

Samuli Jaakkola

LT, kardiologian erikoislääkäri
TYKS Sydänkeskus



Suorat antikoagulantit ovat ensisijainen keino eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estoon. Niiden käyttö on varfariinia yksinkertaisempaa, mutta vasta-aiheet ja annoslaskua edellyttävät tekijät on huomioitava aloitusta suunniteltaessa. Suorat antikoagulantit ovat vasta-aiheisia mitraalistennoosissa ja mikäli potilaalla on mekaaninen tekoläppä. Antikoagulaatiosta hyötyvien potilaiden tunnistamiseen käytetään CHA₂DS₂-VASC ja HAS-BLED riskilaskureita, joista saatava karkea arvio ohjaa potilasvalintaa. Invasiivisten sepelvaltimotoimenpiteiden jälkeen eteisvärinäpotilaan hyytymän estosta huolehditaan verihitule-estäjien ja antikoagulanttien tilapäisellä yhdistelmällä. Stabiilissa tilanteessa sepelvaltimotautia ja eteisvärinää sairastavalla potilaalla riittää suora antikoagulantti hoitamaan myös sepelvaltimotautiin liittyvän hyytymisen eston. Eteisvärinän suunnitellussa rytminsiirrossa tulee käyttää suoraa antikoagulanttia hyytymiskomplikaatioiden estämiseksi.

Suorien antikoagulanttien käyttö eteisvärinäpotilaalla

Yleistä

Eteisvärinä aiheuttaa potilaan muista sairauksista, iästä ja eteisvärinän esiintymismäärästä riippuen noin viisinkertaisen aivohalvausriskin sinusrytmisissä olevaan potilaaseen verrattuna. Käyttämällä varfariinia, eteisvärinäpotilaiden aivohalvauksista voidaan estää noin 65 % lumelääkkeeseen nähden. Aspiriinin teho aivohalvauksen estossa on sen sijaan vain noin 20 %:n luokkaa, eikä sillä ole sijaa tässä käyttöaiheessa. Suorat antikoagulantit, eli NOACit tai DOACit (NOAC = non vitamin-K oral anticoagulant, novel oral anticoagulant; DOAC = direct oral anticoagulant), ovat nykyään ensisijaisia valmisteita eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estossa. Ne ovat varfariinia turvallisempia, mutta vähintään yhtä tehokkaita edellä mainitussa indikaatiossa. Kuitenkaan kaikille eteisvärinäpotilaille ei suoraa antikoagulanttia ole turvallista käyttää, kuten esimerkiksi mikäli potilaalla on mekaaninen keinoläppä tai kohtalainen/vaikea hiippaläpän ahtaus. Hematologisissa sairauksissa tulee konsultoida hematologia suoran antikoagulantin käytön edellytyksistä.

Suomessa markkinoilla on neljä suoraa antikoagulanttia: apiksabaani, dabigatraani, edoksabaani ja rivaroksabaani. Valmisteiden käyttöön vaikuttavia

ominaisuuksia on listattu taulukossa 1. Suorien antikoagulanttien käyttö on varfariinia yksinkertaisempaa: pitoisuusmittauksia tai antikoagulaatiovaikutuksen mittauksia ei normaali-tilanteessa tarvita (vrt. INR-mittaus varfariinia käyttävillä). Ruokavalio ei vaikuta suoran antikoagulaation intensiteettiin kuten varfariinia käytettäessä ja lääkeinteraktioita on varfariinia vähemmän. Lääkkeen aloitusta harkittaessa tulee selvittää vasta-aiheet ja tarve mahdolliselle annosreduktiolle, jotka on listattu kunkin antikoagulantin valmisteyhteenvedossa. Näistä keskeisiä ovat potilaan ikä ja munuaisfunktio.

Ennen suoran antikoagulantin aloittamista, tulee selvittää potilaan mahdollinen vuotohistoria ja -herkkyys. Hoitoa aloitettaessa tulee verikokein tutkia munuais- ja maksafunktio, sekä perusverenkuva. Kaikilta antikoaguloituilta potilailta tulee määrävällein (stabiilissa tilanteessa esim. vuosittain) kontrolloida vähintään munuaisfunktio ja verenkuva.

Eteisvärinäpotilaan antikoagulaation tarpeen ja turvallisuuden arviointi

Eteisvärinään liittyvän aivohalvauksen yksilöllistä riskiä voidaan arvioida käyttämällä CHA₂DS₂-VASC-pistelaskuria

Taulukko 1. Suorien antikoagulanttien ominaisuuksia valmisteyhteenvetojen mukaan.

Valmiste	Annostelu	Munuaishäiriö-annoslasku	Puoliaika	Munuaisheritys	Vaikutuskohde
Apiksabaani	5 mg x 2 tai 2,5 mg x 2	Suositus: S-krea \geq 133 $\mu\text{mol/l}^*$	12 h	27 %	Faktori Xa estäjä
Dabigatraani	150 mg x 2 tai 110 mg x 2	Harkittava: ClCr: 30-50 ml/ml	13-18 h	85 %	Trombiinin estäjä
Edoksabaani	60 mg x1 tai 30 mg x 1	Suositus: ClCr: 15-50 ml/ml	10-14 h	50 %	Faktori Xa estäjä
Rivaroksabaani	20 mg x 1 tai 15 mg x 1	Suositus: ClCr: 15-49 ml/ml	11-13 h	33 %	Faktori Xa estäjä

*lisäksi ikä \geq 80 vuotta ja/tai paino \leq 60 KG
ClCr = kreatiniinipuhdistuma

(taulukko 2). Hoitosuosituksen mukaan antikoagulaatiota suositellaan, kun pisteitä kertyy ≥ 2 , jolloin iskeemisen aivohalvauksen riskin katsotaan oikeuttavan antikoagulaatiohoidon aloittamisen.

Potilaskohtainen kokonaisarvio edellyttää tukoriskin arvioimisen lisäksi vuotoriskin selvittämistä. Tähän voidaan käyttää HAS-BLED laskuria (taulukko 2), jolla saadaan karkea arvio potilaan vuotoriskistä antikoagulaatiohoidon aikana. Tätä pisteytystä voidaan käyttää niiden potilaiden löytämiseen, joille on perusteltua järjestää tavallista tarkempi kliininen seuranta lääkkeen aloittamisen jälkeen. Pelkästään HAS-BLED pisteiden perusteella ei kuitenkaan tulisi evätä antikoagulaatiohoitoa potilaalta, sillä yleisesti ottaen eteisvärinäpotilailla tromboemboliset komplikaatiot ovat vuotokomplikaatioita yleisempiä (1).

Matalan riskin (CHA₂DS₂-VASC = 0) potilailla antikoagulaatiolla saavutettavat hyödyt ovat mahdollisia haittoja pienemmät, eikä näillä potilailla tule

käyttää antikoagulaatiota eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estoon edes varfariinia turvallisemmilla suorilla antikoagulantteilla.

Yhden CHA₂DS₂-VASC-pisteen antikoaguloimattomien potilaiden aivohalvausriski on valtaosassa tutkimuksista ollut alle 1,5 %/vuosi (2). Kuitenkin HAS-BLED pisteet voivat samoilla potilailla vaihdella välillä 0-5, jolloin vakavan vuodon riski vaihtelee suuresti (noin 1-9 %/vuosi). On hyvä huomioida, että kaikki riskilaskurit ovat yksinkertaistuksia monimutkaisesta kokonaisuudesta ja antavat vain karkean arvion riskistä. Näin ollen esimerkiksi tupakointi, munuaisten vajaatoiminta, hyperkolesterolemia ja alentunut vasemman kammion funktio (ilman kliinistä vajaatoimintaa) ovat laskuriin kuulumattomia riskitekijöitä, jotka yhden CHA₂DS₂-VASC-pisteen potilailla puoltavat antikoagulaation aloitusta. Potilasta hoitavan lääkärin on myös tärkeää ymmärtää, että tässä ryhmässä on antikoaguloitava melko suuri joukko

potilaita yhden aivohalvauksen estämiseksi. Kuitenkin aivohalvauksen aiheuttama haitta potilaalle on niin vakava, että hoitoa voidaan pitää perusteltuna.

Ilmiselvät vasta-aiheet (esim. aktiivinen verenvuoto) veren hyytymistä estävälle hoidolle pätevät tavalliseen tapaan myös suorille antikoagulantteille. Näin jos varfariinia käyttävälle potilaalle kehittyy hoitotasolla olevan hoidon aikana vakava verenvuoto, ei ratkaisuna ole vaihtaa suoraan antikoagulanttiin. Mikäli vuotoalttiutta ei pystytä esim. gastro- tai neurokirurgisin toimenpitein vähentämään, voidaan harkita eteiskorvakkeen perkutaanista sulkutoimenpidettä, jossa hyytymälähde suljetaan mekaanisesti sulkulaitteella nivuslaskimoreittiä käyttäen.

Suoraan antikoagulanttiin vaihtaminen varfariinista

Mikäli varfariinia käyttävällä potilaalla esiintyy hyvin korkeita tai erittäin matalia INR arvoja, on hoitoon liittyvä komplikaatoriski merkittävä. Ellei tehokkaita toimenpiteitä tasapainon parantamiseksi ole tehtävissä, riittää labiili INR perusteeksi suoraan antikoagulanttiin vaihtamiseen (3). Potilaat ovat usein myös valveutuneita ja toivovat vaihtoa suoraan antikoagulanttiin etenkin niiden helppokäyttöisyyden vuoksi. Varfariinin vaihtaminen suoraan antikoagulanttiin voidaan yksinkertaisesti toteuttaa Taulukon 3 mukaisesti (1). On kuitenkin huomioitava, että mikäli labiili INR taso johtuu potilaan huonosta hoitomyöntyvyydestä, ei vaihto suoraan antikoagulanttiin välttämättä paranna tilannetta. Antikoagulanttihoito onnistumisen edellytyksenä onkin riittävä potilasinformaatio, jotta hoitoon sitoutumisen merkitys käy potilaalle selväksi.

Taulukko 2. CHA₂DS₂-VASc ja HAS-BLED pisteet

CHA₂DS₂-VASc	Pisteet
Sydämen systolinen vajaatoiminta	1
Verenpainetauti	1
Ikä ≥ 75 vuotta	2
Diabetes	1
Aiempi aivohalvaus tai TIA-kohtaus	2
Verisuonisairaus*	1
Ikä 65-74 vuotta	1
Naissukupuoli (kun ikä ≥ 75 vuotta)	1
HAS-BLED	
HAS-BLED	Pisteet
Verenpainetauti	1
Poikkeava munuaisten tai maksan toiminta**	1 kumpikin
Aiempi aivohalvaus	1
Aiempi vuotokomplikaatio tai verenvuodolle altistava tekijä	1
Huono antikoagulaation tasapaino (varfariinia käytävällä potilaalla)	1
Ikä > 65 vuotta	1
Vuodolle altistavien lääkkeiden käyttö tai alkoholin käyttö ***	1

*sairastettu sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, perifeerinen valtimotauti tai aortan plakkikertymä

** krooninen dialyysihoido, munuaisten siirron jälkitila tai kreatiniini yli 200 µmol/L; maksasairaus: esimerkiksi kirroosi tai

bilirubiinitaso > 2 kertaa viitearvon yläraja ja ASAT/ALAT > 3 kertaa viitearvon yläraja

***Trombosyyttiaggregaatiota heikentävät lääkkeet, NSAID:t; alkoholi: yli 8 ravintola-annosta viikossa

Taulukko 3.

INR ≤ 2	- aloita suora antikoagulantti heti
INR 2-2,5	- aloita suora antikoagulantti heti tai seuraavana päivänä
INR >2,5	- kontrolloi INR lähipäivinä

Eteisvärinäpotilaan läppävika

On tärkeää huomioida, että suoria antikoagulantteja voidaan käyttää vain ”ei-läppäperäisen” eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen estoon. Läppäperäisellä eteisvärinällä tarkoitetaan mekaanista keinoläppää tai vaikeusasteeltaan vähintään kohtalaista hiippäläpän ahtaumaa, joihin liittyy erityisen korkea tromboemolisen komplikaati-

on riski. Näissä tilanteissa ei ole turvallista käyttää suoria antikoagulantteja vaan antikoagulaatio tulee toteuttaa varfariinilla. Muita läppävikoja sairastavilla potilailla ei suorien antikoagulanttien käytölle ole estettä, mikäli niiden käytölle ei ole muita vasta-aiheita tai käyttöä rajoittavia tekijöitä. Kirurgisen bioläpän implantaation jälkeen käytetään varfariinia yleensä 3 kuukauden ajan, ellei muuta indikaatiota antikoagulaatiolle ole. Mikäli bioläppäpotilaalla on jokin muu indikaatio antikoagulaatiolle, voidaan varfariini vaihtaa suoraan antikoagulanttiin kolmen kuukauden kuluttua toimenpiteestä. Suoria antikoagulantteja voidaan käyttää myös

potilaalla, jolle on implantoitu aortta-bioläppä katetriteitse (TAVI).

Eteisvärinä ja sepelvaltimotauti

Suunnilleen joka kolmas eteisvärinäpotilas sairastaa myös sepelvaltimotautia. Kroonista koronaarisyndroomaa (ent. stabiili sepelvaltimotauti) ja eteisvärinää sairastavalla potilaalla suora antikoagulantti riittää hoitamaan sekä eteisvärinän aiheuttaman aivohalvauksen eston, että sepelvaltimotautiin liittyvän hyytymisen eston (4). Akuutin sepelvaltimotautikohtauksen tai elekttiivisen pallolaajennuksen jälkeen käytetään tilapäisesti verihitule-estäjien (valta-osassa klopidooreli ja aspiriini)

ja antikoagulantin yhdistelmää. Akuutin koronarisyndrooman verihutaleaktivaatio edellyttää voimakasta verihutaleiden ADP-reseptorien salpausta ja toisaalta stentin endotelisoitumisen ollessa kesken tarvitaan verihutaletoiminnan estoa stenttitromboosin ehkäisyyn. Yleisenä toimintamallina on käyttää kolmoishoitoa (aspiriini, klopidogreeli, antikoagulantti) mahdollisimman lyhyesti toimenpiteen jälkeen, tuplahoitoa (klopidogreeli ja antikoagulantti) tilanteesta riippuen 6 kk saakka ja sen jälkeen jatkaa antikoagulanttihoitoa monoterapiana. Rivaroksabaanilla käytetään tavallisesti redusoitua annosta (15mgx1) ja muilla suorilla antikoagulanteilla ei pallolaajennukseen liittyvä verihutale-estolääkitys yleensä vaikuta lääkkeen annokseen. Sepelvaltimotoimenpiteen suorittaneen yksikön vastuulla on kirjata tarkat ohjeistukset antitromboottisen yhdistelmä-lääkityksen kestosta ja valmisteen lopetusjärjestyksestä. Tupla- tai triplahoidon kestoon vaikuttavat useat potilaasta, toimenpiteestä ja käytetyistä toimenpidemateriaaleista riippuvat tekijät. Siksi näiden lääkitysten tauottamisesta ennen suunniteltua määräaikaa tulisi konsultoida toimenpiteen tehnyttä kardiologian yksikköä.

Eteisvärinän rytminsiirto ja suorat antikoagulantit

Eteisvärinän kääntyminen (spontaani tai aktiivinen) sinusrytmiin aiheuttaa ohimenevän eteisten mekaanisen lamautumisen (engl. atrial stunning), joka altistaa hyytymän muodostumiselle (5). Ilmiö selittää rytminsiirtoon liittyvän nelinkertaisen aivohalvausriskin (antikoagulaatiohoidon aikanakin) eteisvärinässä pysymiseen nähden. Rytminsiirron jälkeisen antikoagulaation merkitys on siis vähintään yhtäläinen

kuin ennen toimenpidettä annostellun. Suorat antikoagulantit soveltuvat stabiilin antikoagulaatiovaikutuksensa takia erityisen hyvin eteisvärinän rytminsiirtoon liittyvän aivohalvauksen estoon.

Akuutin eteisvärinän (rytmihäiriön kesto <48 tuntia) rytminsiirtoa pidetään turvallisena, joskin 12 tunnin sisällä oireiden alusta toteutettuun rytminsiirtoon liittyy matalin aivohalvausriski. Mikäli rytminsiirtoon päästään alle 12 tunnissa oireiden alusta eikä potilas kuulu suuren riskin ryhmään (CHA₂DS₂-VASC <2), voidaan rytminsiirto tehdä pääsääntöisesti ilman toimenpiteen jälkeen käytettävää antikoagulaatiota. Jos taas viive rytminsiirtoon on pidempi (12-48h), kannattanee potilaalle aloittaa kuukauden mittainen antikoagulaatio toimenpiteen jälkeen. Korkean riskin potilaille (CHA₂DS₂-VASC ≥2) suositellaan suoraan pysyvää antikoagulaatiota riippumatta kardioversiiviveestä.

Jos eteisvärinä on jatkunut yli 48 tuntia, ei akuutti rytminsiirto antikoaguloimattomalla potilaalla ole turvallinen. Tässä tilanteessa potilas tulee antikoaguloida suoralla antikoagulantilla ja ohjelmoida rytminsiirto elektiivisenä aikaisintaan 3 viikon päähän. On siis hyvin tärkeää selvittää rytmihäiriön alkuaikakohta mahdollisimman tarkasti. Jos potilas on jo aiemmin käyttänyt suoraa antikoagulanttia osana säännöllistä lääkitystä, voi rytminsiirron toteuttaa myös oireiden jatkuttua yli 48 tuntia, edellyttäen että potilas on syönyt antikoagulanttinsa ilman taukoja.

Kirjallisuutta:

1. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS ym. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.
2. Quinn GR, Severdija ON, Chang Y, Singer DE. Wide Variation in Reported Rates of Stroke Across Cohorts of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2017;135:208-19.
3. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus. Helsinki Suom Lääkäris Duodecim, 2017 (viitattu 03052020) Saatavilla internetissä www.kaypahoito.fi
4. Yasuda S, Kaikita K, Akao M ym. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2019;381:1103-13. Luettavissa:
5. Airaksinen KEJ, 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.