

Suorien antikoagulanttien käyttö eteisvärinässä

Eteisvärinään liittyy suurentunut aivohalvauksen riski, ja suurin osa eteisvärinäpotilaista tarvitsee pysyvän antikoagulaatiohoidon riskin pienentämiseksi. Aivohalvauksen riski on erityisen suuri 75 vuotta täyttäneillä ja aiemman aivohaverin sairastaneilla potilailla. Suoravaikutteiset antikoagulantit apiksabaani, dabigatraani ja rivaroksabaani ovat käyttökelpoisia antikoagulantteja hoidettaessa eteisvärinäpotilaita, joilla ei ole mekaanista tekoläppää eikä hiippaläpän ahtaumaa. Näiden antikoagulanttien vaikutus alkaa ja loppuu merkittävästi varfariinia nopeammin, eikä niitä käytettäessä tarvita säännöllistä hyytymistestien monitorointia. Potilaiden tulee näitäkin lääkkeitä käytettäessä olla säännöllisessä seurannassa hoitomyöntyvyyden varmistamiseksi sekä vuotovarannin arvioimiseksi.

Suurin osa eteisvärinäpotilaistamme tarvitsee pysyvän antikoagulaatiohoidon (AK-hoito) aivohalvausriskin pienentämiseksi. Myyntiluvan ja käyttöaiheen ovat tavanomaisen varfariinin rinnalle saaneet dabigatraani, rivaroksabaani ja apiksabaani. Laajoissa tutkimuksissa nämä suoravaikutteiset eli suorat antikoagulantit ovat osoittautuneet soveltuviksi vaihtoehtoiksi eteisvärinäpotilaan hoidossa (1, 2).

Vaikutusmekanismeiltaan ja farmakokineetiikaltaan uudet lääkkeet ovat täysin erilaisia antikoagulantteja kuin tavanomainen varfariini, ja siksi menettelytavat useissa käytännön tilanteissa eroavat totutuista. Kirjoituksemme perustuu kokemuksiimme ja Euroopan Rytmihäiriökardiologien (EHRA) laatimaan hoitosuositukseen (3). Kirjoituksemme on suunnattu ensisijaisesti eteisvärinäpotilaita hoitaville avoterveydenhuollon lääkäreille.

Myös varfariini on edelleen käyttökelpoinen antikoagulantti eteisvärinäpotilaan aivohalvauksen estossa. Lääkkeen valinta tehdään yksilöllisesti huomioimalla eri valmisteiden hyödyt ja haitat sekä kuuntelemalla potilasta (2). Emme ota tässä kirjoituksessa kantaa antikoagulantin valintaan vaan keskitymme uusien lääkkeiden käytön erityispiirteisiin.

Taustaa

Eteisvärinä lisää aivohalvauksen riskiä keskimäärin noin 2–7-kertaiseksi (2). Eteisvärinäpotilaan aivohalvausriskiä tulee nykyisten hoitosuositusten mukaan arvioida CHA₂DS₂-VASc-pisteytyksellä (4). **TAULUKOSSA 1** kuvataan CHA₂DS₂-VASc-riskipisteytys sekä

TAULUKKO 1. Antikoagulaatiohoidon (AK) tarpeen arviointi. ESC:n syksyllä 2012 tekemän suosituspäivityksen mukainen CHA₂DS₂-VASc-pisteytys ja hoidon toteutus.

Sydämen vajaatoiminta (Congestio)	1
Hypertensio	1
Ikä (Age) vähintään 75 v	2
Diabetes	1
Aikaisempi TIA tai halvaus (Stroke)	2
Valtimotauti ¹	1
Ikä (Age) 65–74 v	1
Naissukupuoli (Sex category, female) ²	1

0 pistettä = ei hoitoa

1 piste = AK-hoitoa tulee harkita

2 pistettä = AK-hoito, ellei vasta-aihetta

¹Aiempi sydäninfarkti, aortankaaren plakki tai vaikea ääreisvaltimosairaus.

²Mikäli naispuolisella eteisvärinäpotilaalla ei ole muita CHA₂DS₂-VASc-riskitekijöitä (alle 65 vuoden ikä ja niin sanottu ”itsenäinen eteisvärinä”), on hänen aivohalvausriskinsä pieni ja vastaa samankaltaisen miespotilaan riskiä, eikä hän tarvitse pysyvää AK-hoitoa eteisvärinän vuoksi.

TAULUKKO 2. Suorien antikoagulanttien ominaisuuksia.

	Apiksabaani	Dabigatraani	Rivaroksabaani
Vaikutusmekanismi	Suora FXa:n esto	Suora trombiinin (FIIa) esto	Suora FXa:n esto
Annokset eteisvärinässä	5 mg x 2 2,5 mg x 2	150 mg x 2 110 mg x 2	20 mg x 1 15 mg x 1
Annoksen pienennys	Vähintään kaksi kolmesta: ikä ≥ 80 v, paino ≤ 60 kg ja krea ≥ 133 µmol/l TAI munuaispuhdistuma 15–29 ml/min	Ikä > 80 v tai käytössä verapamiili Harkittavaksi jos suuri vuoto-riski, esim. GFR < 50 ml/min	Munuaispuhdistuma 15–49 ml/min
Huippupitoisuus	3–4 tuntia lääkkeen otosta	2 tuntia lääkkeen otosta	2–4 tuntia lääkkeen otosta
Puoliintumisaika	Noin 12 tuntia	12–17 tuntia ¹	11–13 tuntia
Poistuminen munuaisten kautta	27 %	80 %	33 %
Hyötyosuus	50 %	3–7 %	66–100 %
Yhteiskäyttö vasta-aiheista tai sitä ei suositella (3)	+ Atsoliryhmän sienilääkkeet, HIV-proteasiin estäjät – Rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, mäkikuisma	+ Dronedaroni, atsoliryhmän sienilääkkeet, siklosporiini – Rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, mäkikuisma	+ Atsoliryhmän sienilääkkeet, HIV-proteasiin estäjät – Rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, mäkikuisma
Muut huomioitavat yhteisvaikutukset (3)	+ Diltiatseemi ²	+ Verapamiili, amiodaroni, kinidiini, klaritromysiini, erytromysiini	+ Kinidiini, flukonatsoli, siklosporiini, takrolimuusi, klaritromysiini, erytromysiini ²

+/- Yhdisteen pitoisuus suurenee/pienenee yhteiskäytössä suoran antikoagulantin kanssa.

¹Puoliintumisaika pitenee merkittävästi, jos munuaispuhdistuma < 50 ml/min.

²Todennäköisesti apiksabaanin ja rivaroksabaanin yhteisvaikutukset ovat hyvin samankaltaisia, ja etenkin kun käytetään yhdessä apiksabaanin tai rivaroksabaanin kanssa kahta lääkettä, joilla on huomioitava yhteisvaikutus, tulee harkita antikoagulantin annoksen pienentämistä.

Euroopan Kardiologiyhdistyksen ja Käypä hoito -suosituksen linjaukset eteisvärinäpotilaan AK-hoidon aiheista (2, 5).

Suorien antikoagulanttien ominaisuudet

Apiksabaani, dabigatraani ja rivaroksabaani ovat suun kautta otettavia lääkkeitä, joiden huippupitoisuus saavutetaan noin kahdessa tunnissa ja joiden puoliintumisaika on perustilanteessa noin 12 tuntia. **TAULUKKOON 2** on koottu näiden kolmen lääkkeen ominaisuuksia.

Lääkkeiden yhteisvaikutuksia suorilla antikoagulantteilla on vähemmän kuin varfariinilla. Haasteena on kuitenkin se, että merkittävät yhteisvaikutukset tulee tietää ja huomioida ilman INR-mittauksen kaltaisen lääkevaikutuksen ilmaisevan mittarin apua. Suoria antikoagulantteja käytettäessä ongelman tuottavat ne valmisteet, jotka ovat voimakkaita

P-glykoproteiinin (P-gp) ja CYP3A4:n estäjiä. Näitä ovat muun muassa atsoliryhmän sienilääkkeet ja HIV-proteasiin estäjät, joiden käyttöä ei suositella yhdessä suorien antikoagulanttien kanssa. Voimakkaat P-gp:n estäjät kuten verapamiili, kinidiini ja amiodaroni tulee huomioida dabigatrania käytettäessä (**TAULUKKO 2**). Dronedaroni lisää voimakkaasti dabigatranin pitoisuutta, eikä laajoja käyttökokemuksia yhteiskäytöstä ole. Dronedaronin ja dabigatranin yhteiskäyttöä ei suositella.

Ajankohtaiset yhteisvaikutustiedot löytyvät SFINX-tietokannasta (http://www.duodecim.fi/terveysportti/ia_yhteisvaikutus.koti) ja tarkemmat tiedot kunkin antikoagulantin valmisteyhteenvedosta.

Suorilla antikoagulantteilla ei ole yhteisvaikutuksia ruoka-aineiden kanssa. Ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman, ja ne kannattaa ottaa riittävän nestemäärän kanssa. Rivaroksabaani suositellaan otettavaksi ruoan kanssa.

Hoidon aloitus ja seuranta

Hyvään tapaan kuuluu kirjata sairauskertomukseen eteisvärinäpotilaan taustasairaudet ja $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -riskipisteet. Hyötyjen ja haittojen punnitsemiseen kuuluu myös vuotoriskin arviointi, joka on käytännöllisintä tehdä HAS-BLED-riskipisteytystä käyttäen (**TAULUKKO 3**) (2, 4). Osa HAS-BLED-tekijöistä on korjattavissa olevia. Näin esimerkiksi koholla oleva systolinen verenpaine tulee saada hallintaan, jotta AK-hoitoon liittyvä kallonsisäisen vuodon riski saadaan minimoiduksi.

Suuri vuotoriski ($\text{HAS-BLED} \geq 3$) on harvoin vasta-aihe antikoagulanttien käytölle mutta edellyttää lääkityksen tarpeen ja lääkeannoksen tarkempaa harkintaa ja huolellisempaa hoidon seuranta. Suorilla antikoagulantteilla tehdyissä eteisvärinä tutkimuksissa noin neljänneksellä potilaista HAS-BLED-riskipisteitä oli kolme tai enemmän, mutta näidenkin potilaiden tulos oli yhteneväinen päätulosten kanssa (6). Erityisen tärkeää on, että korjattavissa olevat vuotovaaraa lisäävät tekijät korjataan ja että tällainen potilas on tiiviissä seurannassa. Suuren vuotoriskin potilailla verenkuvaa ja munuaistoimintakokeita tulee seurata tavallista tiheämmin, esimerkiksi kolmen kuukauden välein (**TAULUKKO 4**). Ehdottomasti merkityksellisin HAS-BLED-tekijä on vuotoanamneesi tai -alttius eli se, onko potilas vuotanut ilman mitään veren hyytymiseen vaikuttavaa lääkettä tai onko hänellä ollut vuotoa esimerkiksi asetyylisalisyylihapon (ASA) käytön yhteydessä? Jos potilaalla on HAS-BLED-tekijöitä enemmän kuin $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -riskipisteitä, AK-hoidon aiheellisuus on arvioitava erityisen huolellisesti (2).

Ennen AK-hoidon aloitusta potilalta tulee tutkia perusverenkuvaa, joka sisältää trombosyyttilaskennan (PVKT). Samoin tulee määrittää seerumin kreatiniinipitoisuus tai glomerulussuodoksen (GFR) määrä sekä plasman alaniiniaminotransferaasi (ALAT). Hyytymisstatuskin on aina ennen hoidon aloitusta arvioitava vähintään anamneesin ja INR-mittauksen avulla, vaikka antikoagulantiksi valikoituisikin jokin muu kuin varfariini. Jos potilaalla on ollut verenvuotoja, tulee

TAULUKKO 3. Vuotovaaran arviointi HAS-BLED-pisteytyksen avulla.

Hypertension, hoitamaton verenpainetauti (systolinen verenpaine > 160)	1
Abnormal liver or kidney function, maksan tai munuaisten vaikea toimintahäiriö ¹	1 molemmista
Stroke, aikaisempi aivohalvaus	1
Bleeding, vuototaipumus ²	1
Labiili INR-taso (TTR < 60 %)	1
Elderly, (biologinen) ikä yli 65 v	1
Drugs or alcohol, vuotoriskiä lisäävä lääkitys ³ tai alkoholin runsas käyttö	1 molemmista

¹Krea > 200 mmol/l, maksakirroosi tms. diagnoosi, bilirubiini > 2 x, aminotransferaasit > 3 x

²Aiempi vuoto tai vuototaipumus, anemia, trombosytopenia, trombosyyttinen toimintahäiriö, aktiivinen syöpä

³Verihiutaleiden estäjä, NSAID, glukokortikoidin säännöllinen käyttö, omega-3-valmisteet

vuototaipumusta selvittää tarkemmin. Hyvänä apuna tässä on vuototaipumuksen selvittelyyn tarkoitettu kyselylomake, ja tarvittaessa hyytymisstatus tulee selvittää laajemmin laboratoriotutkimuksin (7, 8).

Suoria antikoagulantteja on tutkittu eteisvärinäpotilailla, joilla ei ollut mekaanista tekoläppää tai hiippaläpän ahtaumaa. Tämä niin sanottu ”ei-läppäperäinen eteisvärinä” ja siihen liittyvä aivohalvauksen esto on näiden lääkkeiden virallinen käyttöaihe. Siten esimerkiksi tavallinen skleroottinen aorttaläpän ahtauma ei ole este suorien antikoagulanttien käytölle. Dabigatrania on verrattu varfariiniin potilailla, joilla on mekaaninen tekoläppä (9). Tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti, koska dabigatrania ei estänyt turvallisesti tekoläppäpotilaiden tromboosia varfariinin veroisesti. Jos potilaalla on mekaaninen tekoläppä, oikea antikoagulantti on varfariini.

Suoria antikoagulantteja käyttävien potilaiden seuranta avoterveydenhuollossa ei ole vielä vakiintunut. Ehdotuksemme seurannan toteuttamiseksi on esitetty **TAULUKOSSA 4**. On tärkeää korostaa jokaisen vastaanoton yhteydessä antikoagulanttien ohjeiden mukaista käyttöä ja painottaa, että lääkkeitä ei ilman lääkärin ohjetta saa jättää tauolle. Koska uusien valmisteiden vaikutus poistuu nopeasti, myös

TAULUKKO 4. Ehdotus suorista antikoagulantteja käyttävän potilaan seurantakäytännöksi.

	Laboratoriotutkimukset	Muut seurattavat asiat
Hoidon aloitus	PVKT, INR, krea/GFR, ALAT	Verenpaine CHA ₂ DS ₂ -Vasc HAS-BLED, vuotoanamneesi Muu lääkitys (yhteisvaikutukset)
Ensimmäinen seurantakäynti tai kontakti 1 kk hoidon aloituksesta	Harkinnan mukaan: PVKT, krea/GFR, ALAT	Hoitomyontyvyys Vuoto- ja tukosoireet Haittavaikutukset Muu lääkitys (yhteisvaikutukset)
Jatkoseuranta 12 kk:n välein HUOM! Erityisryhmien tiheennetty laboratorioseuranta	PVKT, krea/GFR, ALAT	Verenpaine CHA ₂ DS ₂ -Vasc HAS-BLED, vuotoanamneesi Hoitomyontyvyys Vuoto- ja tukosoireet Haittavaikutukset Muu lääkitys (yhteisvaikutukset)
Erityisryhmien tiheennetty laboratorioseuranta – Munuaisten toiminta ja PVKT 3 kk:n välein, jos GFR 15–30 ml/min – Munuaisten toiminta ja PVKT 6 kk:n välein, jos GFR 30–60 ml/min tai jos ikä >75 v ja dabigatraani käytössä tai potilas on hauras Muu erityisaihe (esim. anemia tai sairaus, joka vaikuttaa maksan tai munuaisten toimintaan)	PVKT, krea/GFR, ALAT, (INR)	Verenpaine CHA ₂ DS ₂ -Vasc HAS-BLED, vuotoanamneesi Hoitomyontyvyys Vuoto- ja tukosoireet Haittavaikutukset Muu lääkitys (yhteisvaikutukset)

hyttymiseltä suojaava teho häviää nopeasti lääketaun yhteydessä. Suorien antikoagulanttien käyttö tulee kirjata sähköisen sairauskerptomuksen riskitietokenttään samaan tapaan kuin varfariininkin.

Suorat antikoagulantit aloitetaan ylläpitoannoksella. Mikäli käytössä on ollut ASA-lääkitys, se lopetetaan antikoagulaatiohoitoa aloitettaessa, ellei yhteiskäytölle ole erityisen pätevää syytä.

Lääkevalmisteesta toiseen siirtyminen ja lääkevaikutuksen monitorointi

Kun varfariinista siirrytään suoran antikoagulantin käyttöön, voidaan uusi lääke aloittaa, kun INR on alle 2,0. Mikäli INR on varfariinia lopetettaessa 2,0–2,5, kannattaa aloitusta odottaa seuraavaan päivään, ja jos INR on yli 2,5, sitä tulee seurata ja aloittaa hoito vasta, kun edellä mainitut arvot on saavutettu. Lääkekohtaiset ohjeet löytyvät valmiste-

yhteenvedoista. Varfariinin jatkaminen uuden antikoagulantin rinnalla ei ole aiheellista (3).

Jos suorasta antikoagulantista siirrytään varfariiniin, rinnakkaiskäyttö on aiheellista lyhyen aikaa: suoraa antikoagulanttia käytetään varfariinin rinnalla, kunnes INR-arvo 2,0 on saavutettu. On huomioitava, että suorat antikoagulantit nostavat hieman potilaalta mitattavaa INR-arvoa, vaikka INR:ää ei voidakaan käyttää niiden tehon monitorointiin. Tästä syystä INR-mittaus tulee siirtymävaiheessa ajoittaa pienimmän pitoisuuden ajankohtaan eli juuri ennen suoran antikoagulantin seuraavaa annosta (3).

Vaihto pistettävästä pienimolekyylisestä hepariinista (LMWH) suoraan antikoagulanttiin – ja toisin päin – toteutetaan yksinkertaisesti vaihtamalla hoito suoraan toiseen lääkkeeseen ilman taukoa tai yhteiskäyttöä.

Poikkeuksellisissa tilanteissa (tukos, vuoto tai kiireellinen leikkaus) saattaa sairaalolosuhteissa olla tarpeellista arvioida näiden lääkkeiden pitoisuuksia. Mittaamisen ja mit-

taustuloksen arvioinnin kannalta on näytettä otettaessa oleellista tietää edellisestä lääkeannoksesta kulunut aika, kuten LMWH-hoidon yhteydessä. Tällä hetkellä lääkevaikutusten mittaamisella saadaan lähinnä kvalitatiivista tietoa siitä, onko lääkevaikutusta nähtävissä vai ei. Toistaiseksi käytettävissä ei ole riittävästi tietoa siitä, mikä olisi hoidon aikainen ”tavoitetaso”. Tavanomaisista hyytymisarvoista trombiiniaikaa (P-Trombai) ja aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (APTT) voidaan käyttää suuntaa-antavasti dabigatraanin vasteen arvioimiseksi, ja vastaavasti anti-FXa-aktiivisuutta menetelmän mukaan rivaroksabaanin ja apiksabaanin vaikutuksen arvioimiseksi. Suurimmissa keskuslaboratorioissa on olemassa spesifiset mittarit dabigatraanille (P-dabi) ja rivaroksabaanille (P-aFXaRiv), ja apiksabaanimittarikin saataneen lähiaikoina. Suorat antikoagulantit häiritsevät INR:n lisäksi myös useiden muiden hyytymistestien määrittämistä.

Elektiivinen ja akuutti rytminsiirto

Yli 48 tuntia kestäneessä eteisvärinässä rytminsiirtoon liittyy lisääntynyt tromboemboolian riski, ja potilaan tulee ennen rytminsiirtoa olla vähintään kolmen viikon ajan terapeuttisesti antikoaguloitu (2). Varfariinia käytettäessä tämä tarkoittaa, että INR on ollut 2,0 tai enemmän vähintään kolmen viikon ajan ennen rytminsiirtoa. Suorien antikoagulanttien eteisvärinätutkimuksissa dabigatraanilla (RELY) ja apiksabaanilla (ARISTOTLE) saatiin riittävä näyttö turvallisuudesta myös rytminsiirron yhteydessä, ja niiden valmisteyhteenvetoissa todetaan käyttö mahdolliseksi myös rytminsiirron yhteydessä (10, 11). Rivaroksabaanilla on tehty erillinen rytminsiirtotutkimuksensa, jonka tulokset saataneen syksyn 2014 aikana.

Ei ole erityistä syytä epäillä, etteivätkö suorat antikoagulantit toimisi myös rytminsiirron yhteydessä. Oleellista ennen ja jälkeen rytminsiirron on, että antikoagulanttia on käytetty keskeytyksettä. Tätä tulee korostaa potilaalle, ja keskeytyksettömän lääkkeenoton tukemiseksi voidaan käyttää muistilistaa, johon lääkkeenotot kirjataan.

YDINASIAT

- ▶ Eteisvärinään liittyy suurentunut aivohalvauksen riski, joka on erityisen suuri iäkkäillä ja aiemman aivohaverin sairastaneilla potilailla.
- ▶ Apiksabaani, dabigatraani ja rivaroksabaani ovat varfariinin tavoin käyttökelpoisia antikoagulantteja hoidettaessa eteisvärinäpotilaita, joilla ei ole mekaanista tekoläppää eikä hiippaläpän ahtaumaa.
- ▶ Suorien antikoagulanttien vaikutus alkaa ja loppuu merkittävästi varfariinia nopeammin.
- ▶ Suoria antikoagulantteja käytettäessä ei tarvita säännöllistä hyytymistestien monitorointia, mutta potilaiden tulee olla säännöllisessä seurannassa hoitomyöntyvyyden varmistamiseksi sekä vuoto-vaaran arvioimiseksi.

Keskeytyksetöntä antikoagulaatiota on jatkettava vähintään neljän viikon ajan rytminsiirron jälkeen. Mikäli rytminsiirto tehdään esimerkiksi dabigatraania käyttäen (4 + 4 viikkoa dabigatraania annoksella 150 mg x 2), mutta pysyvänä antikoagulanttina halutaan käyttää varfariinia, vaihto varfariiniin tehdään vasta neljän viikon kuluttua sinusrytmin saavuttamisesta. Suuren tukosriskin eteisvärinäpotilailla (vähintään 2 CHA₂DS₂-VASC-riskipistettä) AK-hoidon tarve on pysyvä riippumatta siitä, säilyykö sinusrytmi rytminsiirron jälkeen vai ei (2).

Akuutti, alle 48 tuntia kestänyt eteisvärinä on katsottu voitavan kääntää sinusrytmiin ilman edeltävää antikoagulaatiohoitoa. Vastikään on kuitenkin todettu, että ainakin suuren halvausriskin potilailla myös akuuttiin rytminsiirtoon liittyy lisääntynyt tromboemboolisen komplikaation todennäköisyys (12). Nämä tulokset puoltavat välitöntä AK-hoidon aloittamista välittömän rytminsiirron yhteydessä suuren riskin potilailla (vähintään 2 CHA₂DS₂-VASC-pistettä), kuten tuore Käypä hoito -suosituksen päivityskin ohjeistaa (2). Päivystystilanteessa havaittava eteisvärinä 1713

TAULUKKO 5. Vuotoriskin arviointi tavallisimmissa toimenpiteissä.

Pienen vuotoriskin toimenpide
Pysyvän tahdistimen asennus, elekttiivinen sydämen-siirtopotilaan sydänlihaskirurgia
Diagnostinen endoskopia (virtsatiet, maha-suolikanava)
Tavalliset tyrä-, kivespussi ja sappileikkaukset
Kaihileikkaus
Tavallinen hampaan poisto
Ihon ja ihonalaiskudoksen pienkirurgia, ”näppyläkirurgia”
Nivelpunktio
Sepelvaltimoiden varjoainekuvaukset
Suuren vuotoriskin toimenpide
Thorax-, sydän- ja verisuonikirurgia, diagnostinen sydänlihaskirurgia, lannepisto, spinaali- tai epiduraalipuudutus
Vatsakirurgia
Tekonivelkirurgia
Neurokirurgia
Pään, kaulan ja selkärangan alueen kirurgia
Eturauhasen, maksan ja munuaisten toimenpiteet
Syöpäkirurgia (imusolmukebiopsiat pienen riskin toimenpiteitä)
Kaikki merkittävät kirurgiset toimenpiteet, joiden kesto > 45 min

laukaisee luonnollisesti aina CHA₂DS₂-VASC-pisteytyksen laskennan, kirjaamisen ja pysyvän AK-hoidon tarpeen arvioinnin (2).

Suorat antikoagulantit toimenpiteiden yhteydessä

Leikkaukseen menevän potilaan tilanne arvioidaan kokonaisvaltaisesti huomioimalla potilaan yksilökohtainen ja toimenpiteeseen liittyvä vuotoriski sekä potilaan tukosriski. Ennen toimenpidettä potilaalta tulee tarkastaa verenkuva, munuaisten sekä maksan toiminta. Myös mahdollinen muu veren hyytymiseen vaikuttava lääkitys kuten ASA ja omega-3-valmisteet tulee kirjata, huomioida ja jos mahdollista tauottaa ennen leikkausta. **TAULUKOSSA 5** on lueteltu joitakin tavallisimpia toimenpiteitä jaoteltuina niihin liittyvän vuotoriskin mukaan, ja **TAULUKOSSA 6** esitetään suositus suorien antikoagulanttien tauottamiseksi ennen toimenpiteitä.

Käytännössä pienen vuotoriskin leikkauksissa tai toimenpiteissä kahdesti päivässä annettavista valmisteista pidetään yhden vuorokauden tauko eli ”kolme tablettia jää ottamatta” (edellinen päivä ja toimenpideaamu), ja kerran päivässä annettavasta rivaroksabaanista pidetään yhden vuorokauden tauko eli ”kaksi tablettia jää ottamatta” (edellinen päivä ja toimenpideaamu). Vuotoriskiltään erityisen vähäisissä pientoimenpiteissä, kuten tavallisessa hampaanpoistossa, diagnostisissa maha-suolikanavan tähytystoimenpiteissä biopsioineen ja esimerkiksi kaihileikkauksissa, riittää lyhyempikin tauko, mutta suosittelemme, että silloinkin kahdesti päivässä annettavien valmisteiden edellisen illan sekä toimenpideaamun lääke jätetään ottamatta, ja vastaavasti kerran päivässä annosteltavien valmisteiden toimenpideaamun lääke, jottei toimenpide osu anti-koagulantin huippupitoisuuden ajankohtaan. Uusien valmisteiden käyttö mahdollistaa joka tapauksessa nopean ja yksinkertaisen pääsyn toimenpiteisiin, ja tauko AK-hoidossa jää näin lyhyeksi (13).

Tavallisella avohoitopotilaalla ei suoraa antikoagulanttia tauottaessa ole syytä siltahoitoihin LMWH-hoidoilla. Ei ole mielekäästä vaihtaa suoraa antikoagulanttia kinetiikaltaan vastaaviin hepariiniruiskeisiin. Sairaalapotilaat tulee hoitaa sairaalarutiinien mukaisesti, ja jos taukoa suoran antikoagulantin käytössä ennen leikkausta tai sen jälkeen joudutaan pidentämään tavanomaisesta tai jos potilas ei pysty nauttimaan lääkkeitä suun kautta, on parasta siirtyä LMWH-hoitoon.

Jos hyvä hemostaasi saavutetaan välittömästi toimenpiteen jälkeen, voidaan entiseen AK-hoitoon palata 6–8 tunnin kuluttua (3). Sama koskee atraumaattista spinaali- tai epiduraalipuudutusta ja veretöntä lannepistoa. Pienen leikkauksen jälkeisen vuotovaaran tilanteissa suora antikoagulantti voidaan usein aloittaa toimenpidettä seuraavana aamuna. Monien kirurgisten toimenpiteiden jälkeen vuotoriski on ensimmäisten 48–72 tunnin aikana kuitenkin niin suuri, että hoitoannokseen palaaminen vasta tämän varoajan jälkeen on viisasta. Toimenpiteen tekijä on paras asiantuntija arvioimaan, koska parissa päivässä täyden an-

TAULUKKO 6. Suorien antikoagulanttien tautus ennen toimenpidettä.

Munuaisten toiminta eGFR/CrCl	Apiksabaani		Dabigatraani		Rivaroksabaani	
	Toimenpiteen vuotoriski		Toimenpiteen vuotoriski		Toimenpiteen vuotoriski	
	Pieni	Suuri	Pieni	Suuri	Pieni	Suuri
> 50	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30–50	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15–30	≥ 36 h	≥ 48 h	Käyttö ei sallittu		≥ 36 h	≥ 48 h
< 15	Käyttö ei sallittu					

eGFR = arvioitu glomerulussuodosnopeus

CrCl = kreatiniinin puhdistuma

tikoagulaatiotehon saavuttava suora antikoagulantti voidaan aloittaa. Immobilisaation yhteydessä hoitoannoksen aloitusta odotellessa tulisi kuitenkin käyttää tukosprofylaksia (LMWH), mikäli sille hemostaasin osalta ei ole estettä.

Kiireelliset toimenpiteet ja vuototilanteet

Suorien antikoagulanttien käytön aikana ilmaantuva vähänkään merkittävämpi vuoto tai kiireellinen toimenpide kuuluu sairaalahoitoon. Suoran antikoagulantin anto tulee välittömästi keskeyttää. Mikäli mahdollista, toimenpiteeseen ryhtymistä tulee viivästyttää, kunnes voidaan olettaa, että lääkevaikutus on selvästi vähentynyt – ”aika on paras antidootti”. Mikäli toimenpide tulee tehdä vuorokauden sisällä mutta tarvetta välittömään hoitoon ei ole, jo 12 tunnin odottaminen edellisestä annoksesta vähentää lääkkeen pitoisuutta merkittävästi.

Lääkevaikutusta on mahdollista arvioida aiemmin mainituin testein, ja ongelmatilanteissa voidaan kokonaisuhoitona lisäksi arvioida Hyyttek-tutkimuspaketilla, mikäli se on saatavilla (HUSLABin tutkimus numero 8665). On kuitenkin otettava huomioon, että suorien antikoagulanttien vaikutus häiritsee useiden Hyyttek-paketin osatutkimusten tulokintaa. Jokaisella ongelmatilanteita mahdollisesti hoitamaan joutuvalla lääkärillä tulisi olla tieto oman yksikön ohjeistuksesta äkillisiä vuoto- ja leikkaustilanteita varten. Kansallisia ja kansainvälisiä ohjeita mahdollisiin hätätilan-

teisiin löytyy hematology.fi-sivuilta ja EHRA:n työryhmämietinnöstä (3).

Sepelvaltimotautipotilas ja suorat antikoagulantit

Varfariini toimii antikoagulanttina hyvin myös tilanteessa, jossa potilaalla on sekä eteisvärinä että sepelvaltimotauti. Suorilla antikoagulantteilla tehdyissä eteisvärinä tutkimuksissa sydäninfarktien määrä oli näytti olevan pienempi käytettäessä apiksabaania ja rivaroksabaania sekä trendinomaisesti suurempi käytettäessä dabigatraania, kun näitä verrattiin varfariinihoitoon (3). Sydäninfarktien määrät ovat kuitenkin eteisvärinä tutkimuksissa olleet pieniä, ja mahdolliset absoluuttiset erot sydäninfarktien määrissä ovat jääneet vähäisemmiksi kuin erot aivohalvaukstaapahtumissa tai kokonaiskuolleisuudessa.

Vakaata sepelvaltimotautia ja eteisvärinää sairastavaa on mahdollista hoitaa pelkällä varfariinilla, ja nykykäsitöksen mukaan myös pelkällä suoralla antikoagulantilla (3). Verihiutaleiden estäjän ja antikoagulantin yhteiskäyttö lisää vuotoriskiä 1,5–2,5-kertaiseksi verrattuna hoitoon pelkällä antikoagulantilla (14). Kliinikon tulee myös nähdä, mitä hän on hoitamassa: useimmiten eteisvärinäpotilaan aivohalvauksriskin asianmukainen hoito tehokkaalla antikoagulaatiolla on ensisijaista. Mikäli suuren aterotromboottisen riskin vuoksi katsotaan potilaan tarvitsevan pysyvästi suoran antikoagulantin ja verihiutaleiden estäjän yhdistelmää, kannattane käyttää pienempää suoran antikoagulantin annosta (dabigatraani

110 mg x 2, rivaroksabaani 15 mg x 1, apiksabaani 2,5 mg x 2).

Eteeneviä tutkimuksia suoria antikoagulantteja käyttävien eteisvärinäpotilaiden akuutin sepelvaltimotapahtuman hoidosta ei ole tehty. Akuutin sepelvaltimotapahtuman yhteydessä suora antikoagulantti tautotetaan ja hoito verihiutaleiden estäjällä aloitetaan tavanomaiseen tapaan. Hoidettaessa sydäninfarktia, johon ei liity ST-nousua (non-STEMI), LMWH:ta ei yleensä anneta ennen kuin suoran antikoagulantin vaikutuksen arvioidaan olevan poissa. Suorasta antikoagulantista voidaan siirtyä LMWH:hon samoin periaattein kuin olemme edellä kuvanneet. ST-nousuinfarktin (STEMI) yhteydessä liuotushoitoa tulee välttää ja pyrkiä suoraan angiografiaan ja löydöksen edellyttämään revaskularisaatioon. STEMI:n yhteydessä LMWH aloitetaan välittömästi. Jos mahdollisuutta välittömään angiografiaan ei ole, tulee ennen liuotushoitopäätöstä vielä erikseen arvioida toisaalta infarktiin liittyvät vaarat ja toisaalta vuotovaara. Yksityiskohtaisemmat ohjeet toiminnasta akuutin sepelvaltimotapahtuman yhteydessä ovat löydettävissä EHRA:n työryhmämietinnöstä (3).

Mikäli eteisvärinäpotilaan AK-hoito on toiminut ennen akuuttia sepelvaltimotapahtumaa, kannattaa kotiutuessa jatkaa hoitoa samalla lääkkeellä (3). Potilas tarvitsee sepelvaltimotapahtuman jälkeen joka tapauksessa verihiutaleiden estäjää. Yhdistelmähoidon aikana verihiutaleiden estäjien kanssa kannattaneet harkita suorasta antikoagulantista pie-

nempää annosta ja lyhentää yhteiskäyttö (niin sanottu kolmois- tai kaksoishoito) mahdollisimman lyhyeksi. Sepelvaltimoitoimenpiteen tehnyt kardiologi ohjeistaa jatkohoidon. Nykynäkemyksen mukaan kolmoishoidosta kannattaneet ensimmäiseksi lopettaa ASA jo 1–3 kuukauden kuluessa ja jatkaa siitä eteenpäin 12 kuukauteen saakka adenosiinidifosfaatin (ADP) estäjän ja antikoagulantin yhdistelmällä. Etenkin kolmoishoidon (antikoagulantti ja kaksi verihiutaleiden estäjää) kanssa kotiutuvan potilaan tulee olla tiiviissä seurannassa vuoto-ongelmien minimoimiseksi. Hyvä tapa olisi esimerkiksi ottaa verenkuvaa ja kreatiniinimittaus jo viikon sekä kuukauden kuluttua kotiutumisesta. Potilaan tulisi myös viimeistään kuukauden kuluttua käydä lääkärillä jatkohoidon arvioimiseksi.

Lopuksi

Antikoagulaatioon liittyy aina myös verenvuodon riski, joten suorien antikoagulanttien käyttöönoton tulee olla hallittua: aiheet, vasta-aiheet ja yhteisvaikutukset tulee tuntea. Hoidon opettelu kannattaa aloittaa muista kuin ongelmapotilaista. Uudetkin lääkkeet mahdollistavat annostitrauksen, ja noudattamalla ohjetta ”oikea lääke – oikealla annoksella – oikealle potilaalle” voidaan suorien antikoagulanttien käyttöönotto toteuttaa turvallisesti. Hallittuun siirtymään kuuluu varautuminen myös ongelmatilanteisiin kuten vuotokomplikaatioiden hoitoon. ■

* * *

Kiitämme Tina Appelrothia Boehringer-Ingelheimilta, Pia Elorantaa Pfizerilta ja Tapani Vuolaa Bayerilta taulukon 2 tarkistamisesta.

MIKA LEHTO, LKT, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri

ILKKA TIERALA, LL, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri

HYKS Sydän- ja keuhkokeskus

PIRJO MUSTONEN, LT, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri

Keski-Suomen keskussairaala, sisätautien yksikkö

SIDONNAISUUDET

Mika Lehto: Asiantuntijapalkkio (Boehringer-Ingelheim, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Pfizer-BMS), luontopalkkio (Boehringer-Ingelheim, Bayer, Pfizer-BMS, Orion)

Ilkka Tierala: Asiantuntijapalkkio (Astra-Zeneca), luontopalkkio (Astra-Zeneca, MSD, Novartis)

Pirjo Mustonen: Asiantuntijapalkkio (Bayer, Sanofi-Aventis, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Leo Pharma), luontopalkkio (Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Pfizer, Orion, Octapharma, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, GSK, Sanguin, Siemens, Novartis)

KIRJALLISUUTTA

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, ym. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62.
2. Eteisvärinä [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 [päivitetty 14.2.2014]. www.kaypahoito.fi.
3. Heidebüchel H, Verhamme P, Alings M, ym. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625–51.
4. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, ym. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–429.
5. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, ym. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719–47.
6. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, ym. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1749–58.
7. Punainen Risti. Laboratoriopalvelut: Lähetteet ja lomakkeet [verkkodokumentti]. Veripalvelu 2014. <http://www.veripalvelu.fi/www/2854>.
8. Armstrong E, Joutsu-Korhonen L, Mäkipernaa A, ym. Pysyvä verenvuoto-aipeus: tietoa potilaalle ja henkilökunnalle [verkkodokumentti]. HUS 2014. <http://www.hus.fi/sairaanhoito/sairaalat/meilahden-kolmiosairaalapoliklinikat/Documents/Pysyva%20verenvuototaipeus%20opas.pdf>.
9. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, ym. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206–14.
10. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, ym. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131–6.
11. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, ym. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1082–7.
12. Airaksinen KE, Grönberg T, Nuotio I, ym. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1187–92.
13. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, ym. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343–8.
14. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, ym. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634–40.

Kirjoituksen laadinnassa olemme lisäksi hyödyntäneet kunkin suoran antikoagulantin valmisteyhteenveitoja:

- **Apiksabaani:** http://www.ema.europa.eu/docs/fin_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
- **Dabigatraani:** http://www.ema.europa.eu/docs/fin_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
- **Rivaroksabaani:** http://www.ema.europa.eu/docs/fin_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf

Summary

The use of direct oral anticoagulants (DOAC) in the treatment atrial fibrillation (AF) patients

AF is associated with the risk of stroke, and this risk is exceedingly high in elderly patients (≥ 75 years) and in patients after a stroke. DOACs are appropriate anticoagulants for AF patients without mechanical heart valves or mitral stenosis. Patients on DOACs do not require routine monitoring of coagulation, but need regular follow-up visits including an assessment of therapy adherence, thromboembolic and bleeding events and measurements of hemoglobin and platelets values as well as renal and liver function.