

Antikoagulaatiohoidon laatua voidaan parantaa

Riitta Lassila



Hoidon perusteet ja varoaiheet arvioidaan huolellisesti, oli käytössä mikä tahansa antikoagulantti. Varfariinin turvallisuus lisääntyy INR-seurannan onnistumisen myötä ja ennakoimalla annoksen muutostarpeet. Kliinisten tietojen yhdistäminen laboratorikoetuloksiin hoitoa aloitettaessa ja seurattaessa mahdollistaa turvallisen hoidon.

Aina, kun antikoagulaatiohoitoa suunnitellaan aloitettavaksi, täytyy kyseistä potilasta koskevat hoidon perusteet ja varoaiheet selvittää huolellisesti. Tämä koskee kaikkia käytössä olevia lääkevaihtoehtoja, myös uusia antikoagulantteja.

Antikoagulaatiohoidon erityishaasteena on se, että samalla potilaalla on usein sekä tukos- että vuotoriskiä lisääviä tekijöitä. Sama tekijä esiintyy sekä tukosriskin (CHA2DS2-VASc) että vuotoriskin (HAS-BLED) arviointiin käytettävissä pisteytyksissä, minkä vuoksi vuotoriskin tunnistaminen voi olla vaikeaa. Vuotoriskin tukosriskistä erottaa anemia, trombosytopenia (verihitataleniukkuus) ja potilaan aiempi vakava verenvuoto. Vuotoriski korostuu entisestään, jos näihin tekijöihin liittyy vaikea munuaisten vajaatoiminta. Anemia ja trombosytopenia pitää hoitaa, jos antikoagulaatioon ryhdytään. Maksasairauden yhteydessä hoitoa on hyvä pohtia usean asiantuntijan kesken. Potilaalle, jolla on suurentunut vuotoriski, ei tule aloittaa antikoagulanttia, jolle ei ole antidoottia eli vaikutuksen kumoavaa lääketta.

Paras hyvän hoitotuloksen tae on potilaan kliinisten tietojen yhdistäminen laboratoriotuloksiin hoitoa aloitettaessa ja seurattaessa. Tämä koskee niin pitkään käytössä olleita antikoagulantteja, kuten varfariinia ja pienimolekyylisiä hepariineja, kuin uusia, vasta pitkäaikaiseen käyttöön tulevia suun kautta annosteltavia antikoagulantteja, kuten dabigatraania.

Varfariinia tarvitaan edelleen – hoitokäytännöissä on parannettavaa

Varfariini on muodostanut antikoagulaatiohoidon perustan jo 1940-luvulta, eivätkä sen indikaatiot ja kontraindikaatiot ole muuttuneet näiden vuosikymmenien aikana. Varfariinin käyttö on yleistä, noin 1,4 % suomalaisista käyttää varfariinia (Suomen lääketilasto 2010), ja sen käyttö lisääntyy vuosittain..

Onnistuessaan varfariinihoito estää 60–80 % vakavista tukoksista niillä potilailla, joilla on esimerkiksi eteisvärinä, sydämen mekaaninen tekoläppä tai laskimotukostaipumus. Varfariini aiheuttaa toisaalta myös eniten vakavia lääkehoitoon ja erityisesti yhteisvaikutuksiin liittyviä komplikaatioita (Raunio 2005).

Vanhan lääkkeen määräämisen ja seurannan rutiinit ovat myös vanhoja, jopa aikansa eläneitä. Varfariinihoidon puutteiden vuoksi on kehitetty uusia antikoagulantteja. Varfariini on saamassa kilpailijoita eteisvärinään liittyvän systeemisen embolisaation estossa, mutta se säilyy tekoläppäpotilaiden ainoana antikoagulanttina (lukuun ottamatta tilapäisiä poikkeuksia kuten toimenpiteet ja raskaus) ja toistaiseksi myös laskimotukoksen hoidossa.

Varfariinihoidon vakavimmat ongelmat liittyvät hallitsemattomiin verenvuotoihin ja niistä selviytymisen jälkeen laukeaviin trombooseihin (verisuonitukoksiin). Tavoite-INR-arvon alittuessa tai lääketauon aikana erityisesti kirurgisen toimenpiteen aiheuttaman hyytymisaktivaation myötä voi syntyä vakavia tukoskomplikaatioita.

Tärkeimmät varfariinihoidon laatuun vaikuttavat muutettavissa olevat tekijät liittyvät potilasohjauksen ja antikoagulaatiohoidon seurantajärjestelmien epäyhtenäisyyteen, kirjaamisen puutteisiin, vaihteleviin lääkeannoksiin, toimenpiteisiin, vakaviin traumauihin, lääkeaineinteraktioihin sekä vaihteleviin menettelytapoihin vaikeiden verenvuotojen ja operatiivisen hoidon yhteydessä.

Pienimolekyyliset hepariinit – antikoagulaatiohoidon tukipilarit

Ihonalaisesti annosteltavat pienimolekyyliset hepariinit kehittyivät fraktioinnin avulla 1970-luvulla edeltäjästään, pääasiassa suonensisäisesti annostellusta fraktioimattomasta hepariinista. Hepariinien asema on vahva tromboosin hoitoa aloitettaessa ja tromboosiprofylaksissa, ja niillä on tulehdusta hillitseviä ominaisuuksia. Uusin tulokas on tintsapariini, jonka vaikutus on kumottavissa protamiinilla. Se soveltuu myös niiden munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoitoon, joilla ei ole maksan toiminnan häiriöitä.

Pienimolekyylisten hepariinien teho ja turvallisuus ovat samanveroisia varfariiniin verrattuna. Teho korostuu syövän ja turvallisuus raskauden yhteydessä. Tromboosiprofylaksin käyttö jää edelleen puutteelliseksi laskimotukoksille altistavissa tilanteissa, erityisesti ei-kirurgisten alojen sairaalapotilailla ja sellaisilla leikkauspotilailla, joilla kirurgia ei edellyttäisi profylaksia, mutta potilaan tukoshistoria tai vahvat riskitekijät sitä edellyttävät (Virtanen ym. 2010).

Fondaparinuksi on suuren tukosriskin potilaan ensisijainen tromboosiprofylaksilääke, joka soveltuu myös hepariinin sijaan tromboosin hoidon alkuun. Sen käyttö on kuitenkin jäänyt vähäiseksi.

Antikoagulaatiohoidon toteuttamisen peruseriaatteet

Mitä tahansa antikoagulaatiohoitoa pohdittaessa on hoidon aiheet ja vasta-aiheet oltava tiedossa (taulukko 1). Verenvuodolle altistavat riskitekijät seulotaan ja päätös varfariinihoidon INR-tavoitteesta, seurannan tiheydestä ja muista kliinisesti seurattavista tekijöistä kirjataan. Pelkkä INR-seuranta ei riitä, kuten oheinen potilasesimerkki osoittaa. Varfariinihoitoon liittyvään vuotoriskiin vaikuttavia tekijöitä on esitelty taulukossa 2. Antikoagulaatiohoitoa saavan potilaan laboratoriokokeet hoidon alussa ja säännöllisessä seurannassa on esitelty taulukossa 3.

Säännöllisten verikokeiden turvin on havaittava anemia, trombositopenia sekä maksan ja munuaisten vajaatoiminta. Lisäksi hypertension kurissa pitäminen (verenpaine 130–140/80–90) on olennaista. Kaikki edellä mainitut tilat altistavat vakaville verenvuodoille ja riski kasvaa antikoagulaatiohoidon aikana. Nämä peruseriaatteet ovat samat, valitaan hoidoksi mikä tahansa antikoagulantti.

Taulukko 1. Antikoagulaatiohoidon tavallisimmat aiheet ja vasta-aiheet.

Aiheet	Vasta-aiheet
Systeemisen tromboemolian hoito ja esto	Verenvuototauti tai -taipumus
Eteisvärinä, CHA2DS2-VASc-luokka > 1	Aikaisempi vakava verenvuoto: aivo- tai retroperitonealivuoto tai portahypertensio
Laskimotukos tai keuhkoembolia	Kontrolloimaton hypertensio
Sinus-, porta- tai mesenteriaalitrombi	Infektiivinen endokardiitti
Suuri sydäninfarkti	Vaikea anemia, trombosytopenia
Vaikea sydänvika ja pieni ejektiofraktio	Maksan vaikea vajaatoiminta
Leikkaukset	Munuaisten vaikea vajaatoiminta
Merkittävä tukosriski raskauden aikana	Amyloidoosi tai muu kudosaurio
Sydämen mekaaninen tekoläppä	Verisuonten malformaatiot (epämuodostumat)
Akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus, ASO-tauti (alaraajojen valtimonkovettumistauti), muu valtimotukos	Syövän etäpesäkkeet aivoissa
	Huono hoitoon sitoutuminen esimerkiksi alkoholisin vuoksi

Taulukko 2. Vuotoriski-indeksi varfariinohoidossa (Aspinall ym. 2005). Vaikka muut tekijät ovat yhteisiä tukosriskille, potilaan aiempi vakava verenvuoto ja anemia viittaavat lisääntyneeseen vuotoriskiin. Useamman vaaratekijän yhdistelmä lisää vuotoriskiä.

1. ikä > 65 v	
2. aikaisempi aivohalvaus	
3. aikaisempi maha-suolikanavan verenvuoto	
4. äskettäinen (< 1–3 kk) akuutti sydäninfarkti ja sydämen vajaatoiminta	
5. hematokriitti < 30 %	
6. huonontunut munuaisfunktio (GFR < 30 ml/min)	
7. diabetes mellitus	
1 piste kustakin	Vakavien verenvuotojen esiintyvyyys %/potilasvuosi
0 vähäinen riski	0,8
1–2 kohtalainen riski	2,5
3–4 suuri riski	10,6

GFR = glomerulussuodosnopeus

Taulukko 3. Antikoagulaatiohoitoa saavan potilaan laboratoriokokeet hoidon alussa ja säännöllisessä seurannassa.

Tutkimus	Huomioit
Pieni verenkiva ja trombosyytit	Anemia ja trombosytopenia altistavat verenvuodolle. Niiden syy tulee selvittää.
Hyttymistutkimukset: tromboplastiiniajan %-tulos (TT) ja aktivoitu partielli tromboplastiini aika (APTT)	Antikoagulaatiohoidon alussa: TT kuvastaa K-vitamiiniriippuvien hyttymistekijöiden synteesiä maksassa. Spontaanisti matala TT voi viitata maksakirroosiin, puutteelliseen ruokavalioon tai imeytymishäiriöön. Varfariinohoidossa: INR-tavoite indikaatiosta ja potilaan tukosalitiudesta riippuen yleensä joko 2,0–3,0 tai 2,5–3,5 APTT: tulostavoite normaali. Pitkän APTT:n syy tulee aina selvittää.
Estimoitu (arvioitu) glomerulussuodosnopeus (eGFR)	Plasman kreatiniinin, potilaan iän ja sukupuolen (sekä pituuden) määrittämä munuaisten suodatuskyky. > 60 ml/min normaali munuaisten toiminta, 30–60 ml/min keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ja < 30 ml/min vaikea munuaisten vajaatoiminta. eGFR-laskuri löytyy muun muassa Terveystietä.

Potilasohjauksen ja seurannan rooli keskeistä

Antikoagulaatiohoitoa käyttävän potilaan tulee olla perillä hoidon aiheesta, suunnitellusta kestosta, seurannan tavoitteista ja tiheydestä sekä tilanteista, joissa seuranta tulee entisestään tiivistää. Potilaan on syytä ymmärtää yleisimmät vaaratilanteet, joita ovat esimerkiksi pään, kaulaan, selkään tai vartaloon kohdistuvat iskut sekä suunnitellut ja suunnittelemattomat toimenpiteet. Myös suuret muutokset painossa ja elintavoissa (esimerkiksi tupakoinnin lopettaminen vähentää varfariinin annostarvetta), vaikeat infektiot sekä muiden lääkkeiden aloitukset ja lopetukset voivat vaikuttaa hoitotasapainoon.

Hyvä potilasohjaus vähentää vakavien haittojen ilmaantumista jopa kahdeksasosaan. Oikein suunniteltu, opastettu ja kohdennettu antikoagulaatiohoito ja sen omaseuranta- ja omasäättely sekä antikoagulaatioklinikat vähentävät verenvuotojen ja tromboosien ilmaantuvuutta viidesosaan siitä, mihin keskittymättä ajaututaan. Järjestyneessä omasäättelyssä ja -hoidossa (self management of anticoagulation) kuolleisuus vähentyy 30 %. Omasäättely voidaan toteuttaa joko laboratorion tai vierimittauksen tukemana. Labquality antoi hiljattain suosituksensa vieritestauksen laaduntarkkailusta (Joutsu-Korhonen, tässä numerossa).

Hoitohenkilökunnan on arvioitava verenvuotoriskiä (taulukko 1) ja suunnattava tihennetyt INR- ja muut hemostaasikoheet sekä kliininen arvio suuren verenvuotoriskin potilaisiin. Tällainen potilas on yli 75-vuotias, hänellä on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta tai hänellä on aiemmin ollut vakava verenvuoto tai anemia. Myös maksasairaana potilaan antikoagulaatiohoito edellyttää monitahoista pohdintaa. Kaikkia toimenpiteitä varten tarvitaan hyvä ennakkosuunnitelma ja seuranta (Lääkäriin käsikirja). Potilaalla ja omaisilla on oltava yhteydenottokanavat tiedossa akuutteja tilanteita varten.

Antikoagulaatiohoidon seurannan kirjaaminen on Suomessa epäyhtenäistä ja ongelmat korostuvat sähköisissä järjestelmissä, ellei yhtenäisistä linjoista sovita. Kun potilas siirtyy hoitopisteestä toiseen, syntyy helposti vääriä tulkintoja. Antikoagulaatiohoidon seurantakortin, varfariinikortin, tulee olla kansallisesti yhtenevä, jotta virhelähteiltä vältytään. HUS ja Helsingin kaupunki ovat yhtenäistämässä varfariinihoidon seurantakorttinsa. Sähköisestä kortista tulostetaan päivätty versio aina hoitoannoksia muutettaessa.

Varfariinin päivittäinen lääkeannos on pyrittävä vakiinnuttamaan

Varfariinin tablettivahvuuden, 3 tai 5 mg, tulee näkyä selvästi varfariinikortin vasemmassa laidassa. Tämä tieto on lähtökohta ja määräävä annosta säädettäessä. Tabletteihin on tulossa uutuutena jakourteet.

Potilaille määräykset toteutetaan ainoastaan tablettimäärinä (1/4, 1/2 tai 1 kerrannaisineen), koska muuten syntyy sekaannuksen mahdollisuus. Käytännön tasolla on aina pyrittävä päivittäisen varfariiniannoksen vakiinnuttamiseen. Tämä vähentää lääkkeen annostelun virheitä ja vakauttaa INR-tasoa.

Ongelmatilanteissa hoitotasapaino saadaan tasaantumaan pieniannoksisen päivittäisen K-vitamiinin lisäyksellä (150–200 µg). Potilaan päivittäisen ruokavalion tulee sisältää vihreitä vihanneksia samassa suhteessa muihin ruoka-aineisiin nähden esimerkiksi niin sanotun ”koululaisen lautasen” mukaan ja ravintomäärien tulee olla samansuuruisia.

Antikoagulaatiohoitoa aloitettaessa tieto farmakogenetiikasta voi vähentää vuoto-ongelmia ja tukee INR-tavoitteen saavuttamista (esimerkiksi HUSLAB Ohjekirja).

Lääkeinteraktiot aiheuttavat käytännön ongelmia

Varfariinin kumuloitumiseen ja antitromboottisen vaikutuksen vahvistumiseen liittyvät interaktiot aiheuttavat käytännössä paljon ongelmatilanteita (Backman, tässä numerossa). Näistä yksi on antikoagulaatiohoidon ja verihiutale-estäjien (asetyylisalisyylihappo ja klopidoogreeli) yhdistelmä verisuoni-intervention jälkeen. Antibioottihoidot ja parenteraalinen nutritio aiheuttavat varfariinin vaikutusmekanismin vuoksi arvaamattomia yhteisvaikutuksia.

Syöpäpotilaan sytostaattihoidot johtavat usein tilanteeseen, jossa antikoagulaatiohoito muuttuu verenvuotoriskinsä vuoksi vaaralliseksi. Vuotoriski kasvaa anemian ja trombosytopenian vuoksi. Tällöin korvaavaksi antikoagulantiksi soveltuu usein pienimolekyylinen hepariini pienellä profylaksiannoksella.

Eräät tyrosiinikinaasin estäjät syöpälääkkeinä (sunitibi, surafenibi) lisäävät myös verenvuodon vaaraa, esimerkiksi preoperatiivisesti. Kipulääkkeistä tulehduskipulääkkeet (NSAID) ja SSRI/SNRI-tyyppiset masennuslääkkeet lisäävät myös vuotoalttiutta trombosyyttien toimintaa heikentävinä lääkkeinä.

Antikoagulaatiohoidon keskittämiseen on rakennettava toimintamalleja

Uusien toimintamallien tehtävänä on auttaa potilasohjauksessa, äkillisissä ongelmatilanteissa silloin, kun lääkehoidon toteutuminen on epävarmaa, kuten oksentelun yhteydessä. Lisäksi toimintamallit auttavat toimenpiteiden ennakkosuunnittelussa ja toipilasvaiheissa suurten toimenpiteiden jälkeen, kun sairaalahoido on päättynyt.

Tällä hetkellä antikoagulaatiohoitoa saavien entistä monisairaampien ja -lääkittyjen potilaiden hoito ei ole varmalla pohjalla. Miten käy kun uudet vaihtoehdot rynnivät esiin, elleivät perusasiat ole paremmalla tolalla?

Riitta Lassila

Professori, osastonylilääkäri,
HUS Hyytymishäiriöyksikkö, Hematologian klinikka, HYKS Syöpäkeskus

KIRJALLISUUTTA

Aspinall SL, ym. Bleeding risk index in an anticoagulation clinic. Assessment by indication and implications for care. J Gen Intern Med 2005; 20: 1008–13.

[Fimea ja Kela. Suomen lääketilasto 2009. Helsinki 2010. >](#)

Raunio H. Merkittävimmät yhteisvaikutuksia aiheuttavat lääkkeet – kymmenen ainetta kärjessä. Suom Lääkäril 2005; 60: 174–5.

Virtanen L, ym. Tromboosiprofylaksi suomalaisessa sairaanhoidossa. Suom Lääkäril 2010; 65: 1319–26.