

Näin otat hyytymisenestolääkityksen huomioon toimenpiteessä

- Pitkäaikainen veren hyytymiseen vaikuttava lääkitys on yleinen potilailla, joille tehdään leikkaus tai muu toimenpide.
- Toimintamallit lääkituksen jatkamiseen tai tauottamiseen vaihtelevat toimenpiteen luonteen, potilaasta riippuvien tekijöiden ja lääkituksen indikaation mukaan.
- Pienen vuotoriskin toimenpiteissä tautusta ei yleensä tarvita.
- Asetyyylisalisyylihapon tautus on harvoin tarpeen. Suorat antikoagulantit usein tautetaan suunnitelluissa toimenpiteissä niiden lyhyen ja ennakoitavissa olevan puoliintumisajan mukaisesti.

Tuomas Kiviniemi, Juhani Airaksinen



VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus

Pitkään käytettäviä veren hyytymiseen vaikuttavia valmisteita on monia.

Verihiutaleisiin vaikuttavat syklo-oksigenaasin toiminnan estäjä asetyyylisalisyylihappo (ASA), nukleosidikuljetuksen estäjä dipyridamoli sekä adenosiinidifosfaatin (ADP) reseptorin salpaajat klopidooreeli, tikagoreli ja prasugoreli.

Oraalisia antikoagulantteja ovat trombiinin estäjä dabigatraani, suorat hyytymistekijä Xa:n estäjät rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani ja K-vitamiinin antagonistit varfariini sekä pistettävät pienimolekyyliset hepariinit.

Hyytymisenestolääkitystä käytetään monissa sairauksissa, joten leikkaukseen tai muuhun toimenpiteeseen tulevalle on usein jokin antitrombootti käytössä. Esimerkiksi eteisvärinäan liittyvä antikoagulaatiohoito on Suomessa käytössä noin 4 %:lla aikuisväestöstä (1).

Joka kuudelle antikoagulaatiota saavalle tehdään diagnostinen tai hoidollinen vuodelle altistava toimenpide vuosittain (2,3,4,5,6). Vaikka toimenpiteet suurentavat myös tromboottisten tapahtumien riskiä muutamaksi päiväksi, tapahtumia on nykyään absoluuttisesti verraten vähän (7,8).

Erittäin pienen, pienen tai kohtalaisen ja suuren vuotoriskin toimenpiteitä esitetään taulukossa 1.

TAULUKKO 1.

Toimenpiteiden vuotoriski

Vuotoriski	Toimenpide
Suuri (30 päivän vakavan vuodon riski ≥ 2 %)	<ul style="list-style-type: none">• Sydän- ja verisuonikirurgia, rintaontelon alueen kirurgia• Pään ja kaulan alueen kirurgia• Eturauhasen, maksan ja munuaisten toimenpiteet• Syöpäkirurgia• Tekonivelkirurgia• Vatsa- ja urologinen kirurgia• Neurokirurgia• Spinaali- ja epiduraalianestesia• Rekonstrukttiivinen plastiikkakirurgia• Yli 45 minuuttia kestävä suuri leikkaus• Neuraksiaalinen anestesia
Pieni tai kohtalainen (30 päivän vakavan vuodon riski 0–2 %)	<ul style="list-style-type: none">• Artroskopia• Endoskopiat ja bronkoskopia \pm biopsia• Laparoskooppiset tyrä-, kivespussi- ja sappileikkaukset• Käsi- ja jalkakirurgia• Imusolmukebiopsia• Sepelvaltimoiden varjoainekuvaus
Erittäin pieni (30 päivän vakavan vuodon riski 0 %)	<ul style="list-style-type: none">• Hampaanpoisto (1–3 hammasta)• Hammaskiven poisto• Harmaakaihioperaatio• Ihon ja ihonalaiskudoksen pienkirurgia (esim. luomenpoisto)• Pysyvän tahdistimen asennus• Märkäpesäkkeen puhkaisu

(5,6)

Taulukoissa 2 ja 3 esitetään vuoto- ja hyytymisriskiä lisääviä tekijöitä. On tärkeää hoitaa muokattavissa olevat vuodon riskitekijät, kuten alentaa korkea verenpaine normaaliksi. Potilas- ja toimenpidekohtaisen riskiarvion perusteella voidaan jatkaa hyytymisenestolääkitystä keskeytyksettä tai tauottaa se (5,6).

TAULUKKO 2.

Vuotoriskiä lisääviä tekijöitä

Aiempi vakava verenvuoto

Muu yleistynyt vuototaipumus, kuten trombosyyttien toimintahäiriöt

Paikallishemostaasin häiriö (esim. aivoetäpesäke, muut etäpesäkkeet, verisuoniepämuodostumat, amyloidoosi, kollageenitauti)

Perinnöllinen vuototaipumus (von Willebrandin tauti, hemofiliat)

Myeloproliferatiiviset taudit (essentiaalinen trombosytomia, polysytomia vera)

Trombosytopenia $< 80 \times 10^9/l$, raudanpuuteanemia, hkr $< 30 \%$

Munuaisten vajaatoiminta, eGFR < 50 ml/min

Hypoalbuminemia < 30 g/l

Maksan vajaatoiminta

Hallitsematon korkea verenpaine

Ikä > 70 v

Alipaino, sarkopenia, vajaaravitsemus

Vaikea sydämen vajaatoiminta

hkr = hematokriitti, eGFR = glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus.

TAULUKKO 3.

Hyytymisriskiä lisääviä tekijöitä

Riskikategoria	Eteisvärinä	Mekaaninen läppäproteesi	Syvä laskimotukos ja keuhkoembolia
Suuri (valtimoembolian riski > 10 %/v, laskimotukoksen riski > 10 %/kk)	CHA ₂ DS ₂ -VASc-pisteet ≥ 7 Aivoverenkiertohäiriö < 3 kk aiemmin	Mitraaliteköläppä ja lisäriskitekijöitä* Aivoverenkiertohäiriö < 3 kk aiemmin	Syvä laskimotukos < 3 kk aiemmin Vaikea-asteinen trombofilia (proteiini C:n, proteiini S:n tai antitrombiinin puutos, homotsygoottinen faktori V Leiden -mutaatio, protrombiinin geenin G20210A mutaatio tai kaksoisheterotsygoottimutaatio edellisistä, usean tekijän trombofilia) Antifosfolipidivasta-aineet Aktiivinen syöpä, jossa suuri laskimotukosriski**
Kohtalainen (valtimoembolian riski 4–10 %/v, laskimotukoksen riski 4–10 %/kk)	CHA ₂ DS ₂ -VASc-pisteet 5–6	Mitraaliteköläppä ilman aivohalvauksen lisäriskitekijöitä* Kaksiliuskainen aorttatekoläppä ja aivohalvauksen lisäriskitekijät*	Syvä laskimotukos 3–12 kk aiemmin Toistuva syvä laskimotukos Ei-vaikea-asteinen trombofilia (heterotsygoottinen faktori V Leiden -mutaatio tai protrombiinin geenin G20210A mutaatio)
Matala (valtimoembolian riski < 4 %/v, laskimotukoksen riski < 4 %/kk)	CHA ₂ DS ₂ -VASc-pisteet 1–4 eikä aiempaa aivoverenkiertohäiriötä	Kaksiliuskainen aorttatekoläppä ilman aivohalvauksen lisäriskitekijöitä*	Syvä laskimotukos > 12 kk aiemmin

* Aivoverenkiertohäiriön lisäriskitekijät: eteisvärinä, aiempi aivoverenkiertohäiriö tautuksen aikana, aiempi läppätromboosi, reumaattinen läppävika, verenpainetauti, diabetes, sydämen vajaatoiminta, ikä ≥ 75 v.

** Haimasyöpä, myeloproliferatiiviset sairaudet, primaari aivokasvain, mahalaukun syöpä, ruokatorven syöpä.

(6)

Monissa yleislääkärin tekemissä toimenpiteissä on erittäin pieni vuotoriski. Tällöin lääketaukoja ei suositella, eli verihutale-estäjä- tai antikoagulaatiohoitoa voidaan jatkaa toimenpiteestä huolimatta. Yleensä antikoagulaatiossa jätetään vain toimenpideaamun lääke ottamatta, ja toimenpide tehdään 12–24 tuntia viimeisen annoksen jälkeen. Varfariinihoidossa on tarkistettava ennen toimenpidettä, ettei tromboplastiiniaika eli INR (international normalized ratio) ole hoitoalueen yläpuolella.

Tromboembolian riski on hyvin pieni, jos potilaalla on vähän CHA₂DS₂-VASc-pisteitä (9) tai jos kohtauksittaisessa eteisvärinästä edellisestä kohtauksesta on kuukausia. Näin on myös lyhyen antikoagulaatiotauon aikana.

Toisaalta rytminsiirron tai spontaanin rytmin kääntymisen jälkeen hyytymän riski on tilapäisesti suurentunut. Elektiivisiä toimenpiteitä tai antikoagulaation taukoja ei kannata ajoittaa siihen.

Asetyyლისისყილი

ASAn vaikutus perustuu verihutaleiden syklo-oksigenaasin toiminnan pysyvään estoon. Tautuksen jälkeen vaikutus kestää noin 5–7 päivää verenkierrossa ja hiipuu sitä mukaa kuin uusia verihutaleita muodostuu luuytimessä.

Tuoreessa Cochrane-katsauksessa verrattiin asetyyლისისყილი tauottamista ja tauottamatta jättämistä ei-sydänkirurgisissa toimenpiteissä, jotka tehtiin yleisanestesiassa, spinaali- tai paikallispuudutuksessa. Kuolleisuudessa tai verenvuodossa ei havaittu eroa (10).

Sydän- ja verisuonikirurgiaa varten ASA-lääkitystä ei useimmiten tauoteta. Neurokirurgiassa suositellaan yleensä 7 vuorokauden tauotusta.

Jos käyttöaihe on riski-hyötysuhteeltaan kyseenalainen, kannattaa hoito ainakin keskeyttää viikkoa ennen leikkaustoimenpidettä. Sellainen on esimerkiksi valtimotaudin primaaripreventio ilman ahtauttavaa valtimotautia.

ADP-reseptorin salpaajat

Klopidogreelia, tikagreloria ja prasugreelia käytetään useimmiten kaksoishyytymisenestolääkityksenä ASAn tai suoran antikoagulantin kanssa sepelvaltimon pallolaajennuksen tai sepelvaltimokohtauksen jälkeen.

Yhdistelmä­lääkityksen kesto määräytyy usean tekijän mukaan. Niitä ovat pallolaajennuksen indikaatio (vakaa sepelvaltimotauti tai sepelvaltimotautikohtaus), hoidetun sepelvaltimohaaran tai -haarojen sijainti (tyvialue, haaraumakohta, useampi tai pitkä verkkoputki tai perifeerinen ahtauma), toimenpiteessä käytetty verkkoputki tai lääkepallo sekä muu taustasairaus, kuten eteisvärinä tai keuhkoveritulppa (11).

Toimenpidelääkäri suunnittelee hoidon. Toimenpideyksikköä konsultoidaan, mikäli hoitoa halutaan lyhentää tai lää­kitystä tauottaa toimenpiteen vuoksi. Useimmat kiireettömät toimenpiteet voidaan siirtää myöhempään ajankohtaan, jolloin yhdistelmä­lääkitys ei ole enää käytössä.

Joskus odottaminen ei kliinisen tilanteen takia ole mahdollista. Lääkitys voidaan tauottaa, jos stenttitromboosin vaara katsotaan riittävän pieneksi. Pallolaajennuksesta on kuitenkin oltava vähintään kuukausi.

Klopidogreelia ja dipyridamolia käytetään myös aivoverenkiertohäiriöiden sekundaaripreventiossa. Tällöin tauotuksen tarve arvioidaan toimenpiteen vuotoriskin ja potilaan tukosriskin perusteella.

Taulukossa 4 on esitetty kunkin lääkkeen tauotus ennen leikkausta tai toimenpidettä.

eGFR = glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus.

* Potilaan tukosriskitekijät vaikuttavat olennaisesti tauon pituuteen.

** Etenkin neurokirurgiassa.

(6,10)

Antikoagulantit

Pitkäkestoisen antikoagulaatiolääkityksen pääasiallisia käyttöaiheita ovat eteisvärinä, syvä laskimotukos, keuhkoveritulppa ja mekaaninen tekoläppä.

Toimenpiteiden yhteydessä tukosriski on suuri niillä eteisvärinäpotilailla, joilla on ollut aivoverenkiertohäiriö enintään kolme kuukautta aiemmin tai joilla tromboembolista riskiä kuvaavia CHA₂DS₂-VASc-pisteitä on vähintään seitsemän (6). Myös mekaaninen tekoläppä tai alle kolme kuukautta aiemmin sairastettu keuhkoveritulppa kasvattavat tukosriskin suureksi (taulukko 3). Valtaosalla toimenpidepotilaista ei ole suuren tukosriskin piirteitä.

Suorat antikoagulantit tauotetaan pääsääntöisesti ennen kirurgista tai toimenpidehoitoa. Hepariinisiltahoidoa ei suositella tauon aikana.

Pienen vuotoriskin toimenpiteissä suora antikoagulantti tauotetaan nykysuositusten mukaan 2–3 biologista puoliintumisaikaa ennen leikkausta. Jos vuotoriski on suuri, tauotus aloitetaan 4–5 puoliintumisaikaa ennen. Munuaisten vajaatoiminnassa tauotus on pidempi, etenkin dabigatraanin käyttäjillä.

PAUSE-tutkimuksessa käytettiin taulukon 4 protokollaa noin 3 000 eteisvärinäpotilaan perioperatiivisessa hoidossa. Valtimon tromboembolisia komplikaatioita ilmeni 0,3 %:lla ja vakavia vuotoja 1,4 %:lla 30 päivän kuluessa toimenpiteestä (12).

Nykykäsityksen mukaan varfariinia ei ole yleensä järkevää korvata pienimolekyylisellä hepariinilla elektiivisen leikkauksen ajaksi edes potilailla, joilla on mekaaninen tekoläppä (6).

Antikoagulaation yhteisvaikutusta on vaikea säätää siltahoidon aikana, koska lääkkeiden vaikutusmekanismi ja vaikutuksen kesto ovat erilaisia. Varfariini vaikuttaa veren hyytymiseen epäsuorasti ja varsin yksilöllisesti estämällä K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden synteesiä. Pienimolekyyliset hepariinit vaikuttavat puolestaan hyytymistekijöiden aktiivisuuteen. Varfariinin vaikutuksen kumoaminenkin on helpompaa ja täydellisempää kuin pienimolekyylisen hepariinin, jos vuoto-ongelma ilmenee.

Siltahoidoa voidaan harkita vain potilailla, joilla on vanhan sukupolven mekaaninen kääntyväliuskainen tekoläppä tai mekaaninen mitraaliläppäproteesi ja vähintään yksi tukosriskitekijä tai hiljattain sairastettu valtimoembolia. Näyttö on kuitenkin puutteellista ja perustuu asiantuntija-arvioon (6).

Satunnaistetussa BRIDGE-tutkimuksessa varfariinin tauotusta verrattiin siltahoidon daltepariinilla (100 IU/kg × 2) elektiivisillä leikkauspotilailla (8). Tauotus alkoi viisi päivää ennen toimenpidettä. Tutkimuksessa oli pääosin pienen tai kohtalaisen vuotoriskin toimenpiteitä, kuten koepalan ottaminen gastroskopiassa. Tromboembolisia tapahtumia ei ilmaantunut taikoryhmässä siltahoitoryhmää enempää (0,4 % vs. 0,3 %), mutta vakavia vuotoja tuli jälkimmäisessä selvästi enemmän (3,2 %).

Lääkityksen uudelleenaloittaminen

Hyytymisenestolääkitys on tärkeä aloittaa uudelleen toimenpiteen jälkeen, sillä potilas on perussairautensa ja verenvuodon aiheuttaman hyytymisaktivaation takia vaarassa saada tromboosin.

Lääkitystä voidaan jatkaa, kun riittävä hemostaasi on saavutettu. Yleensä hoito aloitetaan 6–12 (suurissa leikkauksissa 24–48) tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä (5,6).

Varfariinihoidossa voidaan tapauskohtaisesti käyttää pienimolekyylisiä hepariinia leikkauksen jälkeen, kunnes varfariinin hoitovaste on saavutettu.

Jos potilas ei pysty aloittamaan suoraa antikoagulanttia ja on joko vuodelevossa tai toimenpiteeseen liittyy suuri tukosriski, käytetään yleensä pienimolekyylisiä hepariinia profylaksiannoksella.

Antikoagulaatiovaikutuksen kumoaminen

Hätätoimenpiteissä tai äkillisessä verenvuodossa antikoagulaatio tauotetaan. Samalla hemostaasi korjataan antamalla verituoitteita, hyytymistekijöitä ja mahdollisesti K-vitamiinia (5,6). K-vitamiinilla voidaan turvata oman hyytymistekijäsynteesin käynnistyminen 6–12 tunnin kuluessa. Standardoitua plasmata voidaan antaa verenvuodossa osana volyymikorvausta.

Dabigatranin vaikutus voidaan kumota nopeasti ja tehokkaasti spesifisellä vasta-aineella idarusitsumabilla (13).

Suorien hyytymistekijä Xa:n estäjien vaikutus voidaan kumota andeksaneetti-alfalla vakavien verenvuotojen pysäyttämiseksi (14). Edoksabaanista on kuitenkin vain empiiristä kokemusta.

Varfariinin vaikutus on kumottavissa nopeasti plasmavalmisteilla (protrombiinikompleksikonsentraatti, PCC).

Hepariinin vaikutus voidaan kumota nopeasti protamiinilla. Tämä koskee osittain myös pienimolekyylisiä hepariineja. Samalla tulee seurata aktivoitua hyytymisaikaa (ACT).

Lopuksi

Varfariinihoidon keskeytykset ja mahdolliset hepariinisiltahoidot ovat edelleen ongelmallisia.

Ennen suorien antikoagulanttien käyttöönottoa 6 % eteisvärinäpotilaiden iskeemisistä aivoinfarkteista ja 2,9 % kallonsisäisistä verenvuodoista ilmeni kuukauden kuluessa leikkauksesta (7). Suuri osa aivoinfarkteista johtui tarpeettomasta varfariinitauosta, ja verenvuotojen takana oli usein siltahoito.

Suorien antikoagulanttien vaikutus alkaa ja loppuu nopeasti ja ennustettavasti. Sen vuoksi perioperatiivinen hoito voidaan suunnitella varsin täsmällisesti. Lisäksi toimenpiteen vuotovaaran ja potilaan hyytymisvaaran välillä on helpompi tasapainotella.

Nykysuositukset perustuvat monilta osin pelkästään leikkaustyyppin riskiin ja asiantuntijatyöryhmien mielipiteisiin (5,6,15). Selvää on, että myös potilaasta johtuvat vuoto- ja hyytymisvaarat on otettava huomioon hoitopäätöksissä.

Kirjoittajat

Tuomas Kiviniemi
LT, kardiologian apulaisprofessori, ylilääkäri
Turun yliopisto ja Tyks Sydänkeskus

Juhani Airaksinen
LKT, kardiologian emeritusprofessori, erikoislääkäri
Turun yliopisto ja Tyks Sydänkeskus

Sidonnaisuudet

Tuomas Kiviniemi: Apurahat (EU EIC Pathfinder Miracle, H2020-ECSEL-2019-IA-876190 Moore4Medical, Sydäntutkimussäätiö, Suomen Lääketieteen Säätiö, Valtion tutkimusrahoitus VSSHP/Varha, Atricure, Vifor Pharma), luentopalkkio (Orion).

Juhani Airaksinen: Apurahat (Sydäntutkimussäätiö, Valtion tutkimusrahoitus VSSHP), luentopalkkiot (Bayer, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Kustannus Oy Duodecim).

Kirjallisuutta

- 1 Teppo K, Airaksinen KEJ, Jaakkola J ym. Trends in treatment and outcomes of atrial fibrillation during 2007-17 in Finland. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2023;9:673–9. <http://dx.doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac086>
- 2 Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K ym. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888–96.
- 3 Garcia D, Alexander JH, Wallentin L ym. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood* 2014;124:3692–8.
- 4 Healey JS, Eikelbloom 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.
- 5 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.
- 6 Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH ym. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest* 2022;162:e207–e243. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2022.07.025>
- 7 Palomäki A, Kiviniemi T, Hartikainen JE ym. Postoperative strokes and intracranial bleeds in patients with atrial fibrillation: the FibStroke study. *Clin Cardiol* 2016;39:471–6. <http://dx.doi.org/10.1002/clc.22554>
- 8 Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S ym.; BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823–33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501035>
- 9 Duodecim. CHA2DS2-VASc-pisteytys ja HAS-BLED-vuotoriski. <https://www.kaypahoito.fi/xmedia/pgr/200.027B.html>
- 10 Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Continuation versus discontinuation of antiplatelet therapy for bleeding and ischaemic events in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD012584. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012584.pub2>
- 11 Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA ym.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213–60. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
- 12 Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J ym. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med* 2019;179:1469–78. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2431>
- 13 Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J ym. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431–41. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>
- 14 Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW ym.; ANNEXA-4 Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326–35. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1814051>
- 15 Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL ym.; Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024;149:e1–156. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193>

