

Sydänpotilaan antikoagulaatiohoidon ongelmatilanteita avoterveydenhuollossa

PIRJO MUSTONEN

Tiivistelmä

Varfariinin terapeuttinen alue on kapea ja lisäksi potilaiden tarvitsema ylläpitoannos vaihtelee yksilöllisistä syistä huomattavasti. Tavallisimmat varfariinihoidon ongelmat liittyvätkin ajoittaiseen ali- tai yliannosteluun, mikä pahimmassa tapauksessa johtaa tukos- tai vuotokomplikaatioihin. Suuri osa ongelmista voidaan välttää huolellisella hoidon seurannalla ja toteutuksella. Erityisesti hoidon aloitusvaihe ja muun lääkehoidon muutokset ovat riskitilanteita. Jatkuvasti heittelevä hoitotasapaino on haaste, joka usein johtuu ravinnosta saatavan K-vitamiinin vaihtelevasta määrästä; hankalimmissa tapauksissa pienestä päivittäisestä K-vitamiiniannostelusta voi olla hyötyä. Pieniä toimenpiteitä, esim. hampaanpoisto, voidaan tehdä jatkuvan hoidon aikana turvallisesti. Silloin, kun hoidon tauotus on esim. suuren toimenpiteen vuoksi tarpeen, täytyy potilaan tukosvaara ja tilapäisen korvaavan hoidon tarve arvioida yksilöllisesti.

Sydänpotilaan antikoagulaatiohoidon indikaatiot

Sydänpotilas hyötyy pitkäaikaisesta antikoagulaatiohoidosta, jos sydämensisäisen hyytymän muodostumisen ja embolisaation riski ylittää hoidosta aiheutuvan riskin. Ehdottomasti yleisin embolisaatiolle altistava sydänsairaus on eteisvärinä. Eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoidon aiheiden osalta viitataan tämän teemanumeron lukuun 1. Tekoläppäpotilaat tarvitsevat antikoagulaatiota, ja jos läppä on mekaaninen, hoidon tarve on pysyvä. Ne sydämen vajaatoimintapotilaat, joilla vasemman kammion pumppauskyky on voimakkaasti alentunut, hyötyvät antikoagulaatiohoidosta, samoin suuren sydäninfarktin sairastaneet potilaat. Sydäninfarktin jälkeen hoito on useimmiten määräaikainen, jolloin tavallinen hoitoaika on kolme kuukautta.

Avoterveydenhuollon lääkäri on usein avainasemassa eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoidosta päättäessä, muissa edellä mainituissa indikaatioissa hoito aloitetaan ja linjataan pääosin erikoissairaanhoidossa.

Varfariini

Sydänpotilaan pitkäaikainen antikoagulaatiohoito toteutetaan varfariinilla. Suurista odotuksista huolimatta vaihtoehtoisia peroraalisesti annosteltavia "verenohennuslääkkeitä" ei ole ainakaan aivan lähiaikoina tulossa markkinoille. Harvinaisissa erikoistilanteissa voidaan

käyttää myös ihonalaista hoitoa pienimolekyylisellä hepariinilla (LMWH).

Varfariini (Marevan®) on K-vitamiinin vastavai-
kuttaja, jonka vaikutuksesta K-vitamiinista riippuvais-
ten hyytymistekijöiden (protrombiini, F VII, F IX, F
X) synteesi häiriintyy ja toiminta heikkenee. Samalla
estyy myös K-vitamiinista riippuvaisten luonnollisten
antikoagulanttien (proteiini C ja proteiini S) synteesi
(Kuva 1).

Varfariinihoidon toteutus käytännössä

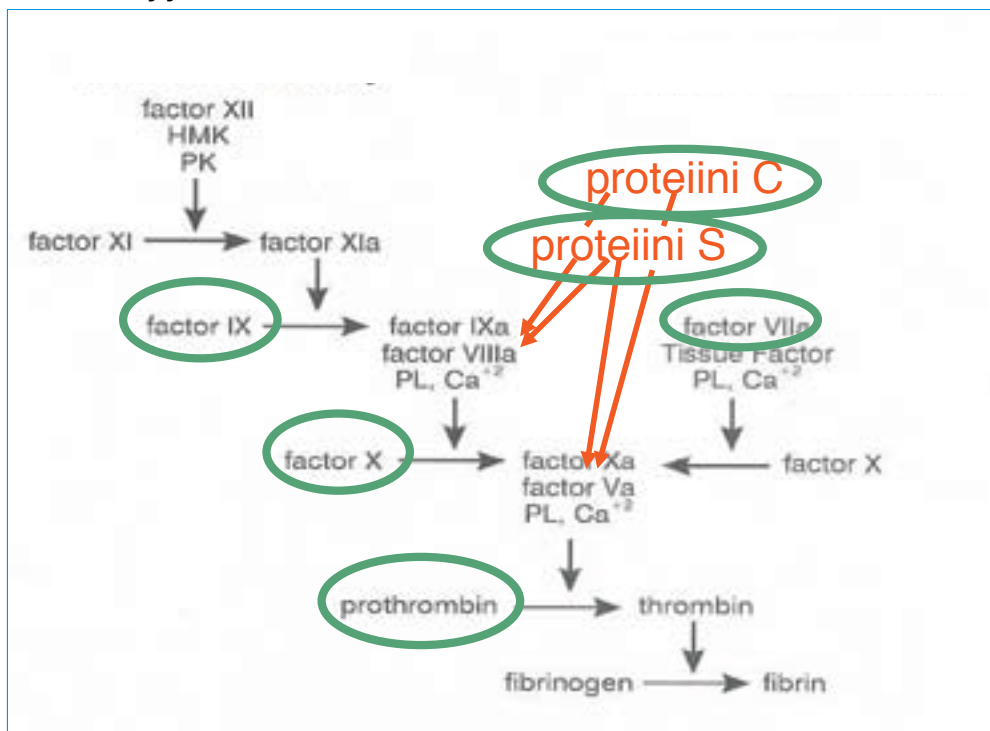
Hoidon aloitus

Varfariinihoidon ensimmäisinä päivinä erityisesti pro-
teiini C:n synteesi heikkenee nopeammin kuin hyyty-
mistekijöiden, mikä johtaa ohimenevään tukosalttiuden
lisääntymiseen. Tämä varfariinin paradoksaalinen
vaikutus korostuu mikäli aloitusannos on suuri. Klii-
nistä merkitystä tällä ilmiöllä on tilanteissa, joissa po-
tilaalla on akuutti tromboosi tai vaikea trombofilia.

Akuuttia tukosta sairastavan potilaan varfariinihoito
aloitetaan hepariinisuojaissa ja hepariinia jatketaan
vielä 2–3 vrk:ta hoitotason saavuttamisen jälkeen.
Elektiivisessä, esimerkiksi eteisvärinän vuoksi tehtä-
vässä varfariinihoidon aloituksessa hepariinisuoja ei
tarvita.

Varfariinihoito tulisi nykykäsityksen mukaan aloit-
taa suoraan arvioidulla hoitoannoksella, tyypillisimmin
5 mg/vrk. Iäkkäillä ja vuotoaltteilla potilailla aloitusan-
nos on vielä tätäkin pienempi. Vakaa hoitotaso saavu-
tetaan aikaisintaan 5–6 vrk:n kuluttua. Ensimmäisen
hoitoviikon aikana INR pitäisi kuitenkin mitata 2–3
kertaa "varfariiniherkkien" potilaiden löytämiseksi ja
yliannostuksen välttämiseksi. Ensimmäinen mitta-
us on suositeltavaa tehdä kolmantena tai neljäntenä hoitopäi-
vänä. Varfariinin ylläpitoannos vaihtelee paljon poti-
laasta toiseen (0.5–20 mg/vrk). Erilaisen annosvasteen
taustalla on useita syitä, mm. sytokromijärjestelmän ja
vitamiini K -epoksidireduktaasi -kompleksi l:n geneet-
tiset eroavaisuudet. Nykyisin on tarvittaessa mahdol-

Kuva 1. Varfariinihoito vaikuttaa estävästi vihreällä ympyröityjen hyytymistekijöiden F II (protrombiini), F VII, F IX ja F X muodostumiseen. Myös kahden luonnollisen antikoagulantin, proteiini C:n ja proteiini S:n, synteesi häiriintyy.



VIITE 1

Millican EA, Lenzini PA, Milligan PE, Grosso L, Eby C, Deych E, Grice G, Clohisy JC, Barrack RL, Burnett RS, Voo-
ra D, Gatchel S, Tiemeier A,
Gage BF. Genetic based dosing in orthopaedic patients beginning warfarin therapy. *Blood* 2007;110:1511–1515.

lista tutkia varfariinin annostarpeeseen vaikuttavat yleisimmät polymorfiset CYP2C9- ja VKORC1-alleelit (1).

Tavoitetason ulkopuolella oleva INR – miten muutan annostelua?

Varfariinin terapeutinen leveys on pieni. Hoitoa seurataan ja annosta säädellään tromboplastiiniajan INRtulostuksen perusteella. Suositeltu hoitoalue on tavallisimmin 2.0–3.0.

Vanhuksilla paras hyöty-haitta -suhde saavutetaan usein hieman tätä pienemmällä tavoitetasolla (INR 2.0–2.5), pitkäaikaisessa estohoidossa vanhuksilla ja muilla vuotoaltteilla potilailla jopa INR-taso 1.8–2.0 voi olla riittävä. Tekoläppäpotilailla – myös vanhuksilla – INR-tavoitetaso on 2.5–3.5.

Ongelmattomassa pitkäaikaiseshoidossa riittää, jos INR-arvoa seurataan 4 viikon välein. Tätä pidempää seurantaväliä ei suositella. Myös kotimittauksiin soveltuvia INR-mittareita on saatavilla, ja niistä on hyviä kokemuksia esim. kotisairaanhoidossa ja lapsipotilailla.

INR-arvoa seurataan 4 viikon välein. Tätä pidempää seurantaväliä ei suositella. Myös kotimittauksiin soveltuvia INR-mittareita on saatavilla, ja niistä on hyviä kokemuksia esim. kotisairaanhoidossa ja lapsipotilailla.

INR	MUUTOS
1,1–1,4	nosta viikkoannosta 20 %
1,5–1,9	nosta viikkoannosta 10 %
2,0–3,0	sama annos
3,1–4,5	laske viikkoannosta 10 %
>4,5	tauko, kunnes INR <4,5, minkä jälkeen jatka 20 % pienennetyllä annoksella

Taulukko 1. Varfariiniannoksen säätely ylläpitohoidossa silloin, kun tavoitteena on INR 2–3.

Mikäli INR on tavoitetason ulkopuolella, on suositeltavaa tehdä kumulatiiviseen viikkoannokseen muutoksia taulukon 1 suuntaviivojen mukaisesti. Jos annosta muutetaan, tulisi INR kontrolloida seuraavan kerran 1–2 viikon kuluttua.

Heittelehtivä hoitotasapaino

Heittelehtivä hoitotasapaino voi johtua useasta syystä. Potilas voi saada vaihtelevasti K-vitamiinia ravinnosta, luontaistuotteista tai monivitamiinivalmisteista. Huono hoitomyöntyvyys ja runsas alkoholinkäyttö ovat tavallisia epäloogisesti vaihtelevan hoitotasapainon syitä. Lääkäri voi jättää huomioimatta lääkeaineinteraktioiden vaikutuksen, tehdä liian suuria annosmuutoksia tai mitata INR:n liian nopeasti annosmuutoksen jälkeen, jolloin uusi hoitotaso ei vielä ole ehtinyt vakiintua. Jos vakaan hoitotasapainon saavuttamisessa on selittämättömiä ongelmia, saattaa syynä olla ravinnosta saatavan K-vitamiinin vaihtelu. Tällöin pienestä päivittäisestä K-vitamiiniannoksesta (150 µg / vrk) voi olla apua (2).

VIITE 2

Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007;109:2419–2423.

Interaktiot muiden lääkkeiden kanssa

Varfariinin ja muiden lääkkeiden interaktio on merkittävä kliininen ongelma. Varfariinin tehoon vaikuttavia lääkkeitä tunnetaan useita satoja. Tämä on tärkeää muistaa varfariinia käyttävän potilaan lääkkeitä muutettaessa. Luontaistuotteet ja vitamiinivalmisteet, joita potilas hankkii omatoimisesti eikä tule niistä omaloitteisesti kertoneeksi, ovat erityinen ongelma. Englantilaisen tutkimuksen mukaan yli 8 % varfariinihoitoa saavista potilaista käytti sellaisia yrtilääkkeitä, joiden ajatellaan vaikuttavan antikoagulanttihoiton tehoon (3).

Varfariinihoidon tehoa lisäävistä lääkkeistä tyypillisimpiä ongelmanaiheuttajia sydänpotilailla ovat amiodaroni ja dil-tiatseemi. Sienilääkkeiden – jopa paikallishoidossa – ja monien antibioottien vaikutus voi olla dramaattinen. Sienilääkkeiden ja antibioottien, erityisesti

VIITE 3

Smith L, Ernst E, Ewings P, Myers P, Smith C. Co-ingestion of herbal medicines and warfarin. *Br J Gen Pract* 2004;54:547.

metronidatsolin, aloittaminen varfariinihoitoa saavalle potilaalle vaatii aina varovaisuutta. Jos metronidatsoli joudutaan aloittamaan suositellaan profylaktista varfariiniannoksen vähentämistä 20–50 %:lla. Varfariinihoidon tehoa heikentävistä lääkkeistä tavallisimpia ovat K-vitamiinia sisältävät monivitamiinivalmisteet. Karbamatsepiinihoito lisää varfariinin tarvetta huomattavasti. Varfariinin interaktioista löytyy jatkuvasti päivittyvää tietoa löytyy Lääkeaineinteraktio-linkistä.

Jos varfariinihoitoa saavalle potilaalle aloitetaan jokin uusi lääke, jokin lääke lopetetaan tai ruokavalio muuttuu radikaalisti, on tavallista tiheämpi INR-seuranta aiheellinen kahden ensimmäisen viikon aikana: INR kannattaa tarkistaa viimeistään viikon kuluttua muutoksesta.

Vuoto varfariinihoidon aikana ja huomattavan korkea INR ilman vuotoa

Varfariinihoidon aikana merkittäviä vuotoja esiintyy 3–5 %:lla potilaista vuosittain. Vuotoriski suurenee selvästi, kun INR nousee yli 4.5:n. Mikäli potilas vuotaa antikoagulaatiohoidon aikana, on syytä selvittää onko vuodolle joku muu hoitoa vaativa selitys, esimerkiksi tuumori tai haavauma. On myös muistettava huomioida muut vuotoon myötävaikuttavat tekijät kuten mahdollinen trombosytopenia tai muiden hyytymiseen vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö.

Vuototilanteessa tai yliannostelun yhteydessä varfariinihoidon vaikutus voidaan kumota eri tavoin. Lääketauko vaikuttaa hitaasti, mutta on suositeltavin, mikäli erityistä kiirettä ei ole. K-vitamiinia voidaan antaa perorallisesti tablettimuodossa, mutta myös iv-annosteluun tarkoitettua nestettä voidaan antaa ruiskulla suun kautta. Tällöin – valmistajalta vahvistetun tiedon mukaan – iv-liuoksen milligrammamäärät vastaavat suoraan tablettiannoksia. Nestemuodossa on helpompi annostella pieniä K-vitamiinimääriä, koska 10 mg:n tabletin jakaminen on hankalaa. K-vitamiinin vaikutuksen ilmaantuminen kestää 12–24 tuntia. Erityisen tärkeää on huomioida, että pieni annos K-vitamiinia aiheuttaa erilaisen vasteen kuin suuri annos: pieni annos (1–2 mg) korjaa varfariinivaikutusta pehmeästi, jolloin hoitoa voidaan jatkaa suoraan korjautulla annoksella. Suuri annos K-vitamiinia puolestaan sekoittaa varfariinihoidon useaksi vuorokaudeksi. Mikäli varfariinivaikutus halutaan kumota välittömästi, voidaan antaa jääplasmaa tai hyytymistekijävalmisteita (Cofact®, Octaplex®), kts. tarkemmin luku 10. Tukosherkkä potilas tarvitsee usein LMWH-hoidon varfariinihoidon kumoamisen ajaksi.

Varfariinivaikutuksen kumoamisen suuntaviivat on koottu taulukkoon 2.

ONGELMA	TOIMENPIDE
INR 4,5–6	pidä tauko ja pienennä annosta
INR 6–10	anna K-vitamiinia 1–2 mg po, tarkista INR 12–24 tunnin kuluttua
INR >10	anna K-vitamiinia 2–4 mg po, tarkista INR 12–24 tunnin kuluttua
vaikea vuoto tai huomattava	SAIRAALAAAN! anna K-vitamiinia 5–10 mg iv ja harkitse jääplasman tai hyytymistekijävalmisteen (Cofact®, Octaplex®) antamista

Taulukko 2. Varfariinivaikutuksen kumoaminen yliannostelun tai vuodon yhteydessä. Huom! Tekoläppäpotilaiden tai muiden erityisen tukosherkkien potilaiden osalta konsultoi herkästi sisätautilääkärinä tai muuta asiaan perehtynyttä lääkäriä.

Tukos varfariinihoidosta huolimatta

Varfariinihoito ei aina toteudu niin hyvin kuin olisi toivottavaa. Tutkimusten mukaan INR on suunnitellulla tasolla vain 70 %:lla potilaista, mikä voi olla tukoksen uusiutumisen syynä. Tukos voi kuitenkin uusia myös asianmukaisen hoidon aikana, jolloin potilaalla on voimakas tukostaipumus ja sen syynä tavallisimmin syöpä tai fosfolipidivasta-aineoireyhtymä (4).

Varfariinihoito ja pientoimenpiteet

Osa pientoimenpiteistä voidaan tehdä turvallisesti varfariinihoidon aikana. Esimerkiksi hampaanpoisto voidaan yleensä tehdä hoitotasolla INR 2–3 tällaisiin potilaisiin erikoistuneen hammaslääkärin toimesta. INR tulisi määrittää mielellään toimenpidettä edeltävänä päivänä. Ennen hampaanpoistoa on lisäksi hyvä varmistaa, ettei potilas ole viimeisen kahden viikon kuluessa käyttänyt ASA:a tai vaikutusaika huomioiden, muita NSAID-lääkkeitä. Paikallishoidoksi hampaanpoiston jälkeen suositellaan traneksaamihappoa; traneksaamihappoliuosta voidaan joko purskutella suussa tai siihen kastetulla harsosykeröllä voidaan painaa poistokuoppaa.

VIITE 4

Lassila R. Tukos varfariinista huolimatta – mikä avuksi? Duodecim 2001;117:2632–2636.



VIITE 5

Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, Mallery JS, Raddawi HM, Vargo JJ 2nd, Waring JP, Fanelli RD, Wheeler-Harbaugh J; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002;55:775–779.

Maksa- tai munuaisbiopsian tekemistä varfariinihoidon aikana on syytä välttää, INR:n tulisi olla alle 1.5. Gastro- tai kolonoskopia biopsiavalmiudessa katsotaan pienen vuotovaaran toimenpiteeksi ja voidaan amerikkalaisten suositusten mukaan tehdä suuren tukosvaaran potilaille hoitoalueella olevan INR:n aikana (5). Suomessa käytännöt endoskopioiden osalta vaihtelevat huomattavasti keskukselta toiseen. Lumbaalipunk-

tio voidaan tehdä, jos INR on alle 1.7.

On huomioitava, että varfariini voidaan turvallisesti tauottaa ilman korvaavaa hoitoa vain niillä potilailla, joilla tukosriski on pieni. Suuren tukosriskin potilaat tarvitsevat varfariinitauon ajaksi usein LMWH-hoidon. Lisätietoa varfariinihoidon aikana tehtävistä toimenpiteistä löytyy tämän lehden luvusta 4.

Lopuksi: Varfariini on kapean terapeuttisen leveytensä, huomattavan yksilöllisen annosvaihtelunsa ja lääkeaineinteraktioiden vuoksi hoitavalle lääkärille haasteellinen lääkeaine. Se on kuitenkin monille sydänpotilaille hyödyllinen ja jopa välttämätön. Varfariinin käyttöön liittyvien ongelmien tunteminen on avoterveydenhuollon lääkärille tärkeää, ja ongelmatilanteiden asianmukainen hoito parantaa potilasturvallisuutta.

Osia tästä kirjoituksesta on julkaistu aiemmin *Kunnallislääkärilehdessä* 8/2005 (6). ■

*Pirjo Mustonen
LT, apulaisylilääkäri
Suomen Punainen Risti, Veripalvelu
Kivihaantie 7
00310 Helsinki
pirjo.mustonen@veripalvelu.fi*

VIITE 6

Mustonen P. Sydänpotilaan antikoagulaatiohoidon ongelmatilanteita avoterveydenhuollossa. *Kunnallislääkärilehti* 2005;20 (8):8–12.