

Perioperatiivne süvaveenitromboosi profülaktika

Andres Sell – TÜ Kliinikum, Valga Haigla

Võtmesõnad: veenitromboos, antikoagulantravi, tromboosiprofülaktika

Süvaveenitromboos on kirurgiliste operatsioonide sage tüsistus, olles eriti sage ortopeediliste operatsioonide korral. Adekvaatset perioperatiivset tromboosi profülaktikat rakendades on võimalik oluliselt nende tüsistuste sagedust vähendada. Hüübimist mõjutavate preparaatide (hepariin, fondapariinuks, varfariin) kasutamine operatsiooni eel on tõhus trombembooliliste tüsistuste ärahoidmisel, ilma et suureneks hemorraagiliste tüsistuste esinemissagedus.

Süvaveenitromboos ja selle tulemusena tekkinud venoosne trombemboolia on kirurgilises praktikas sage tüsistus (1). Enamikul haigetel on selle tekkeks vähemalt üks riskitegur, kuid paljudel on neid mitu (vt tabel 1). Haiglas tekkinud süvaveenitromboosi esinemissagedus ilma profülaktikat kasutamata on suur (10–40%) üldkirurgilistel haigetel, väga suur (40–60%) aga mahukate ortopeediliste operatsioonide korral (1, 2). Fataalse kopsuarteri trombemboolia esinemissagedus ilma tromboprofülaktikata on 0,2–0,9% plaanilistel üldkirurgilistel, 0,1–2% puusaproteesimiste operatsioonidel ning 2,5–7,5% haigetel, kellel teostatakse operatsioon reieluukaalamurru tõttu (3). Kliiniline kogemus ja paljud uuringud kinnitavad, et rutiinne

profülaktika süvaveenitromboosi tekke ärahoidmiseks vähendab oluliselt trombembooliliste tüsistuste teket (1). Profülaktika kasutamisega on võimalik vähendada suremust, vältida raskeid tüsistusi ning hoida kokku ka raha (4, 5). Eeltoodust tulenevalt on otstarbekas kasutada kõigil mõõduka ja kõrge riskiastmega haigetel farmakoloogilist tromboprofülaktikat (vt tabel 2). Kliinilised uuringud on näidanud, et hüübimist mõjutavate ravimite (fraktsioneerimata hepariin, madalmolekulaarne hepariin, fondapariinuks, K-vitamiini antagonist) kasutamisel tromboprofülaktikas ei ole oluliselt suurenenud kliiniliselt tähtis arvestatav veritsus operatsioonihaavas (6, 7).

Artikli **eesmärgiks** on anda ülevaade tänapäeval kasutatavatest süvaveenitrom-

Tabel 1. Venosse tromboembolismi tekke riskitegurid

Kirurgiline trauma (keskmise või suure mahuga operatsioon, operatsioon alajäsemel)
Immobiilsus
Alajäsemete halvatus
Vähi diagnoos ja ravi (hormonaalne, kemo- ja radioteraapia, angiogeneesi inhibiitorid)
Väline surve veenile (tuumor, hematoom, arter)
Veenitromboos anamneesis
Kõrgem äge
Rasedus ja sünnitusjärgne periood
Östrogeeni sisaldavate ravimite tarvitamine (asendusteraapia ja suukaudsed kontratseptiivid)
Selektiivsete östrogeeni retseptori modulaatorite kasutamine
Erütropoeesi stimuleerivate vahendite manustamine
Äge haigestumine
Nefrootiline sündroom
Müeloproliferatiivsed haigused
Paroksüsmaalne öine hemoglobiinuuria
Rasumine
Tsentraalveeni kateeter
Hüperkoagulatsiooni sündroom (omandatud, kaasasündinud)

Tabel 2. Riskiastmed ja soovituslik tromboprofülakтика perioperatiivses perioodis

Riskiaste	Patoloogia	Süvaveenitromboosi esinemissagedus ilma tromboprofülaktikata, %	Soovitatud meetodid tromboprofülaktikaks
Madal	Väikekirurgia liikuval haigel	< 10	Varane liikumine
Möödukas	Üldkirurgilise, lahtise günekoloogilise ja uroloogilise operatsiooniga haige	10–40	Madalmolekulaarne hepariin Fraktsioneerimata hepariin Fondapariinuks
Kõrge	Puusa ja põlve proteesimise operatsioon Reieluukaalamurd Ulatuslik trauma Seljaaju vigastus	40–60	Madalmolekulaarne hepariin Fraktsioneerimata hepariin Fondapariinuks K-vitamiini antagonist (?)

boosi profülaktika meetoditest perioperatiivsel perioodil.

TROMBEMBOOLIA RISKI HINDAMINE

Kliinilises praktikas on haige riski võimalik hinnata individuaalselt või trombembooliast ohustatud patsiendirühmadest lähtudes. Enam levinud on teine meetod, kus kõikidel mööduka või kõrge riskiastmega haigetel kasutatakse rutiinselt tromboprofülakтика meetodeid (8). Tabelis 2 on ülevaetlikult esitatud trombemboolia riskiastmed ja tromboprofülakтика soovitusel.

ÜLDKIRURGILISED OPERATSIOONID

Varasemad uuringud on näidanud, et ilma tromboprofülaktikat kasutamata on asümptomaatilise süvaveenitromboosi esinemissagedus suur. Hilisemates uurimustes, kus kasutati profülaktikat, on aga trombembooliliste tüsistuste esinemissagedus väike (9, 10). Nüüdisajal ei ole võimalik korraldada kliinilisi uuringuid, kus oleks võrreldud haigeid, kellele manustatakse hüübimist mõjustatavaid ravimeid nendega, kellele neid ei anta. Tõenäoliselt on süvaveenitromboosi esinemissageduse vähenemine tingitud ka mitmetest teistest teguritest, nagu haige varajane mobilisatsioon, paranenud kirurgiline tehnika ja regionaalneesteesia meetodite operatsioonieelne kasutamine. Veenitromboosi riski võib aga suurendada asjaolu, kui opereeritakse vanemaalisi haigeid, kellel esinevad mitmed kaasuvad haigused ning kellele on rakendatud kemoterapiat. Ka lühenenud haiglasviibimise aeg (seega ka tromboprofülak-

tika aeg) võib tõenäoliselt tromboosi riski suurendada (3).

Olulisem süvaveenitromboosi tekke faktor üldkirurgilistel haigetel on operatsiooni tüüp (11). Ambulatoorses kirurgias on tromboosi tekke risk väike (12). Tromboosi tekke riski võivad mõjutada järgmised tegurid:

- pahaloomuline kasvaja,
- varasem tromboosi esinemine,
- rasvumine,
- pikenenud immobilisatsioon,
- kõrgem iga,
- anesteesia iseärasused,
- operatsiooni pikkus ja
- infektsioon postoperatiivses perioodis (13, 14).

Laialdaselt kasutatakse profülaktikas madalmolekulaarset hepariini. Kuigi fraktsioneerimata hepariini ja madalmolekulaarse hepariini kasutamise efektiivsus on samaväärne, eelistatakse siiski madalmolekulaarset hepariini. Madalmolekulaarsel hepariinil on võrreldes fraktsioneerimata hepariiniga 1) parem biosaadavus, 2) pikem hüübimist mõjutav toime fikseeritud doosi kasutamise korral, 3) vähenenud vajadus hüübivuse laboratoorseteks analüüsideks (seega on ravi kulupõhisem) ning 4) väiksem hepariinist tingitud trombotsütopeenia tekke võimalus (15).

Süvaveenitromboosi tekke risk on suurem esimesel ja teisel operatsioonijärgsel nädalal (16). Hilistüsistused (sh kopsuarteri trombemboolia) võivad aga ilmned ka hiljem, mistõttu mõningatel juhtudel on näidustatud pikaaegsem (2–3 nädalat) trom-

boprofülaktika. Pikaajsema raviga saab vähendada süvaveenitromboosi esinemissagedust (17).

Selektiivse hüübimiskaskaadi faktori Xa inhibiitori fondapariinuks (Fondaparinux) kasutamine postoperatiivselt on näidanud selle uue ravimi tõhusust tromboprofülaktikas (18). Preparaat on hea biosaadavusega, pika poolestusajaga ning seda manustatakse kord ööpäevas fikseeritud doosina. Fondapariinuks on vastunäidustatud neerupuudulikkusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min (19).

GÜNEKOLOOGILISED OPERATSIOONID

Süvaveenitromboosi, kopsuarteri tromboemboolia ja fataalse kopsuarteri-tromboemboolia esinemissagedus günekoloogiliste operatsioonide korral on samaväärne üldkirurgiliste operatsioonidega, mistõttu on ravisoovitused analoogsed (20). Tromboosiriski suurendavad 1) abdominaalne operatsioon (*vs* vaginaalne), 2) pahaloomuline kasvaja, 3) kõrge iga, 4) varasem tromboos, 5) perioperatiivne vereülekanne, 6) eelnev kiiritusravi (20). Laparoskoopilise operatsiooni korral on tromboosi tekke risk väike, kuid profülaktika tegemisel tuleb arvestada kaasuvaid haigusi ja protseduurist lähtuvat riski (21). Haigetel, kellel puuduvad kaasuvad haigused ja operatsioon on lühiaegne (alla 30 min), ei ole tromboprofülaktika näidustatud. Sellistel juhtudel piisab haigete varasest mobiliseerimisest. Kui enamiku operatsioonide puhul ei ole olulist vahet, kas kasutada fraktsioneerimata või madalmolekulaarset hepariini, siis pahaloomuliste kasvajate tõttu tehtavate operatsioonide korral eelistatakse madalmolekulaarset hepariini (22).

UROLOOGILISED OPERATSIOONID

Venoosse tromboemboolia esinemissagedus uroloogiliste operatsioonide korral on 1–5%. Riskiteguriteks on 1) kõrge iga, 2) pahaloomuline kasvaja, 3) avatud (*vs* transuretraalne) operatsioon, 4) operat-

sioon vaagnapiirkonnas, 5) litotoomia asend. Transuretraalsetel operatsioonidel on risk väike, kuid profülaktika rakendamine võib suurendada veritsust. Seejuures on oluline haigete varane mobilisatsioon. Rutiinne tromboprofülaktika on soovitatav suurema mahuga operatsioonidel, näiteks radikaalse prostataktoomia, tsüstektomia ja nefrektoomia korral. Tänapäevase lühikeste haiglasviibimise järel on suurenenud aga sümptomaatilise tromboosi esinemissagedus, kuigi täpsemad uuringud pikaajsema tromboprofülaktika kasutamise kohta nendel haigetel puuduvad (23).

LAPAROSKOOPILISED OPERATSIOONID

Nende operatsioonide korral on kirurgiline trauma väiksem võrreldes avatud lõikustega ning koagulatsioonisüsteemi aktivatsioon on minimaalsem (24). Tuleb siiski arvestada, et laparoskoopilised operatsioonid võivad võrreldes avatud operatsioonidega kesta pikemat aega, nende puhul sageli kasutatakse pneumoperitoneumi ja Trendelenburgi asendit. Sellised tingimused takistavad venooset äravoolu jalgadest ja võivad põhjustada vere staasi. Ka nende haigete haiglas viibimise aeg on lühike. Sellele vaatamata on tromboosi esinemissagedus nende operatsioonide korral väike (0–2%) (23). Vähesed autorid soovivad laparoskoopiliste protseduuride korral kasutada avatud operatsioonidega analoogseid tromboprofülaktika skeeme, kuigi rutiinne profülaktika ei ole tõenäoliselt otstarbekas (25).

BARIAATRILINE (RASVUMISE) KIRURGIA

Viimase kümnendi jooksul on suurenenud bariaatriliste kirurgiliste operatsioonide arv, mille eesmärgiks on maomahu vähendamine või toidule kõrvaltee loomine. Enamik operatsioone tehakse laparoskoopiliselt. Tromboembooliliste komplikatsioonide esinemissagedus on varieeruv (26). Bariaatrilises kirurgias on riskiteguriteks tromboosi tekkeks rasvumise kõrval ka varasem tromboos, kõrgem iga ja anastomoosi dehistsents. Sellistel juhtudel soovatakse kasu-

tada rutiinset tromboprofülaktilikat, kuigi ei olda päris ühtsetel seisukohtadel ravimi doosi, ajastamise ja ravi kestuse suhtes. Osa autoreid soovitab kasutada ülekaalulistel tromboprofülaktilikaks suuremaid ravimianuseid (27).

**ORTOPEEDILISED OPERATSIOONID:
PUUSA- JA PÕLVELIIGESE PROTEESIMINE
NING REIELUUKAELAMURRU-PUHUSED
OPERATSIOONID**

Asümptomaatilise süvaveenitromboosi esinemissagedus on ortopeediliste operatsioonide korral väga suur (40–60%) ning sümptomaatilisi trombemboolilisi tüsistusi esineb 2–5%-l haigetest (28). Ilma tromboprofülaktilikata on fataalse kopsuarteri trombemboolia esinemissagedus 1 juht 300 operatsiooni kohta. Võrreldes mehaanilisi tromboprofülaktilika meetodeid (sukad, jalalaba venoossed ja pneumaatilised pumbad) farmakoloogiliste vahenditega, ollakse tänapäeval seisukohal, et viimased on oluliselt tõhusamad, mistõttu on neid kasutatud viimase kahe aastakümne jooksul rutiinselt (20). Samuti ei soovitata kasutada atsetüülsalitsüülhapet monoteraapiana tromboprofülaktilikas (29). Valdavalt kasutatakse n-ö igakülgset käsitlust, mille puhul kombineeritakse ravimeid (peamiselt hepariini), mehaanilisi vahendeid ja haige varast mobilisatsiooni. Tähelepanu on pööratud ka haavainfektsiooni esinemissagedusele tromboprofülaktilikaga haigetel. On leitud, et antitrombootiliste ainete kasutamine ei suurenda haavainfektsiooni (30).

Varfariini kasutamine on profülaktilikas efektiivne, kuid võib suurendada hematoomi tekkimise riski haavas. Euroopas on varfariini kasutamisest loobutud, kuna on leitud, et ravimi toime algus on hiline, toime vastus ravile varieerub oluliselt, toime on vähem efektiivne võrreldes madalmolekulaarse hepariiniga ning selle kasutamisel on vajalik hüübivuse sage monitooring (31).

Selektiivse hüübimiskaskaadi faktor Xa inhibiitori fondapariinuksiga kasutamise tulemused võrreldes madalmolekulaarse hepa-

riiniga on vasturääkivad: osa uuringuid on näidanud suuremat efektiivsust, teised aga mitte (32, 33). Samaaegse regionaal-anesteesia ja analgeesia kasutamise korral postoperatiivses valuravis suureneb aga veritsuste oht spinaalkanalis ja teiste närvistruktuuride juures. Selle tulemusena on seljaaju ja teiste närvistruktuuride kahjustumise ja jäävate närvikahjustuste tekke oht. Seetõttu on oluline fondapariinuksiga täpne ajastamine, et vältida ja vähendada intraspinaalsete hematoomide teket (34).

Ortopeediliste operatsioonide korral on tähtis kindlaks määrata, kas 1) tromboprofülaktilikat alustatakse pre- või postoperatiivselt ning 2) kui mitme tunni möödudes operatsioonist on vaja ravi alustada. Süvaveenitromboosi formeerumine võib alata juba operatsiooni ajal, mistõttu Euroopas ollakse seisukohal, et tromboprofülaktilika peab algama 10–12 tundi enne operatsiooni (tavaliselt manustatakse esimene annus operatsioonipäeva eelõhtul). Ameerika autorid eelistavad profülaktilise raviga alustada 12–24 tundi pärast operatsiooni, viidates 1) vähenenud intra- ja postoperatiivsele veritsusele, 2) võimalusele hospitaliseerida haigeid operatsioonipäeval ja 3) vähendada veritsuste ohtu, mis võib tuleneda regionaalnesteesia kasutamisest (35).

KOKKUVÕTE

Süvaveenitromboosist tekkiv venoosne trombembolism on kirurgiliste operatsioonide sage tüsistus. Nüüdisaegsete seisukohtade järgi on mõõduka ja suure riskiga haigetele näidustatud ennekõike farmakoloogiline tromboprofülaktilika kas fraktsioneerimata või madalmolekulaarse hepariini ning fondapariinuksiga. Paljudel juhtudel on otstarbekas jätkata tromboprofülaktilikat eespool nimetatud ravimitega postoperatiivses perioodis ka pikemat aega. Üldjuhul on profülaktilikaravimite kasutamisel tüsistuste oht väike.

Andres.Sell@kliinikum.ee

KIRJANDUS

- Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(suppl 6):110S–25.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. NICE clinical guideline No. 46:1–160. <http://www.nice.org.uk/CG046>
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119(suppl 1):132–75.
- Sullivan SD, Kahn SR, Davidson BL, et al. Measuring the outcomes and pharmaco-economic consequences of venous thromboembolism prophylaxis in major orthopaedic surgery. *Pharmacoeconomics* 2003;21:477–96.
- Avorn J, Winkelmayer WC. Comparing the costs, risks, and benefits of competing strategies for the primary prevention of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;110(suppl 4):25–32.
- Thomas DP. Does low molecular weight heparin cause less bleeding? *Thromb Haemost* 1997;78:1422–25.
- Haas S, Wolf H, Kakkar AK, et al. Prevention of fatal pulmonary embolism and mortality in surgical patients: a randomized double-blind comparison of LMWH with unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 2005;94:814–9.
- Lassen MR, Borris LC, Back S, et al. Clinical limitations of risk assessment models. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10(suppl 2):45–51.
- Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988;208:227–40.
- Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001;88:913–30.
- Flordal PA, Bergqvist D, Burmar, US, et al. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. *Eur J Surg* 1996;162:783–9.
- Enoch S, Woon E, Blair SD. Thromboprophylaxis can be omitted in selected patients undergoing varicose vein surgery and hernia repair. *Br J Surg* 2003;90:818–20.
- Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2007;45:335–42.
- 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;5:1854–61.
- 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.
- 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;162:1245–8.
- Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996;335:696–700.
- Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005;92:1212–20.
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th) *Chest* 2008;133(suppl 6):141–59.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2004;126:338–400.
- Agno, W, Manfredi, E, Dentali, F, et al. The incidence of venous thromboembolism following gynecologic laparoscopy: a multicenter, prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2007;5:503–6.
- 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;84:1099–103.
- White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003;90:446–55.
- Dabrowiecki S, Rosc D, Jurkowski, P. The influence of laparoscopic cholecystectomy on perioperative blood clotting and fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinol* 1997;8:1–5.
- Ljungstrom KG. Is there a need for antithrombotic prophylaxis during laparoscopic surgery? Not always. *J Thromb Haemost* 2005;3:212–3.
- Rocha AT, de Vasconcellos 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;16:1645–55.
- Shepherd MF, Rosborough TK, Schwartz ML. Heparin thromboprophylaxis in gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2003;13:249–53.
- Salvati EA, Pellegrini VD, Sharrock NE, et al. Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:252–70.
- 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;355:1295–302.
- 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;20:506–15.
- 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;2:1058–70.
- 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;359:1715–20.
- 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;359:1721–2.
- Singelyn FJ, Verheyen CCPM, Piovella 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;105:1540–7.
- 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;160:2199–207.

SUMMARY

Prevention of venous thromboembolism

This review article systematically summarizes current evidence related to the prevention of venous thromboembolism and provides evidence-based recommendations for different surgical procedures. Perioperative anticoagulation is a safe

and effective treatment modality when used carefully. For moderate and high risk patients, thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin, low-dose unfractionated heparin or fondaparinux is recommended.