

**LEENA MARTOLA**

LT, erikoislääkäri  
HYKS Vatsakeskus, nefrologia

**KATI KAARTINEN**

LT, erikoislääkäri  
HYKS Vatsakeskus, nefrologia

**RIITTA LASSILA**

professori, osastonylilääkäri  
HYKS Syöpäkeskus, hematologia

**KIRJALLISUUTTA**

- Hill N, Fatoba S, Oke J ym. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0158765.
- Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013;3:19–62. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25018975](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25018975)
- Chunduri S, Folstad J, Vachharajani T. Antithrombotic therapy in end-stage renal disease. *Hemodial Int* 2017;21:453–71.
- Saran R, Robinson B ym. US Renal data system 2015 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2016;67:S1–S434.
- Seliger S, Gillen D, Longstreth W ym. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;64:603–9.
- Martola L, Kaartinen K. Tarvitseeko dialyysipotilas antikoagulaatiohoitoa eteisvärinässä? *Duodecim* 2017;133:709–11.
- Parker K, Mitra S, Thachil J. Is anticoagulating haemodialysis patients with non-valvular atrial fibrillation too risky? *B J Haematol* 2018;181:725–36.
- Keskar V, Sood M. Use of oral anticoagulation in the management of atrial fibrillation in patients with ESRD. *Con. Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:2085–92.

## Antikoagulaatiohoito munuaisten vajaatoiminnassa

- Krooninen munuaisten vajaatoiminta yleistyy.
- Kliinisiin lääketutkimuksiin ei yleensä oteta mukaan vaikeaa vajaatoimintaa sairastavia, joten tietoa lääkkeiden turvallisuudesta ja tehosta näillä potilailla on vähän.
- Potilaat ovat tavallista alttiimpia verisuonitukoksille ja vuodoille. Antikoagulaatiolääkityksen hyöty suhteessa vuotoriskiin arvioidaan yksilöllisesti mm. laboratoriotutkimuksilla.
- Munuaistoimintaa tulee seurata ja lääkityksiä arvioida säännöllisesti.

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden määrä kasvaa. Tämä johtuu mm. väestön vanhenemisesta sekä tyypin 2 diabeteksen ja ylipainoon liittyvien ongelmien lisääntymisestä. Vaiheen 3–5 kroonista vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus, GFR alle 60 ml/min) sairastavia on arviolta yli 10 % väestöstä (1,2) (taulukko 1).

Munuaispotilailla on verisuonitukoksille altistavia sairauksia. Sellaisia ovat esimerkiksi eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta, vasemman eteisen laajentuma, verenpainetauti, vaikea nefroosi, diabetes ja aterotromboottiset sairaudet. Alttius voi johtua mm. poikkeavasta hyyttymisen säätelystä, valtimoiden kovettumisesta, endoteelin toimintahäiriöistä ja akuutista tai kroonisesta tulehduksesta. Hemodialyysihoidossa veri on kosketuksissa dialyysilet-kuston ja -kalvon kanssa, jolloin hyyttymisaktiivatio lisääntyy käytettävästä hepariinista huolimatta.

Toisaalta myös hemostaasi on munuaisten vajaatoiminnassa häiriintynyt. Vuodoille altistavat mm. erytropoietiinin ja raudan puutteesta johtuva anemia, verihiihtaleiden toimintahäiriöt, muuttunut von Willebrandin tekijä (vWF), ureemiset toksiinit, aliravitsemus ja hemodialyysissä annettavat antikoagulantit (3).

dialyysin että perussairauksien vuoksi ja ovat samanaikaisesti paitsi tukos- myös vuotoherkkiä.

Antikoagulaatiohoidon aiheet ovat munuaispotilailla suureksi osaksi samanlaiset kuin muullakin väestöllä. Niitä ovat muu kuin läppäperäinen eteisvärinä, sydämen mekaaniset tekoläpät, vaikea valtimokovettumatauti, keuhkoembolia ja laskimotukokset. Hemodialyysipotilaat tarvitsevat antikoagulantteja hoidon aikaisen hyyttymisen välttämiseksi ja veritien auki pitämiseksi. Peritoneaaldialyysihoidossa tätä tarvetta ei ole.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa potevien tavallisin kuolinsyy ovat sydän- ja verisuonisairaudet, ja niiden ehkäiseminen ja hidastaminen onkin tärkeää (4). Aivohalvauksen riski on jopa kymmenen kertaa tavallista suurempi (5). Lääkehoidossa joudutaan harkitsemaan tarkoin, ovatko hyödyt haittoja suuremmat. Erityisesti muun kuin läppäperäisen eteisvärinän antikoagulaatiohoidosta on keskusteltu viime vuosina (6,7). Valitettavasti vaikeaa ja usein keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavat potilaat on yleensä suljettu pois lääkkeiden tehoa ja turvallisuutta selvittävistä tutkimuksista.

Tromboosi- ja vuotoriskin arvioinnissa käytettäviä klinisiä työkaluja (eteisvärinäpotilaan aivohalvausriski: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-pisteytys, vuotoriski: HAS-BLED-pisteytys) ei ole validoitu munuaisten vajaatoimintaa sairastavien arviointiin. Suurimmalla osalla dialyysipotilaista on CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-pisteytyksen perusteella suuri tukosriski. HAS-BLED-pisteytys aliarvioi vaikeaa vajaatoimintaa sairastavan potilaan vuotoriskin, vaikka työkalu huomioikin poikkeavan munuaistoiminnan (8). Vuotoriskiä arvioidessa tulee ottaa huomioon mm. anemia, kaatumis-

### *Munuaispotilaat tarvitsevat antikoagulantteja sekä dialyysin että perussairauksien vuoksi.*

Kaiken kaikkiaan antikoagulaatiohoito on munuaisten vajaatoiminnassa monimutkaista, sillä potilaat tarvitsevat antikoagulantteja sekä



TAULUKKO 1.

**Kroonisen munuaisten vajaatoiminnan luokittelu (2)**

GFR = glomerulusten suodatusnopeus

GFR-luokka	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Kuvaus
1	> 90	munuaisvaurio (esimerkiksi proteinuria), normaali tai suurentunut GFR
2	60–89	lievä munuaisvaurio
3	30–59	keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta
4	15–29	vaikea munuaisten vajaatoiminta
5	< 15	loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta tai dialyysihoido



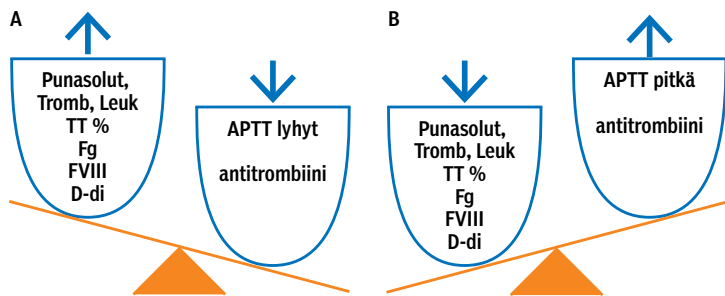
KUVIO 1.

**Tukos- (A) ja verenvuotovaarasta (B) kertovat muutokset**

Nuoli ylöspäin tarkoittaa suurentuneita arvoja ja nuoli alaspäin pienentyneitä arvoja laboratorikokeissa.

A. Yleensä hematokriitin 30 %:a suurempi arvo on kriittinen hemostaasille. Leukosytoosi ja trombocytoosi kertovat inflammaatiosta ja näin ollen tukosvaarasta, johon liittyy usein suurentunut fibrinogeeni-, hyyttymistekijä VIII- ja D-dimeeri-arvo. Lyhyt APTT-aika viittaa kontaktiaktivaatioon ja antitrombiinin vähäisyys trombiinin muodostuksen kiihtymiseen.

B. Spontaanisti pienentynyt TT % (< 60 %) viittaa maksan vajaatoimintaan tai suoliston imeytymishäiriöön ja heikkoon K-vitamiiniriippuvaisten hyyttymistekijöiden synteesiin. Pieni fibrinogeeni- (< 2 g/l) ja hyyttymistekijä VIII-arvo (< 50 %) viittaavat heikkoon hyyttymiseen ja kiihtyneeseen fibrinolyyysiin, jonka määrää D-dimeerin pitoisuuden muutokset heijastavat.



riski, aiempi mahasuolikanavan tai aivojen verenvuoto sekä toimenpiteen tai hemodialyysin aikana todettu tai spontaani vuototaipumus (7).

**Laboratorikokeita tukos- ja vuotoriskin arviointiin**

Trombofiliatestauksen perusteet ovat kliiniset myös munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Tutkimusten kohdentaminen kriittisesti arvioiden on tarpeen, mutta on muistettava, että esimerkiksi toistuvat fistelitukokset voivat liittyä trombofilioihin (9).

Pieni verenkuvaa (PVK), erityisesti hematokriitti, hemoglobiini ja trombocytytiluku, ovat tärkeitä tavallisten hyyttymiskokeiden rinnalla (kuvio 1). Munuaispotilaan hemoglobiinipitoisuus on harvoin suurentunut, mutta suuri erytropoietiiniannos voi olla trombogeeninen. Trombocytoosi ja leukosytoosi lisäävät tukosriskiä. Riski kasvaa moninkertaiseksi, jos myös TT % on suuri, aktivoitu partiaalinen trombooplastiiniaika (APTT) lyhyt ja fibrinogeeni-, hyyttymistekijä VIII- sekä D-dimeeri-arvo viitealueen yläpuolella (10).

Alle 30 %:n hematokriittitaso ja trombocytopenia puolestaan huonontavat primaarihemostaasia. Yhdistettynä uremiaan ja hyyttymiseen vaikuttavaan lääkehoitoon tämä aiheuttaa selvästi suurentuneen vuotoriskin. Riski kasvaa entisestään, jos hyyttymistekijäsynteesi on huonontunut, eli TT-arvo on pieni ja APTT-arvo pidentynyt. APTT-arvon pidentyminen viittaa yleensä hyyttymistekijävajeeseen, mutta voi myös olla lupusantikoagulantin tai fosfolipidivasta-aineiden aiheuttama, jolloin se voi merkitä suurentunutta tukosriskiä. Lisäksi se voi liittyä immunologisen mekanismin aiheuttamaan munuaisten vajaatoimintaan (esim. SLE).

Pieni antitrombiinitaso (AT) viittaa tukosvaaraan. Joskus vajaatoimintapotilailla tavataan myös suuria, trombiinin muodostusta heikentäviä antitrombiinitasoja.

Tavallisesti pieni verenkuvaa ja hyyttymistekijäkokeet yhdessä riittävät kliinisten löydösten tueksi arvioitaessa yksilöllistä tukos- ja vuotoriskiä. Ongelmatilanteissa voi konsultoida anti-koagulaatiohoidon asiantuntijalääkäriä erityistutkimuksista.

**Trombocytytien toimintaan vaikuttavat lääkkeet****Asetyylisalisyylihappo**

Asetyylisalisyylihapon (ASA) käytöstä sydän- ja verisuonitapahtumien primaaripreventiossa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ei ole olemassa korkeatasoisia tutkimuksia. On jopa raportoitu, että lääke voisi lisätä sydäntapahtumia. Ilman reseptiä saatavien lääkkeiden käytöstä ei kuitenkaan saada havainnointitutkimuksissa välttämättä luotettavaa tietoa (11).

Asetyylisalisyylihappo on hyötyä sydän- ja verisuonitapahtumien sekundaaripreventiossa, etenkin aivoverenkiertohäiriöiden estossa ja

- 9 Salmela B, Hartman J, Peltonen S ym. Thrombophilia and Vascular Access Survival in End-Stage Renal Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:962–8.
- 10 Huang M, Wei R, Wang Y ym. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study. *BMJ Open* 2017;7:e014294.
- 11 Ethier J, Bragg-Gresham J, Piera L ym. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2007;50:602–11.
- 12 Chen C, Lee K, Lee C ym. Effectiveness and safety of antiplatelet in stroke patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *Int J Stroke* 2014;9:580–90.
- 13 Liu J, Pan Y, Chen L ym. Low-dose aspirin for prevention of cardiovascular disease in patients on hemodialysis: A 5-y prospective cohort study. *Hemodial Int* 2016;20:548–57.
- 14 Locham S, Beaulieu R, Dakour-Aridi H ym. Role of antiplatelet therapy in the durability of hemodialysis access. *J Nephrol* 2018;31:603–11.
- 15 Tanaka M, Moniwa N, Ohnishi H ym. Impact of the number of anti-thrombotic agents in hemodialysis patients: Boreas-HD2-study. *Kidney Blood Press Res* 2017;42:553–64.
- 16 Bouatou Y, Samer C, Fontana P ym. Evidence-based choice of P2Y12 inhibitors in end stage renal disease patients: a mini-review. *Curr Drug Metab* 2015;16:97–104.
- 17 Summaria F, Giannino M, Talarico G ym. Antiplatelet therapy in hemodialysis patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Nephrourol Mon* 2015;7:e28099.
- 18 Tanios B, Itani H, Zimmerman D. Clopidogrel use in end-stage kidney disease. *Semin Dial* 2015;28:276–81.
- 19 Schmid J, Widmer M, Basile C ym. Vascular access: 2018 clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:757–818.
- 20 Dager W, Tsu L, Pon T. Considerations for systemic anticoagulation in ESRD. *Semin Dial* 2015;4:354–62.
- 21 Bansal V, Herzog C, Sarnak M ym. Oral anticoagulants to prevent stroke in nonvalvular atrial fibrillation in patients with CKD stage 5D: An NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis* 2017;6:859–68.
- 22 Hart R, Pearce L, Asinger R ym. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2599–604.

akuuttien koronaaritahtumien jälkeen (3,12). Toisaalta sen ei todettu vähentävän kuolleisuutta, sydän- ja verisuonitapahtumia tai aivoverenkierto-häiriöitä viiden vuoden prospektiivisessä kohortti-tutkimuksessa, jossa oli mukana yli 400 hemodialyysipotilasta (13). Pieniannoksinen ASA (100 mg/vrk) ei vaikeassakaan munuaisten vajaatoiminnassa merkittävästi lisää maha-suolikanavan- tai aivojen verenvuotoja, ja käyttöä suositellaan hemodialyysipotilaille fistelien auki pitämiseksi (14).

ASA:n ja dipyridamolin yhdistelmän ei ole todettu olevan pelkkää ASA:a tehokkaampi aivoinfarktien sekundaaripreventiossa munuaispotilaille (3). Hemodialyysipotilaille kaksois- tai kolmoishoito antitrombootilla lisää merkittävästi verenvuototapahtumia (15).

#### Klopidogreeli, tikagrelori ja prasugreeli

P2Y<sub>12</sub>-reseptorin (platelet adenosine diphosphate) estäjien käyttöä munuaispotilaille ei ole tutkittu. ASA:lle allergisilla potilailla voidaan käyttää klopidogreeliä esimerkiksi aivoinfarktin sekundaaripreventiossa. Klopidogreeli ja prasugreeli aktivoituvat CYP450-entsyymien välityksellä, mutta tikagrelori on jo valmiiksi aktii-

vinen. Näiden lääkkeiden imeytyminen ja metabolia hidastuvat munuaisten vajaatoiminnassa. Tällöin klopidogreelin ja prasugreelin aktivaatio voi vähentyä ja tikagrelori kumuloidua (16). Niiden käytöstä on etenkin vaikeassa vajaatoiminnassa vain vähän kokemusta. Annosmuutoksia ei yleensä suositella.

Käytettäessä kyseisiä lääkkeitä yhdessä ASA:n kanssa, vuotokomplikaatiot lisääntyvät varsinkin vaikeassa vajaatoiminnassa (17). Jos yhdistelmähoitoa halutaan käyttää esimerkiksi koronaarisuoniin asetettavan stentin yhteydessä, suositetaan klopidogreelin ja ASA:n yhdistelmää. Kun tromboosiriski arvioidaan suureksi ja vuotoriski kohtuulliseksi, voidaan käyttää myös prasugreeliä tai tikagreloria, koska jopa 50–80 %:lla vaikeaa vajaatoimintaa sairastavista potilaista ADP-aktivaatio jatkuu klopidogreelihoidosta huolimatta (18). Dialyysifistelien ja keino-suonien pallolaajennustoimenpiteiden jälkeen käytetään usein 1–3 kk ajan klopidogreelilääkitystä estämään retromboosia ja restenoosia (19).

Yhteenveto trombosyyttien toimintaan vaikuttavista lääkkeistä munuaisten vajaatoiminnassa löytyy taulukosta 2.

#### TAULUKKO 2.

##### Trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet munuaisten vajaatoiminnassa

B-TrFuPFA = trombosyyttien funktiotutkimus, B-TrVeASA = ASA-hoidon vastearvio, B-TrVeADP = trombosyyttien aggregaatiotutkimus (esim. klopidogreelin ja prasugreelin vastearvio)

	ASA	Klopidogreeli	Prasugreeli	Tikagrelori
<b>Erittyminen munuaisten kautta</b>	Pääosin munuaisten kautta	50 %	68 %	< 1 %
<b>Kumoaminen vuodoissa ja hätätilanteissa</b>	Trombosyyttisiirto	Trombosyyttisiirto	Trombosyyttisiirto	Trombosyyttisiirto
<b>Laboratoriomääritys erityistilanteissa<sup>1</sup></b>	B-TrFuPFA B-TrVeASA	B-TrVeADP	B-TrVeADP	B-TrVeADP
<b>Annostelu, kun GFR &lt; 60 ml/min</b>	50–100 mg/vrk annosta voidaan käyttää	Normaaliannoksia voidaan käyttää vuotoriskit huomioiden	Normaaliannoksia voidaan käyttää vuotoriskit huomioiden	GFR 30–60 ml/min → normaaliannoksia voidaan käyttää vuotoriskit huomioiden  GFR 15–30 ml/min → annosvähennys 60 mg x 2  GFR < 15 ml/min tai dialyysi → ei suositella dialyysipotilaille

<sup>1</sup> Ei suositella akuuteissa verenvuodoissa, tukoksissa tai leikkaustoimenpiteiden yhteydessä; asiaan perehtyneen hematologin tai laboratoriolääkärin konsultaatio tarvitaan

- 23 Potpara T, Ferro C, Lip G. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2018;5:337–51.
- 24 Dahal K, Kunwar S, Rijal J ym. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Chest* 2016;4:951–9.
- 25 Tan J, Liu S, Segal J ym. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;17:157.
- 26 Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese A. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am J Heart* 2017;184:37–46.
- 27 Chan P, Huang D, Yip P ym. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis. *Europace* 2016;18:665–71.
- 28 Kumar S, De Lusignan S, McGovern A ym. Ischemic stroke, haemorrhage, and mortality in older patients with chronic kidney disease newly started on anticoagulation for atrial fibrillation: A population based study from UK primary care. *BMJ* 2018;360:k342.
- 29 Keskar V, McArthur E, Wald R ym. The association of anticoagulation, ischemic stroke, and hemorrhage in elderly adults with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Kidney Int* 2017;91:928–36.
- 30 Galloway P, El-Damanawi R, Bardsley V. Vitamin K Antagonists Predispose to Calciphylaxis in Patients with End-Stage Renal Disease. *Nephron Clinical Practice* 2015;3:197–201.
- 31 Chan K, Giuliano R, Patel M ym. Nonvitamin K anticoagulant agents in patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2888–99.

## Varfariini

K-vitamiinin vastavaikuttajat, Suomessa varfariini, ovat pitkään olleet antikoagulaatiohoidon kulmakivi myös munuaispotilailla (20). Eteisvärinäpotilailla hoidon edut voittavat yleensä haitat, mutta munuaisten vajaatoiminnassa (varsinkin loppuvaiheessa) asia ei ole näin selvä.

Varfariinin annostelu perustuu munuaispotilaillakin INR-mittauksiin. Keskivaikeassa vajaatoiminnassa tarvittavat annokset ovat n. 10 % tavallista pienemmät ja vaikeassa vajaatoiminnassa jopa 20 % pienemmät (21). Satunnaistetun, kontrolloidun eteisvärinä tutkimuksen alaryhmäanalyysi osoitti, että vajaatoiminnan vaiheessa 3 olevilla potilailla varfariinin teho aivohalvauksen ja systeemisen embolisaation estäjänä on samaa luokkaa kuin muilla potilailla (22). Vastaavia laadukkaita tutkimuksia ei ole vaikeampaa vajaatoimintaa sairastavista, joten heidän kohdallaan joudutaan tukeutumaan havainnoivien tutkimusten antamaan tietoon (23).

Meta-analyysien perusteella näyttää siltä, että vaiheen 1–4 vajaatoimintaa sairastavilla eteisvärinäpotilailla varfariini vähentää merkittävästi iskeemisiä aivohalvauksia, tromboembolioita sekä kuolemia ilman lisääntyntä vuotoriskiä. Sen sijaan loppuvaiheen vajaatoiminnassa ja dialyysipotilailla varfariinilla ei ole tilastollisesti merkittävää vaikutusta aivohalvauksen tai kuolemien estossa, mutta vuotojen määrää se lisää merkittävästi (24–26). On kuitenkin syytä huomioida, että meta-analyseissä potilaiden varfariinihoidon toteutumisesta ei useinkaan ole käytettävissä tietoa tai TTR-aika (time in therapeutic range) on alle tavoitteiden (hoito onnistuu huonosti) (26). Kun tavoitteena on estää aivohalvauksia, TTR-ajan tulisi ylittää 70 %.

## Suorien oraalistien antikoagulanttien vaikutus voi kumuloitua vajaatoiminnassa.

Peritoneaaldialyysipotilailla tehdyn eteisvärinä tutkimuksen mukaan varfariini vähentää iskeemisiä aivohalvauksia merkittävästi enemmän kuin ASA-lääkitys, eikä varfariinahoitoon näytä liittyvän suurentunutta aivoverenvuodon riskiä (27). Vaikka eteisvärinä kasvattaa trom-

boosiriskiä myös munuaisten vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla, varfariinin aloitus ei heillä vähennä riskiä yhtä paljon kuin potilailla, joilla on normaali munuaisfunktio tai lievä tai keski-vaikea vajaatoiminta (vaihe 1–3) (23). Erityisesti iäkkäillä antikoagulaatiohoidon aloitus saattaa suurentaa verenvuotoriskiä (28,29).

Varfariinin käytön on todettu altistavan vaikeaa vajaatoimintaa sairastavat verisuonten kalsifikaatiolle ja sen vaikealle muodolle, kalsifylaksialle (30). Euroopassa varfariini on kuitenkin suositeltavin lääke vaikeaa vajaatoimintaa sairastaville suuren tukosriskin potilaille (kun CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-pisteitä on vähintään 2 ja etenkin, kun potilaalla on ollut aiemmin iskeemisen aivoverenkiertohäiriö tai tromboembolinen komplikaatio). Säännöllinen INR-seuranta, hyvä potilasohjaus ja vatsansuojälääkitys vähentävät vuotoriskiä (6,7). Vaikeissa tapauksissa voidaan harkita myös K-vitamiinilisää INR-arvon vaihtelua vähentämään.

## Suorat oraaliset antikoagulantit

Antikoagulaatiohoito on vakioannoksisilla, suun kautta annosteltavilla DOAC-valmisteilla (direct oral anticoagulant) helpompaa, sillä monitorointia ei tarvita, lääkeaineinteraktioita on vähemmän ja vaikutus alkaa ja loppuu nopeasti. Antikoagulaatiovaikutus saattaa kuitenkin kumuloitua munuaisten vajaatoiminnassa ja interaktioissa. Vuototilanteissa ja päivystysleikkauksissa vaikutuksen kumoaminen voi olla vaikeaa. Lääkepitoisuuksien seuranta on haastavaa, mutta uusia menetelmiä on kehitteillä. Annostelussa on huomioitava potilaiden ikä, koko ja munuaistoiminta.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR alle 30 ml/min) sairastavia potilaita ei yleensä ole ollut mukana DOAC-tutkimuksissa, joten valmisteiden käyttökelpoisuudesta tällä potilasryhmällä on niukasti tietoa (21). Varfariinin ja suorien oraalistien antikoagulanttien ominaisuuksia on vertailtu taulukossa 3.

Dabigatranin (suora trombiinin estäjä) käyttöä ei suositella, jos GFR on alle 30 ml/min. Jos GFR on 30–50 ml/min, annoksen tulee olla tavallista pienempi. Yliannostuksissa lääkettä voidaan tarvittaessa poistaa hemodialyysillä, sillä vain 35 % siitä on proteiineihin sitoutuneena. Nykyisin saatavilla on myös spesifinen vastalääke, idarusitsumabi (3,21).

Suurista hyyttymistekijä Xa:n (FXa) estäjistä



TAULUKKO 3.

## Oraaliset antikoagulantit munuaisten vajaatoiminnassa

	Varfariini	Dabigatraani	Apiksabaani	Rivaroksabaani	Edoksabaani
Vaikutusmekanismi	Estää K-vitamiiniriippuvaisia hyytymistekijöitä	Suora trombiinin estäjä	Hyytymistekijä Xa:n estäjä	Hyytymistekijä Xa:n estäjä	Hyytymistekijä Xa:n estäjä
Erittyminen munuaisten kautta	Ei	80 %	27 %	50 %	35 %
Kumoaminen vuodoissa ja hätätilanteissa	K-vitamiini, PCC <sup>1</sup>	Idarusitsumabi tai dialyysi, PCC <sup>1</sup> , traneksaamihappo	PCC <sup>1</sup> , traneksaamihappo (andeksaneetti <sup>2</sup> )	PCC <sup>1</sup> , traneksaamihappo (andeksaneetti <sup>2</sup> )	PCC <sup>1</sup> , traneksaamihappo (aripazine <sup>3</sup> )
Laboratoriomääritys	INR, P-TT %	P-Trombai P-Dabi-Ta	P-aFXaApi P-antiFXa	P-FXaRiv P-antiFXa	P-antiFXa
Poistuminen hemo-dialyysissä	< 1 %	50–60 %	7 %	< 1 %	9 %
Ongelmat vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa	Kalsifylaksiariski, vaihtelevat INR-arvot	Lääkevaikutuksen kumoaminen hätätilanteessa on haastavaa Ei vielä kunnon tutkimustietoa käytöstä vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa			
Annostelu, kun GFR 30–60 ml/min	Yksilöllinen annostelu INR-arvojen mukaan	Annoksen pienentäminen	Normaali annos	Normaali annos	Normaaliannos, kun GFR > 50 ml/min, annoksen pienentäminen, kun GFR 15–50 ml/min
15–30 ml/min	Yksilöllinen annostelu INR-arvojen mukaan	Ei suositella	Annoksen pienentäminen, varovaisuutta noudatettava	Annoksen pienentäminen, varovaisuutta noudatettava	Annoksen pienentäminen, kun GFR 15–50 ml/min
< 15 ml/min tai dialyysi	Yksilöllinen annostelu INR-arvojen mukaan	Ei suositella	Ei suositella	Ei suositella	Ei suositella

<sup>1</sup>PCC = protrombiinikompleksikonsentraatti<sup>2</sup>Ei vielä käytettävissä Euroopassa<sup>3</sup>Ei vielä käytettävissä

32 Steuber T, Shiltz D, Cairns A ym. A multicenter analysis of factors associated with apixaban-related bleeding in hospitalized patients with end stage renal disease of hemodialysis. *Ann Pharmacother* 2017;51:964–0.

33 Bowie M, Valencia V, Perez-Alvarez ym. Safety analysis of apixaban versus warfarin in patients with advanced kidney disease. *J Tromb Thrombolysis* 2018;14:246–52.

34 Rogers KC, Finks SW. A new option for reversing the anticoagulant effect of factor Xa inhibitors: andexanet alfa. *Am J Med* 2019;132:38–41.

35 Huisman MV, Klok FA. Pharmacological properties of betrixaban. *Eur Heart J Suppl* 2018; 20(suppl E):E12–E15.

on Suomen markkinoilla tällä hetkellä apiksabaani, rivaroksabaani ja edoksabaani. Apiksabaanista 27 % erittyy munuaisten kautta. Vajaatoiminnassa annosta suositellaan pienennettäväksi, jos kreatiinipitoisuus on yli 133 µmol/l ja potilas on yli 80-vuotias tai painaa alle 60 kg.

Yhdysvalloissa lääkeviranomainen on hyväksynyt apiksabaanin pienen tutkimusaineiston perusteella myös dialyysipotilailla käytettäväksi, ja jo muutama vuosi sitten hemodialyysissä käyvistä, antikoagulaatiohoitoa saavista eteisvärinäpotilaista yli 10 % käytti apiksabaania (31). Tässä tarvitaan kuitenkin varovaisuutta: yli sadan lääkettä käyttävän hemodialyysipotilaan aineistossa kliinisesti merkittävä verenvuoto todettiin 15 %:lla (32). Toisaalta vaikeassa vajaatoiminnassa apiksabaani näyttäisi aiheuttavan varfariinia vähemmän suuria vuotoja (33). An-

nosta tulee kuitenkin vähentää ja noudattaa erityistä varovaisuutta, jos GFR on 15–30 ml/min. Apiksabaanin estovaikutusta voidaan ongelmatilanteissa mitata verikokeella, mutta tehokkaan ja turvallisen hoidon tavoitearvot eivät vielä ole vakiintuneet.

Rivaroksabaanista noin 35 % erittyy virtsaan, joten annosta tulee keventää, jos GFR on 15–50 ml/min. Yhdysvalloissa myös tämä valmiste on saanut käyttöluvan jopa dialyysipotilaille. Rivaroksabaania ja dabigatraania saavilla hemodialyysipotilailla sairaalahoidon tarpeen ja vuotoon liittyvän kuolemanriskin kuitenkin todettiin lisääntyneen merkittävästi varfariinia saaviin verrattuna (31).

Vajaatoimintapotilailla rivaroksabaanin hyytymistekijä Xa:n estovaikutusta voidaan mitata verinäytteestä esim. tukoksen, verenvuodon tai kiireellisen toimenpiteen yhteydessä. Rutiinin-

- 36 Steffel J, Verhamme P, Potpara T ym. The 2018 European 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.
- 37 Sanderink G, Guimart C, Ozoux M ym. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002;105:225–31.
- 38 Saltiel M. Dosing low molecular weight heparins in kidney disease. *J Pharm Prac* 2010;23:205–9.
- 39 Kruse M, Lee J. Retrospective evaluation of a pharmacokinetic program for adjusting enoxaparin in renal impairment. *Am Heart J* 2004;148:582–9.

omaisesti seuranta ei kuitenkaan tule tehdä.

Keväällä 2018 Yhdysvaltain lääkeviranomaisen hyväksyi uuden valmisteen (andeksaneetti alfa) apiksabaanin ja rivaroksabaanin vaikutuksen kumoamiseen hengenvaarallisissa vuototilanteissa (34). Euroopassa tämä valmiste ei vielä ole saatavilla.

Viimeisimpänä suorista hyytymistekijä Xa:n estäjistä markkinoille on tullut edoksabaani, josta noin puolet eliminoituu munuaisten kautta. Annosta tulee vähentää tavanomaisesta, jos GFR on 15–50 ml/min. Käyttöön on todennäköisesti tulossa myös betriksabaani, joka metaboloituu suorista oraalisista antikoagulaanteista vähäisimmässä määrin munuaisten kautta. Kuitenkin myös sen annos tulee puolittaa vaikeassa vajaatoiminnassa. Valmiste saattaa sopia dialyysipotilaille, mutta tarkempia tutkimustuloksia ei vielä ole käytettävissä (35).

## *Pieni verenkuvaja hyytymistekijäkokeet ovat tärkeitä arvioitaessa tukos- ja vuotoriskiä.*

- 40 Lim W, Dentali F, Eikelboom J ym. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Med* 2006;144:673–84.
- 41 Johansen K et al. Tinzaparin and other low-molecular weight heparins: what is the evidence for differential dependence on renal clearance? *Exp Hematol Oncol* 2013;2:21.

Suoria antikoagulantteja tutkitaan parhailaan myös vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla, mutta Euroopassa niiden käyttöä ei toistaiseksi suositella, jos GFR on alle 15 ml/min (36).

### **Hepariinivalmisteet**

Fraktioimaton hepariini (UFH) estää antitrombiinin välityksellä hyytymistekijä Xa:n lisäksi myös muita hyytymistekijöitä sekä kaskadin lopputuotetta, trombiinia. Lääke metaboloituu retikuloendoteliaalijärjestelmässä sekä maksassa ja erittyy virtsaan. Munuaispotilailla voidaan käyttää tavanomaista annostusta, mutta lääkettä pitkään käytettäessä on muistettava kumuloitumisen riski.

Pienimolekyyliset hepariinit (LMWH) inaktivoivat hyytymistekijä Xa:ta ja eliminoituvat maksan sekä munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoiminnassa niiden poistuminen hidastuu, ja riski lääkkeen kumuloitumiseen ja vuoto-ongelmiin kasvaa.

Hyytymistekijä Xa:n estovaikutusta (hepariinikalibroitu P-AntiFXa) seuraamalla voidaan mitata luotettavasti sekä fraktioimattoman hepariinin että pienimolekyylisten hepariinien pitoisuuksia. Yleensä fraktioimattoman hepariinin hoitovaikutuksen seurantaan suositellaan

kuitenkin APTT:n mittauksia.

Tromboosiprofylaksiassa suositellaan enoksapariinin annoksen pienentämistä (25–50 %), jos GFR on pienempi kuin 30 ml/min. Tromboosin lyhytaikaisessa estossa daltepariinilla tai tintsapariinilla annoksen pienentämiseen ei ole tarvetta (37,38).

Hoitoannoksia käytettäessä enoksapariinihoidossa ensimmäinen annos voi olla normaali 1 mg/kg, mutta sen jälkeen annostukseksi suositellaan 0,5 mg/kg 12 h välein tai 1 mg/kg 24 h välein (39). Anti-FXa-aktiivisuuden seuranta on suositeltavaa, jos hoito kestää yli 3 vrk. Tavoitteena on, että aktiivisuus on 0,5–0,7 U/ml mitattuna 4 tunnin kuluttua lääkannoksen ottamisesta tai 0,2–0,3 U/ml mitattuna juuri ennen seuraavaa pistosta.

Daltepariini- ja tintsapariinihoidossa lääkkeen haitallinen kertyminen on vähäisempää, eikä tarkkoja ohjeita annoksen vähentämisestä ole (40). Valmisteita voidaan vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa antaa aluksi esim. 50–80 % normaaliannoksesta. Annostusta voidaan säätää 2–3 päivän hoidon jälkeen anti-FXa-aktiivisuuden perusteella. Tintsapariinin arvellaan suuremman molekyyllipainonsa vuoksi kumuloituvan vähiten vaikeassa vajaatoiminnassa (41). Hoitoannoksia käytettäessä kumuloitumisriski ei kuitenkaan juuri poikkea muiden pienimolekyylisten hepariinien vastaavasta. Hepariinivalmisteiden ominaisuuksia on vertailtu taulukossa 4.

Kaikkia pienimolekyylisiä hepariineja voidaan käyttää hemodialyysihoidossa estämään veren hyytymistä. Neljän tunnin hemodialyysissä tintsapariiniannos on yleensä 2 500–4 500 IU. Daltepariinia tarvitaan 2 500–5 000 IU ja enoksapariinia 40–60 mg. Suomessa dialyysiyksiköissä ei enää juuri käytetä fraktioimatonta hepariinia.

Jos potilas tarvitsee kotona tai sairaalassa dialyysihoidon välipäivinä pienimolekyylisiä hepariinia, valmisteen tulisi olla sama kuin dialyysihoidossa, jotta vältetään hepariinin indusoiman trombosytopenian (HIT) riski. HIT-potilaille sopivia antikoagulantteja ovat danaparoidi, argatrobaani ja fondaparinuuksi. Tarvittaessa, jos potilaalla on esimerkiksi vuoto-ongelmia, hemodialyysihoito voidaan toteuttaa ilmankin perinteistä antikoagulaatiota käyttämällä sitraattipitoista ulkonestettä ja/tai hepariinipinnoitettua dialyysiaattoria.



TAULUKKO 4.

**Hepariinivalmisteet ja munuaisten vajaatoiminta**

	Fraktioimaton hepariini	Tintsapariini	Daltepariini	Enoksapariini
Vaikutusmekanismi	Vaikuttaa useaan hyytymisprosessin tapahtumaan	Hyytymistekijä Xa:n ja trombiinin esto	Hyytymistekijä Xa:n ja trombiinin esto	Hyytymistekijä Xa:n ja trombiinin esto
Erittyminen munuaisten kautta	Aktiivisen komponentin osuus vähäinen	Poistuminen osittain munuaisten kautta; sitä vähemmän mitä suurempi molekyylipaino		
Molekyylipaino (Da)	12 000–15 000	6 500	5 700	4 400
Kumoaminen vuodoissa ja hätätilanteissa	Protamiinisulfaatti	Protamiinisulfaatti, teho 40–80 % fraktioiduilla hepariineilla	Protamiinisulfaatti, teho 40–80 % fraktioiduilla hepariineilla	Protamiinisulfaatti, teho 40–80 % fraktioiduilla hepariineilla
Laboratoriomääritys	P-APTT P-antiFXa	P-antiFXa	P-antiFXa	P-antiFXa
Annostelu, kun GFR < 60 ml/min	Ei annosmuutoksia, annos säädetään APTT:n mukaan  Suurilla annoksilla, pitkässä hoidossa kumuloituminen mahdollista	GFR 30–60 ml/min → normaali annos  GFR < 30 ml/min tai dialyysi → harkiten, annosta vähennettävä, hoidon pitkittyessä anti-FXa-seuranta	GFR 30–60 ml/min → normaali annos  GFR < 30 ml/min tai dialyysi → harkiten, annosta vähennettävä, hoidon pitkittyessä anti-FXa-seuranta	GFR 30–60 ml/min → normaali annos  GFR 15–30 ml/min → annosta vähennettävä 25–50 % GFR < 15 ml/min tai dialyysi → ei suositella, käyttö varoen

**SIDONNAISUUDET**

Leena Martola ja Kati Kaartinen:  
Ei sidonnaisuuksia.  
Riitta Lassila: Asiantuntijapalkkiot (Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer), luentopalkkiot (Bayer, Pfizer, Sanofi), koulutus- ja kongressikulut (Bayer, Leo Pharma, Pfizer).

**Lopuksi**

Antikoagulaatiolääkitystä voidaan yleensä käyttää turvallisesti lievässä ja keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa, mutta jos GFR on alle 30 ml/min, annostusta on usein syytä vähentää. Varsinkin loppuvaiheen vajaatoiminnassa lääkityksen hyötyjä tulee pohtia suhteessa vuotoriskiin. Laboratoriokokeiden avulla voidaan säätää antikoagulaatiota tukos- ja vuo-

toriskien tasapainottamiseksi. Tukosriski on munuaispotilailla merkittävästi kasvanut, joten yksilöllisesti ja harkitusti toteutettu antikoagulaatiohoito on elintärkeää. Jotta myös munuaispotilaat saisivat turvallisen vaihtoehdon varfariinille, korkeatasoisia tutkimuksia suorista antikoagulanteista tulee tehdä myös tällä potilasryhmällä. ●

**English summary** | [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) | in english  
Anticoagulation in kidney insufficiency

**LEENA MARTOLA**  
D.Med.Sc., Specialist  
Nephrology, Abdominal Center,  
Helsinki University Hospital

**KATI KAARTINEN**  
**RIITTA LASSILA**

# Anticoagulation in kidney insufficiency

Chronic kidney disease is increasing worldwide and poses challenges for medication needed in the treatment of patients with kidney insufficiency. The majority of pharmaceutical studies exclude patients with moderate or severe renal insufficiency, hence evidence based knowledge on safety and efficacy is lacking in many clinical situations. When renal function deteriorates the risks of both bleeding and of thrombosis are increased. Treatment decisions on anticoagulation should be carried out on an individual basis with the help of laboratory variables. Chronic kidney disease patients on anticoagulation should be followed regularly, and when renal function declines the safety and dose of anticoagulation should be re-evaluated.