



Minna Ilmakunnas

LT, erikoislääkäri
HYKS, ATEK, Meilahden sairaalan leikkausosasto
HYKS, Hyytymishäiriöyksikkö, Meilahden kolmiosairaala
minna.ilmakunnas[a]hus.fi

Tomi Niemi

dosentti, osastonylilääkäri
HYKS, ATEK, Töölön sairaala
tomi.niemi[a]hus.fi



Elina Armstrong

LT, erikoislääkäri
HYKS, Hyytymishäiriöyksikkö, Meilahden kolmiosairaala
anna-elina.armstrong[a]hus.fi

ANTITROMBOOTTISEN LÄÄKITYKSEN KUMOAMINEN AKUUTIN VUODON JA PÄIVYSTYSLEIKKAUKSEN YHTEYDESSÄ – Töölön sairaalan ohjeet

Uusien oraalisten antikoagulanttien ja trombosyyttiestäjien kumoamisesta vuodon, vamman tai päivystysleikkauksen yhteydessä on toistaiseksi vähän kokemusta.

Yhä useampi sairaalahoitoon joutuva potilas käyttää antitromboottista lääkitystä. Viime vuosina markkinoille on tullut lukuisia uusia antikoagulantteja ja trombosyyttiestäjiä. Näiden kumoamisesta akuutin vuodon, vamman tai päivystysleikkauksen yhteydessä sekä uusiin lääkkeisiin liittyvien vuotokomplikaatioiden hoidosta on toistaiseksi vain vähän kokemusta.

Esitämme tässä katsauksessa Töölön sairaalaan vuonna 2012 laaditun yksinkertaisen ohjeistuksen erilaisten hyytymistä estävien lääkeaineiden kumoamisesta monivamma- tai aivovammapotilaalla sekä suuren vuotoriskin päivystysleikkauksen yhteydessä. Ohje on laadittu taulukkomuotoon (Taulukko 1). Akuuttitilanteita ajatellen taulukosta löytyy helposti myös toistaiseksi varsin vieraat

kauppanimet ja tietoa lääkeaineiden farmakokinetiikasta.

Ohjeessa on huomioitu erilaisten vammojen lisäksi Töölön sairaalan käyttämä leikkausten kii-reellisyysluokitus ja sairaalan ohje verensiirroista (massive transfusion protocol, MTP). Näistä syistä ohje ei suoraan sovellu yleiseen käyttöön kaikkialla Suomessa. Suositeltavaa on luoda sairaala- tai sairaanhoitopiiri-kohtaiset ohjeet, joissa huomioidaan mm. verituotteiden ja laboratoriomääritysten saatavuus ja leikkaussalien toiminnanohjaus.

Uusia oraalisia antikoagulantteja ja trombosyyttiestäjiä tulee jatkuvasti markkinoille ja jo käytössä olevienkin käyttöaiheet laajenevat. Samaan aikaan kertyy kokemusta näihin lääkkeisiin liittyvien vuotojen hoidosta. Ohjeiden tiheä päivittäminen onkin siksi tarpeellista, jopa puolivuositain.

Kirjoitus perustuu HYKS:n Töölön sairaalan ohjeeseen, jonka on laatinut työryhmä Tomi Niemi, Elina Armstrong, Janne Reitala, Kreu Maisniemi, Timo Suonsyrjä, Tuomo Pyhältö ja Lauri Handolin.

Akuutissa vuodossa plasma ei yksin riitä varfariinin vaikutuksen kumoamiseen.

Varfariini

Uusien oraalistien antikoagulanttien myötä vanhan tutun varfariinin edut akuutissa vuodossa ovat korostuneet. Vaikka varfariinin vaikutusmekanismi on varsin epätäsmällinen verrattuna uusiin oraaliisiin antikoagulantteihin, sen vaikutus on helposti määritettävissä INR-mittauksella ja kumottavissa K-vitamiinilla ja hyytymistekijöillä. Varfariini kumotaan akuutin vuodon tai päivystystoimenpiteen yhteydessä hyytymistekijävalmisteella, protrombiinikompleksi-konsentraatilla (PCC) (1). Plasmaa (Octaplas®) ei tule käyttää varfariinin kumoamiseen, koska se on varsin tehoton, ja tarvittava plasman määrä (20–30 ml/kg) aiheuttaa merkittävän tilavuuskuormituksen (2–4). Tosin jos potilas tarvitsee nestetäyttöä, plasmaa käytetään edelleen ajoittain varfariinin kumoamiseen. On kuitenkin huomattava, että akuutisti vuotavalla potilaalla plasma yksin ei riitä varfariinin vaikutuksen kumoamiseen.

Kaikille varfariinin käyttäjille pitää antaa K-vitamiinia akuutin vuodon tai päivystystoimenpiteen yhteydessä. Näin varmistetaan K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden normaali synteesi ja turvataan hemostaasi myös PCC-valmisteen lyhyen vaikutusajan jälkeen. Elektiivisten toimenpiteiden ja suunnitellun varfariinin tauotuksen ja siltahoidon yhteydessä suositeltava K-vitamiinin annos on yleensä 1–2 mg (5), mikä on johtanut virheelliseen käsitykseen siitä, että pieni annos riittää myös akuuttitilanteissa. Akuutin vuodon tai päivystysleikkauksen yhteydessä sopiva K-vitamiiniannos on suurempi 5–10 mg, jolla varfariinin vaikutus kumoutuu täysin 6–8 tunnin kuluessa. Näissä tilanteissa varfariinin

aloittamisella uudelleen ei ole kiirettä, ja korvaava tromboosiprofylaksi toteutetaan pienimolekyylisellä hepariinilla.

Hepariinit ja fondaparinuuksi

Pienimolekyylisten hepariinien (LMWH) vaikutus on osittain kumottavissa protamiinilla (6). Tintsapariini kumoutuu 80%:sti, daltepariini ja enoksapariini selvästi huonommin, noin 50%:sti (7). LMWH-vaikutusta veressä voi mitata antiFXa-mittauksella. Kannattaa kuitenkin huomioida, ettei verestä mitattu antiFXa kuvaa antikoagulaation koko vaikutusta (esim. trombiinin esto), eikä kerro LMWH-vaikutuksesta kudoksissa. Tintsapariinin kohdalla tulee ottaa huomioon laboratoriokohtainen korjauskerroin 0.9 eli todellinen antiFXa = 0.9 x mitattu antiFXa).

Fondaparinuuksia ei Töölön sairaalan ohjeeseen otettu mukaan, koska sen käyttö HUS:n erityisvastuualueella on erittäin vähäistä. Fondaparinuuksille ei ole vastalääkettä, eikä protamiini kumoa sen vaikutusta. Munuaisten kautta erittyvän fondaparinuuksin puoliintumisaika on 18–22 tuntia. Myös fondaparinuuksin vaikutusta voi monitoroida antiFXa-mittauksella, jossa huomioidaan laboratoriokohtainen korjauskerroin 0.5 (todellinen antiFXa = 0.5 x mitattu antiFXa). Hemodialyysi poistaa arviolta n. 20% veressä kiertävästä fondaparinuuksista. Rekombinantti hyytymistekijä VIIa (rFVIIa) saattaa olla käyttökelpoinen fondaparinuuksin kumoamisessa (8).

>>

Taulukko 1. Suositus antitromboottisen lääkityksen kumoamiseksi Töölön sairaalassa.

Vaikuttava-aine	Varfariini	Daltepariini Enoksapariini	Tintsapariini	Dabigatraani
Kauppanimi	Marevan®	Fragmin®, Klexane®	Innohep®	Pradaxa®
Vaikutus hyytymisen estossa	K-vit riippuvaliset hyyt.tekijät (F II, VII, IX, X)	F Xa / trombiini	F Xa / trombiini	FIIa suora trombiinin esto
Laboratoriomääritys	INR, P-TT%	P-antiFXa	P-antiFXa (x 0.9)	P-Dabi-Ta (ei päiv. tutkimus) P-trombiiniaika
Vaikutuksen spontaani häviäminen*	2-4 vrk	12 t profylaksiassa 24 t hoitoannoksella	12 t profylaksiassa 24 t hoitoannoksella	1-5 vrk
Välitön kumoaminen	PCC (erill. ohje INR:n mukaan) + K-vit 5 - 10 mg i.v. (vaikutus alkaa 4-6 tunnissa ja maksimissaan 12-24 tunnissa)	Protamiini (kumoa ad. 50%)	Protamiini (kumoa ad. 80%)	Ei vastalääkettä Lääkehiili, jos <2t otosta Harkitse: (PCC 25-50 ky/kg) Traneksaamihappo 1g rVII 4-6 mg hemodialyysi
Suuren vuotoriskin leikkaus - kiireellinen (punainen)	PCC + K-vit 5-10 mg i.v.	Harkitse: Protamiini 1mg/100 ky daltepariinia 1mg/1mg enoksapariinia	Protamiini 1 mg /100 ky	Lääkehiili, jos <2t otosta Harkitse: Traneksaamihappo 1g PCC 25-50 ky/kg rVII 4-6 mg
Suuren vuotoriskin leikkaus - kiireetön (keltainen)	K-vit 5 mg i.v. + odota kunnes INR on alle 1,5	Odota 12-24 t	Odota 12-24 t	Odota 2-5 vrk
Vuotava monivamma - ei aivovammaa	PCC, K-vit Aloita MTP	MTP Harkitse: Protamiini 1mg/100 ky daltepariinia 1mg/1mg enoksapariinia	MTP Harkitse: Protamiini 1mg/100 ky daltepariinia 1mg/1mg enoksapariinia	MTP Harkitse: Traneksaamihappo 1g PCC 25-50 ky/kg rVIIa 4-6 mg
Vuotava monivamma ja aivovamma	PCC, K-vit Aloita MTP	MTP Harkitse protamiini 1mg/100 ky daltepariinia 1mg/1mg enoksapariinia	Protamiini 1 mg/100 ky Aloita MTP	MTP Harkitse: Traneksaamihappo 1g PCC 25-50 ky/kg rVIIa 4-6 mg
Isoloitu aivovamma ja kraniotomia	PCC, K-vit	Harkitse protamiini 1mg/100 ky daltepariinia 1mg/1mg enoksapariinia	Protamiini 1 mg/100 ky	PCC 25-50 ky/kg Traneksaamihappo 1g Harkitse rVIIa 4-6 mg

MTP= massive transfusion protocol, PCC = prothrombin complex concentrate (Cofact®, Octaplex®), rFVIIa = rekombinantti hyytymistekijä VIIa (NovoSeven®)

HUOM: Kaikissa akuuteissa tilanteissa antitromboottisen lääkityksen kumoamisen aloittaminen ja ajoitus sovitaan yhteistyössä kirurgin ja anestesialääkärin kanssa

* Lääkkeen eliminaatio riippuu kliinisestä tilanteesta (voi olla merkittävästi hidastunut esim. akuutti inflammaatio, munuaisten tai maksan vajaatoiminta, pienipainoinen henkilö, vanhus)

Huomioi muutkin mahdolliset vuotoriskitekijät ja korjaa; anemia (Hb>100), trombopenia (>100), K-vit vaje (TT %>50), Mg ja Ca
Jos uusi antikoagulantti ja vuotokomplikaatio, kirjaa D68.3 sairauskertomukseen ja laadi haittavaikutusilmoitus Fimea:an

Rivaroksabaani	Apiksabaani	ASA	Klopidogreeli Prasugreeli Tikagrelori	ASA + Klopidogreeli
Xarelto®	Eliquis®	Asperin®, Primaspan®	Plavix®, Clopidogel® Efient®, Brilique®	
suora F Xa esto	suora F Xa esto	Trombosyyttien aggregaatio	Trombosyyttien aggregaatio	Trombosyyttien aggregaatio
P-antiFXa (erill. kalibrointi)	P-antiFXa (erill. kalibrointi)	B –TrFuPFA (ei päiv. tutkimus)	VerifyNow (ei päiv. tutkimus)	B –TrFuPFA, VerifyNow (ei päiv. tutkimuksia)
10 mg 18 t 15-20 mg 24t	20-30 t	5-10 vrk	5-10 vrk	5-10 vrk
Ei vastalääkettä Harkitse: PCC 25-50 ky/kg Traneksaamihappo 1g rVIIa 4-6 mg	Ei vastalääkettä Harkitse: PCC 25-50 ky/kg Traneksaamihappo 1g rVIIa 4-6 mg	Trombosyyttsiirto 8-12 yks	Trombosyyttsiirto 8-12 yks	Trombosyyttsiirto 8-12 yks
Harkitse: Traneksaamihappo 1g PCC 25-50 ky /kg rVIIa 4-6 mg	Harkitse: Traneksaamihappo 1g PCC 25-50 ky /kg rVIIa 4-6 mg	Harkitse: Trombosyyttsiirto 8-12 yks	Harkitse: Trombosyyttsiirto 8-12 yks	Trombosyyttsiirto 8-12 yks Harkitse: rVIIa 4-6 mg
Odota 18-24 t	Odota 20-30 t	Odota 5 vrk	Odota 5 vrk	Klopidogreeli tauko 5 vrk
MTP Harkitse: Traneksaamihappo 1g PCC 25-50 ky/kg rVIIa 4-6 mg	MTP Harkitse: Traneksaamihappo 1g PCC 25-50 ky/kg rVIIa 4-6 mg	MTP	MTP	MTP
MTP Harkitse: Traneksaamihappo 1g PCC 25-50 ky/kg rVIIa 4-6 mg	MTP Harkitse: Traneksaamihappo 1g PCC 25-50 ky/kg rVIIa 4-6 mg	MTP	MTP ja anna heti trombosyyttsiirto 8-12 yks	MTP ja anna heti trombosyyttsiirto 8-12 yks
PCC 25-50 ky/kg Traneksaamihappo 1g Harkitse rVIIa 4-6 mg	PCC 25-50 ky/kg Traneksaamihappo 1g Harkitse rVIIa 4-6 mg	Harkitse: Trombosyyttsiirto 8-12 yks	Harkitse: Trombosyyttsiirto 8-12 yks	Trombosyyttsiirto 8-12 yks Harkitse rVIIa 4-6 mg

Trombosyyttiestäjät

Trombosyyttiestäjille ei ole olemassa spesifisiä vastalääkkeitä. Vaihtoehdoksi jääkin antaa potilaalle trombosyyttejä (9). On kuitenkin huomattava, että verenkierrossa jäljellä oleva

trombosyyttiestäjäpitoisuus vaikuttaa myös siirrettyihin trombosyytteihin, joten vaste trombosyyttsiirrolle voi olla huono. Mikäli aivovammapotilaalla on ASA-klopidogreeli -kombinaatiolääkitys, kannattaa trombosyyttsiirron lisäksi harkita rFVIIa:ta

>>

(10,11). Kokeellisessa asetelmassa rFVIIa:n onkin osoitettu vähentävän klopidogreeliin liittyvää vuotoriskiä (12).

Erityistilanteissa asetyyilisisylihapon vaikutuksen arviointia voidaan tehdä joissakin sairaloissa mm. PFA (Platelet Function Analyser) tai

**Millekään uusista
oraalisista antikoagu-
lanteista ei toistaiseksi
ole vastalääkettä.**

VerifyNow -laitteilla. Myös ADP-estäjien vastetta voidaan tutkia VerifyNow-laitteilla. Näiden menetelmien saatavuus (erityisesti päivystysaikaan) tai toisaalta tuloksen kliininen hyöty ovat rajallisia. Tutkimusten tulosten suhteuttamisesta toimenpiteen vuotoriskiinkin ei ole riittävä näyttöä.

Uudet oraaliset antikoagulantit

Muutamassa vuodessa Suomen markkinoille on tullut kolme uutta oraalista antikoagulanttia. Suoran trombiinestäjän dabigatranin käyttöaiheita ovat aivohalvauksen esto ei-läppäperäisessä eteisvärinässä sekä tukosprofylaksi elektiiivisessä tekonivelkirurgiassa. Hyytymistekijä Xa:n (FXa) estäjästä rivaroksabaanin käyttöaiheet ovat aivohalvauksen esto ei-läppäperäisessä eteisvärinässä, syvän laskimotukoksen hoito (6 kk) sekä tukosprofylaksi elektiiivisessä tekonivelkirurgiassa. Uusin suora FXa-estäjä, apiksabaani, on rekisteröity elektiiivisen tekonivelkirurgian profylaksin lisäksi hiljattain myös aivohalvauksen estoon ei-läppäperäisessä eteisvärinässä.

Millekään uusista oraalista antikoagulanteista ei toistaiseksi ole vastalääkettä. Hoito-ohjeet akuutin vuodon tai päivystysleikkauksen yhteydessä perustuvat edelleen vahvasti asiantuntijapäätöksiin (mm. 13,14); varsinaista tutkimusnäyttöä on toistaiseksi vähän. Dabigatranin imeytymistä voi yrittää estää lääkehiilellä, jos

lääkkeen oston on riittävän vähän (alle 2 tuntia) aikaa. Lääkehiilen tehosta rivaroksabaanin tai apiksabaanin imeytymiseen ei ole tietoa.

Dabigatranin poistamiseksi elimistöstä suositellaan dialyysia. Noin kaksi kolmasosa plasmassa olevasta dabigatranista dialysoituu lääkkeen kerta-annoksen jälkeen (15,16). Dialyysia ei kuitenkaan aina voi hyödyntää, esimerkiksi akuutin vuodon yhteydessä. Dialyysin teho voi olla vaatimaton, mikäli dabigatranin on ollut säännöllisessä käytössä (17). Rivaroksabaani ja apiksabaani eivät dialysoitu.

Uusien oraalisten antikoagulanttien vaikutusta voi yrittää kumota PCC:llä. Terveillä koehenkilöillä PCC isolla annoksella (25–50 yks/kg) tehoa rivaroksabaanin laboratoriovaikutuksiin, muttei kumoa dabigatranin vaikutuksia veren hyytymiseen (18,19). Vaikka tavanomainen PCC (hyytymistekijät II, VII, IX, X, proteiinit C ja S) näyttää tehottomalta dabigatranin kumoamisessa, aktivoitu PCC (FEIBA®, hyytymistekijät II, IX, X, VIIa) saattaa olla tehokas (19–21). Toisaalta suuren PCC-annoksen käyttö myös dabigatranin käyttävän potilaan akuutin vuodon tai päivystysleikkauksen yhteydessä on perusteltua. Ajatuksena on tarjota hyytymisjärjestelmän käyttöön niin paljon hyytymistekijöitä, että syntyvän trombiinin määrä ylittäisi verenkierron ja kudoksissa olevan dabigatranin kyvyn estää trombiinia.

Uusien oraalisten antikoagulanttien kumoamiseen suositellaan yleisesti rFVIIa:ta. Se ei kuitenkaan ole ”ihmelääke” akuutisti vuotavalla potilaalla. Teho voi jäädä yllättävän heikoksi erityisesti dabigatranin käyttäneellä potilaalla (17,22). Kuten PCC, myös rFVIIa näyttää tehoavan paremmin rivaroksabaaniin kuin dabigatranin (19,23).

Apiksabaanin kumoamisesta ei toistaiseksi ole julkaisuja, mutta ihmisverellä toteutetussa kokeellisessa asetelmassa PCC, FEIBA ja rFVIIa korjasivat vaihtelevasti erilaisia apiksabaanin laboratoriovaikutuksia (24).

Laboratoriomääritys sekä dabigatranin että rivaroksabaanin vaikutuksen mittaamiseen on jo kliinisessä käytössä (ks. alla). Kumpikaan näistä ei kuitenkaan ole päivystystutkimus. Vaikka vastaus ei olisikaan heti käytettävissä, laboratoriotutkimukset kannattaa kuitenkin pyytää, jotta kokemus niiden tulkitsemisesta karttuisi.

Dabigatranilla on hoitoannoksilla vain vähäinen vaikutus INR-mittaukseen. Mikäli INR

on koholla, tulee epäillä dabigatranin kumuloitumista tai muuta syytä (K-vitamiinin puute tai imeytymishäiriö, maksan vajaatoiminta, varfariinin vaikutus). Dabigatranin hoitotavoilla perinteinen trombiiniaika (P-Trombai) on yleensä mittaamattoman pitkä, ja normaali trombiiniaika sulkee pois lääkevaikutuksen. Plasman dabigatranipitoisuutta kuvaa trombiiniajan laimennossarjaan (Hemoclot) perustuva menetelmä (HUSLAB tutkimus P-Dabi-Ta). On kuitenkin huomattava, että pitoisuusmittaus on niin epäherkkä, että dabigatranipitoisuuden ollessa alle mittausrajan (<40 µg/l) trombiiniaika on kuitenkin usein mittaamattomissa, eli lääkevaikutus on merkittävä. FXa:n estäjien vaikutusta voi mitata kyseiselle lääkeaineelle kalibroidulla antiFXa-mittauksella. Rivaroksabaanille tämä tutkimus onkin jo saatavissa HUSLABissa (P-aFXaRiv), apiksabaanille vastaava menetelmä on kehitteillä.

Yleinen hoito

Tilanteissa, joissa käytetylle antitromboottiselle lääkeaineelle ei ole vastalääkettä, hemostaasin yleisistä edellytyksistä huolehtimisen merkitys korostuu. Vuotavalta tai päivystysleikkaukseen tulevalta potilaalta tulee korjata anemia (B-Hb-tavoite >100 g/l) ja trombositopenia (B-tromb-tavoite >100 x10⁹/l), ja huolehtia elektrolyyttitasapainosta (kalsium ja magnesium) sekä estää asidoosi ja hypotermia. K-vitamiinivaje on erityisesti vanhusväestössä yllättävän yleinen, ja K-vitamiinia (annos 5–10 mg) kannattaakin antaa aina, jos P-TT on <50%.

Töölön sairaalan ohjeessa muistutetaan traneksaamihapon antamisesta erityisesti uusien oraalistien antikoagulanttien yhteydessä. Traneksaamihapon edut traumapotilailla (25) ovat toki tiedossa ja luonnollisesti fibrinolyysin estäjää tulee harkita vuodon jatkuessa tai kun fibrinolyysi on todettu laboratoriotutkimuksin (tromboelastometria). Lisäksi aina rFVIIa:ta käytettäessä tulisi muistaa antaa samanaikaisesti traneksaamihappoa (26,27).

Verenvuodon korvaushoidossa käytetään Töölön sairaalassa MTP-periaatteita (massive transfusion protocol), jossa jo varhaisessa vaiheessa annetaan punasolujen kanssa jääplasmaa ja trombosityyttejä. Verivalmisteiden saatavuudesta johtuen maailmalla käytetään erilaisia protokollia,

eikä punasolujen ja jääplasman antosuhteesta ole yksimielisyyttä (28).

Lopuksi

Akuutisti vuotavan tai suuren vuotoriskin päivystysleikkaukseen tulevan potilaan antitromboottinen lääkitys tulee aina tauottaa ja kumota – ainoan poikkeuksen muodostavat trombosityyttiestäjät potilaalla, jolla on alle 4–6 viikkoa metallitentintä tai alle 12 kk lääkeestintä asettamisesta sepelvaltimoon. Tällöin tulee ennen lääkkeen keskeytystä punnita riski mahdollisesti ongelmalliseksi muodostuvan vuodon ja toisaalta stenttitromboosin välillä.

Akuuttitilanteen jälkeen tai jo päivystysleikkaukseen odottaessa (Töölön sairaalassa keltainen kiireellisyysluokitus: leikkaus 24–48 tunnin kuluessa) tulee arvioida potilaan tukos- ja vuotoriskit sekä aloittaa LMWH joko tukosprofylaksina tai siltahoitona (5). Potilaalla kotona käytössä olleeseen antitromboottiseen lääkitykseen kannattaa palata aikaisintaan kotiutusvaiheessa.

Mikäli vuotokomplikaatio liittyy uusiin oraalsiin antikoagulantteihin, näitä ei pidä jatkaa vaan toteuttaa antikoagulaatio akuutin vaiheen jälkeen jatkossa varfariinilla tai LMWH:lla.

Mikäli vuotokomplikaatio liittyy uusiin oraalsiin antikoagulantteihin, näitä ei pidä jatkaa vaan toteuttaa antikoagulaatio akuutin vaiheen jälkeen jatkossa varfariinilla tai LMWH:lla. Vuotokomplikaatioiden tilastoimiseksi potilasasiakirjoihin tulee merkitä diagnoosi D68.3 ”antikoagulaatiohoidon aiheuttama vakava verenvuoto (käytetty lääkeaine)” ja ilmoittaa haitasta Fimealle (29). ■

>>

Viitteet

1. Garcia DA, Crowther MA. Reversal of warfarin: case-based practice recommendations. *Circulation* 2012; 125: 2944-7.
2. Makris M, Greaves M, Phillips WS, ym. Emergency oral anti-coagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 477-80.
3. Levy JH, Tanaka KA, Dietrich W. Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin K antagonists. *Anesthesiology* 2008; 109: 918-26.
4. Yang L, Stanworth S, Hopewell S, ym. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion* 2012; 52: 1673-86.
5. Armstrong E, Niemi T, Lassila R. Antikoagulaation tauotus ja siltahoito toimenpiteiden yhteydessä. *Suom Lääkäril* 2010; 24: 2220-6.
6. van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, ym. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011; 22: 565-70.
7. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AK. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002; 116: 178-86.
8. Elmers J, Wittels KA. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: a systematic review of the literature. *Transfus Med* 2012; 22: 108-15.
9. Thiele T, Sümnig A, Hron G, ym. Platelet transfusion for reversal of dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent surgery: a pilot study. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 968-71.
10. Howard-Alpe GM, de Bono J, Hudsmith L, ym. Coronary artery stents and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007; 98: 560-74.
11. McMillian WD, Rogers FB. Management of prehospital antiplatelet and anticoagulant therapy in traumatic head injury: a review. *J Trauma* 2009; 66: 942-50.
12. Skolnick BE, Shenouda M, Khutoryansky NM, ym. Reversal of clopidogrel-induced bleeding with rFVIIa in healthy subjects: a randomized, placebo-controlled, double-blind, exploratory study. *Anesth Analg* 2011; 113: 703-10.
13. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, ym. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012; 87: S141-5.
14. Pengo V, Crippa L, Falanga A, ym. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers. *Thromb Haemost* 2011; 106: 868-76.
15. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Dago M. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: An open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 259-68.
16. Wanek MR, Horn ET, Elapavaluru S, ym. Safe use of hemodialysis for dabigatran removal before cardiac surgery. *Ann Pharmacother* 2012; 46: e21.
17. Ilmakunnas M, Louhimo J, Lassila R. Dabigatraani ja vatsakalvotulehduspotilaan päivystysleikkaus. *Duodecim* 2012; 128: 753-7.
18. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, ym. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011; 124: 1573-9.
19. Marlu R, Hodaj E, Paris A, ym. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012; 108: 217-24.
20. van Ryn J, Ruehl D, Pripke H, ym. Reversibility of the anticoagulant effect of high doses of the direct thrombin inhibitor dabigatran, by recombinant factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. *Haematologica* 2008; 93(s1): 148 Abs 0370.
21. Khoo TL, Weatherburn C, Kershaw G, ym. The use of FEIBA® in the correction of coagulation abnormalities induced by dabigatran. *Int J Lab Hematol* 2012. Doi: 10.1111/ijlh.12005.
22. Warkentin TE, Margetts P, Connolly SJ, ym. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. *Blood*. 2012; 119: 2172-4.
23. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, ym. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012; 116: 94-102.
24. Escolar G. Reversal of apixaban-induced alterations in hemostasis by different coagulation factor concentrates: studies in vitro with human circulating blood. http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamam-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_441681.pdf
25. Shakur H, Roberts I, Bautista R, ym. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 23-32.
26. Taketomi T, Szlam F, Levy JH, Tanaka KA. Warfarin reversal with prothrombin complex concentrate confers better antifibrinolytic activity compared with recombinant activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19: 106-8.
27. Taketomi T, Szlam F, Bader SO, ym. Effects of recombinant activated factor VII on thrombin-mediated feedback activation of coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19: 135-41.
28. Godier A, Samama CM, Susen S. Plasma/platelets/red blood cell ratio in the management of the bleeding traumatized patient: does it matter? *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25: 242-7.
29. Lassila R, Armstrong E, Halinen M, ym. Uusien antikoagulanttien hallittu käyttöönnotto. *Suom Lääkäril* 2011; 38: 2753-62.

Vuodossa K-vitamiinia (5–10 mg) kannattaa antaa aina, jos P-TT <50%.