

# Antikoagulaatiohoito raskauden aikana

RISTO KAAJA

## Tiivistelmä

Raskaus on hyvin trombofilinen tila. Pienmolekyylinen hepariini on ”drug of choice” sekä tukoksen estoon että sen hoitoon, sillä se ei läpäise istukkaa. On muistettava, että synnytyksen yhteydessä hyytymisjärjestelmä aktivoituu edelleen ja palautuu ei-raskaana olevan tasolle vasta 6 viikkoa synnytyksen jälkeen. Heparinihoidon toteutuksesta ja muista vaihtoehtoista (esim. varfariini) on syytä keskustella hyvissä ajoin ennen raskauden alkua erityisesti kardiologien, synnytyslääkäreiden ja keinoläppäpotilaiden kanssa. Uusia oraalisia antikoagulantteja ei tule käyttää raskauden tai imetyksen aikana.

## Raskausajan laskimotukoksen erityispiirteistä

Normaaliraskauteen liittyvän syvän laskimotukoksen (SLT) vaara on nelinkertainen hedelmällisessä iässä oleviin samanikäisiin naisiin verrattuna ja noin 20 tapahtumaa 10 000 naisvuotta kohden (1). Laskimotukosvaara on suurimmillaan keisarinleikkauksen jälkeen. Yksi tärkeimmistä syistä tukosvaaralle on estrogeenin aiheuttama maksan hyytymistekijäsynteesin kasvu, ja sen lisäksi tukosvaaraa lisäävät pinnallinen tromboflebiitti, immobilisaatio, obesiteetti, ikä yli 35 vuotta, perinnöllinen tukostaipumus ja obstetrinen vuoto (2). Alkuraskauden laskimotukoksissa taustalla on usein perinnöllinen tai muu hankittu tukostaipumus, loppuraskaudessa kohdun aiheuttama laskimostaasi. Laskimotukos on useimmiten proksimaalinen (2/3) ja sen vuoksi

keuhkoemboliavaara on suurentunut. Kaikista laskimotukoksista viidesosa on keuhkoembolioita ja 3 % sinuslaskimotrombooseja (1,3). Raskauden aiheuttama suurentunut tukosvaara on huomioitava paitsi suuren laskimotukosvaaran potilailla, myös tekoläppä-, eteisvärinä- ja vasemman kammion dysfunktiopotilailla (4).

## Diagnostiikka raskauden aikana

Laskimotukoksen diagnostiikka on pääpiirteissään samanlaista raskauden aikana kuin sen ulkopuolella. D-dimeeriarvo nousee kaikilla raskaana olevilla (istukassa muodostuu pieniä fibriinikertymiä) ja sen diagnostinen arvo raskauden aikana on vähäinen (3). Ultraääni-/dopplertutkimus on edelleen suositeltavin ala- ja yläraajatukosepäilyissä, mutta on muistettava sen rajoitukset distaalisessa laskimotukoksessa, jossa uusintatutkimus on tehtävä viikon sisällä, jos ultraäänilöydös ei tue kliinisesti vahvaa tukosepäilyä. Aivo- eli sinuslaskimo-tromboosissa magneettikuvaus on paikallaan ja keuhkoembolia-diagnostiikassa keuhkokartta tai embolia-tietokonekerroskuvaus (embolia-TT). Keuhkokarttatutkimuksen säderasitus on äidille pienempi (rinnat), mutta toisaalta jonkin verran suurempi sikiölle kuin embolia-TT-tutkimuksessa. Nykytekniikoilla sikiö voidaan kuitenkin suojata myös embolia-TT-tutkimuksessa niin, että sädealtistus on huomattavasti odottajaa vähäisempi (2, 3).

## Antikoagulaatiohoito raskauden aikana

Pienimolekyylinen hepariini on turvallinen lääke raskaudenaikaisessa SLT:n estossa ja hoidossa, sillä se ei läpäise istukkaa, ks. taulukko 1. Uudet oraaliset antikoagulantit (suora trombiinin estäjä ja hyytymistekijä Xa -estäjät) eivät sovellu raskauden aikaiseen eivätkä sen jälkeiseen (imetysaika) käyttöön mahdollisen teratogeenisyyden ja sikiövaikutusten vuoksi. Sen sijaan fondaparinuuksi, argatrobaani tai danaparoidi voivat olla äärimmäinen vaihtoehto pienimolekyyliselle hepariinille esimerkiksi harvinaisessa hepariinin aiheuttamassa trombositopeniatilanteessa (2, 3).

Syvän laskimotukoksen estolääkityksen tarve raskauden aikana arvioidaan ennen raskautta tai aivan raskauden

TAULUKKO 1.

	Enoksapariini	Daltepariini	Tintsapariini
Normaali profylaksi	40 mg x 1	5000 IU x 1	4500 IU x 1
Jos paino alle 50 kg	20 mg x 1	2500 IU x 1	3500 IU x 1
Jos paino yli 100 kg	60 mg x 1	7500 IU x 1	7000 IU x 1
Korotettu profylaksi	40 mg x 2 / 80 mg x 1	5000 IU x 2 / 10000 IU x 1	9000 IU x 1
Hoito	1 mg/kg x 2	100 IU/kg x 2	175 IU/kg x 1

**Taulukko 1.** Raskaudenaikaisessa käytössä olevat pienmolekyyliset hepariinit ja niiden ehdotetut ihonalaiset annokset laskimotukosten estolääkityksessä (profylaksi) ja hoidossa.

TAULUKKO 2.

Indikaatio	Toteutus
Aikaisempi SLT*	Normaali profylaksi 1. trimesteristä alkaen
Aikaisempi SLT ja lisätekijä**	Korotettu profylaksi 1. trimesteristä alkaen
Tunnettu tukostaipumus***, ei SLT-anamneesia	Normaali profylaksi 3. trimesteristä alkaen
Vahva tukostaipumus**** vain suvussa	Normaali profylaksi 3. trimesteristä alkaen
Tilapäisen syyn aiheuttama SLT	Normaali profylaksi 3. trimesteristä alkaen

\* Idiopaattinen SLT, yhdistelmä-e-pillereihin tai raskauteen liittyvä  
 \*\* Immobilitaatio, obesiteetti, perinnöllinen trombofili tai fosfolipidivasta-ainesyndrooma  
 \*\*\* FV Leiden, FII-mutaatio, proteiini C/S -puute, AT-puute  
 \*\*\*\* Kahdessa peräkkäisessä polvessa laskimotukoksia

**Taulukko 2.** Hepariniiprofylaksin tärkeimmät indikaatiot ja toteutus.

alussa. Taulukossa 2 on esitetty suuntalinjat hepariiniprofylaksin käytölle. Syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian riski on suurimmillaan heti synnytyksen jälkeen (erityisesti sektiosynnytyksen jälkeen) sekä 6 ensimmäistä synnytyksen jälkeistä viikkoa. Vasta sen jälkeen tukosvaara laskee merkittävästi. Tämän vuoksi tukosprofylaksiaa tai -hoitoa on jatkettava synnytyksen jälkeen vähintään 6 viikkoa. Raskauden aikaiseen SLT:hen riittää hoitoannoksinen pienimolekyylinen hepariini raskauden ajan. Suositeltavaa on pistää hepariini kahdesti päivässä tasaisen vaikutuksen ja vuotovaaran vähentämiseksi, ks. taulukko 1. Jos laskimotukos kehittyy jo raskauden alkupuoliskolla, voidaan hepariiniannosta keventää 80 %:iin kolmen kuukauden hoidon jälkeen, jos kliininen vaste hoidolle on ollut hyvä. Hoitojakson pituus tulee olla kaikkiaan vähintään 3 kuukautta (3). Jos hoitojakso jatkuu synnytyksen jälkeen vielä kuukausia, voidaan synnytyksen jälkeen siirtyä varfariini-

hoitoon, jonka aikana potilas voi imettää. Vuotovaaran vähentämiseksi asteittainen siirtyminen varfariinihoitoon on syytä aloittaa vasta 48 tuntia synnytyksen jälkeen.

Hyvä dokumentaatio pienimolekyylisestä hepariinista raskauden aikana on daltepariinista, enoksapariinista ja tintsapariinista, ks. taulukko 1 (3). Tärkeintä on, ettei hoito- tai profylaksia-annosten väli synnytyksen yhteydessä ylitä 24–36 tuntia. Heparinihoito ei vaikuta synnytystapaan. Jos sikiö on lähes täysiaikainen, synnytys voidaan käynnistää, ja synnytyksaamun annos jätetään antamatta. Profylaktinen hepariiniannos ei yleensä estä epiduraalipuudutusta, kunhan edellisestä pistoksesta on kulunut riittävä aika (yleensä 12 tuntia). Jos kuitenkin potilaalla on käytössä suuriannoksinen hepariiniprofylaksiaa tai -hoito, on epiduraalipuudutuksen vuotovaarat tarkoin punnittava (2). Kun trombolyyttisillä on selkeä aihe, se on mahdollinen raskauden aikana, sillä plasminogeenin kudosaktivaattori (tPA) ei läpäise istukkaa.



TAULUKKO 3.

Valmiste	Tromboemboliat (äiti)	Sikiö: embryopatia (6–12 rv)	Sikiökuolema (vuoto)
Varfariini	2–4 %	5–10 %	12 %
LMWH	5–10 %	Ei lisääntynyt	Ei lisääntynyt

Taulukko 3. Yhteenveto antikoagulanttihoidon komplikaatioista tekoläppäpotilailla.

### Antikoagulaatiohoidon haasteet tekoläppäpotilailla raskauden aikana

Tekoläppäpotilaan ongelmina raskauden aikana ovat veren suurentunut hyytymisherkkyys ja antikoagulaatiohoidon turvallinen toteuttaminen. Hepariinin teho on aika ajoihin kyseenalaistettu erityisesti tekoläppäpotilailla (5–7). Tekoläppien kannalta tehokkaampi hoito olisi varfariini, joka puolestaan vaikuttaa teratogeenisesti sikiöön erityisesti organogeneesin aikana (raskausviikot 6–12) ja sen jälkeenkin lisää keskenmenovaaraa erityisesti aivoverenvuotojen kautta (ks. taulukko 2)(5). Varfariini läpäisee istukan ja sen vaikutukset sikiön hyytymisjärjestelmään ovat korostuneet maksan entsyymijärjestelmän kehittämättömyyden takia. Tässä on myös huomioitava, että monet seurantalutkimukset (huom. ei randomoituja tutkimuksia) on tehty vanhan-aikaisilla palloläpillä ja hepariinin antikoagulanttivaikutuksen seuranta on ollut satunnaista. Bioläppien vuoksi ei tarvita antikoagulanttihoitoa pitkäaikaiskäyttöön, ellei sille ole muita syitä, mutta bioläppäpotilaillekin suositellaan aspiriini- ja hepariini-antikoagulanttihoitoa. Toisaalta raskauden on epäilty nopeuttavan bioläppien degeneraatiota.

Viime vuosina useat kardiologiset seurat (AHA/ACC 2014, ESC 2011, ACCP 2012) ovat antaneet suosituksiinsa tekoläppäpotilaiden antikoagulanttihoidosta raskauden aikana. Eurooppalaisen ja amerikkalaisten kardiologisten seurojen (ESC ja AHA/ACC) mukaan varfariinia tulisi käyttää läpi raskauden, jopa sikiön organogeneesin (raskausviikot 6–12) aikana, jos varfariiniannos on alle 5 mg/vrk (5, 7). Tuoreessa UpToDate-julkaisussa ja ACCP 2012 -ohjeissa esitetään varfariinin vaihtoehdoksi pienimolekyylisiä hepariinia hoitoannoksina koko raskauden ajan, myös toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tihein anti-FXa-mittauksin titrattuna (7). Viime aikoina erityisesti uusien, vähemmän trombosoituvien tekoläppien käytön yhteydessä on tuotu uudelleen esille pienimolekyylisen hepariinin käyttö. Kyseisten valmisteiden kohdalla on tähdennetty sekä maksimi- että minimi anti-FXa-arvon mittausta (ns. trough:peak-suhteen määrittämistä) (7, 8). Anti-FXa-arvon pitäisi tekoläppäpotilailla olla matalimmillaan eli juuri ennen uutta pistosta luokkaa 0,6–0,7 ky/ml ja korkeimmillaan 4 tuntia pistoksesta luokkaa 1,0–1,2 ky/ml. Tämä lisää hoidon tehoa (ja vuotovaaraa?) ja merkitsee sitä, että pienimolekyylisiä hepariinia on pistettävä ainakin

kahdesti vuorokaudessa. Kaikki viimeaikaiset ohjeistukset ovat olleet varovaisia suosituksissaan ja tähdentäneet hyvää ennakkovalmistelua ennen raskautta ja keskustelua kardiologin, potilaan ja synnytyslääkärin kesken. Tekoläppäpotilaan on oltava tietoinen toimenpiteistä heti raskaustestin tultua positiiviseksi. Pienimolekyylisen hepariinin käyttö läpi raskauden tihein anti-FXa-mittauksin tulee lisääntymään.

### Kirjallisuutta

- Helt JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nature Rev Cardiol* 2015;12:464-474.
- Bauer KA. Use of anticoagulants during pregnancy and postpartum. UpToDate 2015.
- Greer IA. Pregnancy complicated by venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015;373:540-547.
- Kaaja R, Pitkänen O, Lehto P. Sydänvika ja raskaus. Kirjassa: Jokinen E, Kupari, M, Laine Kym. toim. *Nuorten sydänsairaudet*. Helsinki: Sydänlapset ja -aikuiset ry. 2013;282–95.
- McLintock C. Anticoagulant choices in pregnant women with mechanical heart valves: balancing maternal and fetal risks—the difference the dose makes. *Thromb Res* 2013;131(Suppl 1):S8–10.
- Kaaja R. Sydänsairaudet ja raskaus. *Suomen Lääkärilehti* 2015;70:2313-2318.
- North R A. Management of pregnant women with prosthetic valves. UpToDate 2015, page 1–15, updated 14.8.2015.
- Goland S, Schwartzberg S, Fan J, Kozak N, Khatri N, Elkayam U. Monitoring of anti-Xa in pregnant patients with mechanical prosthetic valves receiving low-molecular-weight heparin: peak or trough levels? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19:451–6. ■

### Sidonnaisuudet

- Risto Kaaja: Luentopalkkio (Sanofi, Pfizer, LEO Pharma).

Risto Kaaja  
sisätautiopin professori  
Turun yliopisto ja Turun yliopistollinen keskussairaala