

Ülevaade psühhiaatrilise diagnoosiga hospitaliseeritud patsientide venoosse tromboosi riskidest ja selle ennetamise võimalustest

Uku Kruusamägi¹

Juhendajad: Marit Märk², Mart Roosimaa², Merit Kudeviita³

Eesti Arst 2021;
100(8):432–437

Saabunud toimetusse:
04.05.2020
Avaldamiseks vastu võetud:
12.10.2020
Avaldatud internetis:
26.08.2021

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala üliõpilane (lõpetanud 2020),

² Põhja-Eesti Regionaalhaigla sisehaiguste kliinik,
³ Põhja-Eesti Regionaalhaigla psühhiaatriakliinik

Kirjavahetajaautor:
Uku Kruusamägi
uku.kruusamagi@gmail.com

Võtmesõnad:
antipsühhootikumid,
venoosne trombemboolia,
tromboosirisk,
antikoagulatsioon

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

Antipsühhootikumide on seostatud suurenenud tromboosiriskiga. Risk on suurim esimese kolme kuu jooksul pärast ravi alustamist ning esimese põlvkonna ja teise põlvkonna vähem tõhusate ravimitega, mille määramisel tuleks seda arvesse võtta. Antipsühhootikumide saavatel hospitaliseeritud patsientidel tuleb võimalikku suurenenud tromboosiriski arvestada, seda regulaarselt hinnata ning vajaduse korral planeerida profülaktiline ravi kas ravimite või mittefarmakoloogiliste vahenditega. Erilist tähelepanu tromboosiriski korral vajavad ohjeldatud patsiendid.

VENOOSNE TROMBEMBOOLIA JA SELLE RISKID

Venoossetes süsteemis tekkinud tromboosi ja selle võimalikku emboliseerumist kutsutakse laiemas mõistena venoosseks trombembooliaks (VTE). VTEd esineb hospitaliseeritud patsientidel üle saja korra sagedamini kui tavapopulatsioonis (1) ning see on tavaliselt ennetatav nii tüsistuste kui ka tromboosist põhjustatud surmade vältimiseks. Patofüsioloogiliselt Virchow'i triaadina tuntud tromboosi tekke põhilised tegurid on hüperkoagulatsioon, endoteeli kahjustus ja verevoolu aeglustumine. VTE avalduseks võivad olla sümptomaatiline ning asümptomaatiline süvaveenitromboos, kopsuarteri trombemboolia, krooniline posttrombootiline sündroom. Tekkida võib ka korduv VTE ja kõik eelnev võib põhjustada surma (2). Tüsistuste vältimiseks on kliinilises praktikas kasutusel erinevad VTEd ennetavad meetodid, seda eriti osakondades, kus patsientide vähenenud liikumisvõime seda riski suurendab.

Profülaktilise sekkumise vajaduse ja ulatuse otsus taandub praktilises töös sageli mõne suurema riskiteguri hindamisele. Riskide täpsemaks hindamiseks on loodud mitmeid mudeleid, mille abil on riskipatsiendid kergemini leitavad. Õigesti korraldatud profülaktiline sekkumine vähendab oluliselt omandatud VTE riski, seejuures

oluliselt suurendamata veritsuse ja hepariinist põhjustatud trombotsütoopenia riski (3). Populatsiooni baasil tehtud Markovi mudeli põhjal on VTE profülaktika kulu-tõhus hospitaliseeritud patsiendile, kelle VTE risk on $\geq 1,0\%$ (4). Artikli eesmärk on anda ülevaade suurenenud tromboosiriskist psühhiaatrilisel põhjusel hospitaliseeritud patsientidel ja selle riski seosest antipsühhootiliste ravimitega.

VENOOSNE TROMBEMBOOLIA PSÜHHIAATRILISE HAIGUSE TÕTTU HOSPITALISEERITUD PATSIENTIDEL JA SEoses RAVIMITEGA

On leitud, et antipsühhootikumide (AP) kasutamine on seotud VTE suurenenud riskiga: šansside suhe (šs) = 2,39 ja 95% usaldusvahemik (uv) 1,71–3,35 (5). VTE riski suurenemine AP kasutamisel sõltub annusest (6, 7). Antipsühhootikumide otsene mõju hüübimissüsteemile on siiani ebaselge ning seosed vastuolulised: välja on pakutud erinevaid mehhanisme, näiteks neuroleptiliste ravimite kõrvaltoimena esinevast kaalutõusust tulenev suurenenud risk või sedatsioonist põhjustatud liikumatus ja venoosne staas. Võimalikuks on peetud otsest toimet trombotsüütide agregatsioonile ning hüübimissüsteemi mõjutamist prolaktiini, luupusantikoagu-

landi ja kardioliipiini vastaste antikehade taseme tõusu kaudu (8). Postmenopausaalsetel naistel korraldatud uuringu põhjal on APde protrombootiline toime tõenäoliselt seotud ikkagi trombotsüütide suurenenud agregatsiooniga ja hüperprolaktineemiaga, mitte sedatsiooniga ja kaalutõusuga (7).

Mollard kaasautoritega viis läbi prospektiivse kohortuuringu, mille tulemuste põhjal suurendas AP kasutamine korduva VTE esinemist pärast esmast provotseerimata VTEd, seda sõltumata vanusest, soost, kehamassiindeksist (KMI), pereanamneesist ja antikoagulantravi kestusest. Kui kontrollrühmas oli uuringu põhjal aastane korduva VTE esinemissagedus antikoagulationravi lõpetamise järel 13,8%, siis antipsühhootikumide kasutajate seas oli sagedus 19,7%. Uuringu tulemustes leidis kinnitust samuti laialdaselt teada olev kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite mõju VTE kordumise riski suurenemisele. Kuivõrd VTE järel on rasestumisvastaste ravimite võtmise lõpetamine näidustatud, on artiklis arutletud ka antipsühhootikumravi lõpetamise üle ning on soovitatud kaaluda antikoagulationi jätkamist pikema aja jooksul (9).

On leitud, et VTE risk on suurim esmaselt pärast AP-ravi alustamist (šs = 3,21, 95% uv 1,64–6,29) ning see taandub pikemal kasutamisel statistiliselt ebaoluliseks (10). Sagedamini esineb tromboose esimese kolme kuu jooksul AP-ravi alustamise järel (11, 12) ning risk on suurem polüteraapia korral (11). Suurenenud VTE risk ilmneb esimese 30 päeva jooksul pärast AP-ravi alustamist ja kaob 30 päeva jooksul pärast selle lõpetamist (7).

Antipsühhootikumidest on suurima VTE riskiga seostatud vähem tõhusaid (sama ravivastuse jaoks suuremat annust vajavad ravimeid, nt kloorpromasiin, levomepromasiin) esimese põlvkonna APsid (šs = 2,91, 95% uv 1,80–4,71). Neile järgnevad teise põlvkonna APd (šs 2,20; 95% uv 1,22–3,96) ja suurema tõhususega (sama ravivastuse jaoks väiksemat annust vajavad ravimid, nt haloperidool, flufenasiin) esimese põlvkonna APd (šs = 1,58; 95% uv 1,50–1,67) (5). Eri uuringute alusel on välja toodud suurima riskiga olansapiin (12, 13), klosapiin (12), risperidoon (10) ja haloperidool (7). Farmakodünaamilise toime poolest on serotoniini (5-hüdroksütrüptamiini retseptor 2A ehk 5HT_{2A}) retseptoristesse ja

Tabel 1. Sagedamini kasutatavate antipsühhootikumide klassifikatsioon põlvkonna ja tõhususe põhjal (10, 12)

Esimese põlvkonna väiksema tõhususega antipsühhootikumid:	
kloorpromasiin	
levomepromasiin	
melperoon	
tioridasiin	
Esimese põlvkonna suurema tõhususega antipsühhootikumid:	
haloperidool	
flufenasiin	
flupentiksool	
zuklopentiksool	
kloorprotikseen	
Teise põlvkonna antipsühhootikumid:	
aripriprasool	
klosapiin	
olansapiin	
kvetiapiin	
risperidoon	
sertindool	

dopamiini D₂-retseptoritesse toimivad APd seotud suurema VTE riskiga kui histamiini H₁-retseptoritesse toimivad APd. (7).

Lisaks psühhiaatriliste ravimite tarvitamisele võivad psühhiaatrilise haigusega hospitaliseeritud patsientide VTE riski suurendada ka teised tegurid, nagu vähenenud liikumisaktiivsus, ohjeldamine, katatonia, vedelike vähene tarbimine ja neuromuskulaarse ülekande häired (14). Akita ülikoolihaiglas korraldatud uuringu põhjal esines 2,3%-l psühhiaatriaosakonda hospitaliseeritud patsientidel VTE ning katatoniaga patsientidel koguni 61,1%-l (15).

Parkini jt tehtud uuringu tulemustest ilmnes, et antidepressantravi saavatel patsientidel on küll suurenenud VTE risk, aga seda on põhjendatud haiguse endaga (nt depressiooni, ärevuse, neuroloogilise või gastroenteroloogilise haigusega), mitte antidepressantraviga (16). Wangi jt tehtud metaanalüüsis järeldati, et kindlaid seoseid antidepressantide kasutuse ja VTE riski suurenemise vahel ei ole (17) ning serotonergilisi antidepressante on peetud pigem nõrkadeks antikoagulantideks (18).

Praeguse seisuga ei ole häid uuringuid bensodiasepiinide või meeleolustabilisatorite mõju kohta tromboosiriskile (19).

VTE RAVIVÕIMALUSED

VTE profülaktikas on põhikohal farmakoloogiline sekkumine, nagu ravi fraktsioneerimata hepariiniga, madalmolekulaarne hepariin, otsesed suukaudsed antikoagulandid (OSAK) ning ka mittefarmakoloogilised võimalused, nagu patsiendi aktiveerimine, kompressioonsockade kasutamine ja vedelikubilansi tasakaalus hoidmine.

Profülaktika vajaduse ja ulatuse otsustamiseks tuleb hinnata VTE ja veritsuse riski suurendavaid tegureid (vt tabel 2).

VTE väikse riskiga patsientidel ei ole tõenäoliselt kasu farmakoloogilisest tromboosiprofülaktikast, sest veritsusrisk võib ületada kasu, mis saadakse VTE ennetamisest. Ebavajalik farmakoloogiline profülaktika suurendab veritsuste ja hepariinist põhjustatud trombotsütoopenia riski, tekitab patsiendile ebamugavust subkutaansete süstide tõttu, suurendab personali koormust ning ravi maksumust (20).

Olulised vastunäidustused farmakoloogilisele profülaktikale on hepariinist põhjustatud trombotsütoopenia, ülitundlikkusreaktsioon, aktiivne või kontrollimatu veritsus, äge seedetraktihaavand, hemorraagiline insult, maksahaigus hüübimishäirega (protrombiini aja normaliseeritud suhe (INR) $\geq 1,5$), oluline trombotsütoopenia. Suuremat ettevaatust nõuavad kaasuv antiagregantravi, raske neerupuudulikkus (kreatiniinkliirens < 30 ml/min), kontrollimata arteriaalne hüpertensioon (vererõhk $> 180/110$ mm Hg), kehakaal alla 40 kg (21).

VTE farmakoloogilises profülaktikas on eelistatud madalmolekulaarne hepariin fraktsioneerimata hepariini ees harvema manustamissageduse ja väiksema hepariini

nist põhjustatud trombotsütoopenia riski tõttu (22). OSAKide tõhusus ja turvalisus ei ole käsitletud patsiendipopulatsioonis tõestatud, mistõttu on soovitatud neid vältida (23). Kui hepariinide kasutamine on vastunäidustatud, siis võib siiski kaaluda ravi väikses annuses OSAKiga (24). Kinnitatud VTE korral tuleks võimaluse korral üle minna ravile väiksema tromboosiriskiga antipsühootikumiga (8, 24).

Suurenenud tromboosiriski tõttu tuleks AP-ravi alustades informeerida patsienti venoosse tromboosi sümptomitest ja anda juhised, milliste kaebuste tekkel pöörduda erakorralise meditsiinilise abi poole (21). AP-ravi saavaid naisi tuleks menopausi järel regulaarselt hinnata VTE riski suhtes (7).

VTE KÄSITLUSE SOOVITUSED PSÜHHIAATRILISE DIAGNOOSIGA HOSPITALISEERITUD PATSIENTIDEL

Kui liikumisvabadust piiravate meetmete vajadus möödub, tuleks antipsühootilisi ravimeid tarvitavad patsiendid füsioterapeudi juhtimisel esimesel võimalusel aktiveerida (21). Neid patsiente on vaja hoolsalt jälgida võimalike venoosse tromboosi sümptomite tekke suhtes, samuti hinnata nende vedelikutasakaalu ja hemodünaamikat (21). Kui AP-ravil patsient on psühootilise mittekontrollitava käitumise tõttu ohjeldatud üle 24 tunni, peaks vastunäidustuste puudumisel kaaluma farmakoloogilist VTE profülaktikat madalmolekulaarse hepariiniga (24). AP-ravi saavatel patsientidel peaks VTE farmakoloogilise profülaktika määramise künnis olema madalam, kui kaasneb VTE suure riskiga olukord (nt

Tabel 2. Põhilised tromboosi- ja veritsusriski suurendavad tegurid (2)

Tromboosiriski suurendavad tegurid	Veritsusriski suurendavad tegurid
<ul style="list-style-type: none"> • Kõrgem vanus (≥ 70 a) • Varasem venoosne trombemboolia • Liikumatus vähemalt 3 päeva • Operatsioon viimase 1 kuu jooksul • Varasem arteriaalne tromboos • Aktiivne^a pahaloomuline kasvaja • Trombofiilia anamneesis^b • Ägedad põletikulised seisundid • Rasvumine (KMI ≥ 30 kg/m²) • Hormoonravi (KHK, HAR) • Kardiopulmonaalne puudulikkus 	<ul style="list-style-type: none"> • Kõrgem vanus (≥ 85 a) • Äge seedekulgla haavand • Veritsus viimase 3 kuu jooksul • Raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min/m²) • Maksapuudulikkus • Aktiivne pahaloomuline kasvaja • Trombotsütoopenia ($< 50 \times 10^9/L$)

KMI – kehamassiindeks; KHK – kombineeritud hormonaalne kontratseptioon; HAR – hormoonasendusravi; GFR – glomerulaarfiltratsiooni kiirus

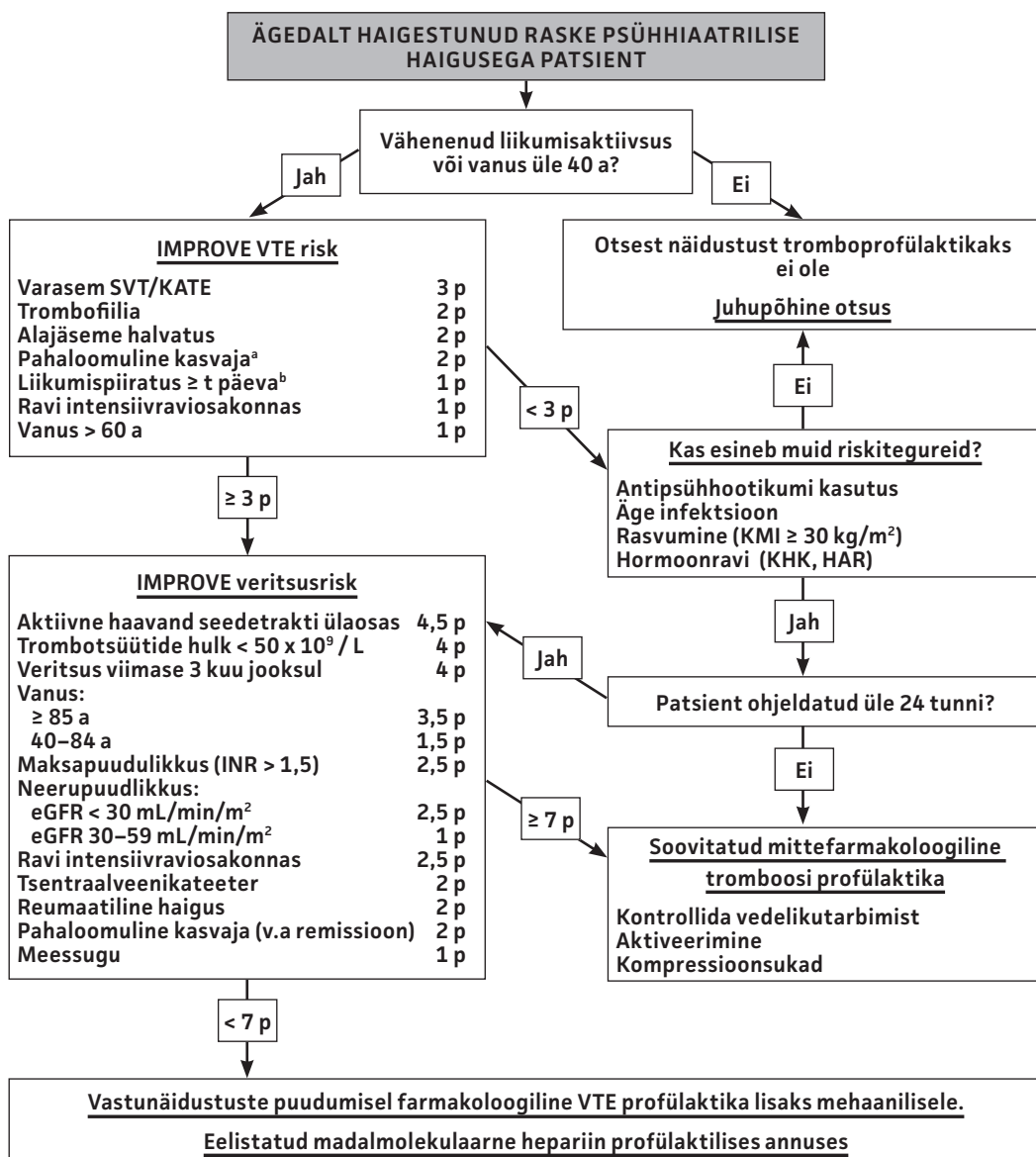
^a Metastaasid ja/või keemia- või kiiritusravi viimase 6 kuu jooksul.

^b Antitrombiini, C- või S-proteiini, Leideni V faktori, G20210A protrombiini mutatsioonid või antifosfolipiidsündroom.

luumurd, operatsioon, vähenenud liikumisaktiivsus) (24). VTE suure riski ning farmakoloogilise ja mehaanilise tromboosi profülaktika vastunäidustuste korral võib erandjuhtudel kaaluda alumise õõnesveeni filtri paigaldamist (21).

On näidatud, et rutiinse VTE riski hindamise mudeli kasutuselevõtuga paraneb osakonnas patsientide VTE riski hindamine

(14), mis vähendab ebavajalikku ravi ja aitab määrata profülaktilist ravi nendele 10–20%-le patsientidest, kelle VTE risk on üle 1,0% (4). NICE (National Institute for Health and Care Excellence) suuniste põhjal tuleks kõiki ägeda psühhiaatrilise haigusega patsiente hinnata hospitaliseerimisel tromboosi- ja veritsusriski suhtes ning hinnata ka korduvalt seisundi muutumisel (25).



VTE – venoosne trombemboolia; SVT – süvaveenitromboos; KATE – kopsuarteri trombemboolia; KMI – kehamassiindeks; KHK – kombineeritud hormonaalne kontratseptioon; HAR – hormoonasendusravi; eGFR – hinnanguiline glomerulaarfiltratsiooni kiirus; INR – protrombiini aja normaliseeritud suhe

^a Pahaloomuline kasvaja viimase 5 aasta jooksul.

^b Liikumispiiratus (toolil või voodis) või ohjeldamine, katatootnia, vähene vedelike tarbimine ja ekstrapüramidaalsed sümptomid

Joonis 1. Modifitseeritud algoritm Maly jt (2008) põhjal (29), kasutatud IMPROVE venoosse trombemboolia ja veritsusriski hindamise modifitseeritud mudeleid (23, 30–32).

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia (graduated in 2020),

² Internal Diseases Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,

³ Psychiatry Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to:

Uku Kruusamägi
uku.kruusamagi@gmail.com

Keywords:

venous thromboembolism, antipsychotics, psychiatric inpatients, anticoagulation

Kui haiglas oleku aeg ületab 30 päeva, on soovitatud olukorda uuesti hinnata (26). Kõiki hospitaliseeritud patsiente tuleks jälgida tromboosile viitavate sümptomite suhtes ja vajaduse korral teha varakult täpsustavaid uuringuid.

Tromboosi- ja vürtsusriski hindamiseks on olemas arvukalt hindamismudeleid, mis on erineva keerukustasemega. Kõigi välja-töötatud hindamismudelite omavahelised võrdlusuuringud puuduvad. Nelja põhilist hindamismudelit (Kucheri mudel, *Padua Prediction Score* (PPS), *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism predictive score* (IMPROVE), *Intermountain*) võrrelnud 63 548 patsienti hõlmanud kohortuuringus leiti, et kõik hindamismudelid annavad samasuguse tulemuse (27). Valideeritud tromboosiriski hindamisskaalade uuringute puudumise tõttu psühhiaatrilise diagnoosiga patsientidel on autorid VTE algoritmi loomisel kohandanud kirurgilist ravi mittevajavatel patsientidel läbiviidud uuringute tulemusi (vt joonis 1). Uuringute sarnaseid tulemusi arvestades on kasutusmugavuse tõttu eelistatud IMPROVE hindamismudelit, et lihtsustada raviarstil otsuste tegemist ja suurendada algoritmi kasutust. VTE riski skoor hospitaliseerimisel IMPROVE-mudeli alusel 0–2 punkti on seotud 0,42% haiglas omandatud VTE riskiga ning skoor ≥ 3 punkti 1,29% riskiga (28).

KOKKUVÕTE

Antipsühhootikumravi saavatel patsientidel on uuringute alusel suurenenud risk VTE kujunemiseks, mille täpsed mehhanismid ei ole teada. Praeguste teadmiste põhjal on VTE kujunemise risk suurim esimese kolme kuu jooksul alates AP-ravi alustamisest. Suure tromboosiriskiga patsientidel tuleb kaaluda kasu ja kahju suhet ning kasutada võimaluse korral väiksemaid AP-ravi doose, kasutada APd lühemat aega ja vältida suurema VTE riskiga ravimeid. Ravimitest on suurema riskiga väiksema tõhususega tüüpilised antipsühhootikumid, klosapiin, olansapiin ja haloperidool. Kõigil hospitaliseeritud patsientidel, kelle raviskeemis on ka antipsühhootikume, tuleks võtta arvesse võimalikku VTE riski suurendavat mõju, eriti kui patsient vajab ohjeldamist, ning selle põhjal vajaduse korral rakendada farmakoloogilisi või mehaanilisi profülaktikameetmeid. Antidepressantidel või bensodiasepiinidel ei ole leitud protrombootilist mõju.

SUMMARY

An overview of venous thrombosis risks in hospitalized patients with a psychiatric diagnosis and prevention recommendations

Uku Kruusamägi¹

Supervisors: Marit Märk², Mart Roosimaa², Merit Kudeviita³

Antipsychotics are associated with an increased risk of venous thrombosis, which should be taken into consideration while prescribing drugs to them. The risk is the highest during the first three months after antipsychotic drug initiation, with low-potency and second generation drugs. The risk for venous thromboembolism in inpatients receiving antipsychotics should be evaluated and, if necessary, appropriate thromboprophylaxis should be started. Patients requiring fixation require additional attention.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Heit JA, Melton LJ, Lohse CM, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1102–10.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in non-surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e195S–e226S.
- Maynard GA, Morris TA, Jenkins IH, et al. Optimizing prevention of hospital-acquired venous thromboembolism (VTE): prospective validation of a VTE risk assessment model. *J Hosp Med* 2010;5:10–8.
- Le P, Martinez KA, Pappas MA, Rothberg MB. A decision model to estimate a risk threshold for venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients. *J Thromb Haemost* 2017;15:1132–41.
- Zhang R, Dong L, Shao F, Tan X, Ying K. Antipsychotics and venous thromboembolism risk: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry* 2011 Jul;44:183–8.
- Allenet B, Schmidlin S, Genty C, Bosson JL. Antipsychotic drugs and risk of pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:42–8.
- Wang MT, Liou JT, Huang YW, et al. Use of antipsychotics and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women. A population-based nested case-control study. *Thromb Haemost* 2016;115:1209–19.
- Tromeur C, Couturaud F. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2012;130 Suppl 1:S29–31.
- Mollard LM, Le Mao R, Tromeur C, et al. Antipsychotic drugs and the risk of recurrent venous thromboembolism: A prospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2018;52:22–7.
- Ishiguro C, Wang X, Li L, Jick S. Antipsychotic drugs and risk of idiopathic venous thromboembolism: a nested case-control study using the CPRD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:1168–75.
- Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 2010;341:c4245.
- Hägg S, Bate A, Stahl M, Spigset O. Associations between venous thromboembolism and antipsychotics. *Drug Saf* 2008;31:685–94.
- Masopust J, Bazantova V, Kuca K, Klimova B, Valis M. Venous thromboembolism as an adverse effect during treatment with olanzapine: a case series. *Front Psychiatry* 2019;10:330.
- Croxford A, Clare A, McCurdy K. Introduction of a VTE prophylaxis protocol for older adult psychiatric patients. *BMJ Qual Improv Rep* 2015;4.

15. Takeshima M, Ishikawa H, Shimizu K, Kanbayashi T, Shimizu T. Incidence of venous thromboembolism in psychiatric inpatients: a chart review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1363–70.
16. Parkin L, Balkwill A, Sweetland S, et al. Antidepressants, depression, and venous thromboembolism risk: large prospective study of UK women. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005316.
17. Wang Y, Ye Z, Liu L, Cui X. Antidepressant use and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2019;22:57–71.
18. Hoirsch-Clapauch S, Nardi AE. Antidepressants: bleeding or thrombosis? *Thromb Res* 2019;181 Suppl 1:S23–S28.
19. Van Neste E, Verbruggen W, Leysen M. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in psychiatric setting. *Eur J Psychiat* 2009;23(1), 19–30. doi:10.4321/S0213-61632009000100002.
20. Tung EC, Yu S-Y, Shah K, et al. Reassessment of venous thromboembolism and bleeding risk in medical patients receiving VTE prophylaxis. *J Eval Clin Pract* 2020; 26:18–25.
21. Ogłodek EA, Just MJ, Grzesińska AD, Araszkiwicz A, Szromek AR. The impact of antipsychotics as a risk factor for thromboembolism. *Pharmacol Rep* 2018;70:533–9.
22. Junqueira DR, Perini E, Penholati RR, Carvalho MG. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007557.
23. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2018;2:3198–225.
24. Jönsson AK, Schill J, Olsson H, Spigset O, Hägg S. Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: a review of current evidence. *CNS Drugs* 2018;32:47–64.
25. NICE guidelines 2019: Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89> (vaadatud 9.03.2020).
26. Ruhe AM, Hebbard A, Hayes G. Assessment of venous thromboembolism risk and initiation of appropriate prophylaxis in psychiatric patients. *Ment Health Clin* 2018;8:68–72.
27. Greene MT, Spyropoulos AC, Chopra V, et al. Validation of risk assessment models of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Am J Med* 2016;129:1001.e9–1001.e18.
28. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001152.
29. Malý R, Masopust J, Hosák L, Konupčíková K. Assessment of risk of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62:3–8.
30. Spyropoulos AC, Anderson FA, FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140:706–14.
31. Decousus H, Tapson VF, Bergmann, J-F, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients. *Chest* 2011;139:69–79.
32. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open* 2020;4:e59–e65.

LÜHIDALT

Antihüpertensiivsed ravimid ja statiinid insuldi esmaseks ennetuseks

Esinduslikus rahvusvahelises uuringus HOPE-3, milles osales 228 keskust 21 riigist, vaadeldi antihüpertensiivsete ravimite ja statiini mõjusust insuldi esmases ennetuses mõõduka kardiovaskulaarse riskiga isikutel. Hinnati loetletud ravimite toimet eraldi ja koos omavahelises kombinatsioonis.

Vaatluse all oli 12 705 isikut kõigist maailmajagudest. Uuritavate keskmine vanus oli 66 eluaastat (46% olid naised), nende kardiovaskulaarset riski hinnati mõõdukaks ja neil polnud ilmnenuid kardiovaskulaarseid häireid. Vaatlusalustele manustati juhuslikustamise alusel kas kandesartaani 16 mg koos 12 mg

hüdroklortisiidiga päevas või platseebot või rosuvastatiini 10 mg päevas või platseebot. Jälgimisperioodi – 5,6 aasta – vältel mõõdeti neil regulaarselt vererõhku, vere lipiidide ja veresuhkru sisaldust, hinnati eluviisi ja harjumusi ning registreeriti haigestumine isheemilisse või hemorraagilisse insuldi.

Uuringusse kaasamise ajal oli osavõtjate keskmine süstoolne vererõhk 138 ± 15 mm Hg, antihüpertensiivsete ravimite toime oli ravitutel platseebogrupidga võrreldes süstoolne rõhk keskmiselt 6 mm Hg ja diastoolne rõhk 3 mm Hg võrra madalam ning mõlema insuldiformi risk mõnevõrra väiksem (isheemilise insuldi riskisuhe 0,8 ja hemorraagilise –0,71). LDL-kolesterooli väärtus oli uuringusse kaasamise ajal keskmiselt 3,3 mmol/L ja statiinravi toime langes see platseebogrupidga

võrreldes 0,9 mmol/L võrra ning isheemilise insuldi risk oli ravitutel platseebogrupidga võrreldes 30% võrra väiksem. Hemorraagilise insuldi risk statiinravi saanutel ei muutunud. Insuldi mõlema vormi risk vähenes oluliselt platseebogrupidga võrreldes (59% võrra) patsientidel, keda raviti kombineeritult antihüpertensiivsete ravimite ja statiiniga.

Autorite hinnangul tuleks mõõduka kardiovaskulaarse riskiga isikutel insuldi esmaseks ennetuseks rakendada üheaegselt ravi antihüpertensiivsete preparaatide ja statiiniga. Esitatud raviskeem on hästi talutav ega põhjusta olulisi kõrvaltoimeid.

REFEREERITUD

Bosch J, Lonn EM, Dagenais GR, et al. Antihypertensives and statin therapy for primary stroke prevention: a secondary analysis of the HOPE-3 trial. *Stroke* 2021;52:2491–501.