

TROMBOOSI KÄSIRAAMAT

MTÜ Tromboosiühing



Autorid: Heli Kaljusaar, Kai Sukles, Katrin Otter, Peeter Saadla, Andres Sell, Anu Hedman, Katrin Nõukas, Alice Lill, Anne Kirss

Toimetajad: Heli Kaljusaar, Kai Sukles, Ruth Mägi, Anu Eenraid

Korrektuur: Ruth Mägi

Kujundus ja küljendus: OÜ Intelligent Design, Atko Rimmel

Trükk: OÜ PAAR

TROMBOOSI KÄSIRAAMAT

Tallinn, esmatrükk

© MTÜ Tromboosiühing. Kõik õigused kaitstud.

Väljaandmist on toetanud Sanofi-Aventis.

Kirjastaja:

OÜ Lege Artis
Pärnu mnt 139E/11
11317 Tallinn
www.legeartis.ee

ISBN 978-9985-9991-5-8

EESSÕNA

Käesolev MTÜ Tromboosiühingu poolt väljaantud raamat on esimene eestikeelne tromboosialane raamat. Meie raamat on mõeldud arstidele praktiliseks abivahendiks igapäevatöös.

Meie eesmärgiks on tõsta meditsiinitöötajate ja elanike teadmisi tromboosist ning tromboosi ennetamisest. On ju teada, et venoosne tromboos on 60% ulatuses välditav seisund, selleks on vaja vaid teada, kes kuuluvad riskirühma, ning rakendada õigeaegset profülaktikat.

Kellele, kui kaua ja mis puhul on näidustatud tromboosi profülaktika? Kuidas varfariinravigi oleval patsiendil operatsiooniks ette valmistada? Milline on rasedusaegse tromboosi risk ja kuidas seda vähendada? Milline on kopsuarteri tromboosialane kaasaegne diagnostika ja ravi? Nendele küsimustele leiame vastused meie raamatust.

Oleme püüdnud teha praktilist käsiraamatut, seetõttu põhinevad peatükid ravijuhistel, kliinilisi uuringuid ja statistikat on vähem kasutatud.

Raamatus on käsitletud arteriaalsest tromboosist ainult kodade virvendusarütmia. Arteriaalne tromboos on võrreldes venoosse tromboosiga leidnud enam kajastamist, seda ka eestikeelses kirjanduses ning seetõttu jätsime selle kõrvale.

Raamatu valmimisele on kaasa aidanud mitmed inimesed ja firmad, keda siinkohal täname.

- **Tänuõnad Seilale ja Kaile, kes andsid meile idee kirjutada tromboosi käsiraamatut ning aitasid meid heade mõtetega kogu raamatu valmimise vältel.**
- **Täname kõiki meie raamatu autoreid, kes olid nõus palaval suveajal lühikese ettevalmistusajaga peatükke kirjutama ja oma teadmisi Teiega jagama.**
- **Suured tänud Sanofi-Aventisele ja kõigile MTÜ Tromboosiühingu toetajatele.**

MTÜ Tromboosiühingu juhatuse nimel
Heli Kaljusaar ja Kai Sukles

AUTORITEST



Heli Kaljusaar
kardioloog

AS ITK Kardioloogia
Keskuse vanemarst
MTÜ Tromboosiühingu
juhatuse esimees



Kai Sukles
sisearst

AS ITK Sisekliiniku
siseosakonna juhataja
MTÜ Tromboosiühingu
juhatuse liige



Katrin Otter

AstraZeneca Balkani,
Balti ja SRÜ piirkonna
meditsiinivaldkonna direktor



Peeter Saadla
sisearst

SA TÕ Kliinikumi
Sisekliiniku arst-õppejõud



Andres Sell
anestesioloog, dr. med.

SA Valga Haigla ülemarst
SA TÕ Kliinikumi Anestesioloogia ja intensiivravi kliiniku vanemarst-õppejõud



Anu Hedman
dr. med.

AS ITK Kardioloogia
Keskuse vanemarst



Katrin Nõukas
sisearst

SA PERH Sisekliiniku
vanemarst



Alice Lill
sisearst

SA PERH Sisekliiniku
vanemarst



Anne Kirss
sisearst

SA TÕ Kliinikumi
Naistekliinik

SISUKORD

Eessõna	3
Autoritest	4
Sisukord	5
Kasutatud lühendeid	6
<i>Katrin Otter</i> Tromboos ja selle medikamentoosse ravi võimalused	8
<i>Kai Sukles</i> Venosne tromboos	17
<i>Peeter Saadla</i> Tromboosiriski hindamine	22
<i>Andres Sell</i> Süvaveenitromboosi perioperatiivne profülaktika	30
<i>Heli Kaljusaar, Anu Hedman</i> Sildamine ehk perioperatiivne antikoagulant- ja antiagregantravi	37
<i>Katrin Nõukas</i> Venosse trombemboolia profülaktika sisehaigetel	45
<i>Alice Lill</i> Tromboosi pikendatud profülaktika	50
<i>Kai Sukles</i> Kasvaja ja venosne tromboos	53
<i>Anne Kirss</i> Rasedus ja tromboos	58
<i>Heli Kaljusaar</i> Kodade virvendusarütmia antitrombootiline ravi	66
<i>Katrin Nõukas</i> Vastunäidustused venosse tromboosi medikamentoosseks profülaktikaks	74
<i>Kai Sukles</i> Süvaveenitromboos	77
<i>Kai Sukles</i> Kopsuarteri trombemboolia	82
Tromboosialaseid linke	94

KASUTATUD LÜHENDEID

ACA	antikardioliipinantikeha	ingl k <i>anti-cardiolipin antibody</i>
ACCP	Ameerika Rindkearerstide Kolleegium	ingl k <i>American College of Chest Physicians</i>
AF	kodade virvendusarütia	ingl k <i>atrial fibrillation</i>
AFS	antifosfolipiidsündroom	
APC	aktiveeritud proteiin C	ingl k <i>activated protein C</i>
APCR	aktiveeritud proteiin C resistentsus	ingl k <i>activated protein C resistance</i>
APPT	aktiveeritud osaline tromboplastiini aeg	ingl k <i>activated partial thromboplastin time</i>
ASA	aspiriin	ingl k <i>acetylsalicylic acid</i>
AT	antitrombiin	
BMS	metallstent	ingl k <i>bare-metal stent</i>
CTEPH	krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon	ingl k <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>
DES	ravimkaetud stent	ingl k <i>drug-eluting stent</i>
EF	väljutusfraktsioon	ingl k <i>ejection fraction</i>
EhhoKg	ehhokardiograafia	
HIT	hepariini indutseeritud trombotsütopeenia	
INR	rahvusvaheline standardsuhe	ingl k <i>international normalized ratio</i>
IPC	vahelduva rõhuga kompressioon	ingl k <i>intermittent pneumatic compression</i>
KATE	kopsuarteri trombemboolia	
KMI	kehamassi indeks	
KOK	krooniline obstruktiivne kopsuhaigus	
KT	kompuutertomograafia	
K/v	kardiovaskulaarne	
LDUH	väikeses annuses fraktsioneerimata hepariin	ingl k <i>low-dose unfractionated heparin</i>
LMWH	madalmolekulaarne hepariin	ingl k <i>low molecular weight heparin</i>
NSAID	mittesteroidne põletikuvastane ravim	ingl k <i>non-steroidal anti-inflammatory drug</i>
NYHA	New Yorgi Südamearstide Assotsiatsioon	ingl k <i>New York Heart Association</i>
PAI	plasminogeeni aktivaatori inhibiitor	
PTS	postrombootiline sündroom	
rt-PA	rekombinantne koeplasminogeeni aktivaator	ingl k <i>recombinant tissue-type plasminogen activator</i>
RV	parem vatsake	ingl k <i>right ventricle</i>
RÜ	rahvusvaheline ühik	
SD	standardhälve	ingl k <i>standard deviation</i>
SVT	süvaveenitromboos	
TEE	söögitorukaudne ehkardiograafia	ingl k <i>transesophageal echocardiography</i>
TIA	transitoorne ajuisheemia	ingl k <i>transient isshemic attack</i>
TnI	troponiin I	
TnT	troponiin T	
t-PA	koe plasminogeeni aktivaator	ingl k <i>tissue plasminogen activator</i>
UH	fraktsioneerimata hepariin	ingl k <i>unfractionated heparin</i>
VKP	värskelt külmutatud plasma	
V/Q scan	ventilatsiooni-perfusiooni stsintigraafia	
VTE	venoosne trombemboolia	

TROMBOOS JA SELLE MEDIKAMENTOOSSE RAVI VÕIMALUSED

Katrin Otter

Trombi teke kui organismi kaitsefunktsioon

Organismi talitluse oluliseks osaks on veresoonte terviklikkus ja vere pidev liikumine soontes. Selle tagavad mitmed üksteist täiendavad ning vajadusel asendavad mehhanismid ja ained. Veresoone seina kahjustumisel käivitub trombid teke. Oma füsioloogilise rolli täitnud trombid lammutatakse. Igas inimorganismis tekib ja laguneb ööpäevas lugematul hulgal trombe. Trombi teket soodustavad ja seda pärssivad süsteemid tasakaalustavad organismis üksteist vastastikku (vt tabelit 1).

Tabel 1. Trombi teket soodustavad ja pärssivad kehaomased ained.

	Trombotsüüte mõjutavad ained	Fibriini teket mõjutavad ained
Trombi teke soodustamine	Prostatsükliin, adenoosiin jt	Vere hüübimiskaskaadi aktiveeritud tegurid
Trombi teke pärssimine	Kollageen, tromboksaan A ₂ , serotoniin, trombiin jt	Antitrombiin III, proteiin C, proteiin S

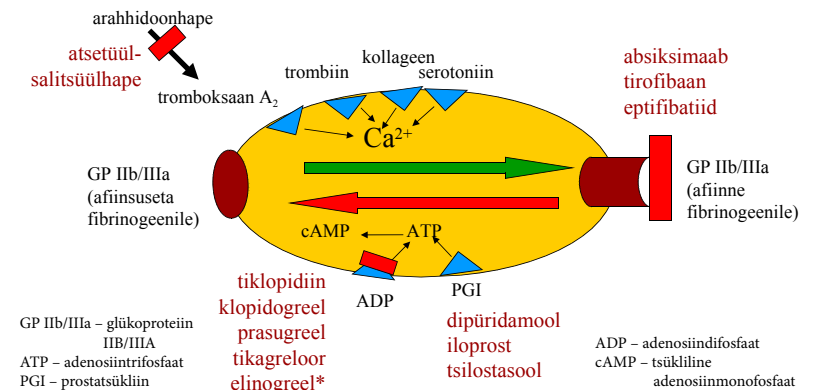
Kui trombi teket soodustavate ja seda pärssivate ainete tasakaal nihkub pagast või lisanduvad trombid teket soodustavad haigused, siis võib tekkida tromboos. Sellele võib järgneda trombemboolia, kus trombimassid kantakse vere vooluga väiksema diameetriga veresoontesse, mis seejärel ummistuvad.

Venoosne ja arteriaalne tromboos

Sõltuvalt trombid tekkkohast ja koostisest eristatakse arteriaalseid trombe (aterotromboosi) ja venoosseid trombe (vt tabelit 2). Vahel nimetatakse venooset trombi rakulise koostise tõttu ka punaseks trombiks ja arteriaalset trombi valgeks trombiks.

Arteriaalse trombi tekkes mängib olulisimat rolli trombotsüütide aktiveerumine ja agregatsioon. Protsessi käigus muutuvad trombotsüütide pinnal olevad mitteaktiivsed glükoproteiinid (GP IIb/IIIa) aktiivseteks. Glükoproteiinide aktivatsiooniks on vaja suurendada kaltsiumi hulka rakus – see toimub kollageeni, serotoniini, tromboksaan A₂ ja trombiini vahendusel (vt joonist 1). Et aktiveerunud retseptoreid taas inaktiveerida, tuleb kasutada energiat, enamasti ATP-d (2). Samal ajal käivitunud hüübimiskaskaadi lõpptulemuseks on fibrin, mis seob trombotsüüdid trombiks. Fibriiniahela kinnituvad aktiveerunud glükoproteiinidele.

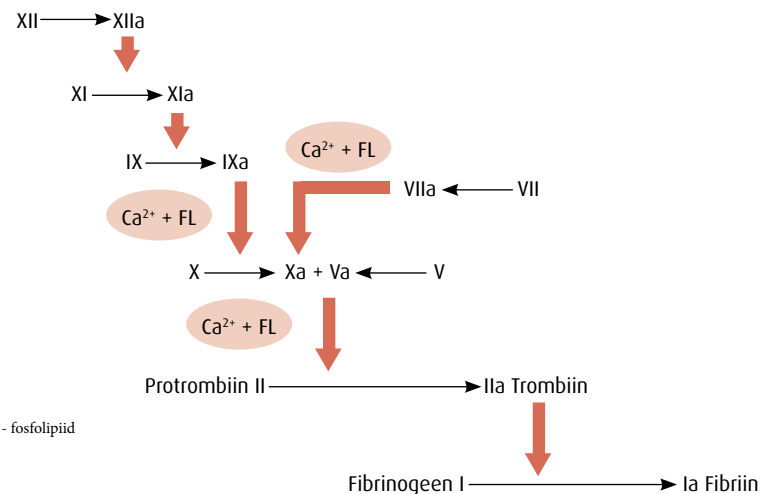
Venoosse trombi tekkes mängib olulisemat rolli hüübimiskaskaad, mille üheks käivitajaks on verevoolu kiiruse aeglustumine ehk staas. Veres mitteaktiivselt leiduvad hüübimistegurid muudetakse eelnevalt aktiveerunud hüübimisteguri poolt aktiivseks. Uus aktiveerunud tegur aktiveerib järgmist mitteaktiivset tegurit, kuni kaskaad jõuab fibrini tekkeni. Fibrin seob trombiks vaid aeglaselt edasikanduvad vere vormelemendid. Mõne



Joonis 1. Trombotsüütide agregatsioon ja selle mõjutamine ravimitega. Täkniga märgitud ravim on seni kasutusel olnud vaid kliinilistes uuringutes (modifitseeritud (4) järgi).

Tabel 2. Venoose tromboosi ja arteriaalse tromboosi võrdlus (modifitseeritud (1) järgi).

	Venosaalne tromboos	Arteriaalne tromboos
Ühised riskitegurid	<ul style="list-style-type: none"> • Ülekaal • Kõrgenenud vererõhk • Suitsetamine • Düslipideemia • Trombotsütoos • Diabeet • Ebasobiv dieet • Stress • Hormoonasendusravi ja hormonaalne kontratseptsioon 	
Spetsiifilised riskitegurid	<ul style="list-style-type: none"> • Verehüübimist pärssivate füsioloogiliste ainete (antitrombiin III, proteiin C, proteiin S) vähesus, APC resistentsus • Fibrinolüüsi häired (plasminogeeni, t-PA vähesus, PAI aktiivsuse tõus) • Hepariinist põhjustatud II tüüpi trombotsütopeenia • Vere viskoossuse suurenemine (sh eksikoos) • Vereringehäired (voodiravi, pikk lennureis, veenilaiendid, veenipõletik, südamepuudulikkus, südameinfarkt) • Kasvaja • Trauma, põletus, operatiivne ravi 	<ul style="list-style-type: none"> • Ateroskleroosilise naastu rebend • Endokardi kahjustus (infarkt, endokardiit, vatsakese aneurüsm, klapiprotees, kodade virvendus) • Arteri punktsioon jt endovaskulaarsed protseduurid • Arteriit
Tekkealus	PÕLETIK + ENDOTEELI KAHJUSTUS	
Käivitav mehhanism	Venosaalne staas, mis aktiveerib hüübimistegureid	Trombotsüütide aktiveerimine ja agregatsioon kiire voolukiirusega alas
Koostis	Peamiselt erütrotsüüdid, aga ka teised vere vormelemendid ja fibrin	Peamiselt trombotsüüdid, vähesed erütrotsüüdid, fibrin
Tromboosi kliiniline avaldumiskoht	Süvaveenides, kopsuarteris (trombembolia)	Ajuarterites, koronaararterites, jäseme arterites



Joonis 2. Vere hüübimiskaskaad.

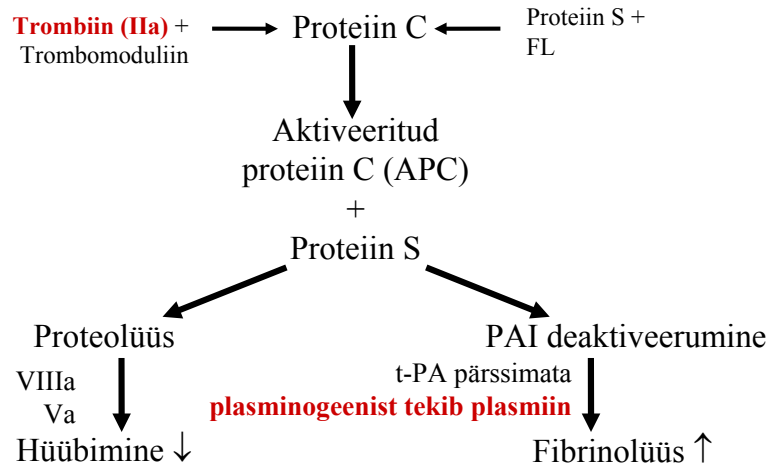
hüübimisteguri aktiveerumise juures on vaja lisaaineid, näiteks kaltsiumi ja fosfolipiide (FL). Vahel on vaja kompleksi, mis sisaldab enam kui ühte aktiveerunud hüübimistegurit, näiteks trombiini moodustumiseks on vaja kompleksi Xa-st ja Va-st (vt joonist 2).

Tänapäeval ollakse veendunud, et vaatamata venoosse ja arteriaalse trombi olemuslikele erinevustele on nende tekke riskitegurid suuresti sarnased ja mõlema käivitajatena mängivad olulist rolli sooneseinas tekkinud põletik ja endoteeli kahjustus (1).

Trombi teket pärssivad süsteemid

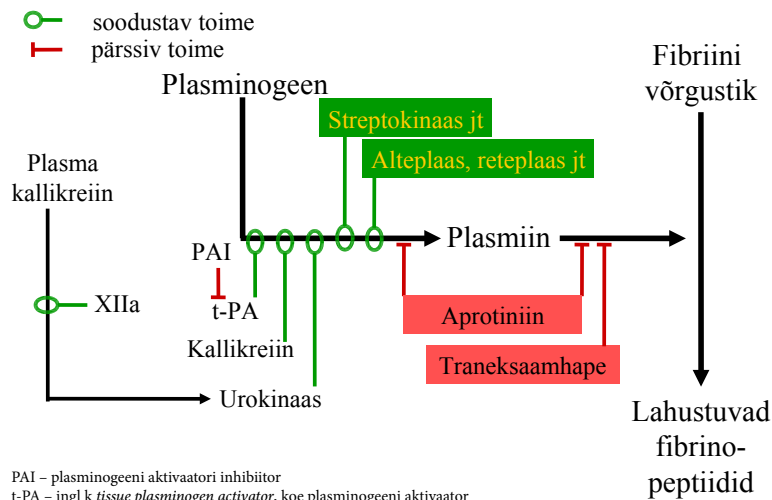
1. Vere hüübimist pidurdavad kehaomased ained

Proteiin C kuulub vere hüübimist pidurdavate ainete hulka. Hüübimiskaskaadi käivitades aktiveerib trombiin (tegur Ila) proteiin C, mis seepeale seondub proteiin S-iga. See kompleks hakkabki lammutama vere hüübimiskaskaadi tegureid (V, VIII), pidurdades nii trombi teket (vt joonist 3). Lisaks proteiin S ja C-le kuulub hüübimiskaskaadi pärssivate ainete hulka ka antitrombiin III.



PAI – plasminogeeni aktivaatori inhibiitor
t-PA – ingl k. *tissue plasminogen activator*, koe plasminogeeni aktivaator

Joonis 3. Vere hüübimist pidurdav süsteem.



PAI – plasminogeeni aktivaatori inhibiitor
t-PA – ingl k. *tissue plasminogen activator*, koe plasminogeeni aktivaator

Joonis 4. Fibrinolüüs ja seda mõjutavad ravimid (modifitseeritult (3) järgi).

2. Kehaomane fibrinolüütiline süsteem

Trombi füsioloogiline lammutamine toimub trombotsüüte ühendavaid fibrinahelaid lammutavate ainete vahendusel. Olulisim neist on plasmiin, mis tekib plasminogeeni aktiveerumisel (vt joonist 4). Aktiveerumist soodustavad koe plasminogeeni aktivaator, kallikreiin ja urokinaas. Plasmiini teket pärssib plasminogeeni aktivaatori inhibiitor (3).

Meditsiiniliselt on vastavalt vajadusele võimalik plasmiini teket (ja seega trombi lõhustumist ehk fibrinolüüsi) soodustada või pärssida. Fibrinolüütikumede kasutatakse näiteks koronaartromboosi korral. Verejooksu tõkestamiseks, st trombi lõhustumise peatamiseks võib kasutada näiteks traneksaamhapet.

Antitrombootiline ravi

Tromboosivastase ravi määramisel on esmalt vaja teada, millise tromboosiga on tegu. Arteriaalse tromboosi korral kasutatakse trombotsüütide agregatsiooni pärssimist antiagregantidega. Venoosse tromboosi korral mõjutatakse antikoagulantide abil vere hüübimiskaskaadi (vt tabelit 4).

1. Antiagregantravi

Trombotsüütide agregatsiooni vähendades saame takistada GP IIB/IIIa retseptorite aktiveerumist:

- pärssida tromboksaan A_2 sünteesi (nt aspiriiniga),
- blokeerida GP IIB/IIIa retseptorid, et fibrin ei saaks sinna kinnituda (nt absisksimabi, tirofibaani, eptifibatiidiga),
- soodustada GP IIB/IIIa retseptorite viimist mitteaktiivsesse seisusse (nt tiklopidiini, klopidogreeliga).

2. Antikoagulantravi

Vere hüübimiskaskaadis on olulisim roll trombiinil. **Hüübimiskaskaadi efektiivseks pärssimiseks** saab:

- takistada trombiini sünteesi (nt varfariini jt K-vitamiini antagonistidega),

Tabel 4. Antikoagulantide (5).

Manustamisviis Sihtmärgid	Parenteraalne		Suukaudne	
		Trombiin	Trombiin, tegur Xa	Tegur Xa
Kliinilises kasutuses olevad ravimid	Bivalirudiin, Argatrobaan Hirudiin	Hepariin, LMWH	Fondapariinuks	K-vitamiini antagonistid
Kliinilistes uuringutes kasutatud ravimid				
				Rivaroksabaan Apiksabaan, edoksabaan, betriksabaan
			Dabigatraan	

- kiirendada trombiini deaktiveerimist (nt hepariinidega),
- kasutada trombiini antagonistide (nt hirudiini, desirudiini) (4).

Hepariini abil on võimalik siduda juba eksisteerivaid vere hüübimistegureid. Keemilise struktuuri tõttu ei ole hepariini võimalik manustada suu kaudu. Hepariini on kasutatud nii fraktsioneerimata kui ka fraktsioneeritud kujul. Sõltuvalt hepariini tüübist on mõjutatavate hüübimistegurite profiil veidi erinev.

Oma toime saavutamiseks vajab hepariin füsioloogilist hüübimist pärssivat ainet antitrombiin III. Kuna fraktsioneeritud hepariin seondub olulisemal määral vaid tegur Xa-ga, siis on veritsusohk väiksem võrreldes tavalise hepariiniga.

Fraktsioneeritud hepariini eelisteks fraktsioneerimata hepariini ees on veel väiksem seotus endoteeliga, ühtlasem biosaadavus, pikem poolväärtusaeg, väiksem manustamissagedus, väiksem kõrvaltoimete – trombotsütopeenia ja luuhõrenemise – esinemine.

Varfariin pärsib mitme erineva vere hüübimisteguri, aga ka hüübimist pärssiva aine sünteesi maksas. Kuna varfariin mõjutab veel sünteesimata aineid, siis kulub toime saabumiseni 2–7 päeva. Ka varfariini toime täielikuks möödumiseks kulub 4–6 päeva. Et varfariin

Tabel 5. Antikoagulantide omadused ja nende kliiniline tähendus (modifitseeritud (5) järgi).

Omadus / Kliiniline tähtsus	K-vitamiini antagonistid	Uued suukaudsed anti-koagulantid
Toime algus	Aeglane	Kiire
Sildamine kiire toime algusega antikoagulantidega	Vajalik	Ei ole vajalik
Toime individuaalne erinevus	Olemas	Pole täheldatud
Annustamise individuaalne erinevus	Vajalik	Ei ole vajalik
Terapeutiline indeks	Kitsas	Ei ole kitsas
Koagulatsiooni rutiinne seire	Vajalik	Ei ole vajalik
Koostoimed toidu ja ravimitega	Sagedased	Ravimitega harvad, toiduga puuduvad
Toime K-vitamiinist sõltuvate proteiinide sünteesile	Mittespetsiifiline	Spetsiifiline
Valgusünteesist tingitud kõrvaltoimete tekkeohk	Suur eriti proteiin C ja proteiin S puudulikkusega patsientidel naha nekroosi tekkeks; suurenenud osteoporoosi tekkeohk	Väike

mõjutab vere hüübimissüsteemi eri osi ja tema toime saabub viivitusega, on oluline vere hüübivuse regulaarne kontroll (INR-i määramine). Lisaks mõjutab K-vitamiini antagonistide toimet olulisel määral patsiendi toit, seetõttu peaks optimaalse ravitulemuse saamiseks vältima järske muutusi

igapäevases toitumises ja kasutama kõrge K-vitamiini sisaldusega ja/või rasvasisaldusega toiduaineid võimalikult ühtlaselt. Muutused dieedis võivad INR-i väärtust oluliselt nihutada.

K-vitamiini antagonistide kasutamine on seotud mitme puudusega (vt tabelit 5), millest loodetakse üle saada uute ravimite kasutuselevõttuga (5).

Allikad

1. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous Thromboembolism and Atherothrombosis. An Integrated Approach. *Circulation* 2010; 121 (8): 2146–50.
2. Davi G, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357 (24): 2482–94.
3. Rijken DC, Lijnen HR. New Insights into the Molecular Mechanisms of the Fibrinolytic System. *J Thromb Haemost* 2008; 7 (1): 4–13.
4. Gurbel PA, Tantry US. Combination Antithrombotic Therapies. *Circulation* 2010; 121: 569–83.
5. Eikelboom JW, Weitz JI. New Anticoagulants. *Circulation* 2010; 121: 1523–32.

VENOOSNE TROMBOOS

Kai Sukles

Venoosne tromboos on seisund, kus veenides tekib tromb. Enamasti tekib see alajäseme süvaveenides – tegemist on süvaveenitromboosiga (SVT). Tromb sulleb veeni valendiku osaliselt või täielikult. Patsient tunneb seda valuna, pingena jalas, tekib punetus, jalg on soe ja turseline. On teada, et ligi pooled SVT episoodidest on asümptomaatilised, st patsiendil ei ole mingeid kaebusi. Osa trombist võib lahti rebeneda ning liikuda õõnesveeni kaudu südamesse ning sealt kopsuarteri harudesse, sulgedes need osaliselt või täielikult. Seda seisundit nimetatakse kopsuarteri trombembooliaks (KATE).

Klassikaliselt sisaldub väljendis „venoosne trombemboolia” nii süvaveenitromboos kui ka kopsuarteri trombemboolia. Sümptomaatilise VTE patsientidest kolmandik on KATE patsiendid, kahel kolmandikul esineb isoleeritud SVT (1).

Venoosse tromboosi epidemioloogia

Venoosne trombemboolia on sage, kuid välditav haigus. Rahvastiku-uuringute alusel esineb VTE-d arenenud maades 1–2 juhul 1000 patsient-aasta jooksul. Venoosne trombemboolia on seotud suurenenud haigestumise ja suremusega. 1 kuu jooksul pärast SVT või KATE diagnoosimist, sureb 6% SVT ja 12% KATE patsientidest (1). USA-s põhjustab KATE 300 000 surmajuhtumit aastas.

Siseosakondadesse või kirurgia osakondadesse hospitaliseeritud patsientide uuring Suurbritannia haiglates näitas, et 71%-l keskmise või kõrge tromboosiriskiga patsientidest ei olnud rakendatud tromboosi mehaanilist ega medikamentoosset profülaktikat (3).

Samas paraneb adekvaatse raviga enamik VTE patsiente täielikult. Kuid trombi osaline lõhustumine põhjustab pikaajalisi komplikatsioone. Pulmonaalne hüpertensioon (PH) kujuneb ca 5%-l KATE patsientidest ning posttrombootiline sündroom kujuneb 50%-l SVT haigetest (2).

Teiseks probleemiks posttrombootilise sündroomi ja pulmonaalse hüpertensiooni kõrval on haiguse retsidiveerumine. Kordumise risk muutub ajas ning on kõige suurem esimese 6–12 kuu jooksul haiguse algusest. Rahvastiku-uuringu andmeil retsidiveerub haigus esimese 6 kuu jooksul 10%-l patsientidest, 10 aasta jooksul on retsidiivi risk 30%-l. Nagu ka äge VTE, on korduv VTE seotud suurenenud haigestumise ja suremusega. Korduva KATE korral on suremus 4–9%-l juhtudest ning posttrombootilise sündroomi teke on suurema esinemissagedusega kui ägeda SVT korral.

Pärast KATE-t on elulemus oluliselt halvem kui pärast SVT-d. KATE on iseseisev riskitegur, millega on seotud 3 korda suurem suremus esimese 3 kuu jooksul pärast ägedat haigestumist.

Veerandil KATE patsientidest on haiguse esmaseks väljenduseks kliiniline surm. Suurenenud suremuse riskiteguriteks on kõrge iga, meessugu, madal KMI, VTE diagnoosimine patsiendil, kes on juba haiglaravil või hooldekodus, krooniline südamepuudulikkus, krooniline kopsuhaigus, raske neuroloogiline haigus ning pahaloomuline kasvaja (4).

VTE on hospitaliseerimisega seotud sagedaim komplikatsioon ning on seotud suurenenud lühi- ja pikaajalise haigestumise, suremuse ning meditsiinikulutustega. Mitmed sajad kliinilised uuringud viimase 50 aasta jooksul on näidanud, et tromboosi profülaktika kasutamine vähendab SVT, proksimaalse SVT, KATE ning fataalse KATE riski enam kui 60%-l hospitaliseeritud patsientidest (3).

Enamikul hospitaliseeritud patsientidest esineb vähemalt üks tromboosi riskitegur ning 40%-l kolm või enam riskitegurit. Tromboosi profülaktika esineb haiglas tekkinud SVT-d 10–40% sisehaigetel ning üldkirurgilistel haigetel ning 40–60% suuri ortopeedilisi operatsioone läbiteinud patsientidel.

VTE-d loetakse kõige kergemini ärahoitavaks surmapõhjuseks haiglaravil viibivatel patsientidel (5).

Alates 1986. a-st on VTE profülaktika ravijuhiseid publitseeritud üle 25. ACCP on kogu maailmas kõige tunnustatum ning kasutatum ravijuhis. Viimane ACCP ravijuhis publitseeriti 2008. a (ACCP VIII) (3).

Tromboosi profülaktikas kasutatakse laialdaselt LMWH-i. Kuigi UH-i

ja LMWH-i tõhusus on sama, eelistatakse siiski madalmolekulaarset hepariini. Madalmolekulaarsel hepariinil on võrreldes fraktsioneerimata hepariiniga:

- parem biosaadavus,
- pikem hüübimist mõjutav toime fikseeritud doosi kasutamisel,
- puudub vajadus hüübivuse laboratoorseteks analüüsideks (seega on ravi kulupõhisem),
- madalam hepariinist tingitud trombotsütopeenia tekke võimalus (7).

Mida on uut tromboosi profülaktikas?

Viimastel aastatel on tromboosi profülaktikas kasutatud uusi antikoagulan- te, mis ei vaja laboratoorset kontrolli. Nendest 2 rühma – otsene X teguri inhibiitor rivaroksabaan ja otsene trombiini inhibiitor dabigatraan – on näidanud võrdselt häid või paremaid tulemusi, võrreldes LMWH-ga VTE profülaktikas pärast puusa- ja põlveliigese endoproteesimist sama ohutus- profiili juures. Nii dabigatraan kui ka rivaroksabaan said hiljuti Kanadas ja Euroopas antud näidustuse. Üks kord päevas suu kaudu manustatavad ravimid, mis ei nõua INR-i laboratoorset kontrolli, lihtsustavad tromboosi profülaktikat ning parandavad ravisoostumust (3).

Tromboosi profülaktika korraldamine haiglas (5).

1. Vajalik on määrata kõigi hospitaliseeritud tromboosi tekkeriski, kasutades kas haigusepõhist mudelit või individuaalse riski hindamise tabelit.
2. Vajalik on hinnata patsiendi verejooksu riski.
3. Vajalik on hinnata tromboosi tekkeriski ja verejooksu riski suhet.
4. Vajalik on valida tromboosi profülaktika meetod: medikamentoosne või mittemedikamentoosne vastavalt patsiendi riskile. Kui verejooksu risk ületab tromboosi tekkeriski, siis kasutada tromboosi mittemedikamentooset profülaktikat.
5. Vajalik on ümber hinnata tromboosi tekkeriski patsiendi seisundi muutumisel.

(Vaata lisaks ka tromboosiriski hindamise peatükki lk 22)

Soovitused tromboosi profülaktika efektiivseks läbiviimiseks hospitaliseeritud patsientide hulgas (6).

Plaanilise kirurgia patsiendid	Enne hospitaliseerimist	<ol style="list-style-type: none"> 1. Soovita naistel lõpetada östrogeeni sisaldav hormonaalne kontratseptsioon 4 nädalat enne kirurgilist operatsiooni. 2. Määra kasu/riski suhe, kui antiagregantravi on lõpetatud 1 nädal enne operatsiooni. 3. Planeeri anesteesiameetod.
Kõik patsiendid	Saabudes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Määra VTE risk. 2. Määra veritsuse risk. 3. Selgita patsiendile VTE olemust suuliselt ja kirjalikult. 4. Määra vajadusel VTE profülaktika.
Kõik patsiendid	Haiglaravi vältel	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hinda vajadusel ümber VTE ja veritsuse risk. 2. Vaata üle VTE profülaktika. 3. Välti dehüdratatsiooni, mobiliseeri patsient.
Kõik patsiendid	Enne väljakirjutamist	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anna infot VTE sümptomitest. 2. Anna infot, kuhu patsient peab pöörduma, kui tal esinevad SVT või KATE sümptomid.
Patsiendid, kellele on näidustatud tromboosi pikendatud profülaktika	Enne väljakirjutamist	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anna infot pikendatud profülaktika korrekse kasutamise ja kestuse kohta. 2. Ole kindel, et patsient või tema omaksed on võimelised kasutama VTE profülaktikat. 3. Anna infot võimalike VTE profülaktika tüsistuste kohta ning kuhu probleemide korral pöörduda. 4. Informeeri perearsti, et patsiendile on määratud tromboosi pikendatud profülaktika.

Allikad

1. Begelman SM. „Thromboembolism“ Cleveland Clinic, Center for Continuing Education.
2. Turpie Alexander GG. Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Current Controversies and Emerging Therapies. Medscape.
3. Selby R, Geerts WH. Prevention of Venous Thromboembolism: Consensus, Controversies and Challenges, Am Society of Hematology, 2009.
4. Heit JH. Venous Thromboembolism: Disease Burden, Outcomes and Risk Factors. J Thromb Haemost 2005; 3: 1611–17.
5. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 381S–453S.
6. Venous Thromboembolism: Reducing the Risk. NICE Clinical Guideline 92, Jan 2010 <http://guidance.nice.org.uk/>
7. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Treated with Low-Molecular-Weight Heparin or Unfractionated Heparin. N Engl J Med 1995; 332: 1330–5.

TROMBOOSIRISKI HINDAMINE

Peeter Saadla

VTE on sagedasti esinev tõsiste tagajärgedega haigus nii kirurgilistel kui ka sisehaigetel. Praktiliselt kõigil hospitaliseeritud haigetel on vähemalt üks VTE riskitegur, ~ 40%-l haigetest on aga kolm või enam riskitegurit (vt tabelit 1). Tromboosi korrektset profülaktikat rakendamata on sisehaigetel haiglatekkese SVT esinemissagedus 10–40%, ortopeedilise kirurgia haigetel aga 40–60% (1). Sellest lähtuvalt on riskirühma haige avastamine iga raviarsti esmane kohus. Riskirühma kuuluva haige leidmisest üksi ei piisa – järgnema peab tromboosi **adekvaatne** profülaktika.

Medikamentoosse profülaktika vahendid on nii Eestis kui ka terves maailmas laialt levinud, mehaanilise profülaktika osakaal aga tagasihoidlik ning kasutatav peamiselt kõrge veritsusriskiga haigetel. Üle jääb vaid leida patsiendid, kes kuuluvad tromboosi tekke riskirühma. Selleks on vajalikud lihtsad riski hindamise juhtnöörid, mida saaks igapäevatoos kergesti kasutada. Paraku ei ole praegu kõigi haigete jaoks sobivat universaalset riski hindamise mudelit. Erinevate autorite poolt loodud mudelite paikapidavust pole kontrollitud kliinilistes randomiseeritud uuringutes, ainsad valideeritud uuringud pärinevad 1980-ndatest ning seda kirurgilistel haigetel. Eelnevast lähtudes on allpool toodud mõned tromboosiriski hindamise võimalused. Erinevatel mudelitel on oma head ja vead, kuid kõik nad püüdlevald ühe eesmärgi poole – suurendavad arstide teadlikkust ning valvsust VTE tekkest (2). Mitme randomiseeritud uuringu andmetest on selgunud riskitegurid, mis suurendavad tromboosi tekkeriski (vt tabelit 1).

ACCP VIII soovitus (1)

ACCP VIII soovitude järgi on kaks võimalust VTE riski hindamiseks ja sellest tulenevaks adekvaatseks tromboosi profülaktikaks:

Tabel 1. VTE riskitegurid (1, 3, 4).

Tõendus põhised riskitegurid*	Kokkuleppelised riskitegurid
<ul style="list-style-type: none"> • Äge südameelihase infarkt • Südamepuudulikkus (NYHA III, IV) • Kasvaja ja kasvavastane ravi: <ul style="list-style-type: none"> - hormonaalne - kemoterapia - angiogeneesi inhibiitorid - radioterapia • Äge infektsioon, sepsis • Kroonilise kopsuhaiguse ägenemine • Hingamispuudulikkus • Reumaatiline haigus (äge artriit alajäsemel ja lülisamba kompressioon) • Isheemiline insult • Rasedus/vahetu sünnitusjärgne periood • Seljaaju trauma/paraparees • Anamneesis VTE • Vanus > 40 a 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombofiilia (omandatud või kaasasündinud): <ul style="list-style-type: none"> - Antifosfolipiidsündroom - Proteiin C/S defitsiit - Faktor V geeni Leideni mutatsioon - Protrombiini geeni G20210A mutatsioon - AT III defitsiit - Düsfibrinogeneemia - Hüperhomotsüsteineemia • Kirurgia • Paroksüsmaalne öine hemoglobiinuuria • Selektiivsed östrogeeni retseptori modulaatorid raviskeemis • Varikoos • Suukaudsed kontratseptiivid • Östrogeenasendusravi • Tsentraalveeni kateeter • Nefrootiline sündroom • Põletikuline soolehaigus • Müeloproliferatiivne haigus • Immobilisatsioon • Pikk lennureis (kestusega 8 tundi) • Ülekaalulisus • Mehaaniline surve veenile: <ul style="list-style-type: none"> - tuumor - hematoom - arteri anomaalia

* Tõendus põhised võrdne ACCP VIII 1A soovitusklassiga

- iga haiget tuleb VTE tekkeriski seisukohast hinnata eraldi, arvestades individuaalseid riskitegureid ning nende seost käesoleva haiguse või planeeritava protseduuri/operatsiooniga. Selle meetodi korral kasutatakse riski hindamise mudeleid.
- tromboosi tekkeriski ja tromboosi profülaktika määramist otsustatakse riskirühma arvestades rühmapõhiselt (vt tabelit 2). Näitena võiks tuua haigete rühma, kellele planeeritakse suurt ortopeedilist operatsiooni – ainuüksi nimetatud operatsioon kujutab endast trombi suurt tekkeriski

Tabel 2. Hospitaliseeritud haigete tromboosi tekkerisk (1).

Riskiaste	Ligikaudne SVT risk tromboosi profülaktikata
Madal risk	< 10%
Väike kirurgiline protseduur mobiliseeritud haigel	
Sisehaige, täielikult liikuv	
Keskmine risk	10–40%
Üldkirurgia patsiendid, lahtise günekoloogilise ja uroloogilise kirurgia patsiendid	
Sisehaiged, kas voodihaiged või raske haigusega	
Kõrge risk	40–80%
Puusa- või põlveliigese artroplastika, reieluukaela murruga haiged	
Suur trauma, seljaaju vigastus	

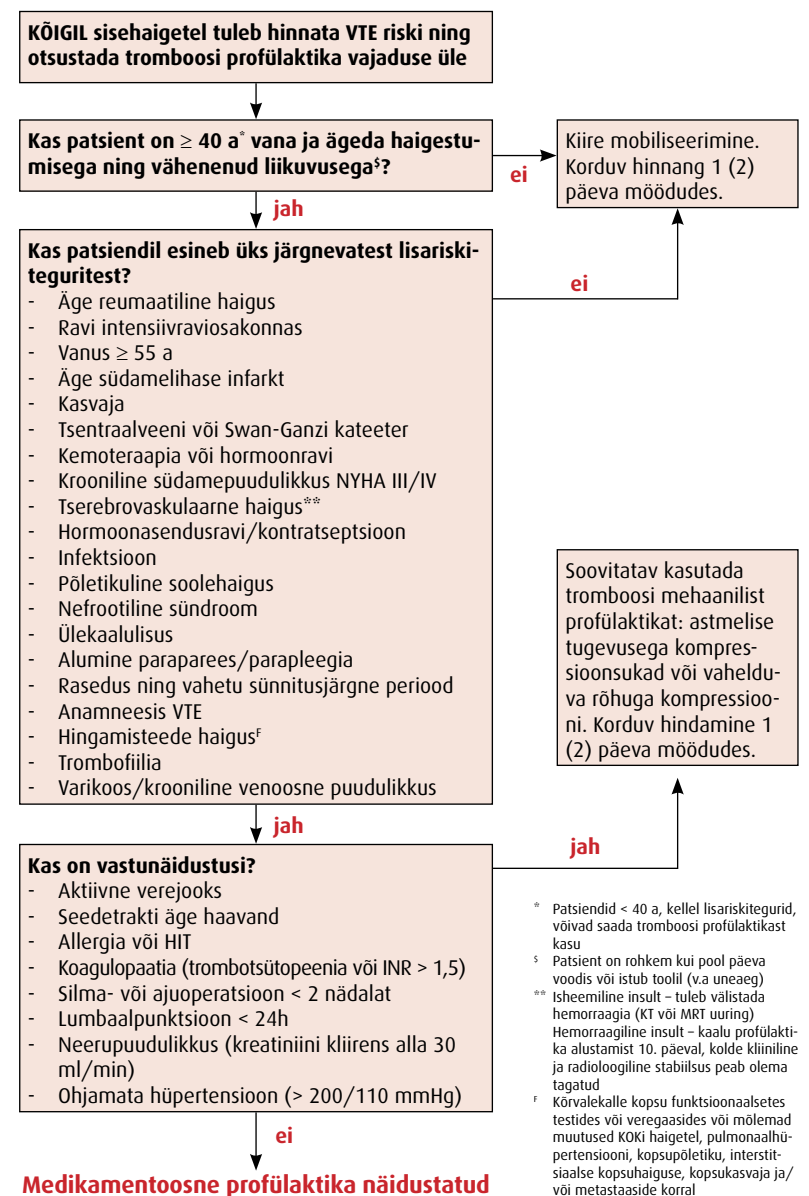
ning seetõttu vajavad kõik nimetatud rühma kuuluvad haiged vastunäidustuste puudumisel profülaktikat.

ACCP VIII eelistab viimast varianti mitmel põhjusel:

- tromboosi tekkeriski hindamisel rühmapõhiselt on hospitaliseerimise põhjus (nt suur ortopeediline operatsioon, äge sisehaigus) individuaalsetest riskiteguritest tähtsam;
- antud hetkel puuduvad meil nimetatud rühmades adekvaatsed võimalused avastada üksikuid patsiente, kes ei vaja profülaktikat, seega on otstarbekas määrata SVT profülaktika tervele rühmale;
- rühmapõhise riski määramist kasutatakse enamikus tromboosi profülaktika randomiseeritud kliinilistes uuringutes ning tõendus põhistes ravijuhistes.

Riski individuaalne hindamine võib osutada liiga keerukaks ja aeganõudvaks ning seetõttu jääda üldse tegemata, sellest tulenevalt jääb ka profülaktika määramata.

Joonis 1. Ägedalt haigestunud sisehaige tromboosiriski hindamise algoritm.



NICE soovitused (5)

Igal hospitaliseeritud patsiendil tuleb VTE riski hinnata vastuvõtmise hetkel. Riski tuleb uuesti hinnata 24 tunni jooksul pärast hospitaliseerimist ja haige seisundi muutumisel.

Esimene samm

Hinda kõigi haigete liikumisvõimet (vt tabelit 3, märgi vastav lahter). Kõiki kirurgilisi haigeid ning kõiki sisehaigeid, kellel on liikumine oluliselt piiratud, tuleb VTE tekkeriski suhtes põhjalikumalt hinnata.

Teine samm

Märgi riski hindamise tabelis patsiendiga seotud **tromboosi riskitegurid** (märkida võib enam kui ühe lahtri). Kui tabelis on märgitud kas või üks tromboosi riskitegur, vajab haige tromboosi profülaktikat.

Peale toodud riskitegurite võib konkreetsel haigel olla lisariskitegureid, seetõttu tuleb raviarstil hinnata individuaalselt tromboosiriski ning vajadust tromboosi profülaktikaks.

Kolmas samm

Märgi riski hindamise tabelis patsiendiga seotud **veritsusrisk** (märkida võib enam kui ühe lahtri). Iga märke korral veritsusriski osas tuleb raviarstil hinnata veritsusriski tõsidust ning otsustada profülaktika otstarbekuse või sellest loobumise üle.

Kirurgiliste haigetega võrreldes on sisehaigete kohta tehtud vaid üksikuid riski hindamist ning profülaktikat käsitlevaid uuringuid. Sisehaigete puhul kasutatavat ühtse ning lihtsa riski hindamise mudeli väljatöötamist segab fakt, et ägedalt haigestunud sisehaigeid pole võimalik käsitleda kui üht suurt homogeenset rühma, sest patsiendi tromboosiriski suurendavaid erinevaid sisehaigusi on palju (3).

Rocha töörühma poolt välja töötatud ägedalt haigestunud sisehaige tromboosiriski hindamise algoritm on esitatud joonisel 1. Antud algoritmi positiivseks küljeks saab pidada selle lihtsust ning ülevaatlikkust nii tromboosi tekkeriski kui ka vastunäidustuste osas. Originaaljoonisel on

Tabel 3. VTE riski hindamise tabel.

Liikuvus – kõik haiged (märgi üks lahter)	Märgi		Märgi		Märgi
Kirurgiline patsient		Sisehaige, kel esineb oodatav jätkuv vähenenud liikuvus võrreldes tavaolukorraga		Sisehaiged, kel PUUDUB oodatav oluline liikuvuse vähenemine võrreldes tavaolukorraga	
Hinda tromboosi- ja veritsusriski allpool					

Tromboosirisk			
Haige seotud	Märgi	Hospitaliseerimisega seotud	Märgi
Aktiivne kasvaja või kasvaja-vastane ravi		Oluliselt vähenenud liikuvus 3 või enam päeva	
Vanus > 60 a		Puusa- või põlveliigese endoproteesimine	
Dehüdratsioon		Reieluukaela murd	
Teadaolev trombofiilia		Üldanesteesia + operatsiooniaeg > 90 min	
Ülekaal (KMI > 30 kg/m ²)		Operatsioon väikeses vaagnas või alajäsemel > 90 min (üldanesteesia + operatsiooniaeg)	
Üks või mitu olulist kaasuvat haigust (nt südamehaigus; metaboolne, endokriinne või respiratoorne patoloogia; äge infektsioon; süsteemne põletikuline haigus)		Ägeda kirurgilise intraabdominaalse või põletikulise haigusega hospitaliseerimine	
Patsiendil või tema esimese astme sugulastel anamneesis VTE		Intensiivravi	
Hormoonasendusravi kasutamine		Operatsioon koos oluliselt vähenenud liikuvusega	
Östrogeeni sisaldavate kontratseptiivide kasutamine			
Varikoos koos flebiidiga			
Rasedus või < 6 nädalat sünnitusest			

Tabel 3. Järg.

Veritsusrisk			
Haigega seotud	Märgi	Hospitaliseerimisega seotud	Märgi
Aktiivne verejooks		Neurokirurgiline, lülisamba või silma operatsioon	
Omandatud veritsus (nt äge maksapuudulikkus)		Muu kõrge veritsusriskiga protseduur	
Kaasnevalt antikoagulandi tarvimine koos suurenenud veritsusriskiga (nt varfariinravi ja INR > 2)		Lumbaalpunktsioon/epiduraal-/spinaal-anesteesia plaanis lähima 12 tunni jooksul	
Äge isheemiline insult		Lumbaalpunktsioon/epiduraal-/spinaal-anesteesia viimase 4 tunni jooksul	
Trombotsütopeenia (Tr < 75 x 10 ⁹ /l)			
Ohjamata hüpertensioon (≥ 230/120 mmHg)			
Ravimata kaasasündinud veritsushaigus (nt hemofiilia või von Willebrandi tõbi)			

märgitud, et VTE riski tuleb uuesti hinnata vähemalt iga 2 päeva tagant, samuti igasuguse seisundi muutumise korral (3). Moodsamatele seisukohtadele tuginedes on siiski otstarbekam riski taas hinnata iga 24 tunni tagant.

Kokkuvõtteks

Eelpool näidatud venoosse tromboosi tekkeriski hindamise joonised ning algoritmid iseloomustavad ilmekalt maailmas valitsevat hetkeolukorda – ühtset riski hindamise vahendit pole suudetud välja töötada. Üksmeelsed ollakse aga selles, et keskmise ja kõrge riskiga haige vajab vastunäidustuste puudumisel VTE profülaktikat.

ACCP VIII tööühm rõhutab, et iga haigla ning osakond peaks vastavalt oma haigete koosseisule ning töö spetsiifikale välja töötama oma riski hindamise vahendid. Siin toodud joonised ja algoritmid võivad olla selle teostamisel lähtematerjaliks.

Allikad

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 381S-453S.
2. Lassen MR, Borris LC, Basks S, et al. Clinical Limitations of Risk Assessment Models. Blood Coagul Fibrinolysis 1999; 10 (Suppl 2): S45-51.
3. Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, et al. Risk-Assessment Algorithm and Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Medical Patients. Vasc Health Risk Manag 2007; 3 (4): 533-53.
4. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JJ, et al. Assessment of Venous Thromboembolism Risk and the Benefits of Thromboprophylaxis in Medical Patients. Thromb Haemost 2005; 94 (4): 750-9.
5. <http://guidance.nice.org.uk/CG92/NICEGuidance/pdf/English>

SÜVAVEENITROMBOOSI PERIOPERATIIVNE PROFÜLAKTIKA

Andres Sell

Peatüki **eesmärgiks** on anda ülevaade tänapäeval kasutusel olevatest süvaveenitromboosi profülaktika meetoditest perioperatiivsel perioodil.

Trombemboolia riski hindamine

Kliinilises praktikas on võimalik patsiendi riski hinnata individuaalselt või lähtudes patsientide rühmadest, keda trombemboolia teke ohustab. Enamlevinud meetodina kasutatakse viimast lähenemist, kus kõigil mõõduka või kõrge riskiastmega patsientidel kasutatakse rutiinselt tromboosi profülaktika meetodeid (1). Tomboosiriski hindamisest loe täpsemalt tromboosiriski hindamise peatükist (lk 22).

Tabelis 1 on ülevaatlikult esitatud trombemboolia riskiastmed ja soovitud tromboosi profülaktikaks kirurgilisel haigel.

Üldkirurgilised operatsioonid

SVT esinemissageduse langus on tingitud ka mitmest teisest tegurist, nagu patsiendi varajane mobilisatsioon, paranenud kirurgiline tehnika ja regionaalnesteesia meetodite kasutamine perioperatiivselt. SVT riski võib aga tõsta asjaolu, et opereeritakse vanemaealisi patsiente, kellel esinevad mitmed kaasuvad haigused ning kelle raviks kasutatakse kemoteraapiat (3). Oluuline SVT tekke riskitegur üldkirurgilistel patsientidel on operatsiooni tüüp (2). Ambulatoorses kirurgias on tromboosi tekkerisk madal (3).

Tabel 1. Riskiastmed ja soovituslik tromboosi profülaktika perioperatiivsel perioodil (1).

Riskiaste	Patoloogia	SVT esinemissagedus ilma tromboosi profülaktikata	Soovitatud meetodid tromboosi profülaktikaks
Madal	Väikekirurgia liikul patsiendil	< 10%	Varane liikumine
Mõõdukas	Üldkirurgilise, lahtise günekoloogilise ja uroloogilise operatsiooniga patsiendid	10–40%	LMWH UH Fondapariinuks
Kõrge	Puusa- ja põlvliigese endoproteesimine Reieluukaela murd Ulatuslik trauma Seljaaju vigastus	40–80%	LMWH UH Fondapariinuks K-vitamiini antagonist (varfariin), INR 2–3

Tromboosi tekkeriski võivad mõjutada järgmised tegurid (4, 5):

- pahaloomuline kasvaja
- tromboosi varasem esinemine
- rasvumine
- pikenenud immobilisatsioon
- infektsioon postoperatiivsel perioodil
- kõrge iga
- anesteesia iseärasused
- operatsiooni pikkus

SVT tekkerisk on suurim esimesel ja teisel operatsioonijärgsel nädalal (6). Hilistüsistused (sh kopsuarteri trombemboolia) võivad aga ilmned ka hiljem, mistõttu mõnel juhul on näidustatud tromboosi pikendatud (2–3 nädalat vältav) profülaktika. Pikendatud profülaktikaga saame langetada SVT esinemissagedust (7).

Günekoloogilised operatsioonid

SVT, KATE ja fataalse KATE esinemissagedus günekoloogiliste operatsioonide korral on samaväärne üldkirurgiliste operatsioonidega, mistõttu on ravisoovitused analoogsed (8).

Tromboosi riski tõstavad (8):

- abdominaalne operatsioon (vs vaginaalne)
- pahaloomuline kasvaja
- kõrge iga
- varasem tromboos
- perioperatiivne vereülekanne
- eelnev kiiritusravi

Laparoskoopilise operatsiooni puhul on tromboosi tekkerisk väike, kuid profülaktika läbiviimisel tuleb arvestada kaasuvaid haigusi ja protseduurist lähtuvat riski (9). Patsientidel, kellel kaasuvad haigused puuduvad ja operatsioon kestab lühikest aega (alla 30 min), ei ole tromboosi profülaktika vajalik. Sellistel juhtudel piisab patsiendi varasest mobiliseerimisest. Kui enamiku operatsioonide puhul ei ole olulist vahet, kas kasutada UH-i või LMWH-i tromboosi profülaktikaks, siis pahaloomuliste kasvajate tõttu tehavate operatsioonide puhul eelistatakse LMWH-i kasutamist (10).

Uroloogilised operatsioonid

Venoosse trombemboolia esinemissagedus uroloogiliste operatsioonide korral on 1–5%. Riskiteguriteks on:

- kõrge iga
- pahaloomuline kasvaja
- avatud (vs transuretraalne) operatsioon
- operatsioon vaagnapiirkonnas
- litotoomia asend

Transuretraalsed operatsioonid on madala tromboosiriskiga ning profülaktika rakendamine võib suurendada veritsust. Siiski on oluline patsientide varane mobilisatsioon. Tromboosi rutiinne profülaktika on soovitatav suurematel operatsioonidel, nagu radikaalne prostatektoomia, tsüstektoomia ja nefrektoomia (11).

Laparoskoopilised operatsioonid

Nende operatsioonide korral on kirurgiline trauma väiksem kui avatud lõikustel ning koagulatsioonisüsteemi aktivatsioon on minimaalsem (12). Tu-

leb siiski arvestada, et laparoskoopilised operatsioonid võivad avatud operatsioonidest kauem kesta, nende puhul kasutatakse *pneumoperitoneumi* ja pöörd-Trendelenburgi asendit. Sellised tingimused takistavad venooset äravoolu jalgadest ja põhjustavad verevoolu seiskumist. Tromboosi esinemissagedus nende operatsioonide korral on siiski madal 0–2% (11). Rutiinne profülaktika ei ole otstarbekas.

Bariaatriline (rasvumise) kirurgia

Viimasel kümnendil on suurenenud bariaatriliste kirurgiliste operatsioonide arv, mille eesmärgiks on maomahu vähendamine või maost mööda juhtiva kõrvaltee loomine. Enamik operatsioonidest tehakse laparoskoopiliselt. Trombembooliliste komplikatsioonide esinemissagedus on varieeruv (14). Bariaatrilises kirurgias on tromboosi tekke riskiteguriteks rasvumise kõrval ka varasem tromboos, kõrge iga ja anastomoosi dehistsents. Sellistel juhtudel soovitatakse kasutada tromboosi rutiinset profülaktikat, kuigi puuduvad ühtsed seisukohad ravimi doosi, ajastamise ja ravi kestuse osas. Osa autoreid soovitab kasutada ülekaalulistel tromboosi profülaktikaks ravimite suuremaid annuseid (15).

Ortopeedilised operatsioonid, puusa- ja põlveliigese proteesimine ning operatsioonid reieluukaela murru korral

Tänapäeval arvatakse, et medikamentoossed vahendid on tromboosi profülaktika mehaanilistest meetoditest (sukad ja pneumaatilised pumbad) oluliselt efektiivsemad ning neid on kasutatud viimase 20 aasta jooksul rutiinselt (8). Valdavalt kasutatakse siiski nn multimodaalset lähenemist, mille puhul kombineeritakse ravimeid (peamiselt hepariine), mehaanilisi vahendeid ja patsiendi varast mobilisatsiooni. Üldiselt ei soovitata kasutada tromboosi profülaktikaks atsetüülsalitsüülhappe monoterapiat (16).

Tähelepanu on pööratud ka haavainfektsiooni esinemissagedusele tromboosi profülaktikat saavatel patsientidel. On leitud, et antitrombootiliste ainete kasutamine ei suurenda haavainfektsiooni esinemissagedust (17).

Varfariini kasutamine on tromboosi profülaktikas efektiivne, kuid võib suurendada haavas hematoomi tekkimise riski. Euroopas on varfariini kasutamisest loobutud, kuna on leitud, et ravimi toime algus on hiline, toime vastus ravile varieerub oluliselt patsientide vahel, toime ei ole nii tõhus kui LMWH-il ning selle kasutamisel on vajalik sage INR-i monitooring (18).

Selektiivse hüübimiskaskaadi tegur Xa inhibiitori fondapariinuks kasutamise tulemused võrreldes LMWH-iga on vasturääkivad – osa uuringuid näitab suuremat efektiivsust, osa aga mitte (19, 20). Samaaegse regionaalnesteesia ja -analgeesia kasutamise korral postoperatiivses valuravis suureneb aga veritsuste oht spinaalkanal ja teiste närvistruktuuride juures, mille tagajärjel võivad kahjustuda seljaaju ja teised närvistruktuurid ning tekkida püsiv närvikahjustus. Et vältida ja vähendada intraspinaalsete hematoomide teket, tuleb fondapariinuks kasutamist täpselt ajastada (21).

Ortopeediliste operatsioonide korral on tähtis määratleda:

- kas tromboosi profülaktikat alustatakse pre- või postoperatiivselt
 - mitme tunni möödudes on vajalik ravi alustamine postoperatiivselt
- Süvaveenitromboos võib kujunema hakata juba operatsiooni ajal, mistõttu Euroopas ollakse seisukohal, et tromboosi profülaktika peab algama 10–12 h enne operatsiooni (tavaliselt manustatakse esimene doos operatsioonipäeva eelõhtul). Ameerikas eelistatakse profülaktilise raviga alustada 12–24 h pärast operatsiooni, viidates vähenenud intra- ja postoperatiivsele veritsusele, võimalusele hospitaliseerida haigeid operatsioonipäeval ja võimalusele vähendada veritsuste ohte, mis võivad tuleneda regionaalnesteesia kasutamisest (22).

Kokkuvõte

Süvaveenitromboosist tekkiv VTE on kirurgiliste operatsioonide sage tüsistus. Lähtudes kaasaegsetest seisukohtadest, on mõõduka ja kõrge riskiga haigetele näidustatud ennekõike tromboosi medikamentoosne profülaktika kas UH-i, LMWH-i või fondapariinuksiga. Paljudel juhtudel on otstarbekas jätkata tromboosi profülaktikat eelnimetatud ravimitega pärast operatsiooni pikema aja vältel. Üldjuhul on tromboosi profülaktika kasutamisel tüsistuste oht väike.

Allikad

1. Lassen MR, Borris LC, Backs S, et al. Clinical Limitations of Risk Assessment Models. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10 (2 Suppl): S45–51.
2. Flordal PA, Bergqvist D, Burmark US, et al. Risk Factors for Major Thromboembolism and Bleeding Tendency after Elective General Surgical Operations. *Eur J Surg* 1996; 162 (10): 783–9.
3. Enoch S, Woon E, Blair SD. Thromboprophylaxis Can be Omitted in Selected Patients Undergoing Varicose Vein Surgery and Hernia Repair. *Br J Surg* 2003; 90 (7): 818–20.
4. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, et al. Risk Factors and Clinical Impact of Postoperative Symptomatic Venous Thromboembolism. *J Vasc Surg* 2007; 45 (2): 335–42.
5. Turpie AG, Bauer KA, Caprini JA, et al. Fondaparinux Combined with Intermittent Pneumatic Compression Versus Intermittent Pneumatic Compression alone for Prevention of Venous Thromboembolism after Abdominal Surgery: a Randomized, Double-Blind Comparison. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (9): 1854–61.
6. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative Impact of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: a Population-Based Study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (11): 1245–8.
7. Bergqvist D, Benoni G, Björgell O, et al. Low-Molecular-Weight Heparin (Enoxaparin) as Prophylaxis against Venous Thromboembolism after Total Hip Replacement. *N Engl J Med* 1996; 335 (10): 696–700.
8. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 338S–400S.
9. Ageno W, Manfredi E, Dentali F, et al. The Incidence of Venous Thromboembolism Following Gynecologic Laparoscopy: a Multicenter, Prospective Cohort Study. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (3): 503–6.
10. ENOXACAN Study Group. Efficacy and Safety of Enoxaparin *versus* Unfractionated Heparin for Prevention of Deep Vein Thrombosis in Elective Cancer Surgery: a Double-Blind Randomized Multicentre Trial with Venographic Assessment. *Br J Surg* 1997; 84 (8): 1099–103.
11. Dabrowiecki S, Rosc D, Jurkowski P. The Influence of Laparoscopic Cholecystectomy on Perioperative Blood Clotting and Fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8 (1): 1–5.
12. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of Symptomatic Venous Thromboembolism after Different Elective or Urgent Surgical Procedures. *J Thromb Haemost* 2003; 90 (3): 446–55.
13. Ljungström KG. Is There a Need for Antithrombotic Prophylaxis during Laparoscopic Surgery? Not Always. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (2): 212–3.
14. Rocha AT, de Vasconcelos AG, da Luz Neto ER, et al. Risk of Venous Thromboembolism and Efficacy of Thromboprophylaxis in Hospitalized Obese Medical Patients and in Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2006; 16 (12): 1645–55.
15. Shepherd MF, Rosborough TK, Schwartz ML. Heparin Thromboprophylaxis in Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg* 2003; 13: 249–53.
16. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis with Low Dose Aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial. *Lancet* 2000; 355 (9212): 1295–302.

17. Saleh K, Olson M, Resig S, et al. Predictors of Wound Infection in Hip and Knee Joint Replacement: Results from a 20 Year Surveillance Program. *J Orthop Res* 2002; 20 (3): 506–15.
18. Mismetti P, Laporte S, Zufferey P, et al. Prevention of Venous Thromboembolism in Orthopedic Surgery with Vitamin K Antagonists: a Meta-Analysis. *J Thromb Haemost* 2004; 2 (7): 1058–70.
19. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative Fondaparinux *versus* Preoperative Enoxaparin for Prevention of Venous Thromboembolism in Elective Hip-Replacement Surgery: a Randomised Double-Blind Comparison. *Lancet* 2002; 359 (9319): 1715–20.
20. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative Fondaparinux *versus* Postoperative Enoxaparin for Prevention of Venous Thromboembolism after Elective Hip-Replacement Surgery: a Randomised Double-Blind Trial. *Lancet* 2002; 359 (9319): 1721–26.
21. Singelyn FJ, Verheyen CC, Piovello F, et al. The Safety and Efficacy of Extended Thromboprophylaxis with Fondaparinux after Major Orthopedic Surgery of the Lower Limb with or without a Neuraxial or Deep Peripheral Nerve Catheter: The EXPERT Study. *Anesth Analg* 2007; 105 (6): 1540–7.
22. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-Molecular-Weight Heparin Prophylaxis using Dalteparin in Close Proximity to Surgery *vs* Warfarin in Hip Arthroplasty Patients: a Double-Blind, Randomized Comparison. *Arch Intern Med* 2000; 160 (14): 2199–207.

SILDAMINE EHK PERIOPERATIIVNE ANTIKOAGULANT- JA ANTIAGREGANTRAVI

Heli Kaljusaar, Anu Hedman

Sildamine (ingl k *bridging*) on üleminek preoperatiivsel perioodil igapäevaselt antitrombootiliselt ravilt LMWH-ile ja postoperatiivsel perioodil tagasi igapäevasele antitrombootilisele ravile. Igapäevase antitrombootilise ravi all mõeldakse eelkõige antikoagulante: K-vitamiini antagonistide (Eestis varfariin), aga ka antiagregante (aspiriin, klopidogreel). 10%-l varfariinravi saavatest patsientidest tekib kunagi elu jooksul operatiivse ravi vajadus (1). Varfariinravi katkestamine tõstab VTE riski kohe pärast INR-i langemist alla terapeutilise vahemiku. Sildamise eesmärk on vähendada subterapeutilisest antikoagulatsioonist tingitud VTE ohtu.

Kogu sildamisprotsessi jooksul tuleb arvestada nii patsiendi trombemboolia ja veritsusriski kui ka protseduuri veritsusriski ja erakorralisust. Protseduurid ja operatsioonid on jaotatud väikese ja suure veritsusriskiga rühmadesse (vt tabelit 1).

Madala veritsusriski korral ei ole vaja antikoagulantravi varfariiniga katkestada, kuid otsust võivad mõjutada nii patsiendist kui ka protseduurist sõltuvad eriolukorrad. Madala veritsusriskiga protseduuride korral tuleb kindlasti arvestada patsiendi haigusi ja muid situatsioone, mis võivad veritsusriski märgatavalt suurendada.

Patsiendi veritsusrisk on suurem, kui samal ajal esineb kaks ja rohkem järgnevat riskitegurit (3, 4):

- vanus > 65 a
- ravile allumatu hüpertensioon

- seedetrakti hemorraagia
- neerupuudulikkus
- maksapuudulikkus või -tsirroos
- aneemia
- onkoloogiline haigus
- läbipõetud insult
- kognitiivne defitsiit
- trombotsütoopenia
- kaasuv NSAID-ravi
- suitsetamine
- alkoholi kuritarvitamine

Sildamine antikoagulantrivil oleval patsiendil

Varfariinravi kasutatakse kõige enam kodade virvenduse, klapiproteesi või hiljutise VTE näidustusel. Nende haiguste kulus on arteriaalse või venoosse trombemboolia riskiaste erinev ning seda tuleb arvestada antikoagulantravi katkestamisel. Vastavalt ravijuhistele soovitatakse VTE riski hindamisel lähtuda tabelis 2 toodud situatsioonidest (1, 2).

Tabel 1. Veritsusrisk protseduuride ja operatsioonide korral (1).

Madal veritsusrisk*	Kõrge veritsusrisk
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiline endoskoopia • Katarakti operatsioon • Suu kirurgia/hamba ekstraktsioon • Artrotsentees • Nahakirurgia • Songaoperatsioon • Skrotaalkirurgia • Koronarograafia 	<ul style="list-style-type: none"> • Kõhusisene kirurgia • Vaskulaarkirurgia • Ortopeediline kirurgia • Prostataektoomia ja põiekirurgia • Neurokirurgia • Klapikirurgia ja AKŠ • Rindkerekirurgia • Onkokirurgia • Kardiostimulaatori implantatsioon • Mittekompriimeeritavate kudede kirurgia • Punktsioon mittekompriimeeritaval arteril

* arvestada veritsusriski lisategureid

Tabel 2. Trombemboolia riski hindamine protseduuride ja operatsioonide korral.

Riski aste	Varfariinravi näidustus		
	Klapiprotees	Kodade virvendus	VTE
Kõrge	<ul style="list-style-type: none"> • Mehaaniline mitraalklapi protees • Aordiklapi kuul- või diskprotees • Hiljuti (kuni 6 kuu jooksul) läbipõetud ajuinfarkt või TIA 	<ul style="list-style-type: none"> • CHADS₂* skoor 5–6 • Läbipõetud ajuinfarkt, TIA või süsteemne emboolia (3 kuu jooksul) • Mitraalstenosis vm reumaatiline klapihaigus 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiljutine VTE (3 kuu jooksul) • Raske trombofiilia (sh proteiin S ja C või antitrombiini puudus, antifosfolipiidsündroom, homotsüootne tegur V geeni Leideni mutatsioon)
Mõõdukas	<ul style="list-style-type: none"> • Aordiklapi kahehõlmne protees ja üks järgnevaist: <ul style="list-style-type: none"> • kodade virvendus • läbipõetud ajuinfarkt või TIA • hüpertensioon • diabeet • südamepuudulikkus • vanus > 75 aastat 	<ul style="list-style-type: none"> • CHADS₂ skoor 3–4 	<ul style="list-style-type: none"> • VTE viimase 3–12 kuu jooksul • Trombofiilia kerged vormid • Korduv VTE • Aktiivne vähk (ravitud viimase 6 kuu jooksul või palliatiivsel ravil)
Madal	<ul style="list-style-type: none"> • Aordiklapi kahehõlmne protees ilma kaasuvate riskiteguriteta • Bioprotees > 3 kuud paigaldamisest 	<ul style="list-style-type: none"> • CHADS₂ skoor 0–2 	<ul style="list-style-type: none"> • VTE episood rohkem kui 12 kuud tagasi ilma kaasuvate riskiteguriteta

* vaata tabelit 3

Tabel 3. CHADS₂ (Congestive Heart Failure, Hypertension, Age > 75, Diabetes Mellitus and Prior Stroke or TIA)

Kliiniline seisund	Punktid
Südamepuudulikkus	1
Hüpertensioon	1
Vanus > 75 a	1
Diabeet	1
Insult, TIA	2

Tabel 4. Kõrge trombemboolia riskiga patsiendi perioperatiivne sildamine (2).

Operatsioonieelne periood			Operatsioonijärgne periood				
5. päev	3. päev	1. päev	24 tundi või op-järgne hommik ²	2. päev	3. päev	4. päev	5. päev
Lõpeta varfariin		Kontrolli INR-i ¹	Alusta LMWH-i ravidoosis s.c.	Alusta varfariini tavaannuses	Kontrolli INR-i iga päev alates 3. varfariini manustamise päevast. INR-i järgi varfariini annuse korrigeerimine.		
		24 h enne op-i viimane doos LMWH-i s.c. ½ päevadoosist	Alusta LMWH-i ravidoosis s.c.	Alusta LMWH-i ravidoosis ³	Alusta LMWH-iga 48-72 h pärast op-i, kui pärast op-i on kõrge veritusrisk ja pole tagatud hemostaas. Vajadusel alustada profülaktilises doosis.	Lõpeta LMWH, kui INR on jõudnud terapeutilisse vahemikku, INR 2,0-3,0.	
Lõpeta klopidogreel, kui võimalik ⁴				Alusta klopidogreeliga ^{5,6*}			
Lõpeta aspiriin 7-10 p enne op-i, kui ravim esmaseks preventsooniks või madal kardiovaskulaarne risk ^{6*}				Alusta aspiriiniga			

1 Kui INR > 1,5, siis anda K-vitamiini 1-2 mg p.o.; kui INR > 2,0, siis konsulteerida spetsialistiga, võimalusel kaaluda operatsiooni edasi lükkamist.
 2 Ravimitega taaslastamine tavaliselt 24 h pärast operatsiooni või operatsioonijärgsel hommikul, kui on tagatud adekvaatne hemostaas ja puudub kõrge veritusrisk.
 3 LMWH-i andmine ravidoosis tavaliselt alates 1.-3. päevast pärast operatsiooni, sõltuvalt hemostaasist ja veritusriskist.
 4 Esimene operatsioonijärgne süste teha 24 h pärast operatsiooni, kui on tagatud adekvaatne hemostaas. LMWH-iga soovitatakse jätkata vähemalt 5 päeva.
 • Kõrge veritusriski puhul ravidoosi alustamine 48-72 h pärast operatsiooni, kui on tagatud adekvaatne hemostaas.
 • Kõrge veritusriski puhul võib kasutada profülaktilist doosi, kui verituse tunnused puuduvad.
 • Konsulteerige spetsialistiga enne aspiriini ja klopidogreeli perioperatiivset kasutust. Aspiriini ja klopidogreeli perioperatiivne katkestamine või mittekatkestamine sõltub iga patsiendi individuaalsest kardiovaskulaarsest riskist ja operatsiooniga seotud veritusriskist.
 5 Kõrge kardiovaskulaarse riskiga (infarkt < 3 kuud tagasi ja/või stendi paigaldusest 3-6 kuud) patsientidel soovitatav taaslastada klopidogreeli lookdoosiga 300 mg kiirema toime tagamiseks.

Mööduka trombemboolia riskiga patsiendi käsitus

Sildamine sõltub igast konkreetsest ravijuhust ja jääb raviarsti otsustada. Eksisteerib kaks võimalust:

- profülaktilises doosis LMWH s.c. või
- ravidoosis LMWH s.c. või UH-ga i.v.

Kõrge trombemboolia riskiga patsiendi käsitus

Kõrge trombemboolia riski puhul on sildamine vajalik. Vaata tabelit 4.

Antitrombootiliste ravimitega taaslastamisel postoperatiivselt tuleb arvestada nende ravimite terapeutilise toime algusega (2).

Varfariini antikoagulantne aktiivsus taastub 2.-3. päeval pärast ravi alustamist, LMWH-i maksimaalne toime tekib 3.-5. tunnil pärast manustamist, ASA toime algab minutite jooksul pärast manustamist, klopidogreeli maksimaalne toime tekib 3.-7. päeval 75 mg päevannuse puhul, 300 mg löökannust kasutades aga 6 tunniga.

Sildamine antiagregantrivil oleval patsiendil (2)

Madala kardiovaskulaarse riskiga patsient

Madala riskiga patsiendi ravi ajutine katkestamine ei peaks põhjustama kardiovaskulaarsete sündmuste riski tõusu (primaarse preventiooni patsiendid). ASA ja klopidogreel tuleks lõpetada 7-10 päeva enne mittekardiaalset operatsiooni.

Kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsient

Kõrge riskiga on patsient, kellel ajutine ravi katkestamine võib tõsta kardiovaskulaarsete sündmuste riski. Siia kuuluvad patsiendid, kel 3-6 kuud tagasi on paigaldatud koronaarstent ja/või kel 3 kuu eest on olnud müokardi infarkt.

Kõrge riskiga patsientidel tuleb ASA-ga jätkata operatsioonini, klopidogreeli võtmine lõpetada vähemalt 5 päeva enne, võimalusel 10 päeva

enne operatsiooni. Kui aspiriini ja klopidooreeliga ei ole võimalik jätkata operatsioonini, siis rutiinselt ei soovitata sildamist LMWH-iga.

Stendid ja antiagregandid (2)

Metallstendiga (BMS, ingl k *bare-metal stent*) patsiendid – kui operatsioon on näidustatud < 6 nädala jooksul stendi panekust, on soovitatav ASA ja klopidooreeliga jätkata kuni operatsioonini.

Ravimkaetud stendiga (DES, ingl k *drug-eluting stent*) patsiendid – kui operatsioon on näidustatud stendi panekust < 1 aasta jooksul, on soovitatav ASA ja klopidooreeliga jätkata kuni operatsioonini. Vaata lisaks tabelit 5. Ravi aspiriini ja klopidooreeliga võib uuesti alustada 24 h pärast operatsiooni.

NB! Pea meeles, et kirurgiline protseduur või operatsioon tuleb edasi lükata, kui võimalik, vähemalt 6 nädalat pärast ägedat koronaarsündroomi.

Erakorraline operatsioon varfariinravi saaval patsiendil (1, 2)

Varfariini toime neutraliseerimiseks on soovitatav kasutada paar doosi värskelt külmutatud plasmat (VKP) i.v. (eelistada K-vitamiinile toime kiirema alguse tõttu). Vajadusel anda paralleelselt K-vitamiini (Konakion) 2,5–5 mg i.v. või p.o., kuna VKP poolväärtusaeg on 4–6 tundi ning varfariini toime taastub 12–24 tunniga. Kui operatsioon on erakorraline, aga selle algus lükkub edasi 18–24 tundi, siis on mõttekas anda K-vitamiini 2,5–5 mg ja mitte teha plasmat. K-vitamiini ei soovitata kasutada klapiproteesiga patsientidel, sest pärast K-vitamiini kasutamist on varfariini terapeutilise toime saavutamine raskendatud.

Poolerakorraline operatsioon varfariinravi saaval patsiendil

Anda K-vitamiini (Konakion) 2,5–5 mg i.v. või p.o.

Tabel 5. DES-iga (ravimkaetud stendiga) patsiendi operatsioonieelne käsitus (5).

Operatsiooniga seotud veritsusrisk (hindavad kirurg ja anestezioloog)				
	DES	Kõrge	Mõõdukas	Madal
Stendi ägeda tromboosi risk (hindab kardioloog)	Kõrge	Operatsioon soovitatav edasi lükata 0,5–1 a pärast stendi paigaldamist Kui võimalik: - lõpeta ASA ja klopidooreel 5 p enne operatsiooni või - lõpeta ASA ja klopidooreel 10 p enne operatsiooni ja alusta alternatiivravi	Operatsioon soovitatav edasi lükata 0,5–1 a pärast stendi paigaldamist Kui võimalik: - jätkata ASA-ga ja lõpeta klopidooreel 5 p enne operatsiooni	Jätka ASA ja klopidooreeliga
	Madal	- lõpeta ASA ja klopidooreel 5 p enne operatsiooni või - lõpeta ASA ja klopidooreel 10 p enne operatsiooni ja alusta alternatiivravi	Jätka ASA-ga ja lõpeta klopidooreel 5 p enne operatsiooni	- jätkata ASA ja klopidooreeliga või - jätkata ASA-ga ja lõpeta klopidooreel 5 p enne operatsiooni

Teiste antikoagulantide toime neutraliseerimine (2)

LMWH – protamiini sulfaat, toimib osaliselt. Protamiini sulfaat pöörab tagasi kogu LMWH anti-IIa aktiivsuse, kuid ainult ~ 60% anti-Xa aktiivsusest. 1 mg protamiini neutraliseerib LMWH-i 100 anti-Xa ühikut. Täisannus protamiini sulfaati manustatakse siis, kui LMWH-i on süstitud < 8 tunni eest, ent võib kasutada ka väiksemat annust, kui manustamise aeg oli > 8 tunni eest. Kui veritsus jätkub, võib teha korduva süsti poole esimese annusega. **UH** – katkesta infusioon, vajadusel i.v. protamiini sulfaati, 1 mg neutraliseerib ~ 100 ühikut UH-i.

Antiagregantide toime neutraliseerimine (2)

Antidoodid puuduvad. Toime neutraliseerimiseks manustada trombotsüü-

tide massi. Alternatiiviks on prohemostaatilised vahendid: antifibrinolüütilise efektiga aminokaproonhape, traneksaamhape ning vasopressiin, mis tõstab von Willebrandi teguri taset plasmas ja on seotud VIII hüübimisteguriga. Prohemostaatilised vahendid võivad parandada antiagregante saanud patsientidel trombotsüütide funktsiooni.

Allikad

1. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Anticoagulants in Heart Disease: Current Status and Perspectives. *Eur Heart J* 2007; 28 (7): 880–913.
2. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. American College of Chest Physicians. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 299S–339S.
3. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. Guide to Warfarin Therapy. *JACC* 2003; 41: 1633–52.
4. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CMM, et al. Risk Factors for Subarachnoid Hemorrhage. An Updated Systematic Review of Epidemiological Studies. *Stroke* 2005; 36: 2773–80.
5. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Perioperative Management of Antiplatelet Agents in Patients with Coronary Stents: Recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth* 2006; 97 (4): 580–2.

VENOSSE TROMBEMBOOLIA PROFÜLAKTIKA SISEHAIGETEL

Katrin Nõukas

Et VTE-d seostatakse eelkõige hiljutise operatsiooni või traumaga, on tromboosi profülaktika (sh pikendatud profülaktika) rakendamine kirurgilistel patsientidel igapäevatoos aina paremini kinnistumas. Samas tekib 50–70% sümptomaatilistest trombemboliatest just sisehaigetel (1) ja ägeda sisehaiguse korral suureneb VTE risk hinnanguliselt 8 korda. Lahangupõhise uuringus oli ainult ca 25%-l haiglas KATE tõttu surnutest eelnenud mingi kirurgiline tegevus, ülejäänud moodustasid lamajad sisehaiged (2).

Võrreldes kirurgiliste (sh ortopeediliste) patsientidega on sisehaigete tromboosi profülaktikat uuritud vähem. Siiski tõestatakse kolmes suure uuringus (3, 4, 5) veenvalt profülaktika efektiivsust, mistõttu on mittekirurgiliste patsientide VTE riski hindamine ja VTE ennetamine lisatud kõigisse rahvusvaheliselt tunnustatud ravijuhistesse (1, 6, 7).

Enne medikamentoosse profülaktika määramist peab hindama selle vajalikkust konkreetse patsiendi riskitegurite valguses ja **vastunäidustusi** silmas pidades, sest sugugi mitte kõik hospitaliseeritud patsiendid ei vaja tromboosi profülaktikat. Kui näiteks ortopeedilises kirurgias on teostatav operatsioon tavaliselt ise venoosse tromboosi profülaktika näidustuseks ja lisariskitegurite hindamine pole sellises kontekstis tähtis, eeldatakse mittekirurgilise patsiendi puhul VTE riski kompleksset hindamist.

Üldtunnustatud riskiteguriteks sisehaigetel on:

- varempõetud VTE
- vanus > 75 aastat
- kasvaja
- äge infektsioon

- III–IV NYHA st südamepuudulikkus
- kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemine
- insult alajäseme pareesi/pleegiaga voodirežiim.
Erinevates ravijuhistes on informatsioon vormistatud vahel erinevalt, kuid sisulisi erinevusi ei ole.

ACCP VIII (1)

- ägedalt haigestunud mittekirurgilistele patsientidele, kes on hospitaliseeritud kongestiivse südamepuudulikkuse VÕI ägeda hingamisteede haiguse tõttu VÕI kes on voodihaiged ja kellel esineb üks või enam lisariskitegurit, sh aktiivne kasvaja, varasem VTE, sepsis, äge neuroloogiline haigus või põletikuline soolehaigus, soovitatakse tromboosi profülaktikat LMWH-iga, UH-iga või fondapariinuksiga.
- VTE riskiga patsientidele, kellele tromboosi profülaktika antikoagulantidega on vastunäidustatud, soovitatakse tromboosi mehaanilise profülaktika optimaalset kasutamist.¹

NICE 2010 (7)

- Suhtu sisehaigesse kui suurenenud VTE riskiga patsienti, kui patsient on olnud või on tulevikus voodirežiimil 3 või enam päeva
VÕI
- Patsiendi füüsiline aktiivsus on tema igapäevase tasemega võrreldes pikemat aega vähenenud ja esineb **üks või enam riskitegurit** järgnevast loetelust:

VTE RISKITEGURID:

- aktiivne kasvaja või kasvajavastane ravi
- vanus üle 60 a
- ravi intensiivraviosakonnas

¹ Samas mõnab ACCP ravijuhis, et pole tehtud randomiseeritud kliinilisi uuringuid tromboosi profülaktika mehaaniliste vahendite kasutamise kohta sisehaigetel ning eeldus, et need vahendid võiksid olla efektiivsed, põhineb andmetel kirurgiliste patsientide kohta.

- dehüdratsioon
- teadaolev trombofilia
- rasvumine (KMI > 30 kg/m²)
- üks või enam kaasuvat haigust (nt kardiaalne patoloogia, metaboolne, endokriinne või hingamisteede haigus, äge infektsioon või põletikuline haigus)
- VTE anamneesis või VTE esimese astme sugulasel
- hormoonasendusravi kasutamine
- östrogeene sisaldavate kontratseptiivide kasutamine
- põletikulised varikoossed veenid

NICE meenutab ka mõningaid elementaarseid võtteid VTE riski vähendamiseks. Nendeks on vedelikupuuduse vältimine (eriti eakamatel inimestel kaob haigena isu ja koos sellega ununeb ka piisava hulga vedeliku tarbimine) ja patsiendi võimalikult kiire mobiliseerimine. Harva on vajalik absoluutne voodirežiim, kui just objektiivne seisund seda ei põhjusta. Aspiiriini ja teisi antiagregante venoosse tromboosi profülaktikaks ei soovitata kasutada.

NICE ravijuhises aktsepteeritakse tugisukkade kasutamist, kui tromboosi medikamentoosne profülaktika on vastunäidustatud, kuid juhitakse tähelepanu tugisukkade korrektsel kasutamisel ja naha hügieeni eest hoolitsemisele.

Tugisukkade kasutamise vastunäidustused on:

- jalgade perifeersete arterite haigus
- perifeerne neuropaatia või muud tundlikkuse häired
- lokaalsed nahaprobleemid
- südamepuudulikkus või muu geneesiga perifeersed tursed
- insult

VTE riski hindamiseks sisehaigel sobib hästi Joseph A. Caprini ja tema kolleegide mudel (8), mis võeti algselt kasutusel kirurgiliste patsientide jaoks, kuid lisatud riskitegurid võimaldavad seda rakendada ka sisehaigetel.

VTE profülaktikaks kasutatavad antikoagulandid sisehaigetel

VTE profülaktikaks kasutatakse parenteraalselt (subkutaanselt) fraktsioneerimata hepariini, madalmolekulaarseid hepariine ja sünteetilist tegur Xa inhibiitorit fondapariinuksit (kõigil tõendus põhisis 1A (1, 7; vt tabelit 1).

Tabel 1. VTE profülaktikaks kasutatavad antikoagulandid.

Ravim	Annustamine	Märkused
Fraktsioneerimata hepariin	5000 RÜ 2 x (3 x) päevas s.c.	<ul style="list-style-type: none"> Praktikas kasutatakse aina vähem, kuid sobivaim neerupuudulikkuse korral.
Enoksapariin (Clexane)	4000 RÜ 1 x päevas s.c.	<ul style="list-style-type: none"> 3000 RÜ 2 x või 6000 RÜ 1 x päevas tuleb arvesse väga ülekaalulistel. Uuritud sisehaigete pikendatud profülaktikaks (~ 5 nädalat) (9). Raske neerupuudulikkusega haigetel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) kasutada profülaktilise annusena 2000 anti-Xa RÜ (10).
Daltepariin (Fragmin)	5000 RÜ 1 x päevas s.c.	<ul style="list-style-type: none"> Sobiv neerupuudulikkuse korral.
Nadropariin (Fraxiparine)	kaaluga < 70 kg 3800 RÜ anti-Xa 1 x päevas s.c. kaaluga > 70 kg 5700 RÜ anti-Xa 1 x päevas s.c.	<ul style="list-style-type: none"> Kõrge riskiga intensiivravipatsiendid (hingamispuudulikkus ja/või respiratoorne infektsioon ja/või südamepuudulikkus). Kerge ja mõõduka neerupuudulikkuse korral (kreatiniini kliirens 30–50 ml/min) alandada doosi 25–33% võrra. Vastunäidustatud raske neerupuudulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (10).
Fondapariinuks (Arixtra)	2,5 mg 1 x päevas s.c.	<ul style="list-style-type: none"> Patsientidele, kellel on anamneesis HIT. Neerupuudulikkusega haigetel: kreatiniini kliirens 20...50 ml/min, annust vähendada 1,5 mg-ni 1 x päevas. Vastunäidustatud raske neerupuudulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 20 ml/min) (10).

Medikamentoosse profülaktika kestus

VTE medikamentoosse profülaktika optimaalne kestus sisehaigetel pole teada. Kolmes uuringus (3, 4, 5) rakendati profülaktikat **keskmiselt 7–14 päeva**, sellisele kestusele viitavad ka ravijuhiste soovitusel. Tromboosi medikamentoosse profülaktika ajal tuleb patsiendi seisundit võimalike verit-sustüsistuste, „kasu-kahju” ja tromboosiriski möödumise seisukohalt hoolikalt jälgida.

Pikendatud profülaktika (kuni 5 nädalat) efektiivsuse uurimiseks on läbi viidud uuring EXCLAIM (9). Millised patsientide rühmad võiksid pikemast profülaktikast reaalset kliinilist kasu saada, vajab selgitamist lisauuringutega.

Allikad

- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 381S–453S.
- Sandler DA, Martin JF. Autopsy Proven Pulmonary Embolism in Hospital Patients: Are We Detecting Enough Deep Vein Thrombosis? J R Soc Med 1989; 82 (4): 203–5.
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A Comparison of Enoxaparin with Placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. N Engl J Med 1999; 341 (11): 793–800.
- Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dalteparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. Circulation 2004; 110: 874–9.
- Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and Safety of Fondaparinux for the Prevention of Venous Thromboembolism in Older Acute Medical Patients: Randomised Placebo Controlled Trial. BMJ 2006; 332: 325–9.
- Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism International Consensus Statement (Guidelines According to Scientific Evidence). Int Angiol 2006; 25 (2): 101–61.
- Hill J, Treasure T. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism in Patients Admitted to Hospital: Summary of NICE Guidance. BMJ 2010; 340: c95.
- Caprini JA. Thrombosis Risk Assessment as a Guide to Quality Patient Care. Dis Mon 2005; 51 (2–3): 70–8.
- Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility: A Randomized Trial. Ann Intern Med 2010; 153 (1): 8–18.
- www.ravimiamet.ee

TROMBOOSI PIKENDATUD PROFÜLAKTIKA

Alice Lill

Tromboosi pikendatud profülaktika on praeguste tunnustatud rahvusvaheliste ravijuhiste (ACCP, NICE) järgi näidustatud:

1. ortopeedias suurte liigeste artroplastika ning reieluukaela murru operatsiooni järel;
2. üldkirurgias kõhuõõne- ja vaagnapiirkonna ulatuslike operatsioonide korral eeskätt kasvajaliste haiguste puhul;
3. raskete traumade või seljaaju vigastuse korral, millega kaasneb pikem immobilisatsiooniperiood.

Tromboosi profülaktikat on suurte ortopeediliste operatsioonide korral (puusa- ja põlveliigese artroplastika, reieluukaela murru operatiivne ravi) kasutatud üle 20 aasta, pikendatud profülaktika on kasutusel viimase 4–5 aasta vältel. Randomiseeritud kliinilised uuringud on näidanud, et postoperatiivne SVT esineb 40–60%-l haigetest (sageli asümptomaatiline). Rutiinne haiglasine tromboosi profülaktika kestab tavaliselt 5–14 päeva, kuid hüübimissüsteemi postoperatiivne aktivatsioon püsib 4 nädalat ning sümptomaatilise SVT risk on kõrge veel 2–3 kuu jooksul pärast operatsiooni. 45–80% operatsiooniga seonduvatest tromboosijuhtudest diagnoositakse pärast haiglast lahkumist.

Et patsiendid lahkuvad pärast operatsiooni haiglast suhteliselt kiiresti, siis on näidustatud tromboosi kodune medikamentoosne profülaktika kõigile patsientidele, optimaalse kestusega 10–35 päeva. Maksimaalse kestusega (35 päeva) profülaktikat peaksid saama kõik varasema VTE anamneesiga, ülekaalulised, hilinenud mobilisatsiooniga, eakad ning kasvaja anamneesiga patsiendid.

Pikendatud profülaktikaks ortopeedias kasutatakse järgmisi preparaate:

1. madalmolekulaarne hepariin (bemipariin, daltepariin, enoksapariin, nadropariin)
2. selektiivsed Xa hüübimisteguri inhibiitorid (fondapariinuks, rivaroksaaban)
3. peroraalne trombiini inhibiitor (dabigatraan eteksilaat)
4. peroraalsed K-vitamiini antagonistid (varfariin)

Mehaanilised profülaktikavahendid (kompresioonisukad, vahelduv pneumaatiline kompressioon) on antikoagulantidega võrreldes vähem tõhusad ning seetõttu pole nende üksi kasutamine õigustatud.

Tabel 1. Tromboosi medikamentoosne profülaktika ortopeedias.

	Puusaliigese artroplastika; põlveliigese artroplastika	Reieluukaela murru operatiivne ravi	Profülaktika kestus
Bemipariin (Zibor)	3500 RÜ 2 h enne või 6 h pärast operatsiooni	Sama	10–35 päeva
Daltepariin (Fragmin)	5000 RÜ alustades 12 h enne operatsiooni või 4–6 h pärast operatsiooni poolega suure riski annusest, mis järgmisel päeval tavaliseni korrigeeritakse	Sama	10–35 päeva
Enoksapariin (Clexane)	4000 RÜ alustades 12 h enne operatsiooni või 12 h pärast operatsiooni või 4–6 h pärast operatsiooni poolega suure riski annusest, mis järgmisel päeval tavaliseni korrigeeritakse	Sama	10–35 päeva
Nadropariin (Fraxiparine)	2850–3800 RÜ alustades 12 h enne operatsiooni, alates 4. ravipäevast 3800–5700 TRÜ (annused sõltuvad kehakaalust)	Sama	10–35 päeva
Fondapariinuks (Arixtra)	2,5 mg alustades 6 h pärast operatsiooni	Sama	10–35 päeva
Rivaroksaaban (Xarelto)	10 mg alustatakse 6–10 h pärast operatsiooni	Puudub näidustus	10–35 päeva
Dabigatraan eteksilaat (Pradaxa)	110 mg alustatakse 1–4 h pärast operatsiooni, järgmisest päevast 220 mg	Puudub näidustus	10–35 päeva

Tabel 2. Tromboosi medikamentoosne profülaktika kirurgias ja pärast traumasid.

	Medikamentoosne profülaktika	Kestus
Ulatuslik kõhuõõne- ja vaagnapiirkonna operatsioon kasvaja tõttu või eelneva tromboosianamneesiga patsiendil	Madalmolekulaarne hepariin profülaktilises doosis	Kuni 28 päeva
Raske trauma või seljaaju vigastus	Madalmolekulaarne hepariin profülaktilises doosis	Kuni liikumise paranemiseni

Tromboosi pikendatud profülaktika peroraalse K-vitamiini antagonistiga on küll efektiivne, kuid seotud oluliselt rohkemate tüsistustega veritsuste näol ning vajab pidevat laboratoorset jälgimist (INR terapeutilises vahemikus 2–3). Seetõttu tuleks K-vitamiini antagonistide kasutada vaid nendel patsientidel, kellele preparaat kuulub kaasuva patoloogia tõttu püsiravi skeemi.

Kõik patsiendid, kes saavad pikendatud profülaktikat, peavad haiglast lahkudes saama informatsiooni preparaadi korrektse kasutamise ja profülaktika kestuse kohta. Süstitavaid preparaate õpivad patsiendid kasutama haiglas. Patsient peab olema informeeritud võimalikest kõrvaltoimetest ning samuti SVT, KATE kliinilistest sümptomitest.

Allikad

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.), Chest 2008; 133 (6 Suppl); 381S–453S.
2. Venous Thromboembolism – Reducing the Risk: NICE Guideline; January 2010.
3. www.ravimiamet.ee

KASVAJA JA VENOOSNE TROMBOOS

Kai Sukles

VTE on pahaloomulise kasvaja sage tüsistus, esinedes 4–20%-l pahaloomulise kasvajaga patsientidest ning olles nende patsientide surma põhjustajana esikohal (1).

SVT ja KATE risk kasvajahaigel on tavapopulatsiooniga võrreldes kordi suurem (2). Kõige kõrgema VTE riskiga on kasvajapatsiendid, kes saavad aktiivset ravi või vajavad oma raske seisundi tõttu haiglaravi. Rahvastiku-uuringus on näidatud, et pahaloomulise kasvaja puhul tõuseb VTE tekkerisk 4,1-kordseks, keemiaravi korral 6,5-kordseks (2, 3).

Kõigist VTE patsientidest moodustavad kasvajahaiget umbes 20%, kusjuures omakorda 13% nendest juhtudest on seotud keemiaravi saavate patsientidega (4, 5).

Kasvajaga seotud VTE-l on oluline kliiniline tähendus – kui kasvaja on diagnoositud samal ajal VTE-ga või pärast VTE-d 1 aasta jooksul, siis kaasub sellega 1 aasta suremuse kolmekordne tõus (6). Kui hospitaliseeritud kasvajahaigel tekib haiglas viibimise ajal VTE, siis on see seotud tõusnud haiglaaegse suremusega (7).

Nendel patsientidel, keda on kasvaja tõttu opereeritud, on KATE risk kolm korda suurem võrreldes nendega, kellele tegu nn mittekasvaja operatsioonidega.

Pikka aega VTE tõttu antikoagulantravil olevaid kasvajahaigeid ähvardab nn mittekasvajahaigetest suurem veritsuse tekkeoht (7).

Pankrease-, mao-, aju-, munasarja-, neeru- ja kopsukasvaja puhul on suurem risk venoosse tromboosi tekkeks. Värskemad uuringud on näidanud hematoloogiliste kasvajat (eriti lümfoomi) ja VTE vahelist tihedat seost (7).

Kokkuvõtvalt näitab kasvajaga seotud VTE riskitegureid tabel 1.

Tabel 1. Kasvajaga seotud venoosse tromboosi riskitegurid (8).

Patsiendiga seotud riskitegurid:
<ul style="list-style-type: none"> • kõrge iga • naissugu • rassikuuluvus – kõrgem afroameeriklaste hulgas, väiksem Aasias ja Vaikse ookeani saarestikus • kaasuvad haigused: ülekaal, infektsioon, neeruhaigused, kopsuhaigused, arteriaalne tromboos • eelnev VTE
Kasvajaga seotud riskitegurid:
<ul style="list-style-type: none"> • kasvaja kolde asukoht (aju, pankreas, neer, kops, lümfoom, müeloom) • 3–6 kuud kasvaja diagnoosist • kaugelearenenud protsess
Raviga seotud riskitegurid:
<ul style="list-style-type: none"> • hiljutine operatsioon • käsil olev haiglaravi • käsil olev keemiaravi • käsil olev hormoonravi • käsil olev või hiljutine angioneogeneetiline ravi • erütropoeesi stimuleeriv ravi • vereülekanne • tsentraalveeni kateetri olemasolu
Biomarkerid:
<ul style="list-style-type: none"> • keemiaravieelne trombotsüütide arv $\geq 350\,000/\text{mm}^3$ • keemiaravieelne leukotsüütide arv $> 11\,000/\text{mm}^3$

VTE profülaktika kasvaja haigetel

Viimase 30 aasta mitmed randomiseeritud uuringud on näidanud, et VTE primaarne profülaktika vähendab SVT, KATE ja fataalse KATE esinemist kasvaja haigetel.

Hospitaliseeritud kasvaja haigetele soovitatakse tromboosi profülaktikat samadel alustel nagu ägedale sisehaigetele või kirurgilisele haigetele (9).

- Ägeda sisehaigusega voodirežiimil olevatele kasvaja haigetele soovitatakse nagu teistele kõrge tromboosiriskiga patsientidele tromboosi rutiinset profülaktikat.

- Sisehaigetel, kellel esinevad VTE riskitegurid ja kellele tromboosi profülaktika antikoagulantidega on vastunäidustatud, soovitatakse tromboosi optimaalset mehaanilist profülaktikat gradueeritud kompressiooniskade või vahelduva pneumaatilise kompressiooni näol.
- Kasvaja haigetele, kellele on pandud tsentraalveeni kateeter, ei soovitata tromboosi rutiinset profülaktikat.
- Keemia- või hormoonravi saavatele kasvaja haigetele ei soovitata tromboosi rutiinset profülaktikat.

Talidomiid- või lenalidomiidravil olevatele patsientidele soovitatakse:

- Patsiendid, kes saavad talidomiidi või lenalidomiidi koos keemiaravi või deksametasooniga, on VTE suhtes kõrge riskiga ja peavad saama tromboosi profülaktikat.
- Hulgemüeloomiga patsientidele, kes saavad ravi talidomiidiga koos keemiaravi või deksametasooniga, soovitatakse VTE profülaktikaks kasutada LMWH-i või kohaldatud doosiga varfariini (INR ~1,5) (10).

Kirurgiline patsient

VTE on kasvajakirurgias sage tüsistus. Pahaloomulise kasvaja olemasolu kahekordistab SVT riski – asümptomaatilist distaalset SVT-d esineb 40–80% kasvaja haigetel, proksimaalset SVT-d 10–20%-l, KATE-t 4–10%-l ning fataalset KATE-t 1–5% patsientidel ilma tromboosi profülaktikat tegemata (9). Kuni neljandik VTE episoodidest tekib pärast haige väljakirjutamist haiglast ning haige tuleb uuesti haiglaravile paigutada (11).

Kasvajakirurgia patsientide tromboosi profülaktika sisaldab nii medikamentooset kui ka mehaanilist meetodit. Medikamentoosse meetodi korral soovitatakse kasutada LMWH-i, UH-i, fondapariinuksit või varfariini (1).

Soovitused (9):

Kasvaja tõttu opereeritud patsientidele soovitatakse tromboosi rutiinset profülaktikat vastavalt kirurgilise protseduuri või operatsiooni riskile.

- Selekteeritud kõrge riskiga patsientidele (kasvajakirurgia) soovitatakse jätkata tromboosi profülaktikat kuni 28 päeva pärast operatsiooni ambulatoorselt.

VTE ravi kasvajaiga

VTE klassikaline ravi mittekasvajaiga koosneb 2 osast: alustatakse LMWH-i või UH-iga 5–7 päeva, paralleelselt alustatakse varfariinravi, mida jätkatakse pikaajaliselt (vaata täpsemalt nii süvaveenitromboosi kui ka kopsuarteri trombemboolia ravi käsitlevaid peatükke, lk ...)

Varfariinravi juhtimine kasvajaiga on probleemne, sest:

- INR-i terapeutilises vahemikus (2,0–3,0) hoidmine on raskendatud võimaliku kaasuva anoreksia, oksendamise, maksapuudulikkuse tõttu;
- ravimite – kemoterapeutikumid, antibiootikumid – koostoimel muutub antikoagulandi vere hüübimist takistav efekt;
- varfariinravi seire vajab sagedast INR-i kontrolli, kuid tihti peale on veinist analüüsiks vere saamine raskendatud;
- kemoteraapiast põhjustatud trombotsütoopenia tõttu ning ka kirurgiliste manipulatsioonide läbiviimiseks on sageli vajalik varfariinravi katkestada.

Kliinilised uuringud näitavad, et VTE-ga kasvajaiga on kõrgem risk korduvaks VTE episoodiks ja veritsustüsistusteks adekvaatse antikoagulantravi korral võrreldes nn mittekasvaja haigetega. Seetõttu tuleb kasvaja seotud VTE ravis eelistada LMWH-id varfariinile.

Ravisoovitused (9):

- Kasvajaga ning KATE-ga patsientidele soovitatakse ravi LMWH-iga ravidoosis 3–6 kuud. Selle aja möödudes soovitatakse ravi jätkata määramata ajaks LMWH-i või varfariiniga (INR 2,0–3,0), kuni kasvaja on taandunud.

Allikad

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a Leading Cause of Death in Cancer Patients Receiving Outpatient Chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (3): 632–4.
2. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. *Arch Intern Med* 2000; 160 (6): 809–15.
3. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med* 1998; 158 (6): 585–93.

4. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GYH, et al. The Hypercoagulable State of Malignancy: Pathogenesis and Current Debate. *Neoplasia* 2002; 4 (6): 465–473.
5. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative Impact of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (11): 1245–8.
6. Sørensen HT, Møller-Jensen L, Olsen JH, et al. Prognosis on Cancer Associated with Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343 (25): 1846–50.
7. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in Hospitalized Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2006; 24 (3): 484–90.
8. Soroush T, Khorana AA. New Insights Into Cancer-Associated Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29 (3): 316–20.
9. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 381S–453S.
10. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendation for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (34): 5490–5505.
11. Huber O, Bounameaux H, Borst F, et al. Postoperative Pulmonary Embolism after Hospital Discharge: An Estimated Risk. *Arch Surg* 1992; 127 (3): 310–13.

RASEDUS JA TROMBOOS

Anne Kirss

Raseduse ajal toimub vaskulaar- ja hüübimissüsteemis rida muutusi, mis põhjustavad hüperkoagulatsiooni. Need muutused on jälgitavad alates 8. rasedusnädalast ning raseduse edenedes need progresseeruvad (vt tabelit 1). Lisaks suureneb raseduse ajal trombotsüütide agregatsioon ja aeglustub fibrinolüüs. D-dimeeride sisaldus on raseduse ajal märkimisväärselt suurenenud, olles raseduse III trimestril tavapärasest 10 x kõrgem. Ühes uuringus on kirjeldatud tervetel rasedatel d-dimeeride tõusu raseduseelselt baasväärtuselt < 0,433 µg/ml kuni 3 µg/ml-ni raseduse II trimestril ning kuni 5,3 µg/ml-ni sünnitustähtjal (1). Arvatakse, et raseduse ajal peegeldab d-dimeeride tase pigem fibrinogeeni ja mitte niivõrd fibrinolüütilise aktiivsuse tõusu (1, 2, 3; tabelid 1 ja 2).

Eelnimetatud muutused on vajalikud, et saavutada fibriini depostiitide abil platsenta täiuslik struktuur ning tagada platsentas ema ja loote vere täielik kokkupuude. Oluline on ka sünnitusjärgse võimaliku verejooksu vähenemine.

Tavaliselt on hüperkoagulatiivne ja hüpfibrinolüütiline seisund kliiniliselt kompenseeritud. Siiski tuleb tõdeda, et raseduse ajal on kõik Virchowi triaadi komponendid – veenistaas, vere hüübivuse suurenemine ja veresoone seina kahjustus – esindatud. Progesterooni veresoone seina lõõgastava toime tõttu aeglustub veenivere vool, emaka suurenemise tõttu esineb staas eelkõige jalgade ja väikese vaagna veenides. Triaadi kolmas komponent – veresoone seina kahjustus – võib lisanduda sünnituse ajal, keisrilõikega kaasneb märkimisväärne operatsioonitrauma (4). Tromboosi riskitegurid rasedal on toodud tabelis 3. Emade suremus KATE tagajärjel on 1,45 juhtu 100 000 raseduse kohta, olles emade suremuse peamiseks põhjuseks arenenud riikides (5).

Tabel 1. Rasedusaegsed muutused hüübimissüsteemis.

I, VII ja VIII hüübimistegur	↑ 2 x
von Willebrandi tegur	↑ 4 x
Trombotsüütide hulk	↓ (sünnitustähtjal on referentsväärtuse alumine normaalpiir 115 x 10 ⁹ /l)
Fibrinogeeni hulk	↑
APTT	Lüheneb kuni 4 sekundi võrra
INR	Ei muutu
Antitrombiini aktiivsus	Raseduse ajal ei muutu, sünnituse ajal langeb ning tõuseb kohe pärast sünnitust
Proteiin C	Ei muutu
Proteiin S sisaldus	↓
APC aktiivsus	↓
D-dimeerid	↑

Tabel 2. Füsioloogiliste antikoagulantide tase vereseerumis raseduse ajal (kohandatud 239 terve naisega läbi viidud uuringu andmeid) (3).

		Täis- kasvanud mitterase	Rasedu- se 6.–11. nädalal	Raseduse 12.–28. nädalal	Raseduse 29.–40. nädalal	3 päeva pärast sünnitust
Vaba proteiin S	keskmine		81	64	55	58
	2 SD	60–140	47–115	38–90	24–86	29–87
Proteiin C	keskmine		95	101	97	118
	2 SD	70–130	65–125	69–139	56–136	78–157
Anti-trombiini aktiivsus	keskmine		96	100	103	108
	2 SD	80–120	70–122	74–126	79–136	77–137

Trombofiilia ja rasedus

Trombofiilia peamiseks kliinilisteks ilminguteks on jalgade SVT, KATE või mõlemad koos. Haruldased on tromboos pindmistes, tserebraalsetes või vistseraalsetes veenides. Enam kui pooltel juhtudel on tromboosi põh-

Tabel 3. Tromboosi riskitegurid rasedal.

<ol style="list-style-type: none"> 1. keisrilõige (eriti erakorraline keisrilõige) 2. vanus üle 35 aasta 3. ülekaalulisus (KMI ≥ 30 kg/m²) 4. pikaajaline voodirežiim raseduse ajal 5. suur verekaotus (nt eesasetseva platsenta tõttu) 6. preeklampsia 7. trombofiilia <ul style="list-style-type: none"> • antitrombiin III puudus, antifosfolipiidsündroom (AFS) – suurim risk • aktiveeritud proteiin C resistentsus – tegur V geeni Leideni mutatsioon, proteiin C puudus, proteiin S puudus • homotsüsteineemia, G20210A mutatsioon

Tabel 4. Trombofiiliaga seotud rasedusaegsed tüsistused.

<ol style="list-style-type: none"> 1. SVT 2. KATE 3. Uteroplatseentaarne vaskulopaatia <ul style="list-style-type: none"> • Preeklampsia • Loote üsasisene kasvupeetus • Loote sünnieelne hukkumine, raseduse peetumine
--

justajateks operatsioon, kõrge iga, rasedus, suukaudsete rasestumisvastaste tablettide või hormoonasendusravi preparaatide tarvitamine. Trombofiilia korral on raseduse ajal või puerpeeriumis tromboosirisk kahekorda suurem kui naistel, kellel trombofiiliat ei ole (4, 6).

Hüübimissüsteemi pärilike kaasasündinud defektide, eelkõige APC resistentsuse, antitrombiini, proteiin S ja proteiin C puuduse korral esineb sagedamini ka raseduse patoloogiat. Kõige enam on nendel naistel täheldatud väga varase algusega rasket preeklampsiat ning loote üsasisest kasvupeetust, tihti juba enne trombofiilia diagnoosimist (vt tabelit 4).

Kirjanduse andmetel on päriliku trombofiilia sagedasemaks põhjuseks mutatsioon V hüübimisteguri G1691A geenis (nn Leideni tegur), mutatsioon protrombiini (tegur II) G20210A geenis ja homosügootne C677T mutatsioon metüültetrahydrofolaadi reduktaasi geenis. Esimest kahte geenimutatsiooni on Eestis võimalik määrata ka kliinilises praktikas. Kaudselt on võimalik hinnata Leideni teguri olemasolu, kuna see väljendub kliiniliselt APC resistentsusena, kuid selle analüüsi põhjal pole võimalik öelda, kas geenimutatsioon on hetero- või homosügootne (4, 6).

Tabel 5. Trombofiilia sõeluuringu näidustused ja skriiningtestid.

Trombofiilia sõeluuringu näidustused	Esmased skriiningtestid
SVT või KATE raseduse, kombineeritud rasestumisvastaste tablettide võtmise või hormoonasendusravi ajal	Vaba proteiin S, proteiin C, APCR, AT. Luupustundlik APTT ACA, $\beta 2$ GP I ak
Ebaselge põhjusega tromboos	Kui APCR on positiivne, siis teha lisaks geeniuuring, et hinnata mutatsiooni V hüübimisteguri G1691A geenis (nn Leideni tegur) ja protrombiini (tegur II) G20210A geenis.
Korduv (kolm või enam) raseduse katkemine I trimestril. Ebaselge põhjusega sünnieelne hukkumine II-III trimestril. Korduv (≥ 2) preeklampsia või loote üsasisene kasvupeetus.	

AFS on omandatud autoimmuunhaigus, mida iseloomustavad vaskulaarne tromboos, komplitseeritud sünnitusabi anamnees ning spetsiifiliste autoantikehade (kardioliipiini vastaste antikehade (ACA) ja/või beeta 2 glükoproteiin I ($\beta 2$ GP I ak) esinemine patsiendi vereseerumis (7).

Mitmed trombofiilia diagnostilised markerid on mõjutatud rasedusaegsetest füsioloogilistest muutustest (vt tabelit 2), seetõttu ei ole raseduse ajal nende määramine otstarbekas. Optimaalne aeg trombofiilia analüüside tegemiseks on 2–6 kuud pärast tromboosi või rasedust, kui on vaja otsustada, kas jätkata antikoagulantravi või mitte. Kuna varfariinravi mõjutab proteiin C ja proteiin S kontsentratsiooni vereseerumis, siis trombofiilia analüüside tegemiseks tuleb teha antikoagulantravis vähemalt kahe kuu pikkune paus. Kui see pole kõrge tromboosiriski tõttu võimalik, siis tuleb patsient uuesti üle viia ravile madalmolekulaarse hepariiniga. Trombofiilia sõeluuringu näidustused ja esmased skriiningtestid on toodud tabelis 5 (8, 9).

Rasedusaegse tromboosi diagnoosimine, ravi ja profülaktika

Kliinilises sümptomaatikas ei ole rasedatel ja mitterasedatel märkimisväärseid erinevusi. 90%-l juhtudest on tromboosist haaratud vasak jalg. Diagnoosi kinnitabveenide ultraheli Doppler-uuring. D-dimeeride hulk on rasedatel sageli suurenenud, mistõttu sellest testist on tromboosi diagnoosimisel vähe abi.

Tabel 6. Antikoagulantravi annused rasedatele (12).

Profülaktiline antikoagulantravi <ul style="list-style-type: none"> • enoksapariin (Clexane) 40 mg (4000 TÜ) 1 x päevas • daltepariin (Fragmin) 5000 TÜ 1 x päevas • nadropariin (Fraxiparine) 0,6 ml (5700 TÜ) 1 x päevas Ravi keskmises annuses <ul style="list-style-type: none"> • enoksapariin (Clexane) 40 mg (4000 TÜ) 2 x päevas • daltepariin (Fragmin) 5000 TÜ 2 x päevas • nadropariin (Fraxiparine) 0,6 ml (5700 TÜ) 2 x päevas Kehakaaluga kohandatud ravi (arvestatakse raseduseelset kehakaalu) <ul style="list-style-type: none"> • enoksapariin (Clexane) 1mg/kg 2 x päevas • daltepariin (Fragmin) 100 TÜ/kg 2 x päevas • nadropariin (Fraxiparine) 0,1 ml/10 kg 2 x päevas
--

Hemodünaamiliselt stabiilsele patsiendile tuleks KATE kahtluse korral teha rindkere röntgenuur, mis aitab välistada teisi kopsuhaigusi, nagu pneumoonia või pneumotooraks. Kui KATE kahtlusega patsiendil leitakse sonograafilisel Doppler-uurimisel tromboos jalaveenides, siis võib edasised uuringud ära jätta ning diagnoosida kliiniliste tunnuste alusel ka KATE-t – mõlemal juhul on antikoagulantravi samasugune ja nii ei lange patsiendile ka suurt uuringutest tingitud kiirguskoormust. Negatiivse sonograafilise leiu korral soovitatakse eelistada kompuuterangiograafiat, kuna see on informatiivsem, võimaldab avastada ka teisi haigusi, nagu näiteks aordi dissekatsioon, ja on lootele väiksema kiirguskoormusega kui perfusiooni-/ventilatsiooniuuring. Arvestamata ei tohi jätta asjaolu, et kompuuterangiograafial on märkimisväärne kiirguskoormus naise rindadele ja kuna rinnanääre on radioaktiivsusele eriti tundlik raseduse ajal, siis osad autorid soovivad alustada perfusiooni-/ventilatsiooniuuringuga. Otsus, milline uurimismeetod valida, tehakse koos radioloogiga (10, 11).

Kuigi rasedusaegse tromboosiga patsientidest pooltel leitakse hiljem ka trombofiilia, pole tromboosi ägedas faasis ja raseduse ajal trombofiilia analüüside määramine õigustatud. Trombofiilia markeritena kasutatavate hüübimisnäitajate väärtused on mõjutatud nii rasedusest kui ka ägeda tromboosi ajal organismis toimuvast. Trombofiilia olemasolu või puudumine ei mõjuta ägeda tromboosi ravitaktikat. Küll aga sõltub trombofiilia diagnoosist hilisema antikoagulantravi kestus, seega tuleks need analüüsid teha 2–6 kuud pärast sünnitust (9, 11).

Raseduse ajal on esmalt valitavaks ravimiks veenitromboosi ja KATE

Tabel 7. Tromboosi profülaktika raseduse ajal (12).

Anamnees	Profülaktika meetmed
Anamneesis üksik tromboosiepisood, mis seostatav riskiteguriga, mida enam ei eksisteeri, trombofiilia ei ole.	Raseduse ajal vaid jälgimine, pärast sünnitust 4 nädala vältel profülaktilises doosis antikoagulantravi.
Anamneesis üksik tromboosiepisood, riskiteguriks oli rasedus, östrogeenravi või jäi tromboosi põhjus ebaselgeks.	Antikoagulantravi profülaktilises doosis raseduse ajal ning pärast sünnitust 4 nädalat.
Anamneesis üksik tromboosiepisood, lisaks laboratoorselt tõestatud trombofiilia.	Antikoagulantravi keskmises doosis raseduse ajal, pärast sünnitust profülaktilises doosis 4 nädalat.
Anamneesis korduv (≥ 2) tromboos.	Antikoagulantravi raseduse ajal keskmises või kohaldatud doosis, pärast sünnitust profülaktilises doosis vähemalt 6 nädalat.
Anamneesis tromboosi ei ole, kuid esineb antitrombiin III puudus.	Antikoagulantravi profülaktilises doosis raseduse ajal ja ka pärast sünnitust 4 nädalat.
Anamneesis tromboosi ei ole, esineb trombofiilia (v.a antitrombiin III puudus).	Raseduse ajal jälgimine medikamentoose ravita, üksikjuhtudel võib rakendada ka antikoagulantravi profülaktilises doosis, pärast sünnitust antikoagulantravi profülaktilises doosis 4 nädalat.
Anamneesis tromboosi ei ole, kuid on raseduse korduvad katkemised ja esinevad antifosfolipiidantikehad.	Antikoagulantravi keskmises doosis raseduse ajal, lisaks aspiriin 100–150 mg päevas, pärast sünnitust ravita.
Anamneesis ei ole tromboosi, preeklampsi risk on kõrge, kuigi antifosfolipiidantikehade näit on negatiivne.	Antikoagulantravi ei vaja, kasutada raseduse ajal antiagregantravi, st aspiriini doosis 100–150 mg päevas.

korral madalmolekulaarne hepariin. Ägeda tromboosi korral kasutatakse kehakaaluga kohandatud ravidoose kuni sünnituseni ning sünnituse järel profülaktilises doosis 4–6 nädalat (vt tabelit 6) (11, 12). Arvestatakse raseduseelset kehakaalu, kuna LMWH ei läbi platsentat ning seetõttu ei ole loote ega lootevee kaal ravimi doosi valikul oluline.

K-vitamiini antagonistide (kumariinid, nagu varfariin (Marevan)) raseduse ajal üldjuhul ei kasutata nende teratogeense toime tõttu. Et kumariinid (varfariin) rinnapiima ei eritu, siis on imetamise ajal nende kasutamine lubatud. Siiski põhjustab varfariin naistel sünnituse järel sageli veritsusprobleeme, mistõttu tuleb patsientidel kindlasti vähemalt kord nädalas määrata INR ning vastavalt analüüsi vastusele korrigeerida raviannust. Väiksema veritsusriski tõttu eelistatakse pärast sünnitust sageli madalmolekulaarse hepariiniga jätkata.

Tugisukad kuuluvad kõigi veeniprobleemidega rasedate raviskeemi.

Tromboosiprofülaktika näidustused on toodud tabelis 7 (12).

Trombembolia profülaktika pärast keisrilõiget (12)

Keisrilõige tõstab SVT riski 6,7 korda võrreldes vaginaalse sünnitusega (13). SVT esinemissagedus keisrilõikega sünnituse korral on 0,4/1000, komplikatsioonideta vaginaalse sünnituse puhul on 0,17/1000 (14). Ning erakorraline keisrilõige tõstab tromboosiriski 2 korda võrreldes plaanilise keisrilõikega (14).

Soovitused:

- Ühe riskiteguri (vt tabelit 3) esinemisel lisaks rasedusele ja keisrilõikele, soovitatakse keisrilõike järel haiglas viibimise ajal profülaktilises doosis (vt tabelit 6) antikoagulantravi. (Vanuse > 35 a ja KMI \geq 30 kg/m² üksi esinemisel piisab ka tugisukkadest ning varasest mobiliseerimisest).
- Mitme riskiteguri (mis püsivad ka pärast sünnitust) olemasolul kaaluda pärast sünnitust profülaktilises doosis antikoagulantravi 4 nädala vältel.
- Kui patsient kasutab antikoagulantravi kehakaaluga kohandatud doosis (vt tabelit 6), siis on soovitatav antikoagulantravi katkestada 24 tundi enne plaanilise sünnituse esile kutsumist või plaanilist keisrilõiget.

Allikad

1. Cadroy Y, Grandjean H, Pichon J, et al. Evaluation of Six Markers of Haemostatic System in Normal Pregnancy and Pregnancy Complicated by Hypertension or Pre-Eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100 (5): 416–20.
2. Ramsay M. Normal Hematological Changes during Pregnancy and the Puerperium. *The Obstetric Hematology Manual*, ed by Pavord S, Hunt B 2010, 3–12.
3. Clark P, Brennan J, Conkie JA, et al. Activated Protein C Sensitivity, Protein c, Protein S and Coagulation in Normal Pregnancy. *Thromb Haemost* 1998; 79 (6): 1166–70.
4. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Postpartum Period: Incidence, Risk Factors, and Mortality. *Am J Obstet and Gynecol* 2006; 194 (5): 1311–15.
5. Lewis G ed. *The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Saving Mothers' Lives: Reviewing Maternal Deaths to Make Motherhood Safer. 2003–2005. The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom.* London: CEMACH, 2007.
6. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in Pregnancy: a Systematic Review. *British Journal of Haematology* 2005; 132 (2): 171–96.
7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International Consensus Statement on an Update of the Classification Criteria for Definite Antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4 (2): 295–306.
8. Walker DI. Thrombophilia and Pregnancy Loss. *The Obstetric Hematology Manual*, ed by Pavord S, Hunt B 2010, 141–8.
9. Pavord S, Myers B, Hunt B. Antiphospholipid Syndrome. *The Obstetric Hematology Manual*, ed by Pavord S, Hunt B 2010, 131–40.
10. Cook JV, Kyriou J. Radiation from CT and Perfusion Scanning in Pregnancy. *BMJ* 2005; 331: 350.
11. Thomson AJ, Geer IA. Acute Management of Suspected Thromboembolic Disease in Pregnancy. *The Obstetric Hematology Manual* ed by Pavord S, Hunt B 2010, 91–8.
12. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 844S–86S.
13. Ros HS, Lichtenstein P, Bellocco R, et al. Pulmonary Embolism and Stroke in Relation to Pregnancy: How Can High-Risk Women be Identified? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (2): 198–203.
14. Macklon NS, Greer IA. Venous Thromboembolic Disease in Obstetrics and Gynaecology: the Scottish Experience. *Scott Med J* 1996; 41 (3): 83–6.

KODADE VIRVENDUSARÜTMIA ANTITROMBOOTILINE RAVI

Heli Kaljusaar

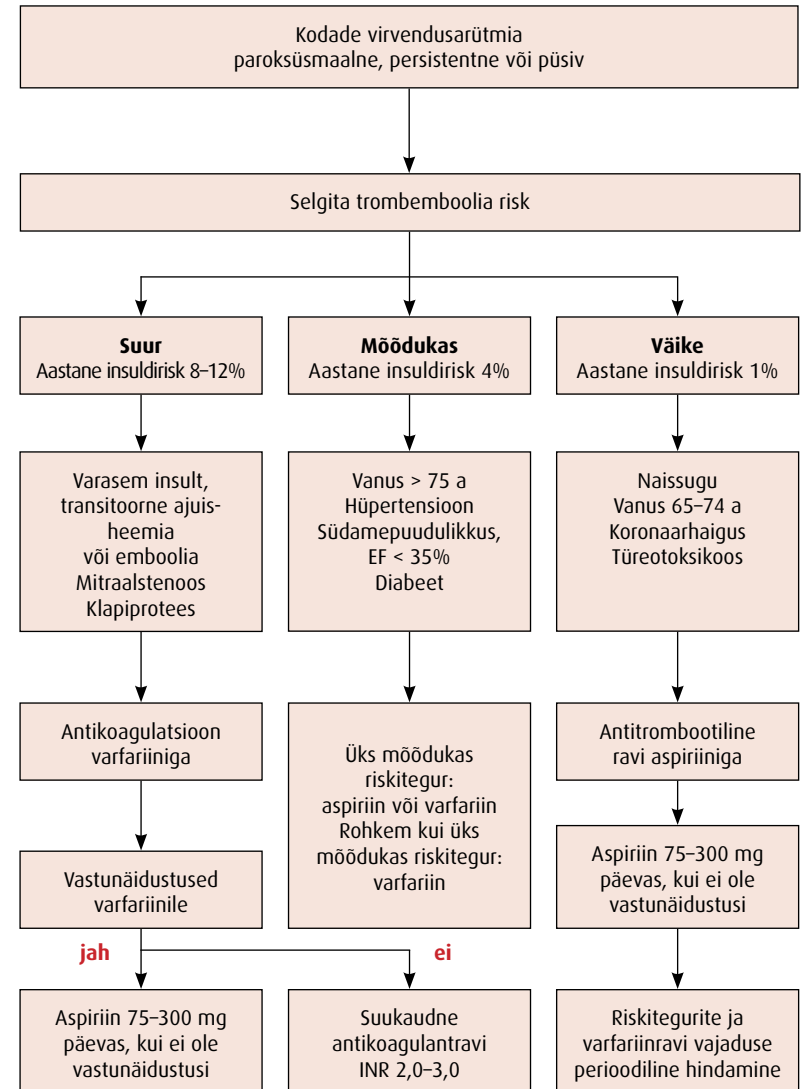
Sissejuhatus

AF (kodade virvendusarütmiat, ingl k *atrial fibrillation*) suurendab insuldi riski kõigis vanuserühmades keskmiselt 4–5 korda (1). Insuldi peamiseks põhjuseks AF patsientidel on kardiogeenne emboolia. AF-i antitrombootilises ravis on uuritud mitmeid antiagregante ja antikoagulante. Kauga aega on enam kasutatavad antitrombootikumid olnud aspiriin ja varfariin, seetõttu käsitlet peamiselt nendega seotud ravispekte. Praegu on käimas mitu uuringut, kus uusi antikoagulante võrreldakse varfariini ja aspiriiniga, nendest uuringutest teen siin ka lühiülevaate.

Antikoagulantravi versus antiagregantravi kodade virvendusarütmiaga patsientidel (1, 2)

Mitme uuringu metaanalüüs on näidanud, et profülaktiline antikoagulatsioon varfariiniga on aspiriinravist oluliselt tõhusam. Insuldi suhteline risk väheneb varfariinraviga 68%, aspiriinraviga aga ainult 21%. Vaatamata sellele, et varfariinravi omab aspiriinraviga võrreldes tõendusmaterjalilt suuremat efektiivsust, kasutatakse varfariini tavapraktikas sageli liiga vähe.

Kõigile AF-iga patsientidele, kellel on mitraalstenooos, mehaaniline klappiprotees või anamneesis tserebrovaskulaarne haigus (insult, transitoorne ajuisheemia), soovitatakse insuldi profülaktikaks antikoagulantravi varfariiniga INR-i eesmärkväärtusega 2,5 (INR 2,0–3,0) või vastavalt klappiproteesile sobiva INR eesmärkväärtusega.



Joonis 1. Kodade virvendusarütmiat antitrombootiline ravi lähtuvalt trombemboolia riskiteguritest (2 põhjal).

Antikoagulantravi soovitatakse 75-aastastele ja vanematele, kellel on hüpertensioon, diabeet või krooniline südamepuudulikkus vasaku vatsakese mõõduka või raske düsfunktsiooniga. Ülejäänud patsientidele soovitatakse insuldi profülaktikaks kasutada aspiriini annuses 75–325 mg (vt joonist 1). Uuringud aspiriini kasutamise kohta kõigil antitrombootilistel näidustustel on näidanud, et parim efektiivsuse ja ohutuse tasakaal on aspiriini väikeste annuste juures, see tähendab, et soovitatav annus on 75–100 mg päevas.

Antitrombootilist ravi soovitatakse nii kodade virvendus- kui ka laperdusarütmiaga patsientidele. Antitrombootilise ravi põhimõtted on ühesugused nii paroksüsmaalsel, persistentel kui ka permanentel AF-il. Antitrombootilise ravi soovitused ei kehti neile AF-iga patsientidele, kellel on olnud üks AF-i episood, mis on olnud tingitud mõnest muust pöörduvast tegurist, näiteks ägedast kopsuinfektsioonist.

CHADS₂ ja CHA₂DS₂-VASc skoorid insuldi riski hindamiseks kodade virvendusarütmiaga patsientidel

Insuldiriski hindamise üks lihtsamaid ja enam kasutatud skooore on CHADS₂ (lühend sõnadest *Congestive Heart Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke*). CHADS₂ ühendab viit kliinilist tegurit, mis on seotud insuldiriskiga: südamepuudulikkus, hüpertensioon, vanus üle 75 aasta, diabeet, varasem insult või transitoorne ajuisheemia (TIA). Esimesed neli tegurit annavad ühe punkti, insult või TIA kaks punkti (vt tabelit 1). Mida suurem on punktide arv, seda suurem on patsiendil insuldirisk.

Antikoagulantravi varfariiniga on näidustatud neil patsientidel, kellel on punkte 2 või enam. 1 punkti korral on risk mõõdukas ja ravivalikuks on varfariin või aspiriin, kuid soovitatakse eelistada varfariini. 0 punkti korral on insuldirisk väike ja raviks soovitatakse aspiriini (vt tabelit 2) (1, 2). Neile, kellel on juba suur trombemboolia risk (patsiendid läbipõetud insuldi või TIA-ga, mehaanilise klappiproteesi ja mitraalstenoosiga), on kindlasti näidustatud antikoagulantravi ja riski hindamine CHADS₂ skoori järgi pole enam vajalik.

Klassikalise CHADS₂ riskihindamise süsteemi järgi jääb 61,2% patsientidest mõõduka riski vahemikku (3), mil arst on dilemma ees, kas kasutada aspiriini või antikoagulantravi. Liigitades patsiendi mõõduka riski rühma, välistavad arstid tihtipeale antikoagulantravi, sest ravijuhised lubavad ka-

Tabel 1. CHADS₂ ja CHA₂DS₂-VASc riskihindamise tabel (1, 2, 4, 5).

CHADS ₂	Punktid	CHA ₂ DS ₂ -VASc	Punktid
Südamepuudulikkus	1	Südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon	1
Hüpertensioon	1	Hüpertensioon	1
Vanus üle 75 aasta	1	Vanus üle 75 aasta	2
Diabeet	1	Diabeet	1
Insult, transitoorne ajuisheemia	2	Insult, transitoorne ajuisheemia	2
Maksimumpunktid	6	Vaskulaarne haigus*	1
		Vanus 65–74 a	1
		Naissugu	1
		Maksimumpunktid	9

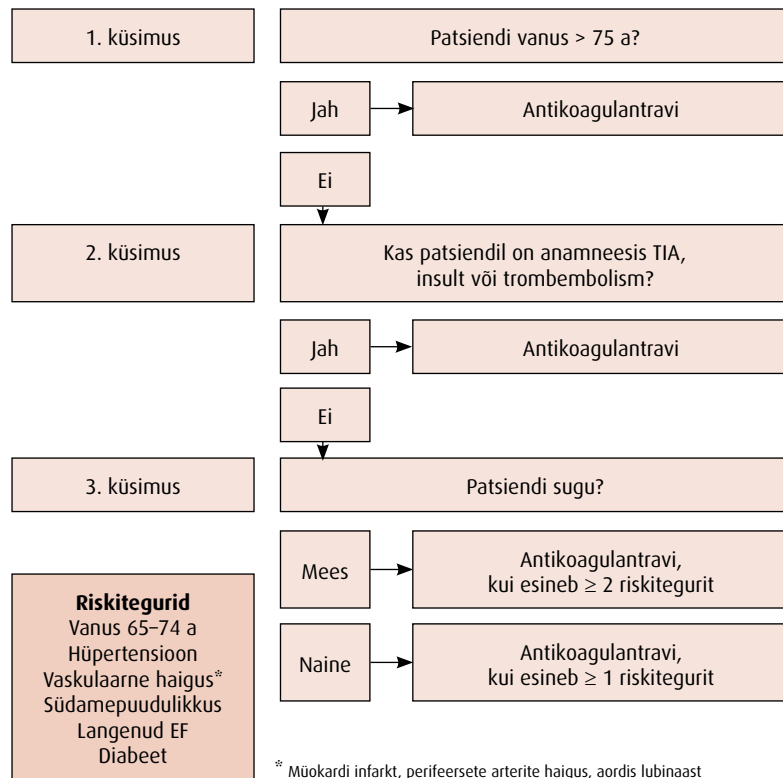
*Varasem müokardi infarkt, perifeersetes arterites haigus, ateroskleroosiline naast aordis

Tabel 2. Insuldi risk ja antitrombootiline ravi vastavalt CHADS₂ ja CHA₂DS₂-VASc skooridele (1, 2, 4, 5).

Insuldi risk	CHADS ₂ punktid	Ravi	CHA ₂ DS ₂ -VASc punktid	Ravi
Madal	0	Aspiriin	0	Ei vaja antitrombootilist ravi
Mõõdukas	1	Antikoagulantravi või aspiriin	≥ 1	Kui võimalik, kasuta antikoagulantravi, kui ei, siis aspiriini
Kõrge	≥ 2	Antikoagulantravi	≥ 2	Antikoagulantravi näidustatud

sutada aspiriini (4). Samas jätab CHADS₂ süsteem mitmed riskitegurid arvestamata ja seega alahindab tegelikku insuldiriski. Uus CHA₂DS₂-VASc süsteem arvestab lisariskitegureid, nagu vaskulaarne haigus, vanus 65–74 aastat ja naissugu (vaata tabelit 1). CHA₂DS₂-VASc skoori järgi madala riski

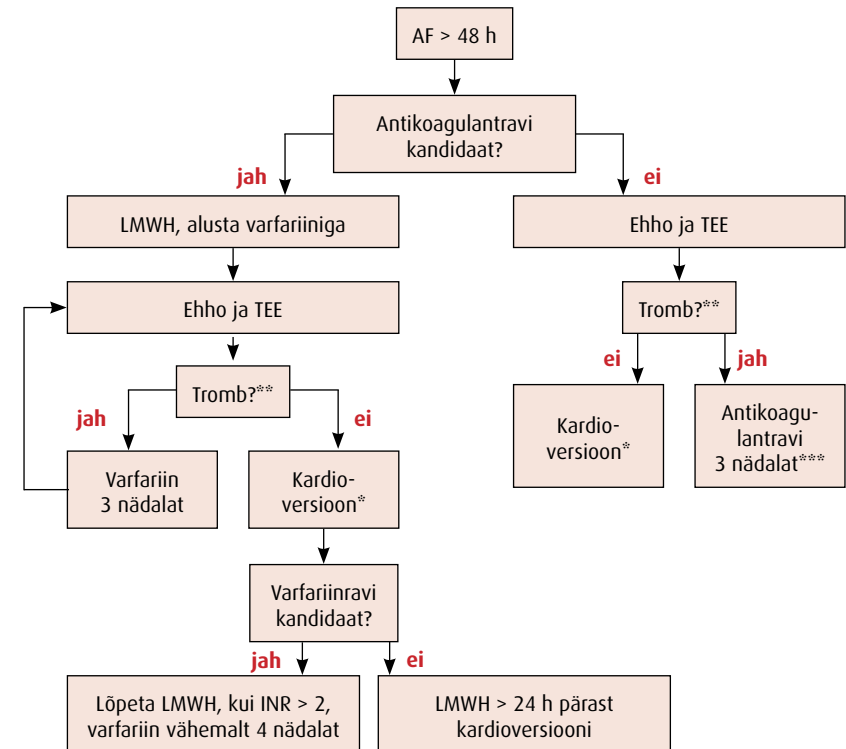
rühma (punkte 0) kuuluvatel patsientidel on insuldi risk tõesti olematu, st aastane insuldirisk on 0%. Samas CHADS₂ skoori järgi on neil aastane insuldirisk 1,4%. Kuna tegemist on tõeliselt madala riskiga patsientidega, siis ei vaja nad üldse antitrombootilist ravi. Neile, kellel CHA₂DS₂-VASc skoor on ≥ 1, soovitatakse antikoagulantravi eelistada aspiriinile, eriti võimalusel kasutada uusi antikoagulantravi (sh dabigatraani), millel on olulised eelised varfariinravi ees. Kui skoor ≥ 2, on antikoagulantravi näidustatud (vt tabelit 2) (5, 6). Kliinilises praktikas võib kasutada ka CHA₂DS₂-VASc põhjal koostatud praktilist algoritmi antikoagulantravi vajavate patsientide selekteerimiseks (vt joonist 2) (5).



Joonis 2. Algoritm antikoagulantravi vajavate patsientide selekteerimiseks (koostatud CHA₂DS₂-VASc põhjal).

Antikoagulatsioon ja kardioversioon (1, 2)

- Kui AF on kestnud vähem kui 48 tundi, võib teha kardioversiooni ilma eelneva antikoagulantravita, kuid soovitatav on kohe alustada ravi LMWH-iga s.c. venoosse tromboosi raviannuses või UH-iga (APTT 50–70 s). Pärast kardioversiooni sõltub antitrombootilise ravi käsitlus sellest, kas patsiendil on olnud rohkem kui üks AF-i episood ja milline on tema insuldirisk (vt eespool).



* kohe antikoagulatsioon LMWH-iga s.c. venoosse tromboosi raviannuses või UH (APTT 50–70 s) + alusta varfariiniga. Alternatiiv vähemalt 5-päevane varfariinravi INR-iga 2–3 enne kardioversiooni. Pärast kardioversiooni varfariinravi 4 nädalat

** kui tromb on, siis on vaja enne kardioversiooni TEE-d korrata

*** kui antikoagulantravi ei saa rakendada, siis kardioversioon ainult elulistel näidustustel

Joonis 3. Sõõgitorukaudse ehokardiograafia (TEE) juhitud kardioversioon (1 põhjal).

- Kui AF on kestnud üle 48 tunni või on ebaselge kestusega, on soovitatav antikoagulantravi varfariiniga INR-i eesmärkväärtusega 2,5 (INR 2,0–3,0) 3 nädalat enne ja vähemalt 4 nädalat pärast kardioversiooni, eeldusel, et siinusrütm püsib. Patsientidel, kellel esinevad tromboemboolia riskitegurid, soovatakse jätkata varfariinravi kauem, välja arvatud juhul, kui ollakse veendunud, et siinusrütm püsib ja patsiendil ei ole asümptomaatilisi AF-i paroksüsme.
- Kui AF on kestnud üle 48 tunni ja plaanitakse söögitorukaudse ehho-kardiograafia (TEE) juhitud kardioversiooni, soovatakse alustada kohe antikoagulantravi LMWH-iga s.c. venoosse tromboosi raviannuses või UH-iga i.v. (APTT 50–70 s) või vähemalt 5-päevase varfariinraviga (INR vahemikus 2,0–3,0 kardioversiooni ajaks). Enne kardioversiooni on vajalik teostada TEE trombidest vältimiseks vasakus koes või vasaku koja kõrvas (vt joonist 3).
Kui TEE-l trombe pole näha, kardioversioon on edukas ja siinusrütm püsib, on soovitatav vähemalt 4-nädalane varfariinravi INR-i eesmärgiga 2,5 (2,0–3,0). Kui TEE-l on näha tromb, tuleb kardioversioon edasi lükata ja alustada 3-nädalast varfariinravi INR-i eesmärkväärtusega 2,5 (2,0–3,0). Enne kardioversiooni on soovitatav korrata TEE-d.
- Erakorralise kardioversiooni korral tuleb hemodünaamiliselt ebastabiilsetel patsientidel alustada esimesel võimalusel antikoagulantravi LMWH-iga s.c. venoosse tromboosi raviannuses või UH-iga i.v. (APTT 50–70 s). Pärast kardioversiooni määrata vähemalt 4-nädalane varfariinravi INR-i eesmärgiga 2,5 (2,0–3,0).

Uued antikoagulandid kodade virvendusarütmiat ravis

Hoolimata varfariini efektiivsusest vähendada insultide ja muude tromboembooliate riski, on varfariinravi seotud mitme probleemiga (INR-i seire, varfariini koostoime erinevate ravimite ja toiduainetega, aeglane toimealgus ja -lõpp, individuaalne doseerimine). Pikka aega on uuritud erinevaid antikoagulante, mida võiks varfariini alternatiiviks pakkuda. Ideaalne antikoagulant peab olema sama efektiivne kui varfariin, aga ohutum ja mugavam kasutada, kiire toimealguse ja -lõpuga, suukaudselt manustatav. Praegu on kliinilised uuringud pooleli peamiselt kahe rühma ravimitega: suukaudsed otsesed trombiini ja Xa teguri inhibiitorid.

RE-LY[®] uuringus tõestati, et dabigatraan on efektiivsem ja ohutum kui varfariin. Dabigatraan 150 mg kaks korda päevas on efektiivsem kui varfariin. Dabigatraan 110 mg kaks korda päevas on sama efektiivne kui varfariin, ja ohutum (vähem veritsusi). Dabigatraan on suukaudselt manustatav otsene trombiini inhibiitor, kiire toimealgusajaga ega oma olulisi kõrvaltoimeid teiste ravimitega, seega on dabigatraan kujunemas heaks alternatiiviks varfariinravile (7).

Apiksabaaniga tehtud uuring AVERROES lõpetati tänu headele tulemustele enne tähtaja lõppu, kuna selgus, et apiksabaan on efektiivsem ja ohutum kui aspiriin neil patsientidel, kellel varfariinravi ei saanud kasutada (uuring avaldatakse täismahus ESC¹ kongressil Stockholmis augusti lõpus 2010) (8).

Lähiaastatel on lõppemas järgmised uuringud: ROCKET-AF (rivaroksaabaniga), ARISTOTLE (apiksabaaniga); mõlemas võrreldakse uusi antikoagulante (suukaudsed otsesed Xa teguri inhibiitorid) varfariiniga.

Allikad

1. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 546S–92S.
2. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 854–906.
3. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. ATRIA Study Group. Comparison of Risk Stratification Schemes to Predict Thromboembolism in People With Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008; 51 (8): 810–15.
4. Lip GYH. Improving Stroke and Thromboembolism Risk Stratification in Chronic Atrial Fibrillation. E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice 2010; 8 (36).
5. Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Chest 2010; 137 (2): 263–72.
6. Prystowsky EN, Camm J, Lip GYH, et al. The Impact of New and Emerging Clinical Data on Treatment Strategies for Atrial Fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21 (8): 946–58.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Medicine 2009; 361 (12): 1139–51.
8. O'Riordan M. AVERROES: Apixaban in Atrial Fibrillation Study Stopped Early for Benefit. June 11, 2010, <http://www.theheart.org/article/1087291.do>

¹ ESC, Euroopa Kardioloogide Selts, ingl k *European Society of Cardiology*

VASTUNÄIDUSTUSED VENOOSSE TROMBOOSI MEDIKAMENTOOSSEKS PROFÜLAKTIKAKS

Katrin Nõukas

Iga patsiendi VTE riski hindamise protsess on tegelikkuses kaheosaline. Koos VTE riskitegurite hindamisega ja antikoagulandi ning selle optimaalse annuse valimisega peab toimuma ka vastunäidustuste analüüs, sest tromboosi profülaktika oodatav kasu peab ületama võimalikust veritsusest põhjustatava kahju. Et patsiendi seisund võib muutuda, tuleb vastavat analüüsi tromboosi profülaktika käigus pidevalt korrata.

Medikamentoosse profülaktika vastunäidustused on lisatud kõigisse riskihindamise juhenditesse (1, 2) ja rahvusvahelistesse ravijuhistesse (3, 4). Patsiendi seisundi komplekssel hindamisel on üksikuid, kuid mitte põhimõttelisi erinevusi laborianalüüsides (nt nõutav trombotsüütide arv või lubatud INR-i väärtus). Regionaalnesteesiaga seonduv (ka siin on ravijuhistes väikesi erinevusi) profülaktika on igal konkreetsel juhul otstarbekas kooskõlastada oma tervishoiuasutuse anestezioloogidega.

NICE 2010 (4)

Verejooksu riskitegurid:

- aktiivne verejooks
- omandatud hüpokoagulatsioon (nt äge maksapuudulikkus)
- käsil olev antikoagulantravi, mis suurendab veritsusriski (nt varfariinravi INR-iga > 2)
- lumbaalpunktsioon/epiduraalanesteesia eelneva 4 tunni jooksul

- äge insult
- trombotsütopeenia ($Tr < 75 \times 10^9/l$)
- ohjamata hüpertensioon ($\geq 230/120$ mmHg)
- ravimata hereditaarne hüpokoagulatsioon (hemofilia, von Willebrandi tõbi)

Tromboosi profülaktika riskitegurite hindamine täiskasvanutel

Adult Thromboprophylaxis Risk Assessment (Southampton University Hospitals NHS Trust järgi (5))

Hepariinravi (LMWH, UH) vastunäidustused ja ettevaatusabinõud:

- allergia fraktsioneerimata või madalmolekulaarsele hepariinile
- käsil olev suukaudne antikoagulantravi ($INR > 2$)
- trombotsütopeenia ($Tr < 50 \times 10^9/l$)
- teadaolev hüpokoagulatsiooniseisund
- varasem HIT
- ägeda verejooksu tunnused
- ohjamata hüpertensioon ($\geq 230/120$ mmHg)
- lumbaalpunktsioon/epiduraal-/spinaalanesteesia eelnenud 4 tunni jooksul (24 h jooksul, kui punktsioon oli traumaatilise)
- neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min)¹
- ruptureerunud ajuarteri aneurüsm vm vaskulaarne malformatsioon – tromboosi profülaktika pärast sulgemist
- intrakraniaalne hematoom
- hiljutine isheemiline insult – esimesel 2 nädalal antikoagulante vältida²
- ekstreemne kehakaal – $N < 45$ kg ja $M < 57$ kg hinnata verejooksu tunnuste osas.

¹ ACCP ravijuhises (3): neerude kaudu elimineeruvate antikoagulantide kasutamisel (LMWH, fondapariinuks) hinnata patsiendi neerufunktsiooni (eriti eakatel, suhkruhaigetel ja kõrge veritsusriski puhul; 1A). Olenevalt olukorrast tuleks kumuleerumishouga ravimit vältida ja kasutada väiksemat annust või hinnata ravimi kontsentratsiooni/anti-Xa aktiivsust (1B).

² NICE ravijuhises (4): insuldi puhul kaalu tromboosi medikamentooset profülaktikat, kui hemorraagiline insult on välistatud ja veritsusrisk (sh ajuinfarkti sekundaarne hemorraagia) on madal ja patsiendil esineb kaasvalt üks või mitu järgnevat: oluline liikumispuue, VTE anamneesis, dehüdratsioon, oluline kaasuv patoloogia (nt onkoloogiline haigus).

Põhianalüüside miinimum, mis peaks olema tehtud kõigil patsientidel enne tromboosi medikamentoosse profülaktika üle otsustamist, on järgmine:

- kreatiniin, kreatiniini kliirens (mõõdetud või arvutuslik)
- kliiniline veri
- koagulogramm, kui on anamnestilisi või kliinilisi kahtlusi hüpoakoagulatsioonile

Allikad

1. Caprini JA. Thrombosis Risk Assessment as a Guide to Quality Patient Care. *Dis Mon* 2005; 51 (2–3): 70–8.
2. Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, et al. Risk-Assessment Algorithm and Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Medical Patients. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3 (4): 533–53.
3. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.) *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 381S–453S.
4. Hill J, Treasure T. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism in Patients Admitted to Hospital: Summary of NICE Guidance. *BMJ* 2010; 340: c95.
5. Adult Thromboprophylaxis Risk Assessment. Southampton University Hospitals NHS Trust. Juuni 2010. www.kingsthrombosiscentre.co.uk

SÜVAVEENITROMBOOS

Kai Sukles

Süvaveenitromboosi esineb 48–182 juhtu 100 000 elaniku kohta.

80–90% SVT juhtudest esineb alumise õõnesveeni süsteemis, 1–10% ülemise õõnesveeni süsteemis ning ülejäänud juhud on nn atüüpilise asukohaga veenitromboosid (portaalveeni-, põrnaveeni-, mesenteriaalveenitromboosid).

Alajäseme süvaveenitromboos

30% inimestest, kel on alumise õõnesveeni süsteemi tromboos, esineb tromb vaagnaveenides ning 70%-l alajäseme veenides (reieveenid enam kui põlveõndla- ja sääreveenides).

Posttrombootiline sündroom (PTS) tekib kuni kolmandikul patsientidest pärast esmast SVT-d. PTS võib tekkida kuni 10 aastat pärast SVT esinemist. Statistiliselt tekib 23% PTS-i juhtudest esimese 2 aasta jooksul. SVT raviks kompressioonsukki kasutanud patsientidel väheneb PTS-i tekkerisk 50% (1). Isoleeritud sääreveeni SVT on tavaliselt asümptomaatiline ega põhjusta KATE-t. Sümptomaatilise distaalse SVT korral on trombi liikumine proksiimaalsele enam tõenäoline ning see tekib 25%-l patsientidest 1 nädala jooksul (3).

SVT diagnostika

1. Eeldatava SVT kliinilise võimalikkuse hindamine (2)

Hindamiseks on soovitatav kasutada Wellsi skoori (vt tabelit 1).

Tabel 1. Wellsi skoor (2).

Kliiniline parameeter	skoor
Aktiivne kasvaja (käsil olev ravi, 6 kuu jooksul saadud ravi või palliatiivne ravi)	+1
Paralüüs või hiljutine alajäseme kipsfikatsioon	+1
Hiljutine voodirežiim > 3 päeva või ulatuslik kirurgiline operatsioon < 4 nädalat tagasi	+1
Lokaalne valulikkus piki alajäseme süvaveeni kulgu	+1
Kogu jala turse	+1
Sääre turse (ümbermõõt > 3 cm võrreldes asümptomaatilise jalaga)	+1
Vajutades „lohud“	+1
Eelnevalt olnud SVT	+1
Kollateraalsed pindmised veenid (mittevarikoossed)	+1
Alternatiivne diagnoos tõenäolisem kui SVT	-2
Kokku	
Kõrge kliiniline võimalikkus	> 3
Keskmine kliiniline võimalikkus	1 või 2
Madal kliiniline võimalikkus	0

2. Radioloogiline diagnostika

Doppleri kompressioonsonograafia

- on kõige enam levinud ning tunnustatud uuring SVT diagnostikaks. Proksimaalse SVT puhul on meetodi tundlikkus 97%, distaalse tromboosi puhul 73% (1).
- **KT venograafia** on parim diagnostiline meetod ileofemoraalse SVT diagnostikas.
- **Venograafia** on SVT diagnostika traditsiooniline kuldstandard, kuid igapäevases praktikas seda uuringut enam ei kasutata (3).
- Kui patsiendil on SVT kliinilise esinemise tõenäosus kõrge (Wellsi skoor ≥ 2), kuid Doppleri kompressioonsonograafial SVT leidu ei registreerita,

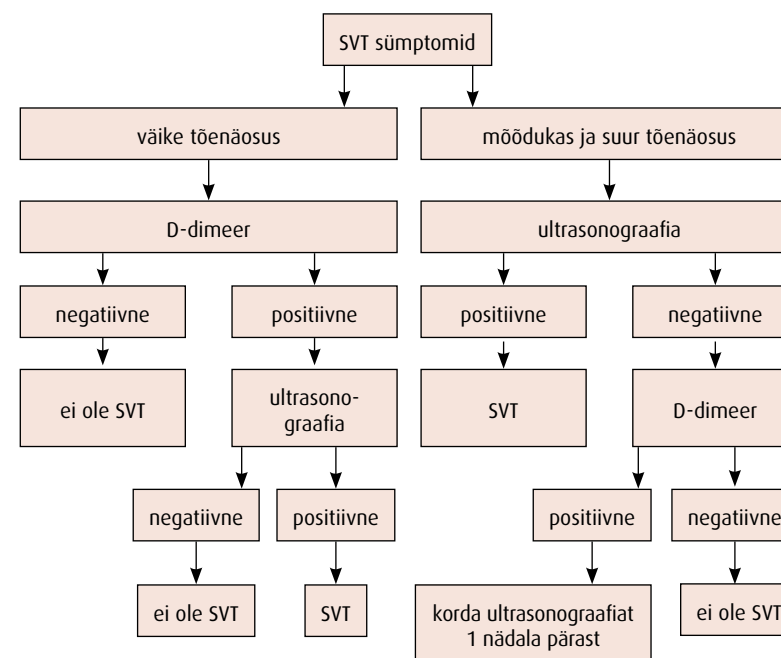
siis soovitatakse korrata ultraheliuuringut 1 nädala pärast. Mõned autorid soovitavad sellises situatsioonis viia läbi venograafia, et välistada distaalset SVT-d (2).

3. Laboratoorne diagnostika

D-dimeerid (vt KATE peatükki, lk 82)
SVT diagnostika algoritmi vt jooniselt 1.

Ülajäseme süvaveenitromboos

Ülajäseme SVT hõlmab endas rangluualuse veeni, aksillaarveeni, jugulaarveeni ning brahhiaalveeni tromboosi. Ülajäseme SVT-d esineb 1–10%-l kõigist SVT juhtudest. Enamasti on tegu tromboosiga rangluualuses või aksillaarveenis.



Joonis 1. SVT diagnostika algoritm (3).

Ülajäseme SVT on tõsine haigusseisund, millega kaasneb suurenenud haigestumine:

- KATE-sse
 - kroonilisesse venoossesse puudulikkusesse
- PTS tekib 15–25%-l ülajäseme SVT-ga patsientidel (5).

Ülajäseme SVT-d jagatakse:

Primaarne ülajäseme SVT

Esineb 20–30%-l ülajäseme SVT juhtudest. Tegu on kas idiopaatilise või pidevast füüsilisest tegevusest tingitud protsessiga. Seda esineb enamasti noortel tervetel meestel.

Sekundaarne ülajäseme SVT

Tekib riskitegurite olemasolul. Riskiteguriteks on:

- tsentraalne veenikateeter,
- pahaloomuline kasvaja,
- eelnev kirurgiline operatsioon,
- infektsioon,
- eelnev alajäseme SVT,
- teadaolev koagulopaatia.

Enamikul juhtudest (72%) on tegu tsentraalveeni kateetrist põhjustatud tromboosiga. Uuringud näitavad, et tsentraalveeni kateetri olemasolul suureneb ülajäseme SVT risk seitsmekordseks (4). Suuremat tromboosiriski seostatakse ka kateetri suuruse (mida suurem luumen, seda suurem risk) ning kateetri materjaliga (risk on suurem, kui kateeter on kaetud polüvinüülkloriidiga). Ka infundeeritavad lahused ise võivad soodustada veenitromboosi teket (kemoterapeutikumid, kontrastained).

Süvaveenitromboosi ravi

SVT ravi eesmärgiks on takistada trombi liikumist proksimaalses suunas ning takistada võimaliku fataalse KATE teket. Ravi seisukohast (raviskeem, kasutatavad ravimid ja nende doosid) käsitletakse KATE-t ja SVT-d ühe sündroomina.

SVT ravi vaata KATE peatükist, lk 82.

Lisasoovitused alajäseme SVT korral (5):

- Sümptomaatilise proksimaalse alajäseme SVT patsientidel kasutada gradueeritud kompressioon sukki tugevusega 30–40 mmHg pahkluu kohalt.
- Kompressioon sukade kandmist soovitatakse alustada samaaegselt anti-koagulantravi alustamisega.
- Gradueeritud kompressioon sukki soovitatakse kanda vähemalt 2 aastat. Kui patsiendil on välja kujunenud PTS, siis kauemgi.

Lisasoovitused ülajäseme SVT korral (5):

- Varfariinravi rakendada vähemalt 3 kuud. Edasise ravi osas hinnata kasu/riski suhet.
- Patsientidel, kellel on töötav tsentraalveeni kateeter ning vajadus seda kasutada, ei soovitata kateetrit eemaldada.
- Patsientidel, kellel otsustatakse tsentraalveeni kateeter eemaldada, soovitatakse varfariinravi kasutada mitte vähem kui 3 kuud.
- PTS-i vältimiseks ei soovitata rutiinselt kasutada elastiksidet või venoaktiivseid ravimeid.
- PTS-i korral soovitatakse kasutada elastiksidet või kompressioonvarrukut.

Allikad

1. Keeling DM, Mackie LJ, Moody A, et al. The Diagnosis of Deep Vein Thrombosis in Symptomatic Outpatients and the Potential for Clinical Assessment and D-dimer Assays to Reduce the Need for Diagnostic Imaging. Br J of Haematol 2004; 124 (1): 15–25.
2. <http://www.mdguidelines.com/thrombophlebitis>.
3. Khoon WH, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous Thromboembolism: Diagnosis and Management of Deep Venous Thrombosis. MJA 2005; 182 (9): 476–81.
4. Lancaster SL, Owens A, Bryant AS, et al. Emergency: Upper-Extremity Deep Vein Thrombosis. American Journal of Nursing; 2010; 110 (5) : 48–52.
5. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133 (6 suppl): 381S–453S.

KOPSUARTERI TROMBEMBOOLIA

Kai Sukles

Kopsuarteri trombemboolia (KATE) on sagedane silmapilket tähelepänu nõudev kardiovaskulaarne situatsioon. Suremus KATE tõttu on kõrge, 22%-l juhtudest diagnoositakse KATE pärast surma. KATE mitteravimisel on suremus 5–10% kõigist haiglas esinevatest surmajuhtudest (1).

20% KATE juhtudest on idiopaatilised, 80% aga nn indutseeritud e prooviseeritud KATE-d. 65% KATE patsientidest on vanemad kui 60-aastased. Üle 80-aastaste risk KATE tekkeks on 50-aastastega võrreldes 8-kordne. 40–50%-l SVT patsientidest tekib tüsistusena KATE. Asümptomaatiline KATE on sagedane tüsistus pärast operatsiooni, seda just asümptomaatilise SVT-ga patsientidel, kellele pole määratud vajalikku tromboosi profülaktikat. KATE tekib enamasti 3–7 päeva pärast SVT algust ning võib 10%-l patsientidest olla esimese tunni vältel fataalne. 5–10%-l KATE patsientidest väljendub KATE šoki või hüpotensioonina (vt edaspidi varase surmariski hindamine), 50%-l pole šokki, kuid esinevad muutused analüüsides ning parema vatsakese düsfunktsiooni tunnused, mis on halva prognoosi tunnusteks.

90% KATE surmadest esineb ravimata patsientidel, vaid 10% surmadest on patsientidel, kellel on KATE diagnoositud ja ravitud. KATE hilistüsistuseks on krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon (CTEPH). CTEPH tekib 0,5–5%-l ravitud KATE haigetest.

KATE diagnostika on komplitseeritud, kuna puudub spetsiifiline kliiniline leid. Haiguse varane diagnostika on oluline, kuna kiire ravi on efektiivne.

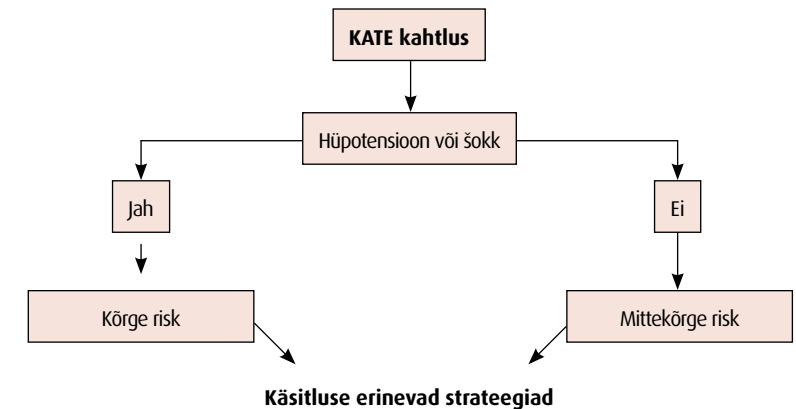
Euroopa Kardioloogide Selts on KATE käsitluses soovitanud mõisted „massiivne”, „submassiivne” ja „mittemassiivne” KATE asendada KATE-st tingitud varase surma riski hindamisega (2).

Riski hindamise aluseks on kliinilised markerid, parema vatsakese düsfunktsiooni ja müokardi kahjustuse markerid (vaata tabelit 1).

Riskitegurite esinemine või puudumine aitab kindlaks teha või välistada

Tabel 1. Riski hindamise aluseks olevad markerid (2).

Kliiniline marker	<ul style="list-style-type: none"> • Šokk • Hüpotensioon (süstoolne rõhk < 90 mmHg või selle langus ≥ 40 mmHg 15 min vältel ilma arütmia, hüpovoleemia või sepsise tunnusteta)
Parema vatsakese (RV) düsfunktsiooni markerid	<ul style="list-style-type: none"> • RV dilatatsioon, hüpokinees või rõhu tõus ehk hokardiograafial • RV dilatatsioon kompuutertomograafial • NT-proBNP taseme tõus • Südame parema poole rõhud kateteriseerimisel tõusnud
Müokardi kahjustuse markerid	<ul style="list-style-type: none"> • TnT või TnI tõus



Joonis 1. KATE käsitluse algoritm (2).

KATE-ga seotud varast (30 päeva) suremust.

Kõrge riskiga patsientide (suremus > 15%) seisund on eluohtlik ning vajab kiireid uuringuid ja ravi. Enamik patsientidest (ca 85%) on mittekõrge varase surmariskiga (keskmine risk 3–15%, väike risk < 1%). Vaata joonist 1.

Vastavalt riskimarkerite olemasolule saame hinnata KATE-ga seotud varase surma riski ning selle järgi valida ravitaktika (vt tabelit 2) (4).

Tabel 2. KATE-ga seotud varase surma riski hindamine.

KATE-ga seotud varase surma risk		RISKI MARKERID			Potentsiaalne ravitaktika
		Kliiniline pilt (šokk või hüpotensioon)	Parema vatsakese düsfunktsioon	Müokardi kahjustus	
Kõrge > 15%		+	(+)*	(+)*	Trombolüüs või embolektomia
Mitte-kõrge	Keskmine 3–15%	-	+ + -	+ - +	Hospitaliseerimine
	Madal < 1%	-	-	-	Kodune ravi või kiire haiglast väljakirjutamine

* kui patsiendil esineb šokk või hüpotensioon, on tegu kõrge riski patsiendiga ning pole enam vaja teha uuringuid parema vatsakese düsfunktsiooni/müokardi kahjustuse hindamiseks.

Tabel 3. Wellsi skoor KATE tõenäosuse hindamiseks (6).

Soodustav tegur	punktid
Eelnev KATE või SVT	1,5
Hiljutine immobilisatsioon või operatsioon	1,5
Kasvaja	1,0
Sümptomid	
Verikõha	1,0
Kliinilised tunnused	
Tahhükardia > 100x/min	1,5
SVT kliiniline pilt	3,0
Kliiniline arvamus	
Alternatiivne diagnoos vähetõenäoline	3,0
KATE tõenäosus	
Suur	> 4
Vähetõenäoline	0–4

Kopsuarteri trombemboolia diagnostika

1. Eeldatava KATE kliinilise võimalikkuse hindamine

Riskitegurite ja sümptomite hindamine aitab määrata eeldatava KATE madalat või kõrget esinemistõenäosust patsiendil. Soovitame selleks kasutada Wellsi skoori (vt tabelit 3).

2. KATE radioloogiline diagnostika (2)

Kompuutertomograafiline angiograafia (KT angio). Eelistada tuleb multidetektor-kompuutertomograafiat.

KT angiograafia on viimase 5 aasta jooksul muutunud KATE diagnoosimisel rutiinseks esmauuringuks ja kuldstandardiks.

KT angiograafia:

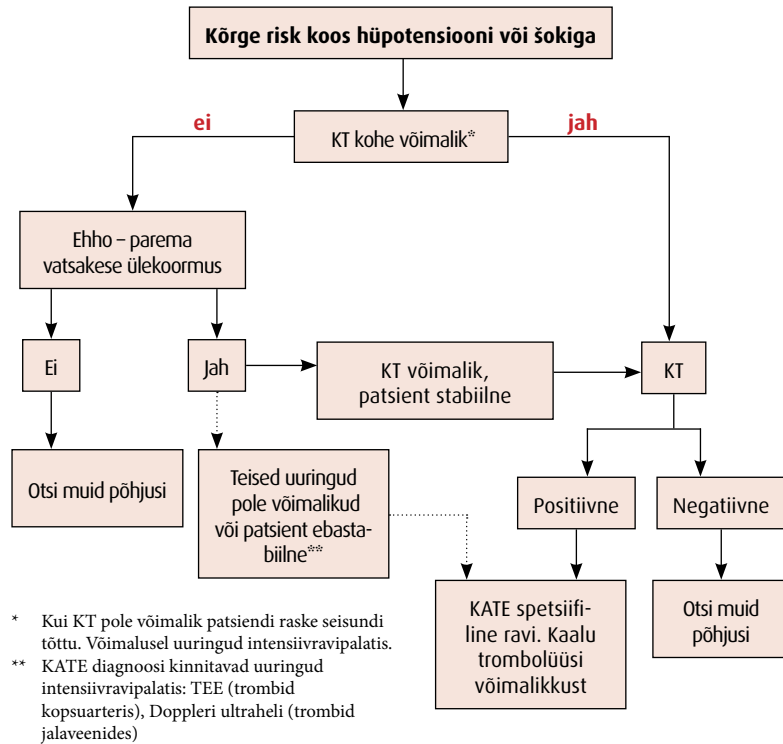
- võimaldab näha trombi kopsuarterites kuni segmentaararterite tasandini;
- isoleeritud subsegmentaarse KATE raviefektiivsus on ebaselge, kui kaasuvana ei esine SVT-d;
- kui KATE kõrge kliinilise tõenäosusega patsientidel on multidetektor-KT näit negatiivne, siis soovitatakse KATE välistamiseks lisauuringuid (ventilatsiooni-perfusioonitest, alajäseme kompressioonsonograafia).

Ventilatsiooni-perfusiooni stsintigraafia (V/Q scan)

- negatiivne V/Q scan välistab KATE;
- mittediagnostiline V/Q scan ja KATE madal kliiniline tõenäosus välistab KATE;
- kõrge tõenäosusega V/Q scan ja KATE kõrge kliiniline tõenäosus annavad aluse diagnoosida KATE;
- vajadusel kombineerida KT angiograafiat ja V/Q scan-i.

3. KATE laboratoorne diagnostika (2)

D-dimeerid on fibrini laguprodukt. D-dimeerid on ägeda tromboosi korral positiivsed, kuna sellises situatsioonis on tegu nii koagulatsiooni kui ka fibrinolüüsi aktivatsiooniga. D-dimeeride normaalne tase välistab ägeda tromboosi (nii SVT kui ka KATE).



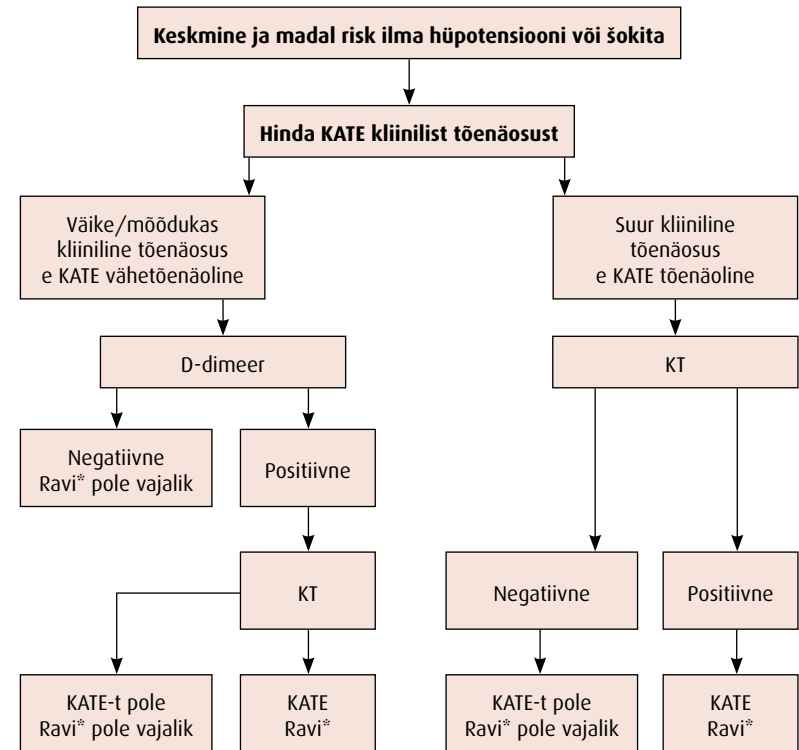
Joonis 2. Kõrge riskiga KATE patsiendi käsitus.

D-dimeeride tase on tõusnud ka raseduse, pahaloomulise kasvaja, põletiku, infektsiooni, nekroosi, aordi dissektsiooni korral, seega positiivne D-dimeeride tase võib osutada muulegi kui ainult tromboosile.

Järelikult pole D-dimeeride määramine KATE diagnostikas kõige olulisem.

4. Ehhokardiograafia

Parema vatsakese dilatatsiooni esineb vähemalt 25%-l KATE patsientidest. Parema vatsakese dilatatsiooni saab hinnata kas ehhokardiograafial või KT-l ning see on vajalik varase surmariski hindamiseks (vt eespool, tabelit 2).



* ravi = antikoagulantravi
 ** muu haiguse diagnostika

Joonis 3. Keskmise ja madala riskiga KATE patsiendi käsitus.

Patsientidel, kellel esineb KATE kõrge risk koos hüpotensiooni ja/või šokiga, välistab parema vatsakese ülekoormuse või dilatatsiooni puudumine ehhokardiograafial KATE hemodünaamilise ebastabiilsuse põhjusena. Sellises situatsioonis võib aga ehhokardiograafia aidata diagnoosida šoki teisi põhjuseid: südame tamponaad, äge klapiatoloogia, äge südamelihase infarkt või hüповoleemia.

Hemodünaamiliselt stabiilsetel patsientidel ei ole ehhokardiograafiline uuring KATE diagnostika esmauuringuks, kuna parema vatsakese ülekoormus või düsfunktsioon võib olla tingitud kaasuvast südame- või kopsuhaigusest.

KATE patsiendi diagnostiline käsitlus (2)

Sõltub eelpool kirjeldatud varase surma riskist (vt jooniseid 2 ja 3).

KATE ravi

Eesmärgid:

1. vältida eluohtliku seisundi väljakujunemist
2. pikemas perspektiivis vältida pulmonaalse hüpertensiooni kujunemist.

Intravenoosne trombolüüs

On esmavalikuna näidustatud patsientidele, kellel on kõrge riskiga KATE, mis kliiniliselt väljendub kardiogeenses šokis ja/või hüpotensioonis. Intravenoosse trombolüüsi rutiinne kasutamine keskmise ja madala riskiga patsientidel pole näidustatud, kuna see ei paranda elulemust.

Trombolüütikumide ja nende manustamise kohta vt tabelit 4.

Tabel 4. Trombolüütikumid ja nende manustamine.

streptokinaas	250 000 RÜ boolusena 30 min jooksul, edasi 100 000 RÜ tunnis 12–24 tunni jooksul Kiirendatud variant: 100 000 RÜ tunnis 12–24 tundi
urokinaas	4400 RÜ/kg boolusena 10 min jooksul, edasi 4400 RÜ/kg tunnis 12–24 tunni jooksul Kiirendatud variant: 3 milj RÜ 2 tunni jooksul
rt-PA*	100 mg 2 tunni jooksul või 0,6 mg/kg 15 min jooksul (maksimumdoos 50 mg)

*rekombinantne koeplasminogeeni aktivaator

Vastunäidustused intravenoosseks trombolüüsiks:

Absoluutsed:

- Hemorraagiline insult või teadmata geneesiga insult
- Isheemiline ajuinsult kuni 6 kuud tagasi
- Kesknärvisüsteemi kahjustus või kasvaja

- Hiljutine suur kirurgia/trauma/peatrauma (kuni 3 nädalat)
- Gastrointestinaalne verejooks viimase kuu jooksul
- Teadaolev veritsus

Suhtelised:

- Transitoorne ajuisheemia atakk (TIA) viimase 6 kuu jooksul
- Suukaudne antikoagulantravi
- Rasedus või 1 nädal pärast sünnitust
- Traumaatiline elustamine
- Ravirefraktaarne hüpertensioon
- Infektsioosne endokardiit
- Äge peptiline haavand
- Raske maksahaigus

KATE antikoagulantravi

Kiire antikoagulatsioon on saavutatav ainult parenteraalsete antikoagulantidega (UH, LMWH-id, fondapariinuks). Arvestades ravimata KATE-ga patsientide suurt suremust, on lubatud antikoagulantraviga alustada suure kliinilise tõenäosusega patsientidel enne radioloogiliste vastuste saabumist.

KATE antikoagulantravis eristatakse ägedat ja pikaajalist ravi.

KATE äge ravi (2, 3)

Kasutatakse parenteraalseid antikoagulante ravidosis.

Eelistatud ravimiteks on LMWH-id ja fondapariinuks. Ravijuhis lubab kasutada ka UH-i nii intravenoosse püsiinfusioonina kui ka subkutaanselt manustatuna.

Võimalused:

- UH i.v. püsiinfusioonina (boolus 80 Ü/kg või 5000 Ü, edasi infusioon 18 Ü/kg tunnis või 1300 Ü tunnis)
 - UH s.c.
 - **LMWH s.c.**
 - fondapariinuks
- Sellist ravi teha vähemalt 5 päeva, lisaks alustada võimalusel kohe suukaudse varfariinraviga.**

Eestis registreeritud parenteraalsete antikoagulantide ravidoosid (5).

LMWH-id

- enoksapariin (Clexane) s.c. – 1,0 mg/kg 2 x päevas (Euroopas), 1,5mg/kg 1 x päevas (USA-s)
- daltepariin (Fragmin) s.c. – 100 RÜ/kg 2 x päevas
- nadropariin (Fraxiparine) s.c. – 85 RÜ/kg 2 x päevas
- bemipariin (Zibor) s.c. – 115 RÜ/kg 1 x päevas
 - 5000 RÜ (< 50 kg)
 - 7500 RÜ (50–70 kg)
 - 10 000 RÜ (> 70 kg)

fondapariinuks s.c.

- 5 mg (kaal < 50 kg) 1 x päevas
- 7,5 mg (kaal 50–100 kg) 1 x päevas
- 10 mg (kaal > 100 kg) 1 x päevas

Peroraalse antikoagulandiga (varfariin) alustada võimalusel juba esimesel ravipäeval, paralleelselt kasutada LMWH-i või fondapariinuksit. LMWH-i või fondapariinuksit võib lõpetada, kui INR on olnud terapeutilises vahemikus (2,0–3,0) vähemalt 24 tundi järjest.

KATE pikaajaline ravi (2, 3)

Ravi eesmärgiks on fataalse ja mittefataalse KATE kordumise vältimine. Pikaajaline antikoagulantravi toimib suukaudse antikoagulandi – varfariiniga. Kasvajaga seotud KATE ravis soovitatakse varfariinile eelistada LMWH-i. Rasedatel on varfariin KATE raviks vastunäidustatud, ka nendel kasutatakse KATE raviks LMWH-i ravidoosis, v.a neil patsientidel, kel on klapipteets.

Varfariini algdoosi valik

Soovitatakse vältida varfariini suuri doose, et ära hoida suuri INR-i kõikumisi. Varfariinravi tuleb alustada doosis, mis on eeldatavasti säilitusdoosiks. Algannus on 5–10 mg päevas. Vastavalt ACCP ravijuhisele ja Ameerika Geriaatrite Assotsiatsiooni soovitudele valida üle 70-aastastel patsientidel varfariini algdoosiks 3mg päevas (3).

Varfariinravi juhtimine

Vajalik on saavutada ja hoida INR-i 2,0–3,0.

INR-i määrata iga päev kuni INR-i stabiliseerumiseni, seejärel 2–3 korda nädalas 1–2 nädala vältel, edasi iga 4 nädala tagant, kui INR püsib stabiilne. Ebastabiilse INR korral on vajalik sagedasem kontroll.

Kui raviskeemi lisatakse uus ravim, siis vajadusel määrata INR-i sagedamini.

Kindlasti tuleb patsienti küsitleda kaasuva ravi suhtes (eriti oluline ravi- mite suhtes, mis kas tugevdavad või nõrgestavad varfariini toimet).

Kõrge intensiivsusega antikoagulatsioon (INR 3,1–4,0) ega nn madala intensiivsusega antikoagulatsioon (INR 1,5–1,9) ei ole näidustatud (2).

NB! Eestis on saadaval nii 3 mg (helesinised) kui ka 5 mg (roosad) varfariini (Marevani) tabletid.

Patsiendiga varfariini doosist rääkides peame olema kindlad, et ei aja segamini milligramme ja tablette. Soovitav on rääkida päeva- ja nädaladoosist milligrammides.

Varfariinravi vastunäidustused:

- Kalduvus verejooksudele (trombotsütopeenia, hemofilia, von Willebrandi tõbi)
- Raske maksapuudulikkus või maksatsirroos
- Ravimata või ravile allumatu hüpertensioon
- Hiljutine intrakraniaalne verejooks anamneesis, eelsoodumus selleks (ajuarterite aneurüsm)
- Neurokirurgilised või silmaoperatsioonid
- Eelsoodumus seedetrakti või urogenitaaltrakti verejooksudele
- Infektsiosne endokardiit
- Vedelik perikardiõones
- Dementsus, psühhoos, alkoholism
- Rasedus

Antikoagulantravi kestus

Varfariinravi kestuse üle on vaieldud aastaid. On teada, et 10 aasta jooksul retsidiiveerub 30% VTE juhtudest. Ravi seisukohast on SVT ja KATE soovitud sarnased, neid käsitletakse ravi seisukohalt ühtse sündroomina.

Antikoagulantravi ravi kestused (3):

- **Esmane SVT/KATE mööduva riskiteguriga** varfariin vähemalt 3 kuud (VTE retsidiive selles rühmas harva)
- **Esmane idiopaatiline SVT/KATE**
 - varfariin vähemalt 3 kuud, siis hinnata pikemaajalise ravi kasu/riski suhet. Kui veritsust pole ja antikoagulantravi seire olnud korras, siis näidustatud pikaajaline ravi – 12 kuud (kauem?)
- **SVT/KATE ja pahaloomuline kasvaja**
 - LMWH-i ravidosis 3–6 kuud (selles rühmas esineb sagedamini VTE retsidiive ja varfariinraviga seotud veritsusi)
 - vafariin/LMWH määramata ajaks, kuni kasvaja on taandunud

Probleemiks on LMWH-i kõrge hind.

- **Esmane SVT/KATE ja trombofiilia**

- varfariin 6–12 kuud (kauem?)

Trombofiiliad: antitrombiin III, proteiin S ja proteiin C puudus; V teguri geeni Leideni mutatsioon, protrombiini G20210A mutatsioon, VIII hüübimisteguri kontsentratsiooni tõus

- **Esmane SVT/KATE ja dokumenteeritud antifosfolipiidantikehad või 2 ja enam trombofilset muutust**

- varfariin 12 kuud (eluaegne?)

- **Korduv SVT/KATE**

- optimaalne antikoagulantravi aeg teadmata; eluaegne? Oluline on riskitegurite analüüs! Riski hindamisel on abi korduvast Doppleri sonograafiast residuaaltromboosi tuvastamiseks ja D-dimeeride määramisest.

- **Rasedusaegne SVT/KATE**

Anda LMWH-i ravidosis kogu raseduse jooksul!

- kogu raseduse ajal sama annus (?) või
- kohaldada annust kehakaalu järgi või
- jälgida anti-Xa aktiivsust – ravidosisi puhul 3–4 h pärast süstet on referentsväärtus 0,5–1,2 anti-Xa Ü/ml

Sünnitusjärgset antikoagulantravi jätkatakse 6 nädala jooksul. Rasedusaegse VTE antikoagulantravi peab kestma 6 kuud. Varfariinraviga võib alustada 1.–2. sünnitusjärgsel päeval (paralleelselt LMWH-iga, kuni INR on 2–3).

Lisaks:

- Patsientidele, kellel KATE on leitud nn juhuleiuna (tegu on asümptomaatilise KATE-ga, ingl k *incidental PE*), anda antikoagulantravi samadel alustel mis sümptomaatilise KATE puhul.
- Patsientidel, kes on KATE tõttu varfariinravit ja kellel on INR-i kontroll raskendatud, soovitatakse esimesed 3 kuud hoida INR-i vahemikus 2,0–3,0, edasi võib INR jääda 1,5–1,9 vahele ja INR-i kontroll toimuda harvem – see on ikkagi parem kui ravi lõpetamine (3).

Allikad

1. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative Impact of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: a Population-Based Study: Arch Intern Med 2002; 162 (11): 1245–8.
2. Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. ESC Guidelines; European Heart Journal 2008; 29 (18): 2276–315.
3. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). Chest 2008; 133 (6)
4. Venous Thromboembolism – Reducing the Risk: NICE Guideline; January 2010, <http://guidance.nice.org.uk/CG92>
5. www.ravimiamet.ee
6. [http://en.wikipedia.org/wiki/Wells_Score_\(disambiguation\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Wells_Score_(disambiguation))

TROMBOOSIALASEID LINKE

www.tromboos.ee
www.thrombosisadviser.com
www.thrombosis-charity.org.uk
<http://www.anticoagulationeurope.org>
www.bnf.org.uk
www.nhs.uk/conditions/Thrombosis/pages
<http://www.inate.org/>
<http://www.preventdvt.org/>
<http://www.verityonline.co.uk/>
www.warfarindosing.org/
www.coalitiontopreventvte.com
www.NATFonline.org
www.stoptheclot.org
www.medicinecast.net
<http://guidance.nice.org.uk/CG92/>
www.clinicalwebcasts.com