

Venoosse trombemboolia pikendatud või elukestev ravi – kellele seda pakkuda?

31

Süvaveenitromboos (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) on venoosse trombemboolia (VTE) kaks erinevat avaldusvormi, millel on ühesugused riskifaktorid ning tekkemehhanismid. Sisuliselt on tegemist sama haigusega, sümptomid sõltuvad eelkõige tromboosi lokalisatsioonist.



Peeter Saadla

sisearst, vanemarst-õppejõud
Tartu Ülikooli Kliinikum

Käesolev artikkel ei keskendu VTE riskifaktoritele, diagnoosimisele, sissejuhatavale ega lühiaegsele ravile ning atüüpilise lokalisatsiooniga veenitromboosi eripäradele, vaid käsitleb tromboosi sekundaarset profülaktikat, pikaagset või elukestvat ravi vajavate haigete valikut. Pikendatud ravi (enam kui 3–6 kuud kestev ravi) määramisel on oluline tasakaalu leidmine ravi lõpetamisel tromboosi taastekke riski ning jätkamisel veritsusriski vahel. Taastekke risk pikendatud ravi rakendamisel sõltub indeksündmuse riskiprofiilist – näitena võiks tuua ajutise mööduva riskifaktori (nt kipslahas) või püsiva suure riskifaktori (metastaatiline kasvaja haigus). VTE ravis saame eristada kolme faasi:

- sissejuhatav ehk agressiivne ravi (kestus 1–3 nädalat),
- lühiaegne ravi (kestus 3–6 kuud) ning
- pikaegne ravi (kestus > 6 kuud). Esimese faasi eesmärgiks on stabiliseerida formeerunud tromb ning takistada selle laienemist ning võimalikku emboliseerumist. Teise faasi eesmärgiks on tagada piisav aeg formeerunud trombi lüüsumiseks kehaomase fibrinolüütilise süsteemi poolt. Pikaagse ravi peamiseks eesmärgiks on ennetada tromboosi kordumist. Siin tuleb eristada pikendatud ravile kuuluvaid ning elukestvat ravi vajavaid haigeid (nt korduva tromboosiga patsiendid, antitrombiini defitsiidiga patsiendid jt). Enamik haigeid



vajab 3–6 kuud kestvat antikoagulantravi, kus lühema kestuse poolt räägib ajutine mööduv riskifaktor (provotseeritud) ja pikema kestuse poolt mitteprovotseeritud tromboos ja/või kasvajaline alushaigus¹.

Pikaaegsest või elukestvast ravist saavad kasu need patsiendid, kellel on antikoagulantravi lõpetamise järgselt kõrge risk saada uus tromboosi episood. On näidatud, et pikendatud antikoagulantravi võib alandada tromboosi taastekke riski isegi enam kui 80%^{2,3}. Oleme harjunud mõtlema, et mitteprovotseeritud tromboosi episood kannab endas kõrgemat taastekke riski. Viimasel ajal on selgunud,

et ka väikesed püsivad riskifaktorid (aktiivne põletikuline soolehaigus, parees, krooniline südamepuudulikkus, KMI > 30 kg/m², perekonnas VTE või trombofilia) ning väikesed mööduvad riskifaktorid (immobilisatsioon, lennureis > 8 tunni, rasedus, östrogeenravi, alajäseme trauma ajutise liikumishäirega, sünnitusjärgne periood) on sarnase VTE taastekke riskiga⁴.

Tromboosi taastekke riski hindamiseks vajame infot esmase episoodi kohta ning peame kaardistama riskifaktorid. Riskifaktorid jagame⁴:

- mööduvateks ja püsivateks (nt kipslahas *vs.* kasvaja),

- suurteks ja väikesteks (nt väikese vaagna operatsioon *vs.* trombofilia),
- olulisteks ning vähemolulisteks (nt kasvaja *vs.* elukestev voodihaigus).

Pikendatud ravi korral on korduva tromboosiriski kõrval vajalik arvestada ka veritsusriski – enim kasu saavad need patsiendid, kellel on kõrge tromboosi kordumise risk ning madal veritsuse risk.

Pikaaegse/elukestva antikoagulantravi otsustamine peab toimuma koostöös patsiendiga. Arsti roll on informeerida patsienti selle vaja-



Tabel 1. Tromboosi kordumise hinnanguline risk pärast antikoagulantravi lõpetamist⁵.

Esmane ennustav tegur	Kordumise hinnanguline risk (pärast ravi lõpetamist)
VTE provotseeritud operatsioonist	1% esimese aasta jooksul; 3% viie aasta jooksul
Provotseeritud mittekirurgilisest mööduvast riskifaktorist	
Östrogeenravi	
Rasedus	5% esimese aasta jooksul; 15% viie aasta jooksul
Jalatrauma	
Lend > 8 tunni	
Mitteprovotseeritud VTE	10% esimese aasta jooksul; 30% viie aasta jooksul
Püsiv või progresseeruv riskifaktor (nt kasvaja)	20% aasta jooksul
Teisene ennustav tegur	
Isoleeritud distaalne SVT	50% madalam kui proksimaalse SVT või KATE korral
Varasem VTE	50% kõrgem kui esmasel episoodil
Teisene ennustav tegur pärast mitteprovotseeritud SVT või KATE	
Meessugu	1,5–2-kordne suurenemine
Positiivsed D-dimeerid 1 kuu pärast antikoagulantravi lõppu	1,5–2,5 korda kõrgem

Tabel 2. Tromboosi taastekke riski hindamise mudelid.

Hindamismudel	Detailid	Punkte
HERDOO2⁷		
• Kõigil meestel kaaluda antikoagulatsiooni jätkamist	• Hüperpigmentatsioon, turse (E dema), punetus (R edness)	1
• Naistel skooriga ≥ 2 kaaluda antikoagulatsiooni jätkamist	• D-dimeer ≥ 250 mcg/l	1
	• Ülekaal (O besity), KMI ≥ 30 kg/m ²	1
	• Eakad (O lder age; ≥ 65 a)	1
DASH skoor⁸	Suurenenud D-Dimeeri tase pärast varfariinravi	2
≤ 1: kaalu ravi jätkamist peale 3–6 kuud	v A nus < 50 aasta	1
≥ 2: kaalu elukestvat ravi	Mees S ugu	1
	H ormoonravi (naistel)	-2

likkusest ja võimalikest ohtudest. Lõpliku otsuse pikaajase ravi kasuks saab langetada vaid patsiendi või tema eestkostja nõusolekul (isiklik arvamus). Sageli on aga tegemist situatsiooniga, kus patsient või tema lähedased ei ole võimelised selles protsessis kaasa rääkima (nt dementsussündroomiga haiged) – sel juhul tuleb raviarstil üksinda

adekvaatne otsus langetada ning see ka vastavalt dokumenteerida.

Tabelis 1 on ära toodud tromboosi kordumise hinnanguline risk erinevates situatsioonides⁵. Oluline on märkida, et esitatud tromboosi kordumise risk kehtib pärast antikoagulantravi lõpetamist.

Teada on, et trombofiilial on tromboosi taastekkel palju väiksem

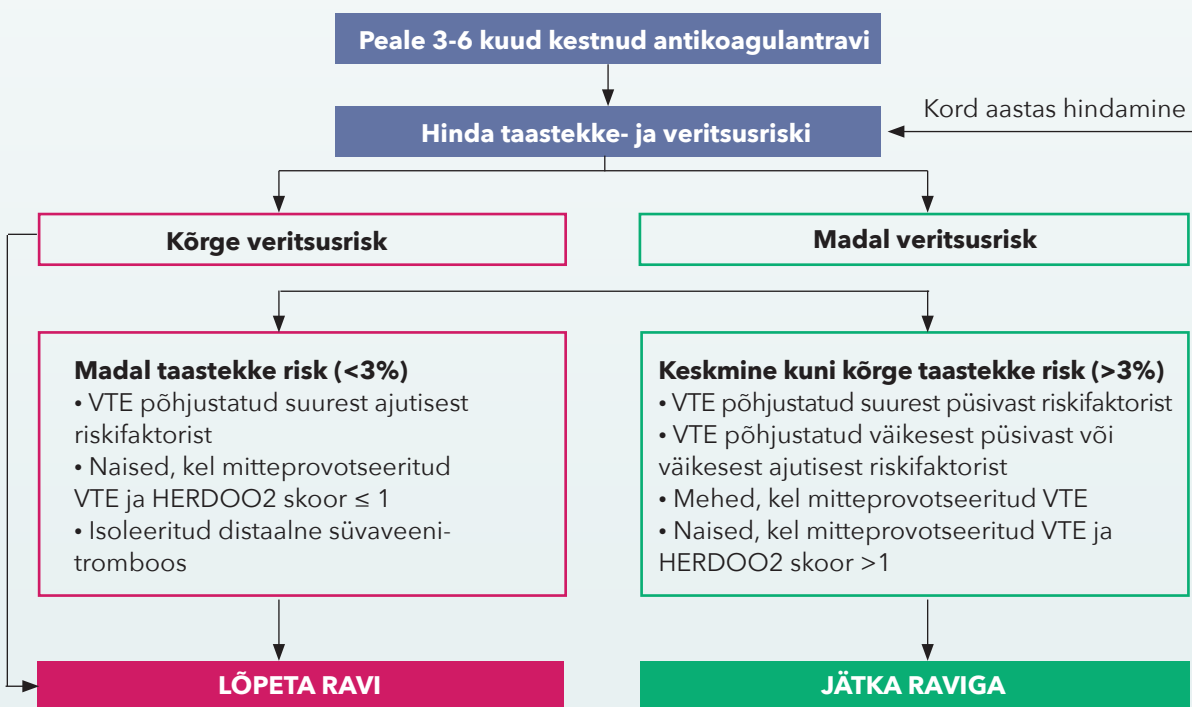
roll kui esmase episoodi tekkel. Seetõttu on selles faasis vajalik hoolikalt kaaluda patsiendi uurimist trombofiilia suhtes, sest selle info väärtus kordusriski hindamisel on vähene⁶.

Tromboosi taastekke riski hindamiseks on välja töötatud mitmeid riski hindamise mudeleid, neist enam kasutatavad on ära toodud tabelis 2.



Tabel 3. Suukaudsete antikoagulantide annused sekundaarses profülaktikas.

Ravim	Annused ja selgitused
Apiksabaan	• 2,5 mg × 2 p/o peale ravi lõppu apiksabaani 5 mg × 2 või teiste antikoagulantidega
Rivaroksabaan	• 10 mg × 1 p/o peale 6 kuud kestnud ravi • 20 mg × 1 p/o neile, kel korduva VTE risk kõrge või kel tekkinud korduv VTE 10 mg foonilt
Edoksabaan	• 60 mg × 1 p/o • 30 mg × 1 p/o kui: CrCl 15–30 ml/min; kaal ≤ 60 kg; Kaasuv ravi: tsüklosporiin, dronedaroon, erütromütsiin või ketokonasool
Dabigatraan	• 150 mg × 2 p/o • 110 mg × 2 p/o kui: vanus ≥ 80 a, kasutab verapamiili. Kaaluda kui: kõrge veritsusrisk, CrCl 30–50 ml/min, 75–80-aastased, gastriit, ösofagiit, GERD



Suur püsiv riskifaktor - aktiivne kasvaja, antifosfolipiidsündroom.

Väike püsiv riskifaktor - põletikuline soolehaigus, alajäseme parees või pleegia, südamepuudulikkus, KMI >30 kg/m², kreatiniini kliirens alla 50 ml/min, perekonnas VTE, kaasasündinud ja omandatud trombofiilia.

Väike ajutine riskifaktor - reisimine > 8 tunni, vähenenud liikumisvõime, jäseme trauma

Joonis 1. Pikendatud ravivajaduse hindamine pärast 3–6 kuud kestnud antikoagulantravi⁹.

Otsese toimega suukaudsed anti-koagulandid (OSAK) annavad kasutustumugavuselt ning ohutusprofiili arvestades eelise teiste pikendatud ravi võimaluste ees (varfariin, madalmolekulaarne hepariin). Tabelis 3 on ära toodud OSAK-ite annused sekundaarses profülaktikas ning erijuhud doosi redutseerimiseks. Üldjuhul on OSAK-id sisuliselt nii lühi- kui pikaajases ravis varfariini välja tõrjunud. Siiski – varfariin on ainus ravivõimalus kolmikpositiivse antifosfolipiidsündroomiga (positiivsed on luupusantikoagulandid, antikardioliipinantikehad ja beeta-2-glükoproteiidi vastased antikehad) haigetele ning patsientidele, kellel on sügav neerupuudulikkus (kasutada suure ettevaatusega ning sageli INR jälgides) või naised, kes toidavad last rinnaga.

Aspiriinil süvaveenitromboosi pikendatud ravis kohta pole, selle kasutamisel on efekt vähene. Kui aspiriin on vajalik arteriaalse haiguse aspektist (nt läbipõetud südamelihase infarkt), siis antikoagulandi lisamisel raviskeemi katkestatakse enamikul juhtudel aspiriinravi; antikoagulantravi lõppemisel aga taas alustatakse aspiriiniga.

Kokkuvõtteks

Süvaveenitromboosiga patsiendile on antikoagulantravi minimaalne kestus 3 kuud, sellest lühem ravi seondub kõrgema tromboosi taastekke riskiga ning seetõttu tuleb vältida alla 3-kuulist ravi. Loomulikult võivad esineda erandjuhtumid – näiteks ravi foonil on tekkinud intratserebraalne hemorraagia, mille puhul tuleb antikoagulantravi peatada. Pärast 3-kuulist ravi tuleb hinnata patsiendi tromboosi taastekke riski ning sobivusel määrata pikendatud ravi. Siin tuleb arvestada individuaalset riski-kasu suhet ning patsiendi eelistusi¹.

Pikendatud ravi vajalikkuse otsustamisel võib abiks olla joonis 1⁹.

Medikamentoosse ravi kõrval võivad süvaveenitromboosiga haiged kasu saada



kompressioontoodetest. Pole aga infot, et kompressioonravi hoiaks ära posttrombootilise sündroomi tekkimise. Rutiinselt neid tooteid soovitada ei pea, kuid patsiendid, kellel püsib jäseme turse ning lühiaegse kasutusega on saavutatud parem turse kontroll, võiksid kompressioontoodet kasutada vastunäidustuste puudumisel pikaajaseks¹⁰.

Kasutatud kirjandus

1. Konstantinides, S. V. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21; 41 (4): 543–603.
2. Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315.
3. Wang, K. L., van Es, N., Cameron, C. et al. Extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis. *Heart* 2019; 105: 545.
4. Prins, M. H. et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv* 2018; 2 (7): 788–796.
5. Kearon, C. et al. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014; 123: 1794–1801.
6. Middeldorp, S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2; 2016 (1): 1–9.
7. Rodger, M. A. et al. “HERDOO2” clinical decision rule to guide duration of anticoagulation in women with unprovoked venous thromboembolism. Can I use any d-Dimer? <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.07.020>.
8. Tosetto, A. et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012 Jun; 10 (6): 1019–25. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x>.
9. Weits, J., Prandoni, P., Verhamme, P. Anticoagulation for patients with venous thromboembolism: when is extended treatment required? *TH Open* 2020 Dec 3; 4 (4): e446–e456.
10. Kearon, C., Kahn, S. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Blood* 2020; 135 (5): 317–325.