

Venoosne trombemboolia

Väino Sinisalu – TÜ Kliinikumi närvikliinik

venoosne trombemboolia, süvaveenide tromboos, kopsuarteri trombemboolia, antikoagulantravi, riskitegurid

Venoosne trombemboolia (VT) on sage tüsistus pärast traumat ja operatsiooni, samuti esineb seda haigetel, kel on pahaloomulised kasvaja, lümfoproliferatiivsed haigused, südame- ja hingamispuudulikkus või kel kujunevad põhihaigustest tingituna pikaajased liikumishäired. Haiguse risk on suurem vanemaelistel inimestel. Oluline on selgitada konkreetse haige VT riskitegurid ja rakendada õigel ajal adekvaatseid ravivõtteid ning primaarset ja sekundaarset profülaktikat. Nüüdisajal on tõestatud antikoagulantravi tõhusus VT raviks ja profülaktikaks – üha laiemat kasutamist leiavad väikse molekulaalsuure hepariinipreparaadid.

Venoosse trombembooliana (VT) mõeldakse üldises tähenduses trombi moodustumist veenis ning selle võimalikku liikumist teistesse venoosse süsteemi osadesse, samuti kopsuarterisse. Kliiniliselt kõige olulisema tähendusega on jalaveenide tromboos, sagedamini esineb see sääreosas ning tüsistub süvaveenide tromboosi või kopsuarteri trombembooliaga. Uuringutega on selgitatud, et VT üldine esinemissagedus rahvastikus on 1–2 juhtu 1000 inimese kohta ja see sõltub vanusest: vanuserühmas alla 40 eluaasta on esinemissagedus 1 juht 10 000 inimese kohta, kuid vanuserühmas üle 60 eluaasta 1 juht 100 inimese kohta (1). VT kliinilised ilmingud võivad olla mitmesugused: jala süvaveenide tromboos, kopsuarteri trombemboolia, korduvad VT episoodid, posttrombootiline sündroom. VT suure levimuse tõttu on haigestumise vähendamise seisukohalt ülitähtis haiguse primaarne preventioon, kiire diagnoosimine, adekvaatne ägeda VT ravi ning tõhus piisava kestusega sekundaarne preventioon.

Riskitegurid

VT riskitegurid klassifitseeritakse tavaliselt 2 rühma: ägedad vallandavad tegurid ja kroonilised soodustavad tegurid (2). Ägedad vallandavad tegurid on esmajoones traumaatilised ulatuslikud kirurgilised operatsioonid; alajäseme- ja vaagnamurrud ning seljaaju kahjustusega lülisambamurrud; haige pikaajaline immobilisatsioon; pikad reisid istuvas asendis; ravi östrogeenidega ja mitmesugused veenisisised kateetrid.

Kroonilised soodustavad VT riskitegurid jagatakse 2 rühma: pärilikud ja omandatud riskitegurid (vt tabel 1).

Pool kuni kolmandik VT-juhtudest kujunevad ägedate vallandavate tegurite toimel (3). Sagedasti esineb VT puusa- või põlveliigese artroplastika ning ulatuslike kõhuõõneoperatsioonide järel ning VT suurenenud risk püsib 3–4 kuud pärast operatsiooni (4). Võimalike riskitegurite väljaselgitamine on oluline konkreetse patsiendi käsitlemisel. Sagedamini kujuneb VT neil haigetel, kel esinevad ülal kirjeldatud riskitegurid.

Tabel 1. Kroonilised soodustavad VT riskitegurid (2)

Pärilikud	Omandatud
Proteiin C, proteiin S ja antitrombiin III defitsiit	Vanus
V Leideni teguri esinemine	Ülekaal
Protrombiin G 202 10A mutatsioon	Mitmesuguse paiknemisega vähk
Pärilikud või omandatud:	Jäsemete halvatus
homotsüsteiini suurenenud sisaldus plasmal	Östrogeenravi
plasma koagulatsioonifaktorite VIII, IX, XI sisaldus	Rasedus või puerperium
	Krooniline kardiovaskulaarne, müeloproliferatiivne või neeruhaigus
	Varasemad VT episoodid

VT patofüsioloogilised mehhanismid põhinevad nn Virchowi triaadil: vere koostise muutumine, veresoone seina kahjustus, verevoolu vähenemine veresoones. Loetletud riskitegurid mõjutavad üht või enamat selle triaadi komponenti ning tulemusena on veresoones formeerunud tromb.

Igapäevases kliinilises tegevuses on oluline hinnata võimalike VT riskitegurite olulisust – tugevust, et kavandada meetmeid esmajoones primaarseks profülaktikaks. Blann kaasautoritega on esitanud järgmise riskitegurite hindamise skeemi (5):

- **Tugevad riskitegurid** on jala- või vaagnaluude murrud, puusa- või põlveliigese artroplastika, kõhuõõne suuremahuline operatsioon, liittrauma, seljaaju kahjustus.

- **Möödukateks riskiteguriteks** peetakse artroskoopilist põlveoperatsiooni, tsentraalseid venoosseid kateetreid, maliigseid kasvajalisi haigusi, väljendunud südame- või hingamispuudulikkust, hormoonasendusravi, insuldijärgseid halvatusi, *post partum* perioodi, suukaudsete kontratseptiivsete vahendite kasutamist, trombofiiliat, varasemaid VT episoodide.

- **Nõrgad riskitegurid** on 3 või enam päeva kestev voodirežiim, pikaajast istumisest tingitud immobilisatsioon, vanus üle 60 a, rasvumine, laparoskoopilised operatsioonid, sünnituseelne periood, jalgade varikoossed veenilaiendid.

VT kliiniline kulgu sõltub trombi lokalisatsioonist. Pindmised veenitromboosid esinevad enamasti säärepiirkonnas ning kujunevad sageli välja operatsiooni ja anesteesia ajal. Ligikaudu pooltel juhtudest need taandarenevad spontaanselt ca 3 päeva järel ning kulgevad sümptomiteta. Umbes ühel kuuendikul juhtudest haigus süveneb ja kujuneb jala süvaveenide tromboos (2). Sel juhul arenevad jalgas kliinilised sümptomid: valu, punetus, turse. Massiivne tromboos võib põhjustada ka jala venoosse gangreeni. Umbes pooltel süvaveenide tromboosiga haigetel esineb ka asümptomaatiline kopsuarteri tromboos ning 10%-l juhtudest esinevad kopsuarteri tromboos sümptomid (6).

Adekvatse ravi rakendamisel umbes 3 kuu jooksul toimub paranemine – trombi vähenemine

ja rekanaliseerumine. Siiski kujuneb 20%-l patsientidest süvaveeni tromboosiga tavaliselt 2 aasta jooksul välja prostrombootiline sündroom (7). Vaatamata adekvaatsele ravile võivad umbes 10%-l haigetest esineda ka korduvad VT episoodid (7).

VT kliiniline diagnoosimine on sageli keerukas. On andmeid, et vaid 25% haigete korral, kel kliinilise leiu alusel on põhjust diagnoosida jala süvaveenide tromboosi, kinnitavad diagnostilised testid trombi olemasolu (2). Abistavaks uuringuks võib olla D-dimeeride (P-DD) määramine veres. Selle referentsväärtus on 0,4 µg/L ja väärtuse suurenemine viitab intensiivistunud fibrinolüüsi-protsessidele vastuseks koagulatsiooniprotsesside aktiveerumisele. Siiski pole see test piisavalt spetsiifiline, sest D-dimeeride sisalduse suurenemine võib esineda ka maliigsete protsesside, infektsioonide ja raseduse korral ning vahetult trauma või operatsiooni järel. Normaalse vere D-dimeeride väärtuste korral on süvaveenide tromboos vähetõenäoline (2). Diagnoosi täpsustamiseks tehakse ultraheli- või kompuutertomograafiline uuring, MRT venograafia, kasutusel on ka invasiivne venograafia kontrastainega.

VT ravi ja profülaktiliste meetmete optimeerimiseks soovitatakse kirurgiliselt ravitavate patsientide puhul määrata kindlaks näiteks VT riski suurus. Blann kaasautoritega jagab kirurgiliselt ravitavad haiged 4 riskirühma (5):

- **Vähene risk** – patsiendid nooremad kui 40 a, komplikatsioonideta operatsioon, lühiaegne operatsioonijärgne immobilisatsioon, puuduvad VT olulised riskitegurid.

- **Möödukas risk** – kõik kirurgilised protseduurid isikutel vanuses 40–60 a või traumaatiline operatsioon noorematel kui 40 a, kel ei ole teisi riskitegureid.

- **Suur risk** – isikud vanemad kui 60 aastat, kel tehakse ulatusliku kudede kahjustusega operatsioon, või patsiendid vanuses 40–60, kel tehakse analoogne kirurgiline vahelesegamine, kuid kel on üks või enam VT riskitegurit.

- **Väga suur risk** – isikud vanuses üle 40 aasta, kel on varem olnud VT episoodid, haiged, kel

on vähk, vere hüübimishäired, samuti patsiendid suuremahuliste ortopeediliste, neurokirurgiliste operatsioonide järel, aga ka liittrauma või seljaaju ägeda kahjustuse järel.

VT profülaktikaks ja raviks rakendatakse **ravi antikoagulantidega**. Kohe alustatud ravi hoiab ära trombi suurenemise ja trombemboolia kujunemise. Kõik nüüdisajal kasutusel olevad raviskeemid näevad ette ravi alustamist hepariiniga, millele järgneb pikaäegne (enamasti 3–6 kuud kestev) ravi K-vitamiini antagonistidega (neist enamasti kasutatakse varfariini). Viimaste aastate randomiseeritud platseebokontrollitud uurimused on kinnitanud, et väikse molekulaaluga hepariin (*low-molecular-weight heparin*, LMWH) on VT ravis ja profülaktikas tõhusam ja ohutum kui seni kasutusel olnud mittefraksioneeritud hepariin. See tuleneb LMWH otsesest hüübimisteguri Xa blokeerivast toimest (5). On välja töötatud mitmeid LMWH vorme: tuntumad on nadopariin, deltapariinnaatrium, enoksapariin. Neist enam uuritud ja laiemat kasutust on leidnud enoksapariin. LMWH eelisteks mittefraksioneeritud hepariini ees peetakse kindlat annusest sõltuvat toimet, nende määramise korral pole vajadust perioodiliselt verehüübimissüsteemi laboratoorselt uurida, hemorraagiliste komplikatsioonide ja trombosütopeenia kujunemise risk on väike. LMWHd võib kasutada ka haiglaväliseks raviks (5).

Mitmete maade ravijuhendites soovitatakse VT korral kohe alustada ravi enoksapariiniga ka kopsuarteri trombemboolia korral (1 mg/kg kaks korda päevas 5–7 päeva vältel) ning seejärel jätkata kuni 6 kuu vältel ravi varfariiniga. VT kohest ravi ei soovitata alustada vaid K-vitamiini antagonistidega (varfariin), kuna nende antikoagulantne toime ilmneb alles 5–6 päeva möödudes. Seepärast näeb enamik ravisoovitusi ette VT ravi alustada

hepariiniga (mittefraksioneeritud või LMWH), samal ajal võib ordineerida ka varfariini, millega ravi jätkub sõltuvalt haige seisundist ja riskitegurite olemasolust 3–6 kuud või ka eluaeg.

Avaldatud on rohkesti randomiseeritud platseebokontrollitud uurimusi enoksapariini tõhusast toimest pikaäegsel kasutamisel VT profülaktikas operatsiooni järel vähahaigetel (8), suurte liigeste artroplastika korral (9) ning isheemilise insuldiga patsientidel (10). Rahvusvahelise Tromboosi ja Hemostaasi Ühingu 21. kongressil 2007. a suvel esitati 20 riigi spetsialistide osavõtul korraldatud prospektiivse randomiseeritud topeltblindiga platseebokontrollitud uuringu EXCLAIM tulemused, kus näidati, et 5nädalase kestusega enoksapariinravi vähendas platseeboga võrreldes oluliselt venoosse trombemboolia riski mitmesuguse geneesiga ägedate haiguste tõttu pikaäegsema liikumishäirega patsientidel. Tulemused ei ole trükis veel avaldatud.

VT ravis ja profülaktikas on peale ravimite kasutusel ka mitmed muud ravivõtted. Levinumad neist on rõhksukad, mis on laialt kasutusel operatsiooni ajal ja selle järel, samuti liikumishäirega patsientidel. Neid on otstarbekas soovitada ka VT riskiteguritega isikutele, kel on ees näiteks pikk reis istuvas asendis.

Kokkuvõte

Kuna VT on tõsine komplikatsioon operatsiooni ja traumajärgsetel, südame-veresoonkonnahaigustega, pahaloomulise kasvajaga ja sidekoehaigustega patsientidel, on igati põhjendatud püüd tõhustada antitrombootilist ravi ja töötada välja uusi ravimeid. Uute antitrombootiliste ravimite sihtmärgiks on hüübimistegur Xa. Selle ravimiklassi esindajad on madala molekulaaluga hepariinid ja ka sünteetiline antitrombootiline preparaat fondapariinuks (11).

Kirjandus

1. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community study in Western France. *Thromb Haemost* 2000;83:657–60.
2. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, et al. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *MJA* 2005;182:476015081.
3. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245–8.
4. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:338S–400S.
5. Blann AD, Lip GYH. Venous thromboembolism. Clinical review. *BMJ* 2006;332:215–9.
6. Parch H, Kechavaz B, Mostbeck A, et al. Frequency of pulmonary embolism in patients who have iliofemoral deep vein thrombosis and are treated once or twice daily low-molecular-weight heparin. *J Vasc Surg* 1996;24:774–82.
7. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:122–30.
8. Bergquist D, Agueli G, Cohan AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *NEJM* 2002; 975–80.
9. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Extended out of hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective arthroplasty. *Ann Intern Med* 2001;135–858–69.
10. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL study): an open label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347–55.
11. Hirsh J. Fondaparinux. Hamilton: BC Decker Inc; 2007.

Summary

Venous thromboembolism

Venous thromboembolism (VTE) affects 1-2 persons per 1000 in general population each year, usually as deep venous thrombosis of the leg, or pulmonary embolism. The incidence increases in older individuals – among persons older than 60 years the incidence rate is 1 per 100. Reduction of the burden of VTE requires effective primary prevention, prompt diagnosis, appropriate treatment of acute thrombosis and effective long term secondary prevention.

The risk factors for VTE can be classified as either acute provoking or chronic predisposing factors. Major risk factors include recent trauma (incl vertebral fractures), recent major surgery and thrombophilia. VTE is often the final common pathway in cardiovascular disease, cancer and disease of connective tissue.

Usually, the diagnosis of VT based on clinical signs is unreliable and must be confirmed by ultrasonography, CT, MRT venography or contrast venography. A low clinical pretest probability of VTE and a negative D-dimer

result reliably exclude the diagnosis and the need for diagnostic imaging.

The aims of treatment are to relieve symptoms, to reduce the risk of pulmonary embolism or deep venous thrombosis, and to prevent post-thrombotic syndrome and recurrent VT.

Anticoagulation is the mainstay of treatment and prevention for VT. Initial treatment of acute VT is with unfractionated heparin (UFH) or low-molecular weight heparin (LMWH). LMWH has become the standard of care because it is as effective and safe as UFH but is more convenient to use and has a more favourable side-effect profile. Initial treatment lasting at least 5-7 days is followed by warfarin for at least 3 months. Recent investigations have demonstrated the effectiveness and safety of LMWH for long term treatment and prevention of VT. Decisions regarding the optimal duration of anticoagulation should be individualised and balance the risk of recurrence. Treatment agents and duration depend on the cause.

eestiart@eestiart.ee