

JORI RUUSKANEN

LT, neurologian sekä kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
 TYKS, neurotoimialue ja Turun yliopisto, neurologia
 Medbase Oy, Turku

MARKO VESANEN

sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
 TYKS, medisiininen toimialue

RISTO O. ROINE

neurologian erikoislääkäri, professori
 TYKS, neurotoimialue ja Turun yliopisto, neurologia

KIRJALLISUUTTA

- 1 Mustonen P, Lehto M, Putaala J. Eteisvärinäpotilaan aivohalvauksen esto. *Duodecim* 2018;134:1093–102.
- 2 Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, Pavlovic A, Sandercock P, European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *ESJ* 2016;1:6–19.
- 3 Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep vein thrombosis of the legs after strokes. *BMJ* 1976;1:1178–83.
- 4 Innohep (tintsapariini) valmisteyhteenvedo. Leo Pharma Oy. Päivitetty 12.6.2017.
- 5 Bechmann LP, Wichert M, Kröger K, Hilgard P. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparin in cirrhotic patients. *Liver Int* 2011;31:1064.

Antikoagulaatiohoito aivoverenkiertohäiriöiden erityistilanteissa

- Antikoagulaatiohoitoa käytetään joskus myös muista syistä kuin eteisvärinästä johtuvissa aivoverenkiertohäiriöissä.
- Tällaisia erityistilanteita ovat esim. sinustromboosi, kallonpohjavaltimon tukos ja kaulavaltimon dissektoituma. Tutkimustietoa niistä on vähän.
- Ensisijaisia lääkkeitä ovat pienimolekyyliset hepariinit ja varfariini. Suorien antikoagulanttien käyttö lisääntynee tutkimustiedon karttuessa.
- Suurin osa aivoverenvuodon saaneista eteisvärinäpotilaista näyttää hyötyvän antikoagulantin aloittamisesta uudelleen muutaman kuukauden kuluttua vuodosta.
- Rutiinimaisen käytön hyödyistä tromboosiprofylaksissa ei ole näyttöä. Hyödyt ja riskit punnitaan potilaskohtaisesti.

Iskeemisen aivoverenkiertohäiriön (AVH) sekundaaripreventio perustuu etiologian mukaisesti joko verihitule-estäjiin (antiagregatorinen hoito) tai antikoagulantteihin (AK). Antikoagulantteista eteisvärinään liittyvän aivoinfarktin estossa on hiljattain ilmestynyt kattava suomenkielinen katsaus (1). Antikoagulaatiohoito voi erityistapauksissa tulla kyseeseen myös muista syistä johtuvissa aivoverenkiertohäiriöissä.

Varfariinin ja hepariinin lisäksi käytettävissä on pienimolekyylisiä hepariineja (LMWH) (enoksapariini, daltepariini ja tintsapariini) sekä

Iskeemisen potilaan tromboosiprofylaksia

Laskimotromboemboolian (syvä laskimotukos ja/tai keuhkoemboolia) yleisyydestä on saatu tutkimuksissa erilaisia arvioita, mutta keskimäärin 5 %:lla aivoverenkiertohäiriöpotilaista ilmenee komplikaationa kliinisesti merkittävä laskimotukos ja 1–2 %:lla keuhkoemboolia (2). Ruumiin-avauksissa jopa puolella menehtyneistä aivoverenkiertohäiriöpotilaista on havaittu keuhkoemboolia (3).

European Stroke Organisationin (ESO) suosituksen pohjana olleen meta-analyysin perusteella tromboosiprofylaksia vähentää laskimotromboemboolioiden (myös oireettomien) vaaraa lähes 80 % ja keuhkoemboolian vaaraa 30 %. Laskimotukoksia oli tutkimusten lumeryhmissä lähes puolella potilaista. Toisaalta aktiivihoitoryhmissä riski kallonensisäiseen verenvuotoon tai muuhun merkittävään vuotoon lisääntyi 65–68 %. Vuototapahtumat olivat kuitenkin suhteellisen harvinaisia (alle 1 %:lla potilaista). ESO:n suosituksessa todetaan, ettei sen taustalla olevien tutkimusten perusteella pystytä erottamaan potilasryhmiä, jotka erityisesti hyötyisivät tromboosiprofylaksiasta tai joille sitä ei pitäisi suositella.

Pienimolekyylisen hepariinin teho laskimotukosten estossa ei eroa merkittävästi fraktioimattomasta hepariinista, mutta riski merkittävästi kallonulkoiseen verenvuotoon on ensiksi mainittua käytettäessä lähes nelinkertainen (2). Käytännössä pienimolekyyliset hepariinit ovat

Laskimotukosten ehkäisyssä ns. pumppusukista on parempi näyttö kuin lääkehoidosta.

suun kautta otettavia suoria antikoagulantteja (suora trombiinin estäjä dabigatraani sekä hyytymistekijä X:n estäjä apiksabaani, edoksabaani ja rivaroksabaani). Käytössä on myös parenteraalisesti annosteltavia heparinoideja kuten danaparoidi sekä epäsuora hyytymistekijä X:n estäjä fondaparinuuki.

Tässä katsauksessa käsitellään laskimotromboosiprofylaksiaa aivoverenkiertohäiriön yhteydessä sekä antikoagulaatiohoitoa harvinaisemmista syistä johtuvissa aivoinfarkteissa (ei virallinen käyttöaihe).

- 6 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologi- n Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Aivoinfarkti ja TIA. Käypä hoito -suositus 1.11.2016. www.kaypahoito.fi
- 7 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM ym.; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46–e110.

VERTAISARVIOITU 

- 8 Steinberg BA, Simon DN, Thomas L ym. Management of major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin in clinical practice. *Am J Cardiol* 2017;119:1590–5.
- 9 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB ym. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62.
- 10 Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB ym. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2016;353:i3189.
- 11 Tornkvist M, Smith JG, Labaf A. Current evidence of oral anticoagulant reversal: a systematic review. *Thromb Res* 2018;162:22–31.
- 12 Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J ym. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J med* 2017;377:431–41.

kuitenkin ensisijaisia helpomman annostelunsa vuoksi. Tyypillinen annos esim. enoksapariinilla on 40 mg kerran päivässä tai 20 mg kahdesti päivässä ja daltepariinilla 5 000 KY kerran päivässä tai 2 500 KY kaksi kertaa päivässä pistoksena ihon alle. Myös tintsapariinia voidaan harkita, erityisesti jos potilaalla on merkittävä munuaisten vajaatoiminta, koska tintsapariinin puhdistuma profylaksissa käytettävällä annoksella ei juuri ole riippuvainen munuaisfunktiosta. Maksan vajaatoiminnassa enoksapariini ja daltepariini ovat mahdollisesti tintsapariinia turvallisempia (4). Lääkevaikutusta kuvaava AntiFXa-määrittystä ei yleensä käytetä, kun kyseessä on tromboosiprofylaksia. Munuaisten tai maksan vajaatoiminnassa siitä voi kuitenkin olla hyötyä, vaikkakin AntiFXa-arvo on erityisesti maksan vajaatoiminnassa ainoastaan suuntaa-antava (5).

Laskimotukosten ehkäisyssä jaksoittaisesti puristusta tuottavasta paineilmatoimisesta sukcalaitteesta eli ns. pumppusukista on parempi

Kliinisesti merkittävän verenvuodon vuotuinen riski on varfariinia käytettäessä n. 5 %.

- 13 Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW ym. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131–41.
- 14 Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R ym.; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014;9:840–55.
- 15 Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, Alberti A, Acciarresi M, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J Thromb Haemost* 2011;9:893–8.
- 16 Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS ym.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032–60.

näyttö kuin lääkehoidosta. Perinteisiä kompressiosukkia sen sijaan ei suositella (2), kuten on mainittu myös aivoinfarktin ja TIA:n Käypä hoito -suosituksessa (6). American Stroke Associationin (ASA) uusien ohjeistus akuutin iskeemisen aivoverenkiertohäiriön hoidosta päättyy myös suosittamaan pumppusukkia ja toteaa, ettei profylaktisesti annettavien antikoagulanttien hyödyistä ole selvää näyttöä (7).

Vuototilanteet ja antikoagulaation kumoaminen

Antikoagulaatiohoidon aloitus edellyttää huolellista potilasvalintaa, sillä vakava verenvuoto romuttaa hoidon vähintään tilapäisesti, altistaa tukostapahtumille ja lisää kuolleisuutta (8). Kliinisesti merkittävän verenvuodon vuotuinen vaara on varfariinia käytettäessä n. 5 %. Suoria antikoagulantteja käytettäessä riski erityisesti kalonsisäiseen vuotoon on pienempi eteisvärinäpotilailla tehtyjen tutkimusten perusteella (9,10).

Varfariinin vaikutus kumotaan täydellisesti antamalla samanaikaisesti protrombiinikom-

pleksikonsentraattia (PCC) ja K-vitamiinia (11). Hepariinin vaikutuksen kumoaminen tapahtuu protamiinilla, mutta antidoottivaikutus pienimolekyylisille hepariineille on keskimäärin vain 50 %:n luokkaa ja hyöty siten rajallinen. Idarucizumabi on täsmälääke, joka kumoaa dabigatranin vaikutuksen nopeasti ja täydellisesti (12). Yhdysvaltain lääkeviranomaisen FDA on antanut hyväksynnän myös andeksaneetti alfalle, joka on aktiivisen hyttymistekijä X:n kautta vaikuttavien lääkkeiden apiksabaanin, edoksabaanin ja rivaroksabaanin antidootti. Periaatteessa andeksaneetti alfa kumoaa myös pienimolekyylisen hepariinin ja fondaparinuuksin vaikutuksen (13). Näiden suorien antikoagulanttien aiheuttamissa vakavissa vuotoissa suositellaan kuitenkin protrombiinikompleksikonsentraattien käyttöä, ainakin ennen kuin andeksaneetti alfa tulee markkinoille (11).

Täydellisestikin toimiessaan vastalääkkeet neutraloivat vain antikoagulaatiovaikutuksen. Verenvuodon tyrehtyttäminen perustuu aina tilanteen mukaisiin tukitoimiin, joista ensisijainen on antikoagulaatiohoidon tauottaminen.

Tromboosiprofylaksia aivoverenvuotopotilailla

Tutkimusnäyttöä aivoverenvuotopotilaiden tromboosiprofylaksiasta on vielä vähemmän kuin iskeemisessä aivoverenkiertohäiriössä. European Stroke Organisation totesi vuonna 2014, että näyttö on riittämätöntä suosituksen antamiseksi siitä miten, milloin ja kenelle tromboosiprofylaksialääkitys tulisi aloittaa aivoverenvuodon jälkeen (14).

Kuitenkin vuonna 2011 julkaistun meta-analyysin (1 000 potilasta, 4 tutkimusta joista 2 satunnaistettuja) perusteella 1–6 päivän kuluessa sairaalaan tulosta aloitettu tromboosiprofylaksia hepariinilla tai enoksapariinilla vähensi keuhkoembolian riskiä yli 60 % (1,7 % vs. 2,9 %; RR 0,37, 95 %:n LV 0,17–0,80). Lääkityksellä ei kuitenkaan ollut merkittävää vaikutusta kuolleisuuteen eikä syvien laskimotukosten tai vuotojen ilmaantuvuuteen (15).

Tämän perusteella American Heart Associationin (AHA) ja ASA:n suositus vuodelta 2015 toteaa, että kun vuoto on dokumentoidusti lakannut, pieniannoksista tromboosiprofylaksia voidaan harkita potilaille, jotka ovat immobilisoituna 1–4 päivän kuluttua vuodosta (16). Aivoverenvuotopotilaille tehdäänkin yleensä

- 17 Zhou Z, Yu J, Carcel C, Delcourt C, Shan J, Lindley RJ ym. Resuming anticoagulants after anticoagulation-associated intracranial haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8:e019672.
- 18 Majeed A, Kim YK, Roberts RS, Holmström M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2010;41:2860–6.
- 19 Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, Brown MM ym, CROMIS-2 collaborators. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol* 2018;17:539–47.
- 20 Ferro JM, Boussier MG, Canhão P ym.; European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 2017;24:1203–13.

uusi pään tietokonetomografia 1–2 päivän kuluttua vuodosta. Mikäli vuoto ei ole lisääntynyt, käytäntönä on ollut aloittaa pienimolekyylinen hepariini annoksella, joka on puolet tavanomaisesta (ks. edellä). Tavanomaiseen profylaksiaan käytettävään annokseen siirrytään 3–4 vrk:n kohdalla tilanteen niin salliessa.

Molemmat edellä mainituista kansainvälisistä suosituksista puoltavat pumppusukkien käyttöä (14,16).

Oraalisen antikoagulaatiohoidon aloittaminen uudelleen

Jatkuva hallitsematon tai toistuva vuototaipumus tai hoidosta huolimatta korkea verenpaine ovat yleensä esteitä antikoagulaatiohoidon aloittamiselle uudelleen. Mikäli potilaalla on eteisvärinä tai muu pysyvä antikoagulaatiohoidon aihe, hoitotasoinen oraalinen lääkitys voidaan yleensä aloittaa muutaman kuukauden kuluessa vuodosta. Tuoreen 12 tutkimuksen meta-analyysin mukaan hoidon aloittaminen uudelleen vähentää merkittävästi uusia tromboembolioita lisäämättä uusia aivoverenvuotoja tai kuolleisuutta. Eteisvärinäpotilailla kuolleisuuden todettiin vähenevän, mikäli antikoagulaatiohoito aloitettiin uudelleen (17).

Vaikka suoriin oraalisiin antikoagulantteihin liittyvä aivoverenvuodon riski on todennäköisesti pienempi kuin varfariinilla (1), näyttöä niiden käytön vaikutuksista aivoverenvuoden jälkeen ei ole. Myöskään optimaalista ajoitusta hoidon aloittamiselle uudelleen ei tiedetä tarkasti. Varfariinihoidon aikana aivoverenvuodon saaneiden 234 potilaan seurantatutkimus osoitti, että iskeemisen aivoverenkiertohäiriön ja (uuden) aivoverenvuodon kokonaisriski oli pienin, kun varfariini aloitettiin uudelleen aikaisintaan 10 viikon kuluttua vuodosta (18).

AHA:n ja ASA:n suositus vuodelta 2015 toteaa, että antikoagulaatio voidaan yleensä aloittaa uudelleen nonlobaarisen (syvän) aivoverenvuodon jälkeen, erityisesti mikäli sille on vahva aihe. Suosituksen mukaan potilailla, joilla ei ole mekaanista tekoläppää, oraalisen

antikoagulaatiohoidon välttäminen ainakin neljän viikon ajan voi vähentää vaaraa uuden vuodon ilmaantumiseen (16). Sitä ennen voidaan aloittaa tukosriski ja kliininen tila huomioiden pienimolekyylinen hepariini pienellä annoksella. Niillä potilailla, joilla on mekaaninen tekoläppä, tilannetta voidaan seurata AntiFXa-määrittäyksillä siirryttäessä tromboosiprofylaksissa käytettäviä annoksia suurempiin, hoitotasoihin annoksiin.

Antikoagulaatiohoidon jatko suunnitellaan yksilöllisesti kliinisin perustein riskit ja vasta-aiheet huomioiden. Tromboosiriskin arvioon eteisvärinässä käytetään CHA₂DS₂-VASc-pisteytystä ja vuotoriskin arvioon HAS-BLED-pisteytystä (1). Oraalisen antikoagulantin aloitusta harkittaessa vuotoriskiennustetta voidaan tuoreen tutkimuksen mukaan parantaa ottamalla huomioon myös aivojen magneettikuvauksessa nähtävät mikrohemorragiat (19).

Hoito harvinaisista syistä johtuvissa aivoverenkiertohäiriöissä

Sinustromboosi

Laskimosinusten tromboosi on harvinainen aivoverenkiertohäiriön syy. Vuosittainen ilmaantuvuus Länsi-Euroopassa on n. 1,3/100 000. Valtaosa potilaista on naisia. Sinustromboosi on yleisin lapsilla ja nuorilla aikuisilla, joten myös ikäjakauma poikkeaa muista aivoverenkiertohäiriöistä. Tavallisin oire on päänsärky, jota on lähes kaikilla potilailla. Paikallistavia neurologisia puutosoireita tai epileptisiä kohtauksia voi esiintyä, mikäli kehittyä laskimoperäinen infarkti, joka voi myös muuttua hemorragiseksi. Komplikaationa voi esiintyä niin ikään aivoödeema ja siitä seuraavaa tajunnantason laskua.

Yleisimmät systeemiset sinustromboosille altistavat syyt ovat raskaus ja lapsivuodeaika. Muita syitä ovat esim. ehkäisyvalmisteet ja hormonihoidot, ylipaino, dehydraatio, infektiot, maligniteetit, hankinnainen tai geneettinen tromboositaipumus ja anemia. Noin 10–20 %:ssa tapauksista taustalla on altistavia paikallisia tekijöitä. Sellaisia ovat mm. pään alueen infektiot ja toimenpiteet. Noin 13 %:ssa tapauksista syy jää tuntemattomaksi (20).

Hoitona on yleensä määräaikainen antikoagulaatiohoito. Samanaikaisesti hoidetaan taustasyitä, mikäli se on saatu selvitettyä. European Stroke Organisation linjasi vuonna 2017

Vuodon jälkeen hoidon jatko suunnitellaan yksilöllisesti riskit ja vasta-aiheet huomioiden.

- 21 Castellano JM, Narayan RL, Vaishnava P, Fuster V. Anticoagulation during pregnancy in patients with a prosthetic heart valve. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:415–24.
- 22 Ylikotila P, Ketola RA, Timonen S, Malm H, Ruuskanen JO. Early pregnancy cerebral venous thrombosis and status epilepticus treated with levetiracetam and lacosamide throughout pregnancy. *Reprod Toxicol* 2015;57:204–6.
- 23 Ritvonen J, Strbian D, Silvennoinen H, Virtanen P, Salonen O, Lindsberg PJ, Sairanen T. Thrombolysis and adjunct anticoagulation in patients with acute basilar artery occlusion. *Eur J Neurol* 2019;26:128–35.
- 24 CADISS trial investigators, Markus HS, Hayter E, Levi C, Feldman A, Venables G, Norris J. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2015;14:361–7.

- 25 Daou B, Hammer C, Mouchtouris N, Starke RM, Koduri S, Yang S ym. Anticoagulation vs Antiplatelet Treatment in Patients with Carotid and Vertebral Artery Dissection: A Study of 370 Patients and Literature Review. *Neurosurgery* 2017;80:368–79.
- 26 Ramchand P, Mullen MT, Bress A, Hurst R, Kasner SE, Cucchiara BL, Messé SR. Recanalization after Extracranial Dissection: Effect of Antiplatelet Compared with Anticoagulant Therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:438–44.
- 27 Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener HC, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016;388:365–75.
- 28 Voetsch B, Damasceno BP, Camargo EC ym. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults. *Thromb Haemost* 2000;83:229–33.
- 29 Dentali F, Ageno W, Rumi E ym. Cerebral venous thrombosis and myeloproliferative neoplasms: results from two large databases. *Thromb Res* 2014;134: 41–3.
- 30 Patel SI, Obeid H, Matti I ym. Cerebral venous thrombosis: current and newer anticoagulant treatment options. *Neurologist* 2015;20:80–88.
- 31 Clark NP, Hoang K, Delate T, Horn JR, Witt DM. Warfarin interaction with hepatic cytochrome P-450 enzyme-inducing anticonvulsants. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:172–8.
- 32 Chang SH, Chou JJ, Yeh YH, Chiou MJ, Wen MS, Kuo CT ym. Association between use of non-vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2017;318: 1250–9.
- 33 Deprakine (natriumvalproaatti) valmisteyhteenveto. Sanofi Oy. Päivitetty 13.9.2017.
- 34 Steffel J, Verhamme P, Potpara TS ym.; ESC Scientific Document Group. 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.

sinustromboosin hoitosuosituksessaan, ettei näyttö tue sinustromboosipotilaiden seulontaa hyytymishäiriön tai maligniteetin varalta.

Hoito aloitetaan heti diagnoosin varmistuttua ensisijaisesti pienimolekyylisellä hepariinilla (hoitoannostuksella), tai fraktioimattomalla hepariinilla (erityisesti mikäli odotettavissa on neurokirurginen interventio). Stabiilissa vaiheessa voidaan siirtyä varfariiniin.

Näyttö antikoagulaatiohoidon optimaalisesta kestosta on puutteellista, ja ESO suosittaa kestoksi 3–12 kk (20). Yleensä hoidetaan ensin 6 kk, minkä jälkeen laskimoiden tilanne tarkistetaan kontrollikuvauksella. Mikäli todetaan protromboottinen tila, hoito määräytyy sen perusteella (ks. hyytymishäiriöt).

Raskaana olevilla potilailla varfariinia ei yleensä pidä käyttää varfariiniembryopatian vauran vuoksi (21). Myöskään suorien antikoagulanttien käyttöä ei toistaiseksi voida suositella puutteellisen turvallisuusdokumentaation vuoksi. Hepariini ja pienimolekyyliset hepariinit ovat sikiölle turvallisia. Raskauden eteneminen ei suuresti vaikuta tintsapariinin puhdistumaan (4), mutta toisaalta AntiFXa-määrittysten ohjaamana voidaan käyttää myös muita valmisteita, kuten enoksapariinia. Sen vaikutus voi heikentyä raskauden edetessä (22).

Raskauden jälkeenkin tromboosiriski on lisääntynyt, joten hoitoa jatketaan vielä ainakin 6 viikkoa synnytyksen jälkeen. Hepariinien tai varfariinin käyttö eivät vaikuta imetyksen turvallisuuteen (20).

Kallonpohjavaltimon tukos

Kallonpohjavaltimon tukos eli basilaaritromboosi on henkeä uhkaava hätätilanne, jonka hoito aloitetaan välittömästi diagnoosin jälkeen suoneen annettavalla hepariinilla tai yhä yleisemmin ihon alle annettavalla pienimolekyylisellä hepariinilla. Antikoagulantti aloitetaan riippumatta siitä, edetäänkö hoidossa laskimonsisäiseen trombolyyysiin vai ei.

Jollei aivojen kontrollikuvauksessa vuorokauden kuluttua todeta vuotoa, aloitetaan oraalinen antikoagulaatiohoito (pääsääntöisesti varfariini). Samanaikaisesti jatketaan myös hepariinin tai pienimolekyylisen hepariinin antamista, kunnes potilaan INR-arvo on ollut 2 vrk hoitoalueella. Tuoreen suomalaistutkimuksen mukaan pienimolekyylisen hepariinin käyttöön liittyy vähemmän vuotokomplikaatioita kuin

hepariinin käyttöön niillä basilaaritromboosipotilailla, jotka saivat myös trombolyysihoidon i.v. (23). Uhkaavassa retromboosissa tai vaikeassa ateroskleroottisessa valtimotaudissa voidaan akuuttivaiheessa aloittaa pieniannoksinen asetyylisalisyylihappo antikoagulaatiohoidon rinnalle. Jatkohoitona on pääsääntöisesti pysyvä antikoagulaatiohoito.

Edellä mainitut hoitolinjaukset perustuvat vakiintuneisiin käytäntöihin, sillä kattava tutkimusnäyttö puuttuu tästäkin aihepiiristä (6).

Dissekaatio

Valtimon sisäkalvon repeämä eli dissekaatio on nuoremmassa ikäryhmissä tavallisin aivoinfarktin aiheuttaja. Mahdolliset iskemiaoireet johtuvat tromboosin etenemisestä ja mahdollisesta embolisaatiosta. Käytäntönä on ollut pyrkiä estämään tromboosin eteneminen ja embolisaatio hoitotasoisella antikoagulaatiolääkityksellä, ellei laajaa infarktia ole jo kehittynyt.

Hoidon vaikuttavuudesta on kuitenkin rajallisesti näyttöä. Monissa tutkimuksissa antikoagulaatio- ja antiaggregatorisen hoidon välillä ei ole nähty eroa rekanalisaatioissa tai aivoverenkiertohäiriön kehittymisen tai kuoleman vaarassa. Esim. satunnaistetussa CADISS-tutkimuksessa uusi aivoverenkiertohäiriö kehittyi vain 2 %:lle dissekaatiopotilaista (4/250), jotka saivat joko antiaggregatorista tai antikoagulaatiohoitoa 3 kuukauden ajan. Aika oireiden alusta satunnaistamiseen oli keskimäärin 3,65 vrk (24). Molemmat lääkitysvaihtoehdot vaikuttavat kuitenkin turvallisilta (24–26). Antiaggregatorisen hoidon käyttöä rutiinomaisen antikoagulaatiohoidon sijasta puoltaa laaja potilastasoinen meta-analyysi, jonka perusteella asetyylisalisyylihapon käyttö akuuttivaiheessa parantaa iskeemisen aivoverenkiertohäiriön ennustetta sen etiologiasta riippumatta (27).

Jos laaja infarkti on jo kehittynyt, antikoagulaatiohoito on syytä aloittaa tromboosiprofylaksia-annostuksella. Mikäli päädytään antikoagulaatiolääkitykseen (yleensä varfariini) hoitotasoisella annostuksella, käytäntönä on kuvata suoni uudestaan 6 kk:n kuluttua. Mikäli suoni on tuolloin joko kokonaan tukossa tai täysin avoin ja sileäseinäinen, antikoagulaatiolääkityksen tilalle vaihdetaan pieni annos asetyylisalisyylihappoa.

SIDONNAISUUDET

Jori Ruuskanen: Konsultointi (Merck, Sandoz), luentopalkkiot (Bayer, Biogen Idec, Genzyme, Merck, Novartis, Orion Pharma, Roche, TEVA, UCB Pharma), matkakulut (Bayer, Biogen Idec, Boehringer Ingelheim, Merck, Roche, UCB Pharma).
Marko Vesänen: Konsultointi (Bayer, Boehringer Ingelheim, Roche), luentopalkkiot (Boehringer Ingelheim), matkakulut (SOBI, Roche).
Risto Roine: Konsultointi (Bayer, Biogen, BMS Pfizer, Merck, Medtronic, Sanofi Genzyme), luentopalkkiot (Bayer, BMS Pfizer, Biogen, Orion Pharma).

Hyytymishäiriöt

Hyytymistaipumuksen tutkiminen voi olla tarpeen silloin, kun sinustromboosi tai valtimotukos on ilmaantunut ilman merkittävää tilapäistä tai pysyvää riskitekijää. Tutkiminen on tarpeen erityisesti, jos kyseessä on toistunut tukos tai nuori potilas. Perinnöllinen tukostai- pumus ei ole yksinään riittävä syy vakavankaan tukoksen ilmaantumiselle, ja taipumuksella on vain harvoin vaikutusta antikoagulaatiohoidon ratkaisuihin (28).

Hankinnaiset syyt, kuten syöpäsairaudet ja fosfolipidivasta-ainepositiivisuus sen sijaan altistavat sekä laskimo- että valtimopuolen tukoksille, joten ne on syytä muistaa diagnosti- sina vaihtoehtoina. Myeloproliferatiivisten sairauksien, etenkin polysytemia veran ja essentia- aalisen trombosytoosin seulonta on joskus aiheellista. Epäily niistä syntyy usein jo veren- kuvan perusteella (29).

Merkittävimmät yhteisvaikutukset liittyvät lisääntyneeseen vuotoriskiin.

Tromboottisten aivotapahtumien välittö- mässä hoidossa on perinteisesti luotettu hepa- riiniin. Akuuttivaiheen jälkeen esimerkiksi sinustromboosi voidaan tapausselostusten ja pienten potilassarjojen perusteella hoitaa varfa- riinin sijasta myös suorilla antikoagulanteilla (30). Parhaillaan tutkitaan suorien antikoagu- lanttien soveltuvuutta niin ikään syöpiin liitty- vissä tukoksissa sekä perinnöllisissä ja hankin- naisissa tukostai- pumuksissa.

Antikoagulanttien interaktiot

Antikoagulanttien merkittävimmät yhteisvaiku- tukset ovat farmakodynaamisia ja liittyvät lisääntyneeseen verenvuotoriskiin (esim. NSAID- ja SSRI-lääkkeet). Neurologisilla poti- lailla käytössä voi lisäksi olla lääkkeitä, joilla on merkittävääkin farmakokineettistä interaktiopo- tentiaalia. Tyypillisimpiä näistä ovat tietyt van- hemmat antiepileptit. Esimerkiksi karbamatse- piini voi teoreettisesti kiihdyttää kaikkien ora- alisten antikoagulanttien metaboliaa ja heikentää näin niiden vaikutusta, mikä voi johtaa hoidon epäonnistumiseen (31). Asiaa mutkistaa vielä se, että käytettäessä samanaikaisesti toisen tun-

netun entsyymi-induktorin, fenytoiinin kanssa suorien oraalistien antikoagulanttien aiheut- tama vuotoriski kasvoi (32). Varfariinia käytet- täessä riittää yleensä tiheä INR-seuranta ja annostelu INR-arvon perusteella. Suorille ora- alisille antikoagulanteille ei vielä ole rutiinikäy- tössä validoituja pitoisuusmäärittäjiä. Siksi nämä lääkkeet kannattaneen suuren vuoto- tai tukosriskin potilailla vaihtaa varfariiniin tai pie- nimolekyyliseen hepariiniin, ellei antiepileptin vaihtaminen ole mahdollista.

Antiepilepteistä myös valproaattilla on run- saasti interaktiopotentiaalia, mutta se ei vaikut- tane suoraan antikoagulanttien tehoon, aina- kaan pidempiaikaisesti. Valproaatti voi kuiten- kin varsinkin suuria annoksia käytettäessä hei- kentää primaarihemostaasia, mikä lisää vuoto- riskiä (33). Kliinistä näyttöä tästä interaktiosta on kuitenkin niukasti.

Levetirasetamilla sen sijaan ei juuri ole far- makokineettisiä interaktioita, eikä sen pitäisi itsenäisesti vaikuttaa vuotoriskiin. Levetira- setaamin ja suorien oraalistien antikoagulant- tien yhteiskäyttö on kuitenkin linjattu vältettä- väksi European Society of Cardiologyn suosituksessa vuodelta 2018 (34). Teoreettisia tai klii- nisiä perusteita tälle rajoitukselle ei kuitenkaan kirjallisuuden tai valmisteyhteenvetöjen perus- teella ole. Ajantasainen tieto on syytä tarkistaa valmisteyhteenvetoista ja interaktiotietokan- noista.

Lopuksi

Tieto antikoagulanttien käytöstä neurologisilla potilailla muutoin kuin eteisvärinässä on edel- leen suhteellisen niukkaa. Tromboosiprofylak- siassa antikoagulanttien painoarvo on jatkuvasti pienentynyt kansainvälisissä suosituksissa. Fraktioimattomasta hepariinista ollaan kaikissa käyttöaiheissa siirtymässä pienimolekyylisiin hepariineihin.

Oraaliseen lääkitykseen siirryttäessä varfari- nin asema on edelleen vahva. Suorien antikoagu- lanttien käyttö tulee kuitenkin lisääntymään, jos käyttöä puoltavaa tutkimusnäyttöä saadaan lisää.

Vaikuttaa siltä, että useimmat eteisvärinäpoti- laat hyötyvät antikoagulantin aloittamisesta uudelleen muutaman kuukauden sisällä aivo- verenvuodosta. ●

English summary

www.laakarilehti.fi
in english
Anticoagulant therapy of patients with cerebrovascular disorders in special situations

JORI RUUSKANEN

M.D., Ph.D., Specialist in
Neurology, Clinical Pharmacology
and Pharmacotherapy
Department of Neurology, Turku
University Hospital and Neurology,
University of Turku
Medbase Ltd.

MARKO VESANEN

RISTO O. ROINE

Anticoagulant therapy of patients with cerebrovascular disorders in special situations

Anticoagulants may also be used in cerebrovascular disorders unrelated to atrial fibrillation, e.g. in cerebral venous thrombosis, basilar artery occlusion, or carotid or vertebral artery dissection. However, evidence on the use of anticoagulants in these special circumstances is still relatively weak. First line drugs are low molecular weight heparins and warfarin. Use of direct oral anticoagulants is likely to increase along with new studies. It appears that most patients will benefit from restarting anticoagulation after intracerebral haemorrhage within a few months from bleeding. There is no clear evidence for the use of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism in stroke patients.