

Antikoagulaatiohoidon kumoaminen vakavan tai henkeä uhkaavan vuodon yhteydessä

PIRJO MUSTONEN

Tiivistelmä

Antikoagulaatiohoito pitää kumota pikaisesti silloin, kun potilaalla on henkeä uhkaava vuoto. Hoito joudutaan kumoamaan myös kiireelliseen päivystysleikkaukseen mentäessä. Tällaisiin tilanteisiin on hyvä varautua etukäteen vaikka ne ovatkin onneksi melko harvinaisia. Toimintaohjeet kannattaa pitää päivitettyinä ja helposti löydettävissä. Tässä kirjoituksessa keskitytään vuoto-tilanteisiin.

Arvioi vuodon vakavuus ja myös tromboosivaara

Antikoagulaatiohoitoa saavalla potilaalla on perustautinsa vuoksi tukosriski. Vuoto-tilanteessa täytyy siksi aina ennen hoidon keskeytystä arvioida paitsi vuodon vakavuus myös mahdollisen tukoksen seuraamukset. Pikaisesti on myös arvioitava se, kuinka paljon on aikaa lisäselvityksiin ja mahdollisiin lisätutkimuksiin vai pitääkö toimia välittömästi.

Oleellisia kysymyksiä ovat: 1) Johtuuko vuoto lääkityksestä? Vuoto voi johtua myös muista syistä, esimerkiksi kasvaimesta, haavaumasta tai sulkematta jääneestä suonesta, joiden hoitamiseksi ei riitä hoidon

kumoaminen. 2) Onko olemassa korjattavissa olevia vuotoon myötävaikuttavia tekijöitä kuten trombositopeniaa, anemiaa tai hyyttymistekijävajausta? Niin sanottuista vuotolaboratoriokokeista pieni verenkuvasta ja trombositit, APTT, TT-INR ja fibrinogeeni ovat saatavilla suurimmassa osassa sairaaloita myös päivystysaikana. 3) Onko lääkkeen pitoisuus liian korkea? Potilaan saama lääkemäärä tulee tarkistaa. Lääkkeen pitoisuus tutkitaan silloin, kun sille on olemassa määritysmenetelmä (taulukko 1). Kiireellisissä tilanteissa ei tutkimustulosten valmistumista kuitenkaan odoteta ennen hoitotoimien aloittamista. 4) Onko antikoagulaatiohoidon jatkamisen aihe vahvempi kuin vuodosta aiheutuva haitta? Riittääkö lääkeannoksen pienentäminen toimenpiteeksi? Esimerkiksi akuutin sepelvaltimokoh- tauksen aikana uhkaavan tukoksen haitta on suurempi kuin vähäisen vuodon seuraukset ja hoidon jatkaminen vähäisen vuodon yhteydessä on yleensä paikallaan.

Lääke	Lääkevaikutusta mittaava laboratoriotutkimus
varfariini	tromboplastiiniaika (TT %), INR
hepariini iv (fraktioimaton)	APTT
LMWH	anti FXa
fondaparinuuksi	(antiFXa erityiskalibraatioin) ei toistaiseksi käytettävissä
bivalirudiini	ACT (activated clotting time)

Taulukko 1. Sydänpotilaiden käyttämien antikoagulanttien monitorintimenetelmät.



Aivoverenvuoto tai muu henkeä uhkaava vuoto

Henkeä uhkaavassa vuodossa tulee toimia viivyttelämättä. Antikoagulaatiohoidon aikana ilmaantuva aivoverenvuoto on erityisen pelätty komplikaatio. Itsestään ilmaantuvasta vuodosta poiketen antikoagulaatiohoidon aikainen aivoverenvuoto laajenee hiljalleen jopa 24 tunnin ajan. Lääkityksen mahdollisimman nopealla kumoamisella pystytään vaikuttamaan merkittävästi vuodon kokoon.

Antikoagulaatiohoito keskeytetään heti. Lääkevaikutus kumotaan kohdennetusti mahdollisuuksien mukaan. Varfariini ja hepariini voidaan kumota vasta-lääkkeillä (taulukko 2). Uudemmmille antikoagulanteille fondaparinuuksille ja bivalirudiinille tällaisia antidootteja ei ole. Tarvittaessa annetaan myös punasoluja ja verihiutaleita: jälkimmäisiä erityisesti mikäli halutaan kumota myös verihiutale-estäjien vaikutusta.

Lääke	Spesifi antidootti
varfariini	K-vitamiini jääplasma (Octaplas®) protrombiinikompleksi-konsentraatti (PCC)
hepariini iv (fraktioimaton)	protamiini
LMWH	protamiini (osittainen vaste, kts. tarkemmin teksti)
fondaparinuuksi	ei ole
bivalirudiini	ei ole

Taulukko 2. Antikoagulanttien antidootit.

Varfariinihoidon kumoaminen

Varfariinihoito voidaan kumota monella tavalla (taulukko 3). Henkeä uhkaavassa vuototilanteessa lääketauko ja K-vitamiini ovat vaikutuksiltaan liian hitaita. Lääkityksen lopettaminen vaikuttaa vasta päivien ja K-vitamiinin vasta 12–24 tunnin kuluessa. K-vitamiinin antaminen nopeasti vaikuttavien hoitojen (jääplasma ja protrombiinikompleksikonsentraatti, PCC) ohessa on kuitenkin perusteltua ja tarpeellista silloin, kun kumo-usvaikutuksen toivotaan kestävänsä pitkään. Jääplasman ja PCC:n teho nimittäin häviää sitä mukaa kun niiden

sisältämät hyytymistekijät puoliintuvat; pelkästään näitä käytettäessä tarvitaan toistuvaa annostelua.

Jääplasma (Octaplas®) sisältää kaikkia veren hyytymistekijöitä. Se vaikuttaa heti verenkiertoon päästyään. Suuren jääplasmamäärän sulatus ja infuusio kestää kuitenkin tavallisesti tunteja. Octaplas® -yksikön tilavuus on 200 ml; 5 ml/kg lisää hyytymistekijöitä 10 %-yksiköllä, joten yksi valmiste nostaa tromboplastiini-aikatulosta 4–5 %-yksikön verran. Siten esimerkiksi aivoverenvuototilanteessa 80 kg painava potilas, jonka lähtö-TT % on 10 (INR 4), ja jolla tavoitellaan TT %:a 70 (INR 1.2) tarvitsisi Octaplasia® noin 15 valmistetta. Nestekuorma muodostuu usein pelkkää jääplasmaa käytettäessä usein ongelmaksi.

Varfariinin kumoamis-tapa	Varfariini-vaikutuksen kumoutumiseen kuluva aika	Huomioitavaa
lääketauko	5–14 päivää	
K-vitamiini	6–24 tuntia	iv-annostelussa anafylaksian riski
jääplasma (Octaplas®)	3–6 tuntia	suuri nestemäärä, 2–4 litraa, muodostuu usein ongelmaksi
protrombiini-kompleksi-konsentraatti (PCC)	15 min infuusion päättymisestä (infuusio noin 10 min)	hinta, mahdollisesti trombogeeninen etenkin yliannostelussa
aktivoitu hyytymis-tekijä VII (Novoseven®)	15 min infuusion päättymisestä	hinta, mahdollisesti trombogeeninen

Taulukko 3. Varfariinin kumoaminen erilaisilla menetelmillä. Mayo Clin Proc. 2007;82(1):82–92.

Toisaalta, jos nesteytystä tarvitaan, esimerkiksi silloin, kun varfariinia käyttävä potilas vuotaa runsaasti suolis-

toon, kannattaa ensisijaisesti antaa jääplasmaa. Mikäli INR ei riittävästi korjaannu, voidaan lisänä tarvittaessa käyttää protrombiinikompleksikonsentraattia.

Nopeaa korjausta vaativa vaarallinen vuoto, jossa nesteytystä ei tarvita, kannattaa hoitaa protrombiinikompleksikonsentraatilla. Erityisesti varfariinihoidon aikaisessa kallonsisäisessä vuodossa PCC on ensisijainen korvaushoitomuoto.

Suomessa on tällä hetkellä saatavilla kaksi myyntiluvallista PCC-valmistetta: Cofact® ja Octaplex®. Molemmat sisältävät varfariinin kumoamiseen tarvittavia hyytymistekijöitä II, VII, IX ja X. Lisäksi ne sisältävät proteiini C:tä ja proteiini S:ää. PCC-valmisteiden anostelussa on suositeltavaa käyttää oheista laskukaavaa, jolla annos saadaan laskettua yksilöllisesti (kuva 1). Näin päästään tarkasti tavoiteltuun INR-tasoon ja vältetään PCC-valmisteen yliannostelu, joka saattaisi alistaa tukoksille.

Protrombiinikompleksivalmisteen annos (IU) =
 [Tavoiteltu P-TT% - Mitattu P-TT%] x [1-Hkr] x
 0,7 x Paino (kg)

Esim: potilaan paino 90 kg, TT 5%,
 tavoitteena TT 40%, Hkr 0,40.
 (40-5) x (1-0,40) x 0.7 x 90 = 1320 IU ≈ 1200 IU

Hiippala S. Duodecim 2004;120:893-901.

Kuva 1. Protrombiinikompleksivalmisteen annoksen laskeminen.

INR voidaan muuntaa TT %-ksi riittävällä tarkkuudella tämän taulukon 4 mukaisesti.

	INR	TT % (noin)
Yliantikoagulaatio	>5	5
	4.0–4.9	10
INRhoitoalue	2.6–3.2	15
	2.2–2.5	20
	1.9–2.1	25
Subterapeuttilinen alue	1.7–1.8	30
	1.4–1.6	40
Normaali	1.2	70
	1.0	100

Taulukko 4. INR:n muuntaminen TT %-ksi.

Hätätilanteissa (henkeä uhkaava vuoto) voidaan käyttää apuna myös taulukkoa 5.

LÄHTÖTILANTEEN INR	Potilaan paino (kg)		
	40–60 kg	60–90 kg	> 90 kg
< 2	500	1000	1500
2–3	1000	1500	2000
>3	1500	2000	2500

Taulukko 5. Protrombiinikompleksivalmisteen (PCC) annos yksiköinä (IU) kumottaessa varfariinihoitoa hätätilanteessa. Prof E. Berntorpin ehdotus, Nordic Coagulation Meeting 2007.

Mille tasolle INR tulisi korjata?

Henkeä uhkaavassa vuodossa, erityisesti kallonsisäisessä vuodossa INR tulisi pyrkiä korjaamaan tasolle ~1.2, mikä vastaa tromboplastiiniaikatulosta (TT) 70 %. On huomattava, että esim. suuria leikkauksia varten riittää selvästi vähäisempi korjaus tasolle INR < 1,5 (= TT % 40). Ylikorjausta tulee välttää tukosvaaran vuoksi.

INR tulisi kontrolloida puolen tunnin kuluttua valmisteen antamisesta ja antaa lisäannos PCC:a mikäli tavoitetta ei ole saavutettu.

Hepariinihoidon kumoaminen

Fraktioimattoman hepariinin vaikutus voidaan kumota protamiinisulfaattilla. 1 mg protamiinisulfaattia sitoo 100 KY hepariinia. Vuototaipumus voi ilmaantua muutaman tunnin kuluttua uudelleen. Protamiinin käyttöön liittyy anafylaktisen reaktion mahdollisuus. Protamiini annetaan hitaasti 1–3 minuutin kuluessa suonensisäisesti. Hepariini-infuusiota kumottaessa otetaan protamiiniannostelussa huomioon vain edeltävän 4–6 tunnin aikana saatu hepariini. Hepariinin neutralisaatio voidaan varmistaa APTT-mitauksella.

Pienimolekyylinen hepariini (LMWH) voidaan protamiinilla kumota vain osittain (enintään 60%:sti), mutta parempaakaan kumoamistapaa ei ole.



- 1 mg protamiinia kumooa 1 mg:n enoksapariinia tai 100 KY daltepariinia, tätä annostelua käytetään, jos LMWH on annettu 8 h:n sisällä
- Protamiinia annetaan 0,5 mg/1 mg enoksapariinia tai /100 KY daltepariinia, jos annoksesta on kulunut 8–12 h
- Jos LMWH:n annosta on ≥ 12 h protamiinin anto saattaa olla tarpeetonta

Fondaparinuuksin ja bivalirudiinin kumoaminen

Fondaparinuuksille ja bivalirudiinille ei ole olemassa spesifiä antidoottia. Fondaparinuuksihoidon aikaisen henkeä uhkaavan vuodon hoidoksi suositellaan punasolusiirtoa ja jääplasman (Octaplas®) antamista. Plasmafereesistä saattaa olla hyötyä ja aktivoitua hyytymistekijää VII (Novoseven®) on valmistajalta saadun tiedon mukaan joskus käytetty.

Bivalirudiinin vaikutus häviää kohtalaisen nopeasti. Hoitotoimeksi suositellaan punasolusiirtoa. Bivalirudiini on osittain dialysoitavissa.

Antikoagulaatio vuodon jälkeen

Erityisen tukosalttiin potilaan antikoagulaatiohoito tulee aloittaa vuodon jälkeen muodossa tai toisessa uudelleen niin pian kuin se on mahdollista. Heparini-infuusio on tällaisessa tilanteessa siirtymävaiheen hoitona hyvä vaihtoehto. Myös LMWH-hoitoa jaettuna 3–4 päivittäiseen pistokseen voidaan käyttää. Ongelmallisissa tilanteissa on suositeltavaa konsultoida hyytymishäiriöiden asiantuntijaa. ■

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