andmebaasist kätte saada ja visualiseerida. Regressioonitabelite ja -jooniste tegemiseks kasutati R paketti Finalfit [71], mis võimaldas välja arvutada ka šansside suhte (*odds ratio*; *OR*).



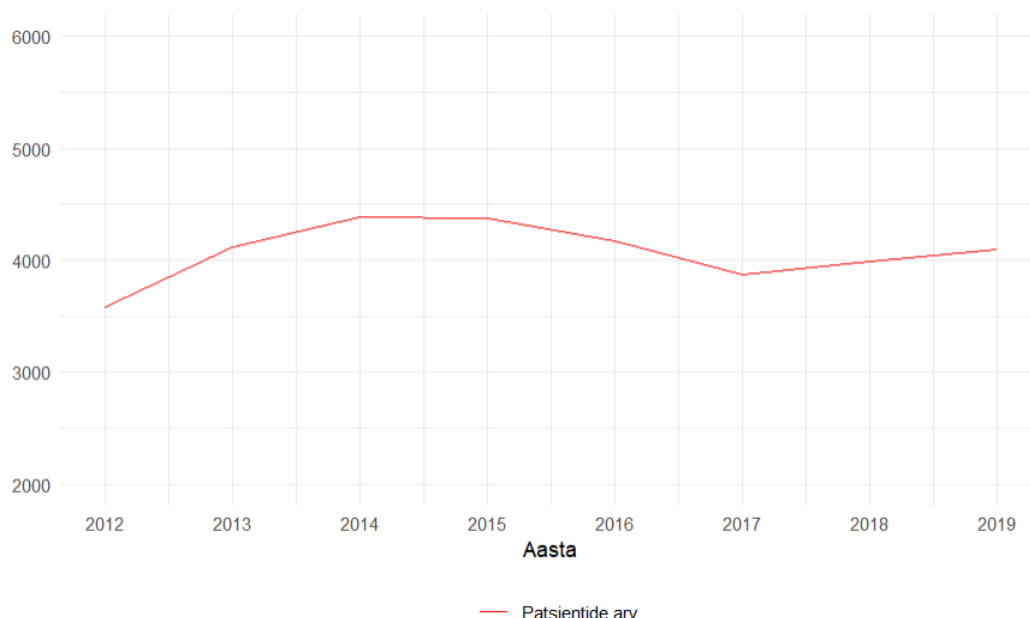
Joonis 3. Tööprotsessi joonis andmete töötlemisel.

## **5. Tulemused ja arutelu**

### **5.1 Veritsuse riskiga koostoimepaaride tarvitamine 2012–2019**

2012.–2019. aastal tarvitas erinevaid ravimipaare kokku 92 291 patsienti, neist 14 901 ehk 16,1% patsientidest tarvitas veritsuse riskiga toimeainepaare. Kogu perioodi peale kokku tarvitati 504 erinevat veritsuse riskiga toimeainepaari. Enim tarvitatud toimeainepaaride loetelu koos tarvitajate arvuga on välja toodud Lisas 3.

Aastate lõikes ei ole veritsuse riski omavate toimeainepaaride kasutamisel olulist tõusu või languse trendi (Joonis 4). Kõige enam tarvitati veritsuse riskiga toimeainepaare 2014. aastal (4388 patsienti) ja kõige vähem 2012. aastal (3586 patsienti). 2016. aastal on näha kerge languse trend, mida võib seostada sellega, et 2016. aastal tehti Eestis tervishoiutöötajatele kättesaadavaks ravimite koostoimete andmebaas ja kliiniline otsusetugi. See aitab arstidel märgata ohtlike koostoimetega ravimite väljakirjutamist. Võiks oletada, et pärast koostoimete andmebaasi kasutuselevõttu veritsuse riskiga toimeainepaaride tarvitamine järk-järgult väheneb, kuid 2018. aastast on hakanud selliste toimeainepaaride kasutamine taas tõusma. Keeruline on välja tuua kindlat põhjust, miks trend kasvab, kuid seda võib mõjutada üldine rahvastiku vananemine. Rahvastiku vananemine toob kaasa krooniliste haiguste laialdase leviku, mis omakorda tõstab ravimite tarvitamise sagedust.



*Joonis 4. Veritsuse riskiga toimeainepaare kasutanud patsientide arv 2012–2019 aastal. Üks unikaalne patsient võib esineda iga aasta kohta ühe korra, isegi kui ravimitarvitamise episood on patsiendi kohta rohkem.*

Kurbatova, kelle magistritöö eesmärgiks oli välja selgitada enim väljakirjutatud C ja D kategooria toimeainepaarid 2016.–2019. aastal, leidis, et C ja D toimeainepaaride väljakirjutamine on aastate lõikes olnud üsna sarnane. Tema uurimusest selgus, et 2016. aastaga võrreldes on 2019. aastal väljakirjutatud C ja D kategooria toimeainepaarid vähenenud 3,4% [70]. Käesoleva magistritöö raames on vaadatud pikemat perioodi (2012–2019) ja oodatav langus 2016. ja 2017. aasta vahel on eristatavam.

Joonisel 4 on koondatud kokku kõikide veritsuse riskiga toimeainepaaride kasutamine, kuid antud magistritöö andmestikus on erinevate meditsiiniliste omadustega toimeainepaarid jaotatud laiematesse terapeutilistesse gruppidesse (Lisa 2).

Joonisel 5 on näha veritsuse riskiga toimeainepaaride tarvitamise trend terapeutiliste kategooriate lõikes. Kõige enam patsiente esines grupis, kus koos analgeetikumide ja antipüreetikumidega tarvitati antitrombootilisi aineid (4950 patsienti), antidepressante (4587 patsienti) ja CYP3A4 modulaatoreid (4464 patsienti; Lisa 3). Kui antidepressantide ja CYP3A4 modulaatorite tarvitamine koos analgeetikumide ja antipüreetikumidega on aastate lõikes olnud languse trendis (Joonis 5), siis analgeetikumide ja antipüreetikumide tarvitamine koos antitrombootiliste ainetega on aastate lõikes tõusnud.



Antitrombootiliste ainetega koos tarvitasid patsiendid lisaks analgeetikumidele ja antipüreetikumidele (4950 patsienti) üsna palju ka antidepressante (2848 patsienti), antitrombootilisi aineid (2244 patsienti) ja kardiovaskulaarseid ravimeid (2164 patsienti; Lisa 3). Terapeutilistes gruppides, mis sisaldavad antitrombootilisi aineid koos metaboolsete agentide, kardiovaskulaarsete ravimite ja antiinfektiivsete ainetega, on patsientide arv olnud tugevas langustrendis (Joonis 5). Antitrombootiliste ainete gruppides koos antidepressantide ja antitrombootilised ainetega on patsientide arv tõusnud.

Kõige enam tarvitatavad toimeainepaarid, terapeutiliste gruppide üleselt olid torasemiid ja varfariin, 1352 patsienti (kardiovaskulaarsete, antitrombootiliste ravimite grupp), omeprasool ja varfariin 1013 patsienti (metaboolsete, antitrombootiliste ravimite grupp) ning rivaroksabaan ja varfariin 824 patsienti (antitrombootiliste, antitrombootiliste ravimite grupp; Lisa 3).

Kõige populaarsem, ühte ajaaknasse sattunud toimeainete paar torasemiid (diureetikum) ja varfariin omab C kategooria koostoimet, mis on kliiniliselt oluline. Synbase portaal annab soovituselt torasemiidi ja varfariini koos tarvitamisel jälgida patsiendi INR väärtust [72]. INR väärtuse normist kõrgem väärtus tekitab veritsuse riski ja seega on oluline hoida INR väärtus soovitatud piirides, milleks on 2–3 [39].

Omeprasooli (metaboolne ravim) ja varfariini koostoime on kliinilise tähenduseta vähene koostoime ehk A kategooria. Omeprasool on metaboolne ravim, mida kasutatakse maokaitsena seedetrakti riskiga patsientidel [66]. Seega on suur tõenäosus, et antud toimeainepaari puhul kirjutati omeprasool välja varfariini tarvitavatele patsientidele, leevendamaks veritsuse tekke riski. Kuigi koostoime riski antud näite puhul oluliseks ei peeta, leiab kirjandusest viiteid, et tarvitades prootonpumba inhibiitoreid koos varfariiniga, võib väiksemate verejooksude arv siiski suurenedagi [73].

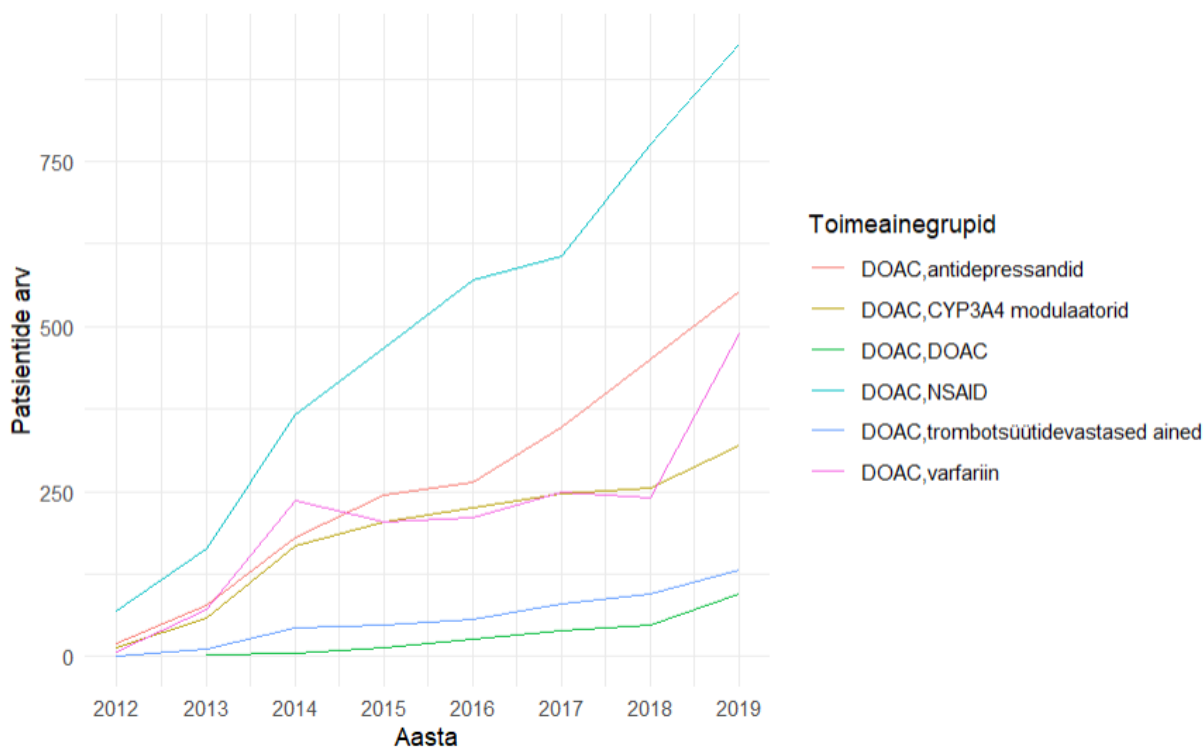
Paljudel patsientidel ühte ajaaknasse sattunud toimeainete rivaroksabaani (DOAC) ja varfariini koos kasutamine on vastunäidustatud. Võib eeldada, et tegemist on ravimivahetuse episoodidega.



Joonis 5. Erinevate veritsuse riskiga toimeainepaaride tarvitamise trend suuremate terapeutiliste kategooriate lõikes 2012.–2019. aastal. Joonisel on näha patsientide arv, kes vastavasse terapeutilisse gruppi kuuluvaid toimeainepaare tarvitasid. Iga patsient võib esineda ühes toimeainegrupis üks kord iga aasta kohta, hoolimata sellest, kas tarvitas antud terapeutilises grupis mitmeid erinevaid toimeainepaare. Jooniselt on välja jäänud kategooriad "nootropikumid" ja "muud neuroloogilised ained", kuna nendega moodustunud paare oli vähe.

Antitrombootiliste ainete gruppi kuuluvad erinevad antikoagulandid. Põhilised antikoagulantide toimeained on otsese toimega suukaudsed antikoagulandid (DOACid) ja varfariin. Joonisel 5 on näha kasvutrendi grupis “antitrombootilised ained - antitrombootilised ained” ehk sagenenud on samasse ravimitarvitamise perioodi sattunud erinevate antitrombootiliste ravimite kasutamine. Seda võib seostada DOACide kasutatavuse tõusuga. Suukaudsed antikoagulandid on ühed kõige sagedamini väljakirjutatud ravimid, eriti eakate seas [44]. Viimased uuringud näitavad, et otsese toimega suukaudsete antikoagulantide nagu apiksabaan, rivaroksabaan, dabigatraanetekсилаат tarbimine on tõusnud ja varfariini tarbimine on languse trendis [44]. On üsna tõenäoline, et antud juhul on tegemist eelkõige ravimivahetuse episoodidega, kuid sinna gruppi sattusid ka toimeainepaarid, mida mõnikord võidakse kasutada kombinatsioonravina, näiteks klopido greel koos varfariiniga või klopido greel koos DOACiga [74,75].

Kui vaadata lähemalt DOACide ja varfariini tarvitamist teistesse terapeutilistesse gruppidesse kuuluvate toimeainetega, on näha, et DOACide tarvitamine on tõusvas trendis ja varfariini tarvitamine languse trendis (Joonis 6 ja Joonis 7). Kõikides gruppides, mis sisaldasid DOACe, on näha patsientide arvu tõusu just viimastel vaadeldud aastatel (Joonis 6).



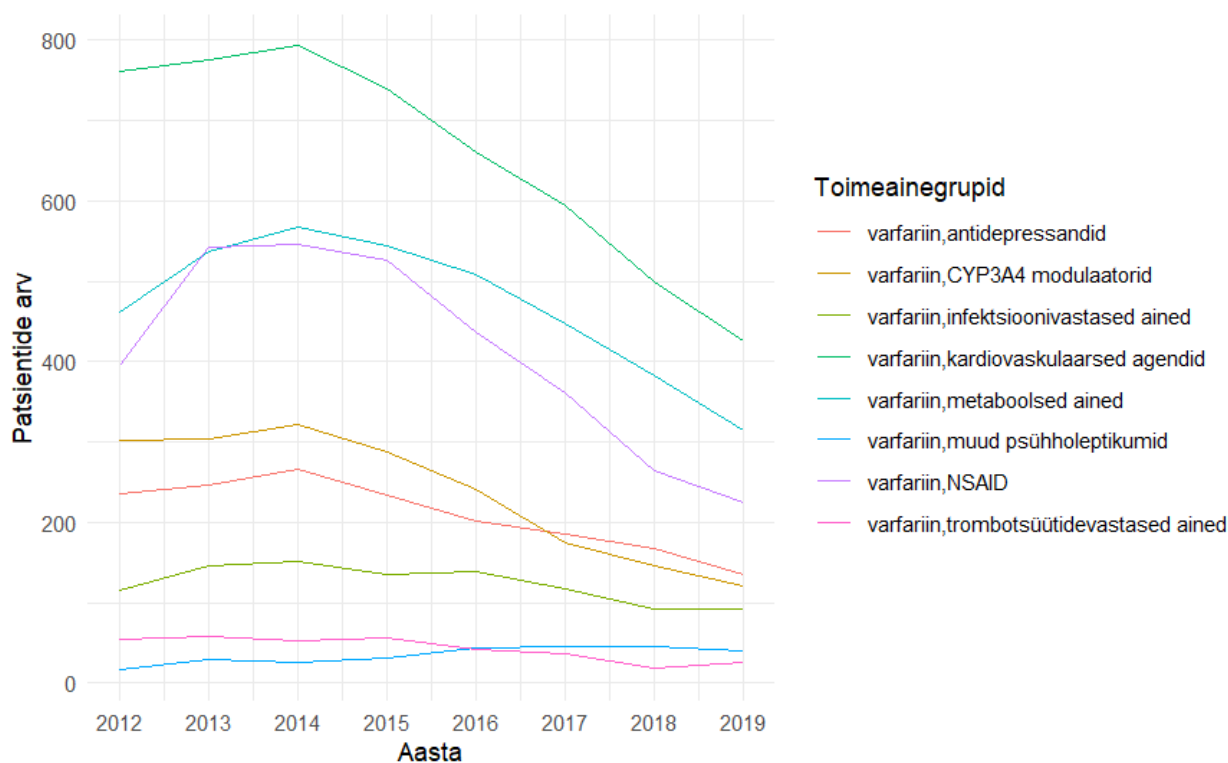
Joonis 6. Toimeainegrupid DOACiga. Patsientide arvu trend 2012.–2019. aastal, kes kasutasid veritsuse riskiga ravimipaare, mis kuuluvad joonisel välja toodud terapeutilistesse gruppidesse. Iga patsient esineb joonisel ühe aasta lõikes ühes toimeainegrupis ühe korra isegi kui patsient tarvitas erinevaid toimeainepaare toimeainegrupi siseselt rohkem, siis teda loetakse gruppi kuuluvaks ühe korra.

Joonisel 6 on näha, et andmetes esines ravimigruppe “DOAC, DOAC” ja “DOAC, varfariin”. Erinevate DOACide ning DOACi ja varfariini samaaegne tarvitamine on vastunäidustatud. Seega tuleks täpsemalt uurida, mis on selliste andmete taga, mis näitavad, et vastavaid ravimeid koos tarvitatakse. Ühe hüpoteesina võib välja tuua, et toimus ravimivahetus ja väljaostetud ravimeid ei tarvitatud lõpuni.

DOACi eelistatakse, sest selle kasutamine ei nõua nii sagedast jälgimist nagu varfariini kasutamine [76]. Varfariini kasutades tuleb jälgida regulaarselt patsiendi INR-i väärtust, kuid DOACi puhul tehakse seda üldiselt ainult ravi alustades. Samuti on DOACi puhul oluliselt vähem koostoimeid teiste ravimitega [76]. Eestis on DOACi kasutamine kasvanud hüppeliselt viimastel aastatel ja seda mõjutab nende ravimite paranenud kättesaadavus ning nende kasutamise kogemus. Teavitustöö, ravimite soodusmäärade tõstmine ja kõrgema soodusmäära

laiendamine erinevate krooniliste haiguste korral on oluliselt parandanud antikoagulantravi kasutamist Eestis [77].

Joonisel 7 näha olevat langustrendi kõigis varfariiniga koos tarvitatud terapeutilistes gruppides võib seletada DOACide eelistamise ja laiema kasutusega. Eriti tugevat languse trendi on näha varfariini kasutamisel koos kardiovaskulaarsete ravimitega, metaboolste ravimitega ja NSAIDidega (Joonis 7).



*Joonis 7. Toimeainegrupid varfariiniga. Patsientide arvu trend 2012.–2019. aastal, kes kasutasid veritsuse riskiga ravimipaare, mis kuuluvad joonisel välja toodud terapeutilistesse gruppidesse. Iga patsient esineb joonisel ühe aasta lõikes ühes toimeainegrupis ühe korra. Isegi kui patsient tarvitas erinevaid toimeainepaare toimeainegrupi siseselt mitmeid, siis teda loetakse gruppi kuuluvaks ühe korra.*

## 5.2 Veritsuse esinemine patsientidel

Tabelis 3 on näha, kui paljudel patsientidel, kes tarvitasid veritsuse riskiga koostoimepaare, veritsus tekkis. Patsientide hulk, kes kasutasid veritsuse riskiga toimeainepaare, oli 14 901,

nendest veritsuse diagnoosi said 651 patsienti ehk 4,4% patsientidest. 651 patsiendil, kellel esines veritsus, oli kokku 2847 veritsuse episoodi. Toimeainepaaride loetelu, mille puhul esines enim veritsuse episoodide, on välja toodud Lisas 4.

Veritsuse riskiga toimeainepaaride tarvitajate seas oli naised rohkem kui mehed, kuid šans veritsuse esinemiseks on meeste hulgas kõrgem. Naistest tekkis veritsus 3,8%-l ja meestest 5,4%-l (Tabel 3). Meessoost patsientidel on 1,45 korda suurem šans verejooksuks võrreldes naispatsientidega, kui vaadata ainult soo mõju. Kui arvestada ka teisi muutujaid, nagu vanus, siis see näitaja tõuseb 1,58-ni. See tähendab, et meessoost patsientidel on 1,58 korda suurem võimalus verejooksuks võrreldes naistega, kui arvestada ka vanust. Tulemus on mõlemal juhul ka statistiliselt oluline. Mitmetest uuringutest selgub, et meestel on suurem risk veritsuste esinemiseks [78–80]. Samas Lee jt [43] ei leidnud suurt erinevust veritsuse tekkimisel soost tulenevalt, kuid leidsid, et tõsisemate veritsustega olid rohkem seotud naised (OR 1,3, CI 1,2–1,41).

*Tabel 3. Patsiendid, kes on 2012.–2019. aastal tarvitanud veritsuse riskiga koostoimet omavaid ravimeid ja saanud veritsuse diagnoosi. Andmed jaotatud soo ja vanuse lõikes. Vanuse lõikes on jaotatud patsiendid kolmeks grupiks ja vanusegrupid näitavad, millal hakati esmakordselt veritsuse riskiga koostoimepaari tarvitama ning kui suur osa patsientidest said veritsuse diagnoosi.*

Tunnus	Veritsus ei N(%)	Veritsus jah N(%)	OR (ühe muutujaga) OR (95% CI, p-väärtus)	OR (mitme muutujaga) OR (95% CI, p-väärtus)
Patsiendid kokku	14250 (95,6)	651 (4,4)		
Sugu				
Naine	9004 (96,2)	353 (3,8)		
Mees	5246 (94,6)	298 (5,4)	1,45 (1,24-1,70, p<0,001)	1,58 (1,34-1,85, p<0,001)
Vanus				
<40	1278 (98,5)	19 (1,5)		
40-59	4008 (97,8)	91 (2,2)	1,53 (0,95-2,59, p=0,096)	1,18 (0,70-2,07, p=0,556)
60+	8965 (94,3)	541 (5,7)	4,06 (2,64-6,67, p<0,001)	2,41 (1,30-4,62, p=0,006)

Nendest patsientidest, kes alustasid veritsuse riskiga koostoimepaaride tarvitamist <40 aastana, tekkis veritsuse episood 1,5%-l. Kõige enam hakkasid patsiendid kasutama veritsuse riskiga toimeainepaare pärast 60 eluaastat (Tabel 3). Vanuses 60+ veritsuse riskiga toimeainepaare tarvitama hakanud patsientidel oli 4,06 korda suurem šans verejooksuks võrreldes patsientidega, kelle vanus jäi alla 40 aasta, kui vaadata ainult vanuse mõju. Kui arvestada ka sugu, siis see näitaja langeb 2,41-ni. See tähendab, et vanuses 60+ patsientidel on 2,41 korda suurem võimalus verejooksuks võrreldes vanuses <40 patsientidega, kui arvestada

ka sugu. Ka teistes uuringutes on leidnud kinnitust, et vanuse kasvades tõuseb risk veritsuste esinemiseks [78,81,82].

Uurimistöös kasutatud andmete põhjal on keskmine vanus esimese veritsuse episoodi ajal 72,1 aastat (SD  $\pm 12,5$ ) ja keskmine vanus veritsuse episoodide saamise üleselt 73,1 aastat (SD  $\pm 10,3$ ). Delaney jt [78] leidsid, et verejooksu tekkimisel on patsientide keskmine vanus 69,3 aastat (SD  $\pm 17,6$ ), kuid Lee jt [43] leidsid, et keskmine vanus veritsuse esinemisel on kõrgem, 76 (23-102) aastat.

Kui vaadata veritsuse saanud patsientide absoluutarve, siis enim veritsust esines varfariini tarvitamisel torasemiidi (123 patsienti, 9,1% kõigist vastava toimeainepaari tarvitajatest), omeprasooli (84 patsienti, 8,3%) ja allopurinooliga (76 patsienti, 11,8%; Lisa 4). Kui vaadata veritsuse saanud patsiente osakaaluna kõigist vastava toimeainepaari tarvitajatest, siis esines enim veritsust tsitalopraami (antidepressant) tarvitamisel varfariini (17,1%) ning rivaroksabaaniga (15,6%; Lisa 4).

Andmete järgi on omeprasooli ja varfariini koos tarvitamisel saanud 8,3% patsientidest veritsuse diagnoosi, kuid tavapäraselt soovitatakse kasutada omeprasooli, et hoida ära veritsuste esinemisi. Kirjandusest leiab vastuolulisi viiteid PPI seoste kohta veritsustega. Henriksen jt [83] ei leidnud tõendeid selle kohta, et PPI ravi mõjutaks INR väärtusi, samuti leidsid Ray jt [68], et PPI pigem vähendab riski seedetrakti verejooksudeks. Samas on leitud, et kui prootonpumba inhibiitoreid kasutada koos varfariiniga, võib väiksemate verejooksude arv siiski suureneeda [73]. Magistritöö andmete põhjalikumat uurimist selgus, et mitme patsiendi puhul olid veritsuse diagnoosi kuupäev ja omeprasooli tarvitamise algusaeg sama. Kuna veritsuse diagnoosid võidakse panna ka alles pärast veritsuse esinemist, siis antud olukordades on tõenäoliselt kirjutatud maokaitse välja järgnevate veritsusete vältimiseks ega pruugi olla veritsuste põhjuseks.

### **5.3 Veritsuse esinemine veritsuse tüüpide lõikes**

Käesolevas magistritöös on uuritud erinevat tüüpi veritsuse diagnooside esinemist veritsuse riskiga toimeainepaaride tarvitamisel. Veritsuse diagnoosid on jagatud viide suuremasse rühma – günekoloogilised verejooksud, seedeelundkonnaga seotud veritsused, pea sisemised verejooksud, hingamisteedega seotud veritsused ja muud veritsused.

Tabelist 4 on näha, et kõige enam on patsientidel tekkinud ravimite koostoime tulemusena seedeelundkonna verejookse – 305-l patsiendil esines kokku 1560 veritsuse episoodi. Seedeelundkonna verejooksu puhul on keskmine veritsuse episoodide arv ühe inimese kohta kõige kõrgem, kuid sellel on märkimisväärselt suur hajuvus. See näitab suurt varieeruvust keskmise suhtes, mis võib viidata sellele, et on patsiente, kellel seedeelundkonna veritsusi esineb oluliselt rohkem kui enamikel patsientidel.

*Tabel 4. Erinevate kehapiirkondadega seotud veritsuste esinemine. Tabelis on viis veritsuse tüüpi. Veerus “Patsiendid” on patsientide arv, kes on antud tüüpi veritsuse diagnoosi saanud (igat patsienti loetakse ühe tüübi kohta üks kord). Veerus “Episoodid” on toodud patsientide kõikide antud tüübiga veritsuste episoodid.*

Veritsuse tüüp	Patsiendid	Episoodid	Keskmine episoodide arv patsiendi kohta (+/- SD)
Seedeelundkonna verejooks	305	1560	5,11 (12,2)
Verejooks hingamisteedest	251	846	3,37 (3,8)
Pea sisemine verejooks	72	322	4,47 (5,86)
Günekoloogiline verejooks	33	81	2,45 (3,6)
Muu verejooks	18	38	2,11 (1,53)

Hingamisteede verejooks esines 251 patsiendil ja kokku tuvastati 846 episoodi (Tabel 4). Kirjanduse põhjal on hingamisteede verejooksu üheks sagedasemaks diagnoosiks veriköha, mille üheks põhjuseks võib lugeda antikoagulantravi [84]. Pea sisemisi verejookse esines vähem kui hingamisteede verejookse, kuid keskmine episoodide arv ühe patsiendi kohta oli suurem. Pea sisemise verejooksu keskmisel episoodide arvul on kõrge standardhälve, mis tähendab, et episoodide arv patsientide lõikes varieerus (Tabel 4).

Käesoleva magistritöö tulemused on kooskõlas varasemate uuringutega – seedeelundkonna verejooks on üks sagedasematest ravimite koostoimete riskidest [85]. Uuringud näitavad, et kõige enam ravimite koostoimetest tingitud veritsuse episoodidest esineb seedeelundkonna verejookse (37-50% juhtudest) ja pea sisemisi vererjookse (24-42% juhtudest) [86,87].

Seedeelundkonna verejookse leidis kõige enam ravimipaaridega, kus tarvitati varfariini koos torasemiidi, omeprasooli ja allopurinooliga. Hingamisteede verejooksu ja pea sisemise verejooksu puhul esines enim veritsust ravimipaaridega, kus varfariini tarvitati koos torasemiidi, rosuvatsiini, omeprasooli ja allopurinooliga (Lisa 5).



Tabelist 5 selgub, et meestel on suurem šanss veritsuse esinemiseks kõigi veritsuse tüüpide lõikes. Veritsuse tüüpide võrdlusest jäeti välja günekoloogilised verejooksud, kuna nende esinemine on võimalik ainult naistel. Kõige suurem šanss meestel, võrreldes naistega, on saada hingamisteede verejooks. Delaney jt [80] leidsid, et meestel on suurem risk seedeelundkonna verejooksuks (OR 1,50, CI 1,40–1,62) kui naistel, sarnased tulemused saadi ka antud töös, kus meestel on suurem šanss seedeelundkonna verejooksus. Seedeelundkonna ja hingamisteede verejooksude puhul saadi statistiliselt olulised tulemused.

*Tabel 5. Patsiendid, kes on tarvitanud veritsuse riskiga koostoimet omavaid ravimeid ja saanud veritsuse diagnoosi. Andmed on välja toodud veritsuse tüübi ja patsientide soo alusel. Veerus “Veritsus ei” on patsiendid, kes tarvitasid veritsuse riskiga toimeainepaare, kuid kellel veritsust ei esinenud. Veerus “Veritsus jah” on patsiendid, kellel esines veritsus ravimipaari tarvitamise perioodil või 30 päeva pärast ravimipaari tarvitamist. Patsienti loetakse ühe veritsuse tüübi kohta üks kord.*

Veritsuse tüüp	Sugu	Veritsus ei N(%)	Veritsus jah N(%)	OR OR (95% CI, p-väärtus)
Seedeelundkonna verejooks	Naine	9193 (98,2)	164 (1,8)	1,46 (1,16-1,84, p=0,001)
	Mees	5403 (97,5)	141 (2,5)	
Verejooks hingamisteedest	Naine	9236 (98,7)	121 (1,3)	1,83 (1,43-2,35, p<0,001)
	Mees	5414 (97,7)	130 (2,3)	
Pea sisemine verejooks	Naine	9318 (99,6)	39 (0,4)	1,43 (0,89-2,28, p=0,131)
	Mees	5511 (99,4)	33 (0,6)	
Muu verejooks	Naine	9347 (99,9)	10 (0,1)	1,35 (0,52-3,43, p=0,526)
	Mees	5536 (99,9)	8 (0,1)	

Keskmine vanus esimese veritsuse diagnoosi saamisel erineb veritsuse tüübi lõikes ja erinevus esineb ka sama veritsuse tüübi puhul sugude lõikes. Kõige suurem erinevus keskmise vanuse osas on seedeelundkonna verejooksu puhul, kus keskmine vanus erineb üle seitsme aasta (Tabel 6). Kõige väiksem keskmine vanus on naistel günekoloogiliste verejooksude puhul.

Tabel 6. Veritsuse tüübi järgi meeste ja naiste keskmine vanus esimese veritsuse diagnoosi saamisel.

Veritsuse tüüp	Sugu	Keskmine vanus (+/- SD)
Seedeelundkonna verejooks	Naine	77,2 (8,3)
	Mees	70 (9,9)
Verejooks hingamisteedest	Naine	72,9 (9,7)
	Mees	70,4 (12)
Pea sisemine verejooks	Naine	73,3 (9,7)
	Mees	73,1 (1,8)
Muu verejooks	Naine	63,9 (20,3)
	Mees	64,3 (13,4)
Günekoloogiline verejooks	Naine	50,2 (16,2)

## 5.4 Veritsuse esinemine koostoimete kategooriate lõikes

Koostoimete riski alusel jaotatakse koostoimed nelja suuremasse gruppi: A, B, C ja D. C ja D kategooria ravimipaarid omavad kliiniliselt olulist koostoimet, mille väljakirjutamist tervishoiutöötajate poolt peaks vältima. Tabelist 7 on näha, et Eestis on siiski C ja D kategooria ravimipaare väljakirjutatud ning nende tarvitamise tulemusena on patsientidel esinenud ka veritsust.

Tabel 7. Veritsuse esinemine patsientidel koostoime kategooria lõikes. Veerus “Veritsus ei” on patsiendid, kes tarvitasid veritsuse riskiga toimeainepaare, kuid kellel veritsust ei esinenud. Veerus “Veritsus jah” on patsiendid, kellel esines veritsus ravimipaari tarvitamise perioodil või 30 päeva pärast ravimipaari tarvitamist. Antud tabelis võib patsient esineda kõigis koostoimete kategooriates, kuid ühes kategoorias ainult ühe korra. Kui patsient tarvitas samal ajal erinevate kategooriate toimeainepaare, võeti arvesse kõrgem kategooria.

Ravimite koostoime		Veritsus ei N(%)	Veritsus jah N(%)	OR OR (95% CI, p-väärtus)
Kategooria	B	2718 (97,4)	72 (2,6)	
	C	12783 (96,3)	486 (3,7)	1,44 (1,12-1,86, p=0,005)
	D	2480 (92,6)	199 (7,4)	3,03 (2,31-4,01, p<0,001)

D kategooria koostoimepaaride puhul oli 3,03 korda suurem šanss veritsuse esinemiseks kui B kategooria ravimipaaride tarvitamisel (Tabel 7). Samuti oli C kategooria koostoimepaaride tarvitajatel 1,44 korda suurem šanss saada veritsus kui B kategooria puhul. D kategooria

koostoimepaaride kasutamisel on suurim šanss veritsuse esinemiseks ja selliste paaride kooskasutamist tuleks võimalike riskide maandamiseks vältida [25].

D kategooria koostoimet omavate ravimipaaride kasutamisel on absoluutväärtusi vaadates enim veritsust esinenud varfariini tarvitamisel koos rivaroksabaaniga (DOAC, 59 patsienti, 7,2% patsientidest veritsus), tramadooliga (SNRi, 37 patsienti, 5,9% patsientidest veritsus), apiksabaaniga (DOAC 34 patsienti, 6,8% patsientidest veritsus), diklofenakiga (NSAID, 26 patsienti, 4% patsientidest veritsus; Lisa 4). Varfariini ja rivaroksabaani koos tarvitamine on vastunäidustatud ja seega nende juhtumite puhul on tõenäoliselt tegemist ravimivahetuse episoodidega. Kui vaadata veritsuse tekkimist sama kategooria puhul osakaaluna kõigi vastava toimeainepaari tarvitajate hulgast, siis kõige enam on veritsust esinenud dabigatraaneteksilaadi ja rivaroksabaani (8,6%; Lisa 4) koos tarvitamisel. Kuna nii dabigatraaneteksilaadi kui ka rivaroksabaani puhul on tegemist DOACiga, siis tuleks siin uurida täpsemalt andmeid, et leida põhjuseid veritsuste esinemise osas. Ühe hüpoteesina saab välja tuua, et ühte DOACi tarvitades, tekkis patsiendil veritsus ja seejärel vahetati see välja teise DOACi vastu.

Varasemad uuringud toetavad käesolevas töös leitud tulemusi. Tramadooli (antidepressant) ja varfariini koos tarvitamist tuleks vältida, sest uuringud on näidanud, et varfariini tarvitamisel koos tramadooliga suureneb risk tõsisteks veritsusteks kaks korda [88]. Samuti on tõendatud, et tramadool võib tõsta varfariini kasutajatel INR väärtust [89]. Ka diklofenaki ja varfariini puhul näitavad varasemad uuringud, et nende ravimite kooskasutamisel on suur risk veritsuse tekkeks [90].

C kategooria koostoimet omavate ravimipaaride kasutamisel esines absoluutväärtusi vaadates enim veritsust varfariini tarvitamisel koos torasemiidiga (diureetikum, 123 patsienti, 9,1% patsientidest veritsus), rosuvastatiiniga (statiin, 61 patsienti, 10% patsientidest veritsus), amiodarooniga (CYP 3A4 inhibiitor, 36 patsienti, 8,3 % patsientidest veritsus; Lisa 4). Kui vaadata veritsuse tekkimist sama kategooria puhul osakaaluna kõigi tarvitajate hulgast, siis esines enim veritsust tsitalopraami (antidepressant) tarvitamisel koos varfariini (17,1%) ja rivaroksabaaniga (15,6%) ning klopidoogreeli ja varfariini tarvitamisel (10,5%; Lisa 4).

Käesoleva töö andmetest kõige rohkem veritsusi leitud C kategooria koostoimet omava ravimipaari – varfariin ja torasemiid – kohta leiab kirjandust vaid üksikute konkreetsete, kuid kinnitatud juhtumite näitel [94]. Teiste C kategooria populaarsemate toimeainepaaride kohta

leiab kirjandust rohkem. Uuringud on näidanud, et rosuvastatiini ja amiodarooni tarvitamisel koos varfariiniga tõuseb risk veritsuste esinemiseks [91–93]. Samuti tõuseb risk veritsuste esinemiseks, kui tsitalopraami tarvitatakse koos varfariini või rivaroksabaaniga [36,95].

Samaaegne klopidooreeli ja varfariini tarvitamine võib tõsta riski veritsuste tekkeks, kuid mõnikord võidakse kasutada neid kombinatsioonravina kõrge riskiga patsientidel [74,75].

Tabelis 7 ei kajastata A kategooriat. A kategooria jäeti tabelist välja, sest andmed ei pruukinud anda edasi terviklikku pilti – teadaolevalt on erinevaid A kategooria toimeainepaare mitmeid, kuid töös vaadeldi neist lähemalt ainult kaheksat. Kõik magistritöös vaadeldud A kategooriasse kuuluvad ravimipaardid sisaldasid ühe toimeainena varfariini, mis on ühtlasi ka ükski tarvitades suure veritsuse riskiga. Töös uuritud A kategooria toimeainepaare tarvitas kokku 723 patsienti, neist 684 (94,6%) patsiendil ei esinenud veritsust ja 39 (5,4%) patsiendil esines veritsus. Seega on tulemus, et 5,4% A kategooria toimeainepaaride tarvitajatest sai veritsuse, kallutatud.

## **5. 5 Varfariini ja DOACide mõju veritsuse tekkimisele**

Varfariini ja DOACi seostatakse mõlemaid veritsuse tekkimise ohuga. Tänapäeval soovitatakse kasutada DOACe, sest nende kasutamisel peetakse veritsuse tekkimise šanssi väiksemaks kui varfariini puhul. Järgnevalt on analüüsitud, kas eelistada varfariini või DOACe (apiksabaani, rivaroksabaani, dabigatraaneteksilaati) koostoimes teiste ravimigruppidega ehk millise antikoagulandi puhul on veritsuse risk kõige väiksem.

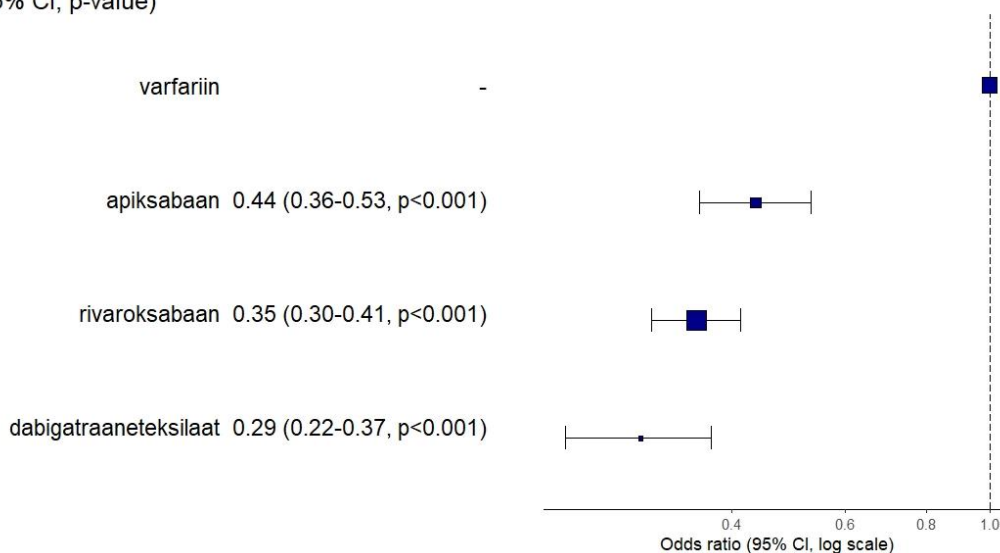
Varfariini tarvitajatest 13% esines veritsuse episoode (Tabel 8). Sarnase tulemuse said ka Zhang jt [96], kelle läbiviidud uuringust selgus, et 17 895 varfariini tarvitavast patsiendist diagnoositi 2634-l (14,7%) veritsus. Kõikide DOACide puhul on veritsuse saamise šanss oluliselt väiksem kui varfariinil, mis on ka statistiliselt oluline tulemus  $p < 0.001$ . DOACidest tarvitatakse kõige enam rivaroksabaani, millel on ka pisut väiksem veritsuse saamise šanss võrreldes apiksabaaniga (Joonis 8). DOACi kasutajatel tekkis veritsus umbes 4–6% patsientidest ning sarnase tulemuseni jõudsid ka Lee jt [43], kes leidsid, et 6,1% DOACi tarvitajatest esines veritsuse episoode.

Tabel 8. Varfariini ja DOACide tarvitajad ja veritsuse esinemine patsientidel 2012.–2019. aastal. Patsient arvestatakse toimeaine tarvitajaks ühe korra iga toimeaine kohta. “Veritsus jah” alla loetakse patsient, kellel esines vähemalt üks veritsuse episood, mis leidis aset toimeaine tarvitamise ajal või 30 päeva pärast toimeaine tarvitamise lõpetamist. DOACide loetelus ei ole välja toodud edoksabaan. See küll kuulus veritsuse riskiga toimepaaride loetellu, kuid antud toimeainega ravimipaare vaadeldaval perioodil andmestik ei esinenud.

Toimeaine	Veritsus ei N(%)	Veritsus jah N(%)	OR OR (95% CI, p-väärtus)
Varfariin	3084 (87,0)	460 (13,0)	
Apiksabaan	2152 (93,9)	140 (6,1)	0,44 (0,36-0,53, p<0,001)
Rivaroksabaan	5029 (95,0)	265 (5,0)	0,35 (0,30-0,41, p<0,001)
Dabigatraaneteksilaat	1620 (95,9)	70 (4,1)	0,29 (0,22-0,37, p<0,001)

Tabelis 8 ei olnud varfariini ega DOACide tarvitajad piiratud ühegi toimeainega, seega on seal veritsuse esinemise suhe kõrgem kui järgnevates analüüsides koos teiste koostoimet omavate ravimitega.

Veritsus: OR (95% CI, p-value)



Joonis 8. Šanss veritsuse tekkimiseks apiksabaani, rivaroksabaani ja dabigatraaneteksilaati tarvitades, võrreldes varfariiniga.

Rivaroksabaani tarvitajaid koostoimes NSAIDidega on samas suurusjärgus kui varfariini ja NSAIDI tarvitajaid, kuid varfariini ja NSAIDI tarvitajate hulgas on veritsuse episoodide esinemine märgatavalt suurem (Tabel 9). Vitry jt [81] leidsid, et varfariini kasutamisel NSAIDidega oli veritsuste esinemissageduses 5,0 verejooksu 100 inimese kohta aastas (CI 3,9-

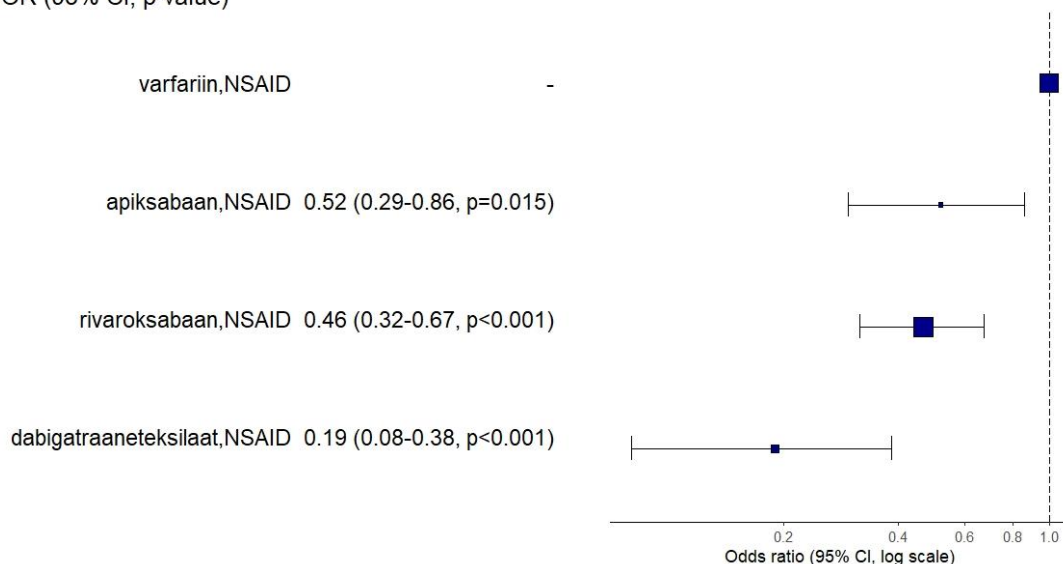
6,5). Samuti leidsid ka Zapata jt [97], et varfariini tarvitamisel NSAIDidega on šanss veritsuse episoodiks suurem (OR 1,58, CI 1,18–2,12) kui varfariini tarvitamisel üksi. DOACide kasutamisel koos NSAIDidega on veritsuse esinemise šanss väiksem kui varfariini kasutajate hulgas ja sellel on ka statistiliselt oluline tähendus (Joonis 9).

*Tabel 9. Varfariini ja DOACide tarvitamine koos NSAIDidega ning šanss veritsuse tekkimiseks. Patsient arvestatakse toimeainepaari tarvitajaks ühe korra iga toimeaine grupi kohta. “Veritsus jah” loetakse patsient, kui tal esines vähemalt üks veritsuse episood, mis leidis aset toimeainepaari tarvitamise ajal või 30 päeva pärast toimeainepaari tarvitamise lõpetamist.*

Terapeutiline grupp	Veritsus ei N(%)	Veritsus jah N(%)	OR
			OR (95% CI, p-väärtus)
Varfariin,NSAID	1419 (94,5)	82 (5,5)	
Apiksabaan,NSAID	568 (97,1)	17 (2,9)	0,52 (0,29-0,86, p=0,015)
Rivaroksabaan,NSAID	1601 (97,4)	43 (2,6)	0,46 (0,32-0,67, p<0,001)
Dabigatraaneteksilaat,NSAID	639 (98,9)	7 (1,1)	0,19 (0,08-0,38, p<0,001)

Kui vaadata NSAIDide gruppi sisse, siis kõige enam esines veritsust patsientidel, kes tarvitasid koos diklofenaki ja varfariini (26 patsienti). DOACide tarvitajatest esines kõige enam veritsust diklofenaki ja rivaroksabaani samaaegsel kasutamisel (11 patsienti).

Veritsus: OR (95% CI, p-value)



*Joonis 9. Šanss veritsuse tekkimiseks apiksabaani, rivaroksabaani ja dabigatraaneteksilaati tarvitamisel koos NSAIDidega, võrreldes varfariini tarvitamisega koos NSAIDidega.*

Varfariini tarvitamisel antidepressantidega esines veritsust 7% patsientidest (Tabel 10). Ka DOACide tarvitamisel koos antidepressantidega esines veritsusi, kuid mitte nii palju nagu varfariini puhul. Statistiliselt oluline šanss veritsuse esinemiseks leiti dabigatraaneteksilaatil ja rivaroksabaanil võrreldes varfariiniga (Joonis 10).

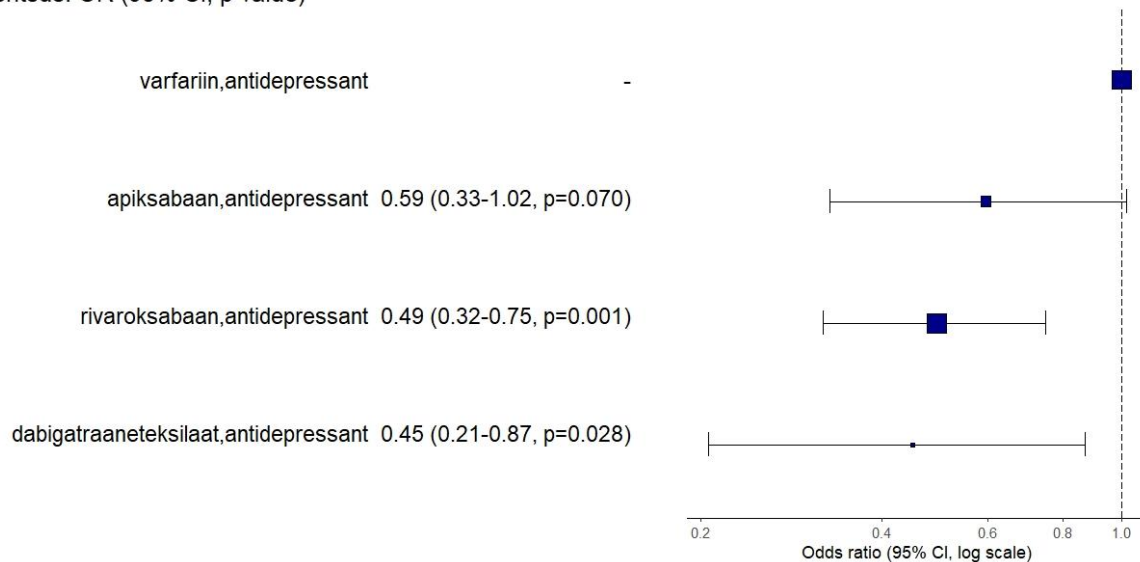
*Tabel 10. Varfariini ja DOACide tarvitamine koos antidepressantidega ning šanss veritsuse tekkimiseks. Patsient arvestatakse toimeainepaari tarvitajaks ühe korra iga toimeaine grupi kohta. "Veritsus jah" loetakse patsiendi üks veritsuse episood, mis leidis aset toimeainepaari tarvitamise ajal või 30 päeva pärast ravimi tarvitamist.*

<b>Terapeutiline grupp</b>	<b>Veritsus ei N(%)</b>	<b>Veritsus jah N(%)</b>	<b>OR OR (95% CI, p-väärtus)</b>
Varfariin,antidepressant	840 (93,0)	63 (7,0)	
Apiksabaan,antidepressant	359 (95,7)	16 (4,3)	0,59 (0,33-1,02, p=0,070)
Rivaroksabaan,antidepressant	946 (96,4)	35 (3,6)	0,49 (0,32-0,75, p=0,001)
Dabigatraaneteksilaat,antidepressant	267 (96,7)	9 (3,3)	0,45 (0,21-0,87, p=0,028)

Erinevates uuringutes on leitud, et antidepressantide tarvitamisel koos varfariiniga ja antidepressantide koos tarvitamisel koos DOACidega suureneb veritsuse risk [23,42,98].

Kõige sagedasem toimeaine antidepressantide grupist, mis varfariiniga koos tarvitades veritsust tekitas, oli tramadool (37 patsienti). Samuti esines kõikidel DOACidel tramadooliga kõige enam veritsust - rivaroksabaanil (22 patsienti), apiksabaanil (10 patsienti) ja dabigatraaneteksilaatil (>5 patsienti).

Veritsus: OR (95% CI, p-value)



Joonis 10. Šanss veritsuse tekkimiseks apiksabaani, rivaroksabaani ja dabigatraaneteksilaati tarvitamisel koos antidepressantidega, võrreldes varfariini tarvitamisega koos antidepressantidega.

CYP 3A4 inhibiitorite kasutamisel koos antikoagulantidega on enim veritsust tekkinud patsientidel, kes kasutavad varfariini. DOACide tarvitamisel CYP3A4 inhibiitoritega on veritsuse esinemine võrreldes varfariiniga väiksem. DOACide tarvitajatest esines kõige enam veritsust rivaroksabaani tarvitajatel ja kõige vähem dabigatraaneteksilaati tarvitavatel patsientidel. (Tabel 11). Statistiliselt olulisi tulemusi varfariini ja DOACi tarvitajate võrdluses välja ei tulnud (Joonis 11).

Tabel 11. Varfariini ja DOACide tarvitamine koos CYP3A4 inhibiitoritega ning šanss veritsuse tekkimiseks. Patsient arvestatakse toimeainepaari tarvitajaks ühe korra iga toimeaine kohta. "Veritsus jah" loetakse patsient, kui tal esines vähemalt üks veritsuse episood, mis leidis aset toimeainepaari tarvitamise ajal või 30 päeva pärast toimeainepaari tarvitamise lõpetamist.

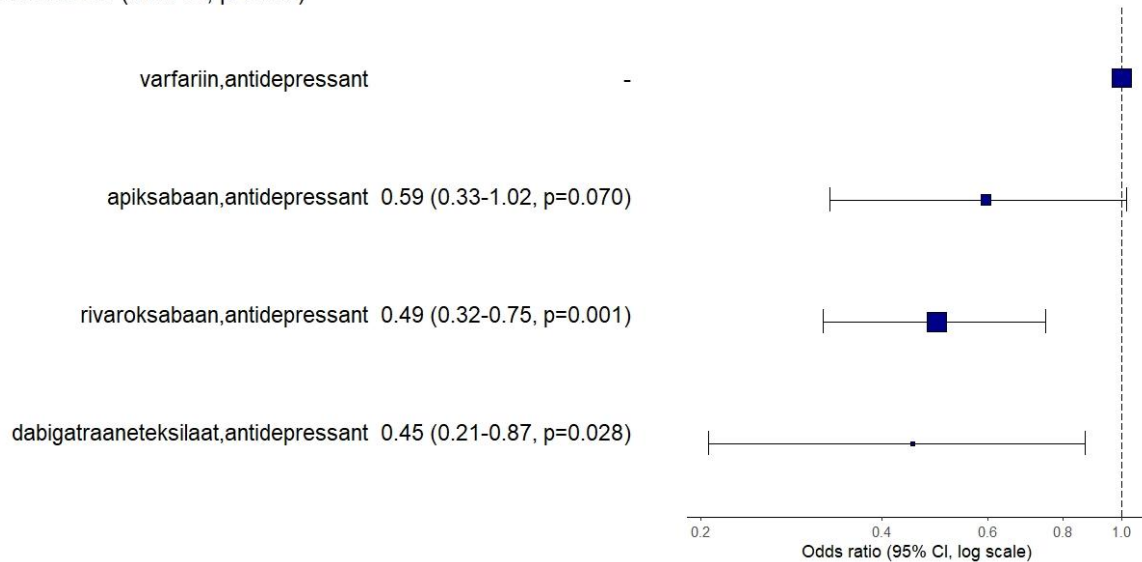
Terapeutiline grupp	Veritsus ei	Veritsus jah	OR
	N(%)	N(%)	OR (95% CI, p-väärtus)
Varfariin,CYP3A4 inhibiitor	753 (93,3)	54 (6,7)	
Apiksabaan,CYP3A4 inhibiitor	311 (95,4)	15 (4,6)	0,67 (0,36-1,18, p=0,185)
Rivaroksabaan,CYP3A4 inhibiitor	526 (94,1)	33 (5,9)	0,87 (0,55-1,36, p=0,558)
Dabigatraaneteksilaat,CYP3A4 inhibiitor	192 (96,5)	7 (3,5)	0,51 (0,21-1,06, p=0,099)

Varfariinil tekkis enim veritsust koos amiodarooniga (36 patsienti) ja tsiprofloksatsiiniga (16 patsienti). Rivaroksabaanil esines enim veritsuse episoode verapamiili (18 patsienti) ja



amiodarooniga (14 patsienti). Samuti tekkis apiksabaanil (9 patsienti) ja dabigatraaneteksilaatil (6 patsienti) kõige rohkem veritsust amiodarooniga. Ka Chang jt [61] leidsid, et amiodarooni ja DOACide koos kasutamisel tõuseb veritsuse esinemise šanss (OR 1,37, CI 1,25-1,50) kui DOACi tarvitamisel üksi.

Veritsus: OR (95% CI, p-value)



*Joonis 11. Šanss veritsuse tekkimiseks apiksabaani, rivaroksabaani ja dabigatraaneteksilaati tarvitamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega, võrreldes varfariini tarvitamisega koos CYP3A4 inhibiitoritega.*

## 6. Töö tugevused ja piirangud, edasiarendusvõimalused

Käesoleva magistritöö tulemusena saadi ülevaade Eestis kasutatavatest veritsuse riskiga toimeainete paaridest ja veritsuste esinemisest patsientidel. Töö raames oli kaetud suur hulk erinevatesse terapeutilistesse gruppidesse kuuluvatest ravimipaaridest. Varasemalt ei ole Eestis kaetud nii suurt spektrit ravimeid antud teemat uurides. Töö tugevusena saab välja tuua üsna suure populatsiooni, kelle peal antud uurimus läbi viidi. Samuti võib tugevusena välja tuua andmete perioodi, mis aitas näha andmetes trende aastate lõikes.

Varasemalt läbiviidud uuringutes on toodud välja erinevaid toimeaineid, mis koos tarvitades veritsuse riski põhjustavad. Riski hindamiseks on kasutatud näiteks INR mõõtmise tulemusi, mis võib viidata veritsuse esinemise riskile. Antud magistritöös kasutatud veritsuse diagnoosid andsid võimaluse valideerida veritsuste tekkimist. Küll aga ei ole käesolevas töös arvestatud sellega, et teatud toimeained võivad ka üksinda kasutades veritsust tekitada. Seega ei saa kindlalt öelda, kas veritsus tekkis sellest, et veritsuse riskiga toimeainet kasutati koos teise koostoimet omava ravimiga või oleks veritsus patsiendil tekkinud ka ilma teise ravimi koosmõjuta.

Töös keskenduti toimeainepaaridele, mis moodustusid kahest ravimist, kuid andmetes esines patsiente, kes tarvitasid samaaegselt korraga rohkem kui kahte ravimit. Kui sellistel juhtudel sai patsient veritsuse diagnoosi, siis hetkel märgiti, et patsient sai veritsuse kõikide toimeainepaaridega. Sellest tulenevalt ei ole võimalik eristada, milline toimeaine või toimeainepaar veritsuse põhjustas.

Samuti ei ole töös arvestatud patsientide kaasuvate haigustega, näiteks hemofiiliaga või hüübimispuuetega, mis veritsust põhjustavad ja mille korral ei pruugi veritsuse tekkimine olla seotud ravimite tarvitamisega. Lisaks on hulk haiguseid, mis tõstavad riski veritsusele, näiteks erinevad vähid, infektsioonid, soolestikuhaigused ja autoimmuunhaigused.

Töö edasiarendusena saaks täiendavate teguritena, mis võiksid veritsuse riski potentsiaalselt mõjutada, uurida patsientide ravimitarvitamise koormust. Näiteks võiks uurida, kas patsientidel, kes tarvitavad korraga rohkem ravimeid, on suurem risk veritsuse tekkeks. Samuti saaks vaadata patsientide kaasuvaid haiguseid ja uurida nende mõju veritsuse tekkimise riskile. See annab võimaluse uurimusega täpsemaks minna.

Veritsuse riskiga koostoimet omavate ravimite tarvitamise ja veritsuste esinemise edasisel uurimisel, saaks hinnata, kas andmetest joonistub välja riske, mis veritsust mõjutavad. Näiteks saaks uurida, kas kõrge HAS-BLED skoor, kehamassiindeks või suitsetamine mõjutavad patsientidel veritsuse tekkimist. Lisaks on võimalik juurde võtta INR mõõtmise tulemused ning hinnata, kas patsientidel, kellel on veritsus tekkinud on regulaarselt mõõdetud INR väärtust ja kas INR väärtuses on kõrvalekaldeid olnud. Veritsuse ärahoidmiseks ja ennetamiseks soovitatakse kasutada prootonpumba inhibiitoreid. Neid kasutatakse maokaitseks ja edaspidi oleks huvitav näha, kas patsientidel, kes on kasutanud prootonpumba inhibiitoreid maokaitseks, on veritsuse esinemises või mitte-esinemises näha muutust.

## 7. Kokkuvõte

Koostoimet omavate ravimite tarvitamine on ohtlik, sest võib kaasa tuua mitmeid soovimatuid tagajärgesid. Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida veritsuse riskiga koostoimet omavate ravimipaaride tarvitamist ja veritsuse diagnooside esinemist patsientidel, kes selliseid ravimipaare tarvitavad. Täpsemalt uuriti, milliseid ravimipaare tarvitatakse, kuidas on toimeainepaaride tarvitamise trend ajan muutunud, kui palju on saadud veritsuse diagnoose ja milliste toimeainepaaride tarvitamisel. Veidi rohkem süvitsi uuriti varfariini ja DOACide tarvitamisest põhjustatud veritsuste esinemist nii üksi kui ka koos teiste ravimigruppidega, eesmärgiga välja selgitada, millise antikoagulandiga on suurim šanss veritsuse esinemiseks.

Uuringus kasutatud andmed olid pärit kolmest allikast: Tervisekassa retseptikeskusest, raviarvete andmekogust ning Tervise Infosüsteemist. Andmestik sisaldas juhuvalimina 10% kõigist Eesti isikukoodiga isikutest ( $n=150\,824$  isikut) ja nende terviseandmeid aastatel 2012–2019. Ravimeid ostis sel perioodil välja 138 572 isikut. Veritsuse riskiga toimeainepaare, mida uuriti, oli nimekirjas 1714 ja andmetest leiti 504 paari, mida patsiendid tarvitasid. Patsientide hulk, kes kasutasid veritsuse riskiga toimeainepaare, oli 14 901. Nendest veritsuse diagnoosi said 651 patsienti ehk 4,4% patsientidest. 651 patsiendil, kellel esines veritsus, oli kokku 2847 veritsuse episoodi.

Selgus, et veritsuse riskiga toimeainepaaride tarvitamisel oli 2016. ja 2017. aastal näha languse trendi, mida võib seostada 2016. aastal tervishoiutöötajatele kättesaadavaks tehtud koostoimete andmebaasi ja kliiniline otsusetoega. Kui vaadata tulemusi toimeainete terapeutiliste kategooriate lõikes, siis oli selget languse trendi näha kõigis gruppides koos varfariiniga ja tõusutrendi gruppides, mis sisaldasid DOACe. DOACe eelistatakse, sest nende kasutamine ei nõua nii sagedast jälgimist ja DOACidel ei esine nii palju koostoimeid nagu varfariinil.

Veritsuse riskiga toimeainepaaride tarvitajatest esines veritsust kõige enam 60+ vanuses patsientidel. Keskmiselt oli patsient esimese veritsuse episoodi saamise ajal 72,1 aastane ( $SD \pm 12,5$ ) ja keskmine vanus veritsuse episoodide saamise üleselt oli 73,1 aastat. Meestel oli suurem šanss veritsuse diagnoosi esinemiseks ja seda kõikide veritsuse tüüpide puhul. Kõige populaarsemad toimeainepaarid, mida tarvitades veritsus esines, olid varfariin koos torasemiidi, omeprasooli ja allopurinooliga. Varfariini ja omeprasooli puhul on veritsuse

esinemine nende toimeainete koosmõjust kaheldav, sest omeprasooli kirjutatakse välja veritsuste ennetamiseks ja vältimiseks.

Antud töö tugevusteks oli lai valik ravimipaaridest, mis katsid suure hulga erinevatest terapeutilistest gruppidest, suur populatsioon ja pikk uuritav periood, mis aitas näha trende ravimitarvitamistes. Töö edasiarendusena on võimalik tulemustes minna täpsemaks, eristades patsiente, kes tarvitavad koos enam kui kahte ravimit ja vaadata juurde patsientide kaasuvaid haigusi. Huvitav oleks vaadata, kuidas erinevad riskid mõjutavad veritsuse esinemist nagu HAS-BLED skoor, kehamassiindeks või suitsetamine. Lisaks saaks juurde võtta INR mõõtmise tulemused ning uurida, kuidas maokaitsega seotud ravimid mõjutavad veritsuste esinemist või mitte-esinemist.

## 8. Viidatud kirjandus

1. Ravimiamet. Humaanravimite statistika. <https://www.ravimiamet.ee/statistika-ja-kokkuvotted/statistika/humaanravimite-statistika> (07.05.2024)
2. Björkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB, Bernsten CB, Björkman IK, et al. Drug—Drug Interactions in the Elderly. *Ann Pharmacother*. 2002;36(11):1675–81.
3. Jazbar J, Locatelli I, Horvat N, Kos M. Clinically relevant potential drug–drug interactions among outpatients: A nationwide database study. *Res Soc Adm Pharm*. 2018;14(6):572–80.
4. Zwart-van Rijkom JEF, Uijtendaal EV, Ten Berg MJ, Van Solinge WW, Egberts ACG. Frequency and nature of drug–drug interactions in a Dutch university hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(2):187–93.
5. Gavronski M, Hartikainen S, Zharkovsky A. Analysis of potential interactions between warfarin and prescriptions in Estonian outpatients aged 50 years or more. *Pharm Pract*. 2012;10(1):9–16.
6. Gavronski M, Žarkovski A. Varfariinravi tõhususe ja ohutuse analüüs eakatel patsientidel perearsti praktikas. *Eesti Arst*. 2009; 88(1):8–13.
7. Tromboos. Antikoagulantravi. <http://tromboos.ee/wp-content/uploads/2018/05/Antikoagulantravi-A5-l%C3%B5plik.pdf> (03.03.2024)
8. Ravimiamet. Farmaatsiaterminoloogia. [https://www.ravimiamet.ee/sites/default/files/documents/2022-01/farmaatsiaterminoloogia\\_2019.pdf](https://www.ravimiamet.ee/sites/default/files/documents/2022-01/farmaatsiaterminoloogia_2019.pdf) (08.05.2024)
9. Evidence-Based Medicine. What are some common medications classified as weak, moderate and strong inhibitors of CYP3A4? <https://www.ebmconsult.com/articles/medications-inhibitors-cyp3a4-enzyme> (12.05.2024)
10. Johnell K, Klarin I. The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly. *Drug Saf*. 2007;30(10):911–8.
11. Gavronski M. Diureetikumid. *Perearst*. 2018 <https://www.med24.ee/ajakirjad/perearst/jaanuar-2018/diureetikumid> (17.04.2024)
12. Irs A, Salupere R, Sinisalu V. Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite ohutu kasutamine. *Eesti Arst*. 2010; 89(6):417–422.
13. Oja M, Tamm S, Mooses K, Pajusalu M, Talvik HA, Ott A, et al. Transforming Estonian

- health data to the Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) Common Data Model: lessons learned. *JAMIA Open*. 2023;6(4):ooad100.
14. Eesti Maaülikool. Binaarse te tunnuste analüüsimetodid. [http://ph.emu.ee/~ktanel/bin\\_tunnuste\\_analyys/pt25.php](http://ph.emu.ee/~ktanel/bin_tunnuste_analyys/pt25.php) (01.05.2023)
  15. Regionaalhaigla. Antidepressandid. <https://www.regionaalhaigla.ee/sites/default/files/Antidepressandid.pdf> (09.04.2024)
  16. Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management. *Choice Rev Online*. 2010;48(03):48-1222-48-1222.
  17. Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic Drug–Drug Interactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;105(6):1395–406.
  18. Janković SM, Pejčić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, et al. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2018;43:1–6.
  19. Tari L, Anwar S, Liang S, Cai J, Baral C. Discovering drug–drug interactions: a text-mining and reasoning approach based on properties of drug metabolism. *Bioinformatics*. 2010;26(18):i547–53.
  20. Percha B, Garten Y, Russ B. Discovery and explanation of drug-drug interactions via text mining. *Biocomputing*. 2012. 2011;410-421.
  21. Miranda V, Fede A, Nobuo M, Ayres V, Giglio A, Miranda M, et al. Adverse Drug Reactions and Drug Interactions as Causes of Hospital Admission in Oncology. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(3):342–53.
  22. Kalamees R, Lutsar I, Soeorg H, Metsvaht T. Farmakokineetika alustalad arstilt arstile. *Eesti Arst*. 2020;99(1):30–39.
  23. Schelleman H, Brensinger CM, Bilker WB, Hennessy S. Antidepressant-warfarin interaction and associated gastrointestinal bleeding risk in a case-control study. *PloS One*. 2011;6(6):e21447.
  24. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufkens HG, Stricker BHc. Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(6):641–51.
  25. Ilves L. Digiretsepti uus teenus: ravimite koostoime kontroll. *Eesti Arst*. 2016; 95(5):282–284.
  26. Holm J, Eiermann B, Eliasson E, Mannheimer B. A limited number of prescribed drugs

- account for the great majority of drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(11):1375–83.
27. Uslu A, Stausberg J. Value of the Electronic Medical Record for Hospital Care: A Review of the Literature. *J Healthc Eng*. 2011;2(3):271–84.
  28. Synbase. Mis andmebaase sisaldab ravimite alajaotus? <https://help.synbase.eu/et/articles/6872812-mis-andmebaase-sisaldab-ravimite-alajaotus> (21.02.2024)
  29. MTÜ Tromboosiühing. Kodade virvendusarütmia riskide hindamine ja ravi. <http://tromboos.ee/wp-content/uploads/2011/02/AF-riskide-hindamise-skeem-eesti-keeles-2015.pdf> (12.03.2024)
  30. Feng X, Sambamoorthi U, Innes K, Castelli G, LeMasters T, Xiong L, et al. Predictors of Major Bleeding Among Working-Age Adults with Atrial Fibrillation: Evaluating the Effects of Potential Drug-drug Interactions and Switching from Warfarin to Non-vitamin K Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(6):591–600.
  31. Zhang Y, Souverein PC, Gardarsdottir H, van den Ham HA, Maitland-van der Zee AH, de Boer A. Risk of major bleeding among users of direct oral anticoagulants combined with interacting drugs: A population-based nested case–control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(6):1150–64.
  32. Kaljusaar H, Sukles K, Otter K, Saadla P, Sell A, et al. Tromboosi Käsiraamat. MTÜ Tromboosiühing. [http://tromboos.ee/wp-content/uploads/2011/02/LA\\_tromboos\\_CS5\\_31.pdf](http://tromboos.ee/wp-content/uploads/2011/02/LA_tromboos_CS5_31.pdf) (04.04.2024)
  33. Ferri N, Colombo E, Tenconi M, Baldessin L, Corsini A. Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): From Pharmacological to Clinical Practice. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1120.
  34. Synbase. Ravimid: põhjalik ravimiinfo kliinilisteks otsusteks. Nevirapiin-varfariin. <https://app.synbase.eu/app/et/ravimid/overview?substanceIds=11337&modalType=interactions&modalData=%7B%22interactionId%22:400282%7D> (5.04.2024)
  35. Teklay G, Shiferaw N, Legesse B, Bekele ML. Drug-drug interactions and risk of bleeding among inpatients on warfarin therapy: a prospective observational study. *Thromb J*. 2014;12(1):20.
  36. Schelleman H, Brensinger CM, Bilker WB, Hennessy S. Antidepressant-Warfarin Interaction and Associated Gastrointestinal Bleeding Risk in a Case-Control Study. *PLOS*



- ONE. 2011;6(6):e21447.
37. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Wan F, Yang YX, Hennessy S. Fibrate/Statin Initiation in Warfarin Users and Gastrointestinal Bleeding Risk. *Am J Med.* 2010;123(2):151–7.
  38. Tartu Ülikooli Kliinikum. Protrombiini aeg (P-PT-INR). [https://www.kliinikum.ee/yhendlabor/raamat/Op/Protrombiini\\_aeg\\_ii.pdf](https://www.kliinikum.ee/yhendlabor/raamat/Op/Protrombiini_aeg_ii.pdf) (22.02.2024)
  39. Shikdar S, Vashisht R, Bhattacharya PT. International Normalized Ratio (INR). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507707/> (25.04.2024)
  40. Synbase. Ravimid: põhjalik ravimiinfo kliinilisteks otsusteks. Varfariin-diklofenak. <https://app.synbase.eu/app/et/ravimid/overview?substanceIds=9072,9677&modalType=interactions&modalData=%7B%22interactionId%22:343886%7D> (04.04.2024)
  41. Vazquez S, Rondina MT. Direct oral anticoagulants (DOACs). *Vascular Medicine.* 2015;20(6):575-577.
  42. Chang KH, Chen CM, Wang CL, Tu HT, Huang YT, Wu HC, et al. Major Bleeding Risk in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation Concurrently Taking Direct Oral Anticoagulants and Antidepressants. *Front Aging Neuroscience.* 2022;14.
  43. Lee JY, Oh IY, Lee JH, Kim SY, Kwon SS, Yang HJ, et al. The increased risk of bleeding due to drug-drug interactions in patients administered direct oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2020;195:243–9.
  44. Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Blood.* 2018;132(21):2230–9.
  45. Twycross RG. Analgesics. *Postgrad Med J.* 1984;60(710):876–80.
  46. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med.* 2001;111(4):304–15.
  47. Davis A, Robson J. The dangers of NSAIDs: look both ways. *Br J Gen Pract.* 2016;66(645):172–3.
  48. Hochain P, Berkelmans I, Czernichow P, Duhamel C, Tranvouez JL, Lerebours E, et al. Which patients taking non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs bleed? A case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7(5):419.
  49. Abajo FJ de, Rodríguez LAG, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control

- study. *BMJ*. 1999;319(7217):1106–9.
50. Rahme E, Bernatsky S. NSAIDs and risk of lower gastrointestinal bleeding. *The Lancet*. 2010;376(9736):146–8.
  51. Bixby AL, VandenBerg A, Bostwick JR. Clinical Management of Bleeding Risk With Antidepressants. *Annals of Pharmacotherapy*. 2019;53(2):186-194.
  52. Dalton SO, Sørensen HT, Johansen C. SSRIs and Upper Gastrointestinal Bleeding. *CNS Drugs*. 2006;20(2):143–51.
  53. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants and Abnormal Bleeding: A Review for Clinicians and a Reconsideration of Mechanisms. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1565–75.
  54. Mawardi G, Markman TM, Muslem R, Sobhanian M, Converse M, Meadows HB, et al. SSRI/SNRI Therapy is Associated With a Higher Risk of Gastrointestinal Bleeding in LVAD Patients. *Heart Lung Circ*. 2020;29(8):1241–6.
  55. Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, Smeeth L, Hawkey CJ, Smith CJP, et al. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(3):175–81.
  56. Kirik K, Ilau K, Oselin K. Onkoloogiliste ravimite ning otseste suukaudsete antikoagulantide farmakoloogilised koostoimed. *Eesti Arst*. 2020;99(8):481–488.
  57. Hellwig T, Gulseth M. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions With New Oral Anticoagulants: What Do They Mean for Patients With Atrial Fibrillation? *Ann Pharmacother*. 2013;47(11):1478–87.
  58. Ogu CC, Maxa JL. Drug Interactions Due to Cytochrome P450. *Bayl Univ Med Cent Proc*. 2000;13(4):421–3.
  59. Carpenter M, Berry H, Pelletier AL. Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Primary Care. 2019;99(9).
  60. Ezad S, Cheema H, Collins N. Statin-induced rhabdomyolysis: a complication of a commonly overlooked drug interaction. *Oxf Med Case Rep*. 2018;2018.
  61. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, Chiou MJ, Wen MS, Kuo CT, et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2017;318(13):1250–9.

62. Sanoski CA, Bauman JL. Clinical Observations With the Amiodarone/Warfarin Interaction: Dosing Relationships With Long-term Therapy. *Chest*. 2002;121(1):19–23.
63. Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa®) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(4):1053–62.
64. Sia JEV, Lai X, Wu X, Zhang F, Li H, Cui C, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict drug-drug interactions of dabigatran etexilate and rivaroxaban in the Chinese older adults. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci*. 2023;182:106376.
65. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Reduced Risk of Warfarin-Related Serious Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1105–1112.e10.
66. Lué A, Lanás A. Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding: Balancing risks and benefits. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48):10477–81.
67. MTÜ Tromboosiühing. Kolmikravi. <http://tromboos.ee/wp-content/uploads/2011/02/Kolmikravi-kodukale-2012.pdf> (09.02.2024)
68. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA*. 2018;320(21):2221–30.
69. Crawley RM, Anderson RL. Prevention and Treatment of Bleeding with Direct Oral Anticoagulants. *Drugs*. 2020;80(13):1293–308.
70. Kurbatova A. Kõige sagedamini esinevad C ja D tasemega ravimite koostoimed Eestis: apteekrite töö mõju ravimite koostoimete hoiatustele. Tallinna Tehnikaülikooli Infotehnoloogia teaduskonna magistritöö. 2020. <https://digikogu.taltech.ee/et/item/a25b0fdc-7e3e-4de0-a0cf-ebf20f212c86>
71. Finalfit. Getting started. <https://finalfit.org/articles/finalfit.html> (21.03.2024)
72. Synbase. Ravimid: põhjalik ravimiinfo kliinilisteks otsusteks. Torasemiid-varfariin. <https://app.synbase.eu/app/et/ravimid/overview?substanceIds=10907&modalType=interactions&modalData=%7B%22interactionId%22%3A363043%7D> (30.03.2024)
73. Bertram V, Yeo K, Anoopkumar-Dukie S, Bernaitis N. Proton pump inhibitors co-prescribed with warfarin reduce warfarin control as measured by time in therapeutic range. *Int J Clin Pract*. 2019;73(11):e13382.

74. Monaco M, Di Tommaso L, Pinna GB, Lillo S, Schiavone V, Stassano P. Combination therapy with warfarin plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients. *J Vasc Surg.* 2012;56(1):96–105.
75. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaittinen MA, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J.* 2007;28(6):726–32.
76. Baglin T. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban. *Br J Haematol.* 2013;163(2):160–7.
77. Pohla K. Antikoagulantravi kodade virvendusarütmia korral. *Eesti Arst.* 2021;100(5):301–308.
78. Rydberg DM, Linder M, Malmström RE, Andersen M. Risk factors for severe bleeding events during warfarin treatment: the influence of sex, age, comorbidity and co-medication. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(6):867–76.
79. Lindh JD, Holm L, Dahl ML, Alfredsson L, Rane A. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. *J Thromb Thrombolysis.* 2008;25(2):151–9.
80. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *Can Med Assoc J.* 2007;177(4):347–51.
81. Vitry AI, Roughead EE, Ramsay EN, Preiss AK, Ryan P, Gilbert AL, et al. Major bleeding risk associated with warfarin and co-medications in the elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(10):1057–63.
82. Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35(3):312–9.
83. Henriksen DP, Stage TB, Hansen MR, Rasmussen L, Damkier P, Pottegård A. The potential drug–drug interaction between proton pump inhibitors and warfarin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(12):1337–40.
84. Inimene. Veriköha. <https://www.inimene.ee/haigused-ja-seisundid/list/haigused-ja-seisundid/verikoha> (10.05.2024)
85. Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira Baldoni A, Guidoni CM, de Lyra Júnior DP, Pilger D, et al. Adverse drug reactions caused by drug–drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(12):1667–76.
86. Sholzberg M, Pavenski K, Shehata N, Cserti-Gazdewich C, Lin Y. Bleeding complications

- from the direct oral anticoagulants. *BMC Hematol.* 2015;15(1):18.
87. Albaladejo P, Samama CM, Sié P, Kauffmann S, Mémier V, Suchon P, et al. Management of Severe Bleeding in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: An Observational Registry Analysis. *Anesthesiology.* 2017;127(1):111–20.
  88. Lévy C, Gosselin L, Vilcu AM, Steichen O. Use of tramadol and the risk of bleeding complications in patients on oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(12):1889–98.
  89. Juel J, Pedersen TB, Langfrits CS, Jensen SE. Administration of tramadol or ibuprofen increases the INR level in patients on warfarin. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(2):291–2.
  90. Choi KH, Kim AJ, Son IJ, Kim KH, Kim KB, Ahn H, et al. Risk Factors of Drug Interaction between Warfarin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Practical Setting. *J Korean Med Sci.* 2010;25(3):337–41.
  91. Engell AE, Svendsen ALO, Lind BS, Andersen CL, Andersen JS, Willadsen TG, et al. Drug-drug interaction between warfarin and statins: A Danish cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(2):694–9.
  92. Martín-Pérez M, Gaist D, de Abajo FJ, Rodríguez LAG. Population Impact of Drug Interactions with Warfarin: A Real-World Data Approach. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):461–70.
  93. Miano TA, Yang W, Shashaty MGS, Zuppa A, Brown JR, Hennessy S. The Magnitude of the Warfarin-Amiodarone Drug-Drug Interaction Varies With Renal Function: A Propensity-Matched Cohort Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(6):1446–56.
  94. Bird J, Carmona C. Probable interaction between warfarin and torsemide. *Ann Pharmacother.* 2008;42(12):1893–8.
  95. Lee MT, Park KY, Kim MS, You SH, Kang YJ, Jung SY. Concomitant Use of NSAIDs or SSRIs with NOACs Requires Monitoring for Bleeding. *Yonsei Med J.* 2020;61(9):741–9.
  96. Zhang K, Young C, and Berger J. Administrative Claims Analysis of the Relationship Between Warfarin Use and Risk of Hemorrhage Including Drug-Drug and Drug-Disease Interactions. *Journal of Managed Care Pharmacy.* 2006 12:8, 640-648.
  97. Zapata LV, Hansten PD, Panic J, Horn JR, Boyce RD, Gephart S, et al. Risk of Bleeding with Exposure to Warfarin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1066–74.

98. Cochran KA, Cavallari LH, Shapiro NL, Bishop JR. Bleeding Incidence with Concomitant Use of Antidepressants and Warfarin. *Ther Drug Monit.* 2011;33(4):433–8.
99. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID Prescribing Precautions. *Am Fam Physician.* 15. detsember 2009;80(12):1371–8.
100. Deutsch D, Boustière C, Ferrari E, Albaladejo P, Morange P-E, Benamouzig R. Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. *Therapeutic Advances in Gastroenterology.* 2017;10(6):495-505.
101. Chen A, Stecker E, Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *Journal of the American Heart Association.* 2020;9:e017559.
102. Chen, W.T., Michael White, C., Phung, O.J., Kluger, J., Ashaye, A., Sobieraj, D., Mekanji, S., Tongbram et al. Are the risk factors listed in warfarin prescribing information associated with anticoagulation-related bleeding? A systematic literature review. *International Journal of Clinical Practice.* 2011;65: 749-763.
103. Norwood DA, Parke CK, Rappa LR. A Comprehensive Review of Potential Warfarin-Fruit Interactions. *Journal of Pharmacy Practice.* 2015;28(6):561-571.
104. Harris J. Interaction of Dietary Factors with Oral Anticoagulants: Review and Applications. *J Am Diet Assoc.* 1995; 95:580-584.
105. Furst J. *The Complete First Aid Pocket Guide: Step-by-Step Treatment for All of Your Medical Emergencies.* Simon and Schuster; 2018. 302 lk.
106. Dossett LA, Riesel JN, Griffin MR, Cotton BA. Prevalence and Implications of Preinjury Warfarin Use: An Analysis of the National Trauma Databank. *Arch Surg.* 2011;146(5):565–70.
107. Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ. Predictors of Mortality in Trauma Patients With Intracranial Hemorrhage on Preinjury Aspirin or Clopidogrel. *J Trauma Acute Care Surg.* 2008;65(4):785.

## 9. Lisad

### Lisa 1. Veritsuse tüübid ja diagnoosid

Veritsuse tüüp	Veritsuse diagnoosid
Seedeelundkonna verejooks	K22.8, K25.0, K26.0, K26.2, K26.4, K26.6, K27.0, K27.2, K27.4, K27.6, K28.0, K28.2, K28.4, K28.6, K29.0, K62.5, K92.0, K92.1, K92.2
Verejooks hingamisteedest	R04
Pea sisemised verejooksud	I60, I61, I62
Günekoloogilised verejooksud	N92.1, N93.8, N93.9, N93
Muu	D68.9, R58

## Lisa 2. Terapeutiliste gruppide jagunemine alamkategooriateks, patsientide arv, veritsusega patsientide arv

<b>Terapeutiline grupp</b>	<b>Alamkategooria</b>	<b>Patsientide arv</b>	<b>Veritsusega patsientide arv</b>
Analgeetikumid ja antipüreetikumid, antitrombootilised ained	NSAID,DOAC	2738	66
	NSAID, varfariin	1501	82
	NSAID,trombotsüütidevastane ravim	1029	31
	Teised analgeetikumid ja antipüreetikumid,varfariin	337	20
	NSAID,hepariin	336	<5
	NSAID,teised antikoagulandid	<5	<5
Analgeetikumid ja antipüreetikumid, antidepressandid	NSAID,SSRI	2477	41
	NSAID,TCA	1846	23
	NSAID,SNRI	931	15
	NSAID,SARI	5	<5
	Teised analgeetikumid ja antipüreetikumid,SSRI	<5	<5
Analgeetikumid ja antipüreetikumid, CYP3A4 modulaatorid	NSAID,kortikosteroid	4464	56
Antidepressandid, antitrombootilised ained	SNRI,DOAC	1240	42
	SNRI,varfariin	670	39
	SNRI,trombotsüütidevastane ravim	446	22
	SSRI,DOAC	404	21
	SSRI,varfariin	246	20
	SSRI,trombotsüütidevastane ravim	210	16
	SNRI,hepariin	207	5
	TCA,varfariin	131	10
	Teised antidepressandid,varfariin	79	<5
	SSRI,hepariin	72	<5
	TCA,trombotsüütidevastane ravim	<5	<5
	TCA,DOAC	<5	<5
Antitrombootilised ained, antitrombootilised ained	DOAC,varfariin	1460	101
	Trombotsüütidevastane ravim,DOAC	408	24
	Trombotsüütidevastane ravim,varfariin	292	31
	DOAC,DOAC	228	13
	Hepariin,DOAC	123	5
	Trombotsüütidevastane ravim,hepariin	56	<5
	Trombotsüütidevastane ravim,trombotsüütidevastane ravim	30	<5
	Teised antikoagulandid,DOAC	<5	<5
	Hepariin,teised antikoagulandid	<5	<5



Kardiovaskulaarsed ravimid,antitrombootilised ained	Diureetikum,varfariin	1352	123
	Statiinid,varfariin	933	93
	Antiarütmikum,varfariin	507	29
	Teised kardiovaskulaarsed ravimid,varfariin	250	20
	Teised lipeemiavastased ravimid,varfariin	35	<5
CYP3A4 modulaatorid, antitrombootilised ained	CYP3A4 inhibiitor,DOAC	997	53
	CYP3A4 inhibiitor,varfariin	807	54
	Kortikosteroid,varfariin	434	21
	CYP3A4 inhibiitor,trombotsüütidevastane ravim	53	5
	kortikosteroid,trombotsüütidevastane ravim	<5	<5
Metaboolsed ravimid,antitrombootilised ained	Metaboolne ravim,varfariin	1688	175
Analgeetikumid ja antipüreetikumid, kardiovaskulaarsed ravimid	NSAID,diureetikum	1301	30
Infektsioonivastased ravimid, antitrombootilised ained	Infektsioonivastane ravim,varfariin	717	18
Teised psühholeptikumid, antitrombootilised ained	Teised psühholeptikumid, varfariin	188	14
Nootroopikumid,antitrombootilised ained	Nootroopikumid,varfariin	55	<5
Teised neuroloogilised ained, tromboosivastased ained	Teised neuroloogilised ained, varfariin	24	<5

### Lisa 3. Sagedamini väljaostetud toimeainepaarid terapeutiliste ravimigruppide lõikes

Välja on toodud kümme enim tarvitatud toimeainepaari igas alamkategorias, kui toimeainepaare oli alamkategorias vähem kui kümme, siis kõik esinevad toimeainepaarid.

Terapeutiline grupp	Alamgrupid ja toimeainepaarid	Koostoime kategooria	Patsientide arv
Analgeetikumid ja antipüreetikumid, antitrombootilised ained (4950 patsienti)	<b>NSAID,DOAC</b>		<b>2738</b>
	diklofenak,rivaroksabaan	C	478
	etorikoksiib,rivaroksabaan	C	423
	naprokseen,rivaroksabaan	C	362
	deksketoprofeen,rivaroksabaan	C	226
	meloksikaam,rivaroksabaan	C	226
	deksketoprofeen,dabigatraaneteksilaat	C	218
	etorikoksiib,dabigatraaneteksilaat	C	188
	ibuprofeen,rivaroksabaan	C	177
	diklofenak,apiksabaan	C	165
	diklofenak,dabigatraaneteksilaat	C	163
	<b>NSAID, varfariin</b>		<b>1501</b>
	diklofenak,varfariin	D	645
	meloksikaam,varfariin	D	412
	naprokseen,varfariin	D	387
	etorikoksiib,varfariin	D	352
	ibuprofeen,varfariin	D	203
	deksketoprofeen,varfariin	D	176
	lornoksikaam,varfariin	D	144
	ketoprofeen,varfariin	D	122
	tselekoksiib,varfariin	D	85
	atseklofenak,varfariin	D	77
	<b>NSAID,trombotsüütidevastane ravim</b>		<b>1029</b>
	diklofenak,klopidogreel	C	313
	meloksikaam,klopidogreel	C	193
	naprokseen,klopidogreel	C	187
	etorikoksiib,klopidogreel	C	158
	ibuprofeen,klopidogreel	C	128
	deksketoprofeen,klopidogreel	C	84
	ketoprofeen,klopidogreel	C	71
	diklofenak,tikagreloor	C	64
	lornoksikaam,klopidogreel	C	49
	meloksikaam,tikagreloor	C	38
	Teised analgeetikumid ja antipüreetikumid,varfariin		337
	paratsetamool,varfariin	C	327
	flupirtiin,varfariin	B	12
	<b>NSAID,herpariin</b>		<b>336</b>

	diklofenak,naatriumenoksapariin	C	69
	diklofenak,naatriumbemipariin	C	48
	etorikoksiib,naatriumbemipariin	C	38
	ibuprofeen,naatriumenoksapariin	C	32
	meloksikaam,naatriumenoksapariin	C	27
	etorikoksiib,naatriumenoksapariin	C	25
	deksketoprofeen,naatriumenoksapariin	C	21
	ketoprofeen,naatriumenoksapariin	C	21
	naatriumenoksapariin,naprokseen	C	21
	ibuprofeen,naatriumbemipariin	C	18
	<b>NSAID,teised antikoagulandid</b>		<b>&lt;5</b>
	ibuprofeen,naatriumfondapariinuks	C	<5
<b>Analgeetikumid ja antipüreetikumid, antidepressandid (4587 patsienti)</b>	<b>NSAID,SSRI</b>		<b>2477</b>
	diklofenak,estsitalopraam	C	418
	diklofenak,fluoksetiin	C	248
	estsitalopraam,meloksikaam	C	240
	estsitalopraam,naprokseen	C	215
	diklofenak,sertraliin	C	209
	estsitalopraam,ibuprofeen	C	143
	fluoksetiin,meloksikaam	C	141
	fluoksetiin,naprokseen	C	133
	diklofenak,tsitalopraam	C	132
	diklofenak,paroksetiin	C	126
	<b>NSAID,TCA</b>		<b>1846</b>
	diklofenak,amitriptülin	B	630
	meloksikaam,amitriptülin	B	401
	naprokseen,amitriptülin	B	395
	ibuprofeen,amitriptülin	B	255
	lornoksikaam,amitriptülin	B	164
	deksketoprofeen,amitriptülin	B	158
	ketoprofeen,amitriptülin	B	145
	atseklofenak,amitriptülin	B	82
	diklofenak,nortriptülin	B	66
	nabumetoon,amitriptülin	B	60
	<b>NSAID,SNRI</b>		<b>931</b>
	diklofenak,duloksetiin	C	213
	diklofenak,venlafaksiin	C	158
	naprokseen,duloksetiin	C	153
	meloksikaam,duloksetiin	C	144
	ibuprofeen,duloksetiin	C	99
	ketoprofeen,duloksetiin	C	91
	naprokseen,venlafaksiin	C	86
	meloksikaam,venlafaksiin	C	77
	deksketoprofeen,duloksetiin	C	62
	lornoksikaam,duloksetiin	C	62
	<b>NSAID,TCA</b>		<b>1846</b>
	diklofenak,amitriptülin	B	630
	meloksikaam,amitriptülin	B	401
	naprokseen,amitriptülin	B	395

	ibuprofeen,amitriptülin	B	255
	lornoksikaam,amitriptülin	B	164
	deksketoprofeen,amitriptülin	B	158
	ketoprofeen,amitriptülin	B	145
	atseklofena,kamitriptülin	B	82
	diklofenak,nortriptülin	B	66
	nabumetoon,amitriptülin	B	60
	<b>NSAID,SARI</b>		<b>5</b>
	diklofenak,trasodoon	C	<5
	lornoksikaam,trasodoon	C	<5
	meloksikaam,trasodoon	C	<5
	naprokseen,trasodoon	C	<5
	<b>Teised analgeetikumid ja antipüreetikumid,SSRI</b>		<b>&lt;5</b>
	naatriummetamisoal,paroksetiin	B	<5
<b>Analgeetikumid ja antipüreetikumid, CYP3A4 modulaatorid (4464 patsienti)</b>	<b>NSAID,kortikosteroid</b>		<b>4464</b>
	meloksikaam,metüülprednisoloon	C	537
	diklofenak,metüülprednisoloon	C	531
	diklofenak,fluokortoloon	C	508
	diklofenak,triampsinoloon	C	468
	diklofenak,prednisoloon	C	393
	naprokseen,metüülprednisoloon	C	393
	meloksikaam,triampsinoloon	C	293
	naprokseen,triampsinoloon	C	243
	naprokseen,prednisoloon	C	214
	ibuprofeen,metüülprednisoloon	C	198
<b>Antidepressandid, antitrombootilised ained (2848 patsienti)</b>	<b>SNRI,DOAC</b>		<b>1240</b>
	tramadool,rivaroksabaan	C	757
	tramadool,apiksabaan	C	248
	tramadool,dabigatraaneteksilaat	C	197
	duloksetiin,rivaroksabaan	C	39
	duloksetiin,apiksabaan	C	21
	venlafaksiin,rivaroksabaan	C	20
	duloksetiin,dabigatraaneteksilaat	C	14
	venlafaksiin,apiksabaan	C	13
	venlafaksiin,dabigatraaneteksilaat	C	8
	<b>SNRI,varfariin</b>		<b>670</b>
	tramadool,varfariin	D	626
	duloksetiin,varfariin	C	51
	venlafaksiin,varfariin	C	18
	<b>SNRI,trombotsüütidevastane ravim</b>		<b>446</b>
	tramadool,klopidogreel	C	373
	tramadool,tikagreloor,	C	56
	duloksetiin,klopidogreel	C	31
	venlafaksiin,klopidogreel	C	16
	duloksetiin,tikagreloor	C	5
	venlafaksiin,tikagreloor	C	<5

<b>SSRI,DOAC</b>		<b>404</b>
estsitalopraam,rivaroksabaan	C	80
sertraliin,rivaroksabaan	C	60
fluoksetiin,rivaroksabaan	C	46
estsitalopraam,apiksabaan	C	38
sertraliin,apiksabaan	C	33
tsitalopraam,rivaroksabaan	C	32
paroksetiin,rivaroksabaan	C	27
sertraliin,dabigatraaneteksilaat	C	26
fluoksetiin,apiksabaan	C	24
estsitalopraam,dabigatraaneteksilaat	C	21
<b>SSRI,varfariin</b>		<b>246</b>
estsitalopraam,varfariin	C	87
sertraliin,varfariin	C	69
fluoksetiin,varfariin	C	61
tsitalopraam,varfariin	C	41
paroksetiin,varfariin	C	28
<b>SSRI,trombotsüütidevastane ravim</b>		<b>210</b>
estsitalopraam,klopidogreel	C	68
fluoksetiin,klopidogreel	C	41
klopidogreel,tsitalopraam	C	36
sertraliin,klopidogreel	C	34
paroksetiin,klopidogreel	C	18
estsitalopraam,tikagreloor	C	10
tsitalopraam,tikagreloor	C	5
sertraliin,tikagreloor	C	<5
vortioksetiin,klopidogreel	C	<5
fluoksetiin,tikagreloor	C	<5
<b>SNRI,hepariin</b>		<b>207</b>
tramadool,naatriumenoksapariin	C	113
tramadool,naatriumbemipariin	C	82
duloksetiin,naatriumenoksapariin	C	12
tramadool,kaltsiumnadropariin	C	7
venlafaksiin,naatriumenoksapariin	C	<5
duloksetiin,naatriumbemipariin	C	<5
tramadool,naatriumdaltepariin	C	<5
venlafaksiin,kaltsiumnadropariin	C	<5
<b>TCA,varfariin</b>		<b>131</b>
amitriptülin, varfariin	B	130
klomipramiin, varfariin	C	<5
<b>Teised antidepressandid,varfariin</b>		<b>79</b>
mirtasapiin, varfariin	B	79
<b>SSRI,hepariin</b>		<b>72</b>
estsitalopraam,naatriumenoksapariin	C	19
fluoksetiin,naatriumenoksapariin	C	10
sertraliin,naatriumenoksapariin	C	9
fluoksetiin,naatriumbemipariin	C	8
paroksetiin,naatriumbemipariin	C	5
estsitalopraam,naatriumbemipariin	C	5
tsitalopraam,naatriumenoksapariin	C	<5

	paroksetiin,naatriumenoksapariin	C	<5
	sertraliin,kaltsiumnadropariin	C	<5
	estsitalopraam,kaltsiumnadropariin	C	<5
	<b>TCA,trombotsüütidevastane ravim</b>		<b>&lt;5</b>
	klomipramiin,klopidogreel	C	<5
<b>Antitrombootilised ained, antitrombootilised ained (2244 patsienti)</b>	<b>Trombotsüütidevastane ravim,trombotsüütidevastane ravim</b>		<b>30</b>
	atsetüülsalitsüülhape,klopidogreel	C	21
	atsetüülsalitsüülhape,tikagreeloor	C	10
	<b>Trombotsüütidevastane ravim,DOAC</b>		<b>408</b>
	klopidogreel,rivaroksabaan	C	209
	klopidogreel,apiksabaan	C	120
	klopidogreel,dabigatraaneteksilaat	C	69
	tikagreeloor,rivaroksabaan	C	19
	tikagreeloor,apiksabaan	C	9
	tikagreeloor,dabigatraaneteksilaat	C	5
	iloprost,rivaroksabaan	C	<5
	atsetüülsalitsüülhape,apiksabaan	C	<5
	atsetüülsalitsüülhape,dabigatraaneteksilaat	C	<5
	<b>Trombotsüütidevastane ravim,hepariin</b>		<b>56</b>
	klopidogreel,naatriumenoksapariin	C	31
	klopidogreel,naatriumbemipariin	C	9
	klopidogreel,kaltsiumnadropariin	C	7
	tikagreeloor,naatriumenoksapariin	C	6
	tikagreeloor,naatriumbemipariin	C	<5
	tikagreeloor,kaltsiumnadropariin	C	<5
	<b>Trombotsüütidevastane ravim,varfariin</b>		<b>292</b>
	klopidogreel,varfariin	C	266
	tikagreeloor,varfariin	C	27
	iloprost,varfariin	C	<5
	atsetüülsalitsüülhape,varfariin	D	<5
	<b>DOAC,DOAC</b>		<b>228</b>
	apiksabaan,rivaroksabaan	D	116
	dabigatraaneteksilaat,rivaroksabaan	D	70
	apiksabaan,dabigatraaneteksilaat	D	53
	<b>Hepariin,DOAC</b>		<b>123</b>
	naatriumenoksapariin,rivaroksabaan	D	49
	naatriumbemipariin,rivaroksabaan	D	26
	naatriumenoksapariin,apiksabaan	D	21
	naatriumenoksapariin,dabigatraaneteksilaat	D	16
	naatriumbemipariin,apiksabaan	D	5
	kaltsiumnadropariin,rivaroksabaan	D	5
	kaltsiumnadropariin,dabigatraaneteksilaat	D	<5
	naatriumbemipariin,dabigatraaneteksilaat	D	<5
	<b>teised antikoagulandid,DOAC</b>		<b>&lt;5</b>
	naatriumfondapariinuks,rivaroksabaan	D	<5
	<b>DOAC,varfariin</b>		<b>1460</b>
	rivaroksabaan,varfariin	D	824
	apiksabaan,varfariin	D	501

	dabigatraaneteksilaat, varfariin	D	247
	<b>Hepariin, teised antikoagulandid</b>		<b>&lt;5</b>
	kaltsiumnadropariin, naatriumfondapariinuks	C	<5
<b>Kardiovaskulaarsed ravimid, antitromboolised ained (2164 patsienti)</b>			
	<b>Diureetikum, varfariin</b>		<b>1352</b>
	torasemiid, varfariin	C	1352
	Statiinid, varfariin		933
	rosuvastatiin, varfariin	C	609
	simvastatiin, varfariin	C	354
	fluvastatiin, varfariin	C	23
	Antiarütmikum, varfariin		507
	propafenoon, varfariin	C	507
	<b>Teised kardiovaskulaarsed ravimid, varfariin</b>		<b>250</b>
	pentoksüfülliin, varfariin	B	204
	propranolool, varfariin	A	53
	<b>Teised lipeemiavastased ravimid, varfariin</b>		<b>35</b>
	fenofibraat, varfariin	C	19
	esetimiib, varfariin	B	16
<b>CYP3A4 modulaatorid, antitromboolised ained (1906 patsienti)</b>			
	<b>CYP3A4 inhibiitor, DOAC</b>		<b>997</b>
	amiodaroon, rivaroksabaan	C	305
	amiodaroon, apiksabaan	C	220
	verapamiil, rivaroksabaan	B	196
	amiodaroon, dabigatraaneteksilaat	C	112
	verapamiil, apiksabaan	B	95
	verapamiil, dabigatraaneteksilaat	D	74
	klaritromütsiin, rivaroksabaan	C	53
	flukonasool, rivaroksabaan	B	31
	klaritromütsiin, dabigatraaneteksilaat	C	15
	klaritromütsiin, apiksabaan	C	13
	<b>CYP3A4 inhibiitor, varfariin</b>		<b>807</b>
	amiodaroon, varfariin	C	434
	tsiprofloksatsiin, varfariin	C	300
	klaritromütsiin, varfariin	B	100
	flukonasool, varfariin	D	57
	dronedaroon, varfariin	C	11
	itrakonasool, varfariin	B	5
	vorikonasool, varfariin	C	<5
	ketokonasool, varfariin	C	<5
	<b>Kortikosteroid, varfariin</b>		<b>434</b>
	prednisoloon, varfariin	C	170
	metüülprednisoloon, varfariin	C	152
	triamtsinoloon, varfariin	C	112
	hüdrokortisoon, varfariin	C	35
	deksametasoon, varfariin	C	29

<b>CYP3A4</b>			
<b>inhibiitor,trombotsüütidevastane ravim</b>			<b>53</b>
amiodaroon,tikagreloor	C		34
verapamiil,tikagreloor	D		10
klaritromütsiin,tikagreloor	D		8
diltiaseem,tikagreloor	C		<5
itrakonasool,tikagreloor	D		<5
<b>kortikosteroid,trombotsüütidevastane ravim</b>			<b>&lt;5</b>
prednisoloon,atsetüülsalitsüülhape	C		<5
triamtsinoloon,atsetüülsalitsüülhape	C		<5
<b>Metaboolsed ravimid,antitrombootilised ained (1688 patsienti)</b>			
<b>Metaboolne ravim,varfariin</b>			<b>1688</b>
omeprasool,varfariin	A		1013
allopurinool,varfariin	B		646
esomeprasool,varfariin	A		623
ranitidiin,varfariin	B		119
bensbromaroon,varfariin	C		<5
eksenatiid,varfariin	B		<5
silümarin,varfariin	D		<5
<b>Analgeetikumid ja antipüreetikumid, kardiovaskulaarsed ravimid (1301 patsienti)</b>			
<b>NSAID,diureetikum</b>			<b>1301</b>
diklofenak,spironolaktoon	C		523
naprokseen,spironolaktoon	C		340
meloksikaam,spironolaktoon	C		296
ibuprofeen,spironolaktoon	C		232
deksketoprofeen,spironolaktoon	C		145
ketoprofeen,spironolaktoon	C		108
lornoksikaam,spironolaktoon	C		72
atseklofenak,spironolaktoon	C		41
nabumetoon,spironolaktoon	C		40
piroksikaam,spironolaktoon	C		20
<b>Infektsioonivastased ravimid, antitrombootilised ained (717 patsienti)</b>			
<b>Infektsioonivastane ravim,varfariin</b>			<b>717</b>
amoksitsilliin,varfariin	B		264
doksütsükliin,varfariin	B		157
trimetoprim,varfariin	B		150
norfloksatsiin,varfariin	B		132
sulfametoksasool,varfariin	D		132
klavulaanhape,varfariin	B		96
terbinafiin,varfariin	A		56
metronidasool,varfariin	D		50
klindamütsiin,varfariin	B		41
asitromütsiin,varfariin	B		24
<b>Teised psühholeptikumid, antitrombootilised ained (188 patsienti)</b>			
<b>Teised psühholeptikumid, varfariin</b>			<b>188</b>
kvetiapiin,varfariin	B		182
melatoniin,varfariin	C		6



<b>Nootroopikumid,antitrombootilised ained (55 patsienti)</b>	<b>Nootroopikumid,varfariin</b>		<b>55</b>
	piratsetaam,varfariin	B	55
<b>Teised neuroloogilised ained, tromboosivastased ained (24 patsienti)</b>	<b>Teised neuroloogilised ained, varfariin</b>		<b>24</b>
	valproehape,varfariin	B	14
	ropinirool,varfariin	C	<5
	entakapoon,varfariin	B	<5
	topiramaat,varfariin	B	<5
	disulfiraam,varfariin	C	<5

## Lisa 4. Veritsusi põhjustanud toimeainepaarid

Toimeainepaarid on järjestatud veritsuste esinemise järjekorras patsientide lõikes. Välja on jäetud toimeainepaarid, kus esines vähem kui viis veritsuse diagnoosi saanud patsienti.

Toimeainepaar	Koostoime kategooria	Patsendid kokku	Patsiendid veritsus	Veritsus %	Terapeutiline grupp
torasemiid, varfariin	C	1352	123	9,1%	Diureetikum, varfariin
omeprasool, varfariin	A	1013	84	8,3%	Metaboolne ravim, varfariin
allopurinool, varfariin	B	646	76	11,8%	Metaboolne ravim, varfariin
rosuvastatiin, varfariin	C	609	61	10,0%	Statiinid, varfariin
rivaroksabaan, varfariin	D	824	59	7,2%	DOAC, varfariin
esomeprasool, varfariin	A	623	38	6,1%	Metaboolne ravim, varfariin
tramadool, varfariin	D	626	37	5,9%	SNRI, varfariin
amiodaroon, varfariin	C	434	36	8,3%	CYP3A4 inhibiitor, varfariin
apiksabaan, varfariin	D	501	34	6,8%	DOAC, varfariin
simvastatiin, varfariin	C	354	30	8,5%	Statiinid, varfariin
propafenoon, varfariin	C	507	29	5,7%	Antiarütmikum, varfariin
klopidogreel, varfariin	C	266	28	10,5%	Trombotsüütidevastane ravim, varfariin
diklofenak, varfariin	D	645	26	4,0%	NSAID, varfariin
rivaroksabaan, tramadool	C	757	22	2,9%	DOAC, SNRI
klopidogreel, tramadool	C	373	21	5,6%	Trombotsüütidevastane ravim, SNRI
paratsetamool, varfariin	C	327	20	6,1%	Teised analgeetikumid ja antipüreetikumid, varfariin
rivaroksabaan, verapamiil	B	196	18	9,2%	DOAC, CYP3A4 inhibiitor
pentoksüfülliin, varfariin	B	204	18	8,8%	teised kardiovaskulaarsed ained, varfariin
klopidogreel, rivaroksabaan	C	209	16	7,7%	Trombotsüütidevastane ravim, DOAC
tsiprofloksatsiin, varfariin	C	300	16	5,3%	CYP3A4 inhibiitor, varfariin
meloksikaam, varfariin	D	412	16	3,9%	NSAID, varfariin
naprokseen, varfariin	D	387	15	3,9%	NSAID, varfariin
amiodaroon, rivaroksabaan	C	305	14	4,6%	CYP3A4 inhibiitor, DOAC
etorikoksiib, varfariin	D	352	14	4,0%	NSAID, varfariin
kvetiapiin, varfariin	B	182	14	7,7%	Teised psühholetikumid, varfariin
prednisoloon, varfariin	C	170	12	7,1%	Kortikosteroid, varfariin
diklofenak, rivaroksabaan	C	478	11	2,3%	DOAC, NSAID
dabigatraaneteksilaat, varfariin	D	247	11	4,5%	DOAC, varfariin
diklofenak, klopidogreel	C	313	10	3,2%	NSAID, trombotsüütidevastane ravim
apiksabaan, tramadool	C	248	10	4,0%	DOAC, SNRI
amitriptüliin, varfariin	B	130	10	7,7%	TCA, varfariin
amoksitsilliin, varfariin	B	264	9	3,4%	Infektsioonivastane ravim, varfariin
amiodaroon, apiksabaan	C	220	9	4,1%	CYP3A4 inhibiitor, DOAC

etorikoksiib,rivaroksabaan	C	423	9	2,1%	NSAID,DOAC
naprokseen,rivaroksabaan	C	362	9	2,5%	NSAID,DOAC
ibuprofeen,varfariin	D	203	9	4,4%	NSAID,varfariin
diklofenak,fluokortoloon	C	508	8	1,6%	Kortikosteroid,NSAID
diklofenak,spironolaktoon	C	523	8	1,5%	NSAID,diureetikum
estsitalopraam,klopidogreel	C	68	7	10,3%	trombotsüütidevastane ravim,SSRI
meloksikaam,metüülprednisoloon	C	537	7	1,3%	NSAID,kortikosteroid
apiksabaan,diklofenak	C	165	7	4,2%	DOAC,NSAID
tsitalopraam,varfariin	C	41	7	17,1%	SSRI,varfariin
apiksabaan,klopidogreel	C	120	6	5,0%	Trombotsüütidevastane ravim,DOAC
diklofenak, metüülprednisoloon	C	531	6	1,1%	NSAID,kortikosteroid
metüülprednisoloon,varfariin	C	152	6	3,9%	Kortikosteroid,varfariin
amiodaroon, dabigatraaneteksilaat	C	112	6	5,4%	CYP3A4 inhibiitor,DOAC
naprokseen,spironolaktoon	C	340	6	1,8%	NSAID,diureetikum
apiksabaan,rivaroksabaan	D	116	6	5,2%	DOAC,DOAC
dabigatraaneteksilaat, rivaroksabaan	D	70	6	8,6%	DOAC,DOAC
ibuprofeen,rivaroksabaan	C	177	6	3,4%	NSAID,DOAC
ranitidiin,varfariin	B	119	6	5,0%	Metaboolne ravim,varfariin
amitriptüliin,diklofenak	B	630	6	1,0%	TCA,NSAID
sertraliin,varfariin	C	69	6	8,7%	SSRI,varfariin
klavulaanhape,varfariin	B	96	5	5,2%	Infektsioonivastane ravim,varfariin
diklofenak,prednisoloon	C	393	5	1,3%	NSAID,kortikosteroid
apiksabaan,verapamiil	B	95	5	5,3%	DOAC,CYP3A4 inhibiitor
ibuprofeen,spironolaktoon	C	232	5	2,2%	NSAID,diureetikum
meloksikaam,spironolaktoon	C	296	5	1,7%	NSAID,diureetikum
meloksikaam,rivaroksabaan	C	226	5	2,2%	NSAID,DOAC
rivaroksabaan,tsitalopraam	C	32	5	15,6%	DOAC,SSRI
diklofenak,fluoksetiin	C	248	5	2,0%	NSAID,SSRI
diklofenak,sertraliin	C	209	5	2,4%	NSAID,SSRI

## Lisa 5. Veritsusi põhjustanud toimeainepaarid veritsuse tüübi lõikes

Toimeainepaarid on järjestatud patsientide arvu järgi. Välja on toodud iga veritsuse tüübi kohta kümme kõige enam veritsust põhjustanud toimeainepaari. Tabelist on välja jäänud günekoloogilised verejooksud ja muud verejooksud, kus toimeainepaaride lõikes oli veritsuse juhtumeid alla viie.

Veritsuse tüüp	Toimeainepaar	Patsientide arv	Terapeutiline grupp
Seedeelundkonna verejooks	torasemiid, varfariin	61	Diureetikum, varfariin
	omeprasool, varfariin	53	Metaboolne ravim, varfariin
	allopurinool, varfariin	30	Metaboolne ravim, varfariin
	rivaroksabaan, varfariin	26	DOAC, varfariin
	tramadool, varfariin	24	SNRI, varfariin
	esomeprasool, varfariin	22	Metaboolne ravim, varfariin
	rosuvastatiin, varfariin	16	Statiinid, varfariin
	simvastatiin, varfariin	15	Statiinid, varfariin
	amiodaroon, varfariin	14	CYP3A4 inhibiitor, varfariin
	apiksabaan, varfariin	14	DOAC, varfariin
Verejooks hingamisteedest	torasemiid, varfariin	57	Diureetikum, varfariin
	rosuvastatiin, varfariin	40	Statiinid, varfariin
	allopurinool, varfariin	38	Metaboolne ravim, varfariin
	rivaroksabaan, varfariin	30	DOAC, varfariin
	omeprasool, varfariin	23	Metaboolne ravim, varfariin
	propafenoon, varfariin	18	Antiarütmikum, varfariin
	amiodaroon, varfariin	17	CYP3A4 inhibiitor, varfariin
	klopidogreel, varfariin	14	Trombotsüütidevastane ravim, varfariin
	simvastatiin, varfariin	13	Statiinid, varfariin
	apiksabaan, varfariin	12	DOAC, varfariin
Pea sisemine verejooks	omeprasool, varfariin	8	Metaboolne ravim, varfariin
	rosuvastatiin, varfariin	7	Statiinid, varfariin
	torasemiid, varfariin	7	Diureetikum, varfariin
	allopurinool, varfariin	5	Metaboolne ravim, varfariin
	amiodaroon, varfariin	5	CYP3A4 inhibiitor, varfariin
	apiksabaan, varfariin	5	DOAC, varfariin
	esomeprasool, varfariin	5	Metaboolne ravim, varfariin
	tramadool, varfariin	5	SNRI, varfariin
	klopidogreel, varfariin	<5	Trombotsüütidevastane ravim, varfariin
	paratsetamool, varfariin	<5	Teised analgeetikumid ja antipüreetikumid, varfariin

## Lisa 6. Litsents

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Grete Mägi,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose “Veritsuse riskiga toimeainepaaride tarvitamine Eestis aastatel 2012–2019 ja nendega seotud veritsused“, mille juhendajateks on Marek Oja, PhD ja Sirli Tamm, MSc reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

*Grete Mägi*

*13.05.2024*