

Tehohoitopotilaan laskimotukosten ehkäisy

ANNUKKA VAHTERA

ANNE KUITUNEN

Tiivistelmä

Tehohoitopotilaiden laskimotukosriski on kasvanut usean riskitekijän yhteisvaikutuksesta (mm. vuodelepo, keskuslaskimokanyylit). Tämän vuoksi kansainvälisten hoitosuosituksen mukaan tehohoitopotilailla on käytettävä ensisijaisesti lääkkeellistä laskimotukosprofylaksiaa, joko pienimolekyylisiä hepariineja (LMWH) tai fraktioimatonta hepariinia (UFH), mikäli heillä ei ole erityistä vuotovaaraa. Mekaanista laskimotukosprofylaksiaa suositellaan ainoastaan, mikäli antikoagulaatio ei ole mahdollinen. Nykyään LMWH-valmisteet ovat tehohoitopotilailla ensisijaisia, sillä näiden farmakologinen vaikutus on paremmin ennakoitavissa eikä rutiinimaisia verikoeseurantoja tarvita. Käytetystä estolääkityksestä huolimatta laskimotukoskomplikaatiot ovat tehohoitopotilailla yleisiä lisäten potilaiden sairastavuutta ja jopa kuolleisuutta. Näin ollen laskimotukosta on osattava epäillä ja kiinnittää huomiota näiden ennaltaehkäisyyn varhaisella mobilisaatiolla ja välttämällä liiallista sedatiivista lääkitystä.

Johdanto

Tehohoitopotilaat ovat laskimotukosten, eli syvien laskimotukosten ja keuhkoveritulppien, suhteen korkean riskin potilaita, johtuen usean riskitekijän yhteisvaikutuksesta (mm. vuodelepo, hengityslaittehoito ja keskuslaskimokanyylit) (taulukko 1) (1, 2). Lisäksi monet kriittiset sairaudet itsessään lisäävät veren hyytymistä (3, 4). Lääkkeellinen laskimotukosprofylaksia onkin ollut osa tehohoitoa jo vuosikymmenten ajan. Toisaalta potilaat saattavat olla samanaikaisesti vuotovaarassa, esim. edeltävästä leikkauksesta,

traumasta, trombosytopeniasta tai munuaisten vajaatoiminnasta johtuen. Kohonnut vuotoriski on tärkein yksittäinen tekijä, joka viivästyttää tromboosiprofylaksian aloitusta ja aiheuttaa lääkitystaukoja (5). Ilman asianmukaista estolääkitystä laskimotukoksia ilmaantuu 10–100 %:lle (1, 6), ja historiallisissa vainaja-aineistoissa keuhkoveritulppa löydettiin jopa neljännekseltä (7). Raportoiduissa esiintyvyyksissä on suuria eroja johtuen tutkimuksiin otettujen tehohoitopotilaiden heterogeenisyydestä. Nykyään kliinisesti merkittävien laskimotukosten ilmaantuvuus on historiallisia tutkimuksia alhaisempi, n. 5 %, (8) johtuen ennaltaehkäisevästä lääkityksestä ja varhaisemmasta mobilisaatiosta.

TAULUKKO 1.

Tehohoitoa edeltävät

- Ikä
- Edeltävä syvä laskimotukos tai keuhkoveritulppa
- Trauma
- Leikkaus
- Maligniteetti
- Sepsis
- Vuodelepo
- Estrogeeni
- Sydämen vajaatoiminta

Tehohoidon aikana

- Lihasrelaksanttien käyttö
- Respiraattorihoito
- Keskuslaskimokanyylit, etenkin vena femoralis
- Kirurgiset toimenpiteet
- Sepsis
- Dialyysi
- Vasoaktiivien käyttö
- Trombosyyttisierrot
- Hyytymistekijä VIIa:n käyttö

Taulukko 1. Riskitekijät laskimotukoksille (30).

Laskimotromboosien kliininen merkitys

Syvän laskimotukoksen on todettu pidentävän tehohoito-potilaiden hengityslaitteiden kesto, sairaalassa oloaikaa ja lisäävän sairaalakuolleisuutta jopa 28 % (9). Kriittisestä sairaudesta johtuen vähäisetkin keuhkoveritulpat saattavat aiheuttaa potilaille merkittäviä happeutumisen ja hemodynamiikan ongelmia. Laskimotukoksen diagnosointi tehohoitopotilaalta on haasteellista, sillä mekaanisen ventilaation ja sedatoivan lääkityksen vuoksi potilaiden mahdollisuus kertoa oireistaan on rajoittunutta ja laskimotukoksiin yleisesti viittaavat oireet, kuten takykardia, hypoksemia, takypnea ja raajaturvotukset, ovat varsin yleisiä. Alaraajalaskimoiden rutiiniseulontaa kompressioultraäänelle ei myöskään voida suositella, sillä sen sensitiivisyys oireettoman laskimotukoksen diagnosoimiseen on heikko (10). Valitettava onkin, että laskimotukosdiagnoosi usein viivästyy.

Lääkkeellisen laskimotukosprofylaksian erityispiirteet tehohoitopotilailla

Kansainvälisen hoitosuosituksen mukaan tehohoitopotilailla on käytettävä veren hyytymistä estävää lääkitystä, joko pienimolekyylisiä hepariineja (LMWH) tai fraktioimatonta hepariinia (UFH) korkean riskipotilaan annoksin (taulukko 2), mikäli heillä ei ole erityistä vuotovaaraa (11). Näiden lääkkeiden teho perustuu pääasiassa elimistön oman luontaisen antikoagulantin, antitrombiinin (AT3), vaikutuksen voimistamiseen, jolloin trombiinin ja hyytymistekijä X:n toiminta estyy. Lääkkeet annostellaan yleensä ihonalaisina pistoksina 1–3 kertaa vuorokaudessa.

Nykyään LMWH-valmisteet ovat tehohoitopotilailla ensisijaisia UFH:n nähden, sillä näiden vaikutus on paremmin ennakoitavissa eikä rutiininomaisia verikoeseurantoja tarvita (12). PROTECT-tutkimuksessa verrattiin daltepariinia UFH:n sisätautis-kirurgisten tehopotilaiden tromboosiprofylaksiaa eikä syvien laskimotukosten ilmaantuvuudessa havaittu eroa. Sen sijaan hepariinin aiheuttamaa trombositopeniaa (HIT, heparin induced thrombocytopenia) ilmeni daltepariiniiryhmässä harvemmin (0,3 vs. 0,6 %) kuten myös keuhkoveritulppia (NNT 100, p=0,02) (8). Vertailevia tutkimuksia eri LMWH-valmisteiden kesken ei juuri ole ja tämän hetkiset hoitokäytännöt pohjautuvat pitkälti farmakologisiin ominaisuuksiin (taulukko 2). Hepariinia eniten muistutta-

van tintsapariinin antikoaguloiva vaikutus voidaan teoriassa tarvittaessa tehokkaimmin kumota protamiinilla, mikä on liittänyt sen käyttöä erityisesti vuotoriskissä olevilla tehohoitopotilailla. On kuitenkin hyvä huomioida, että tutkimustietoa tintsapariinin käytöstä tehohoitopotilailla ei ole.

Koska käytetystä estolääkityksestä huolimatta laskimotukoskomplikaatioita ilmaantuu tehohoitopotilaille kohtalaisen usein, on herännyt epäilyt ovatko nykyiset hoitosuosituksukset, jotka pohjautuvat lähinnä elektiivisillä ortopedisillä vuodeosastopotilailla tehtyihin tutkimuksiin (13, 14), yleistettävissä tähän heterogeeniseen ja korkean riskin potilasryhmään. Alustavissa tutkimuksissa on saatu viitteitä, että käytettäessä pienimolekyylisiä hepariineja muilla potilasryhmillä sopiviksi havaituilla annoksilla saattaa niiden veritulppia ehkäisevä vaikutus jäädä tehohoitopotilailla odotettua heikommaksi (15, 16). Syitä tähän ei tiedetä, mutta on arvioitu, että kriittiseen sairauteen liittyvät verenkiertohäiriöt, turvotukset (17) ja vasoaktiivilääkitys (18) saattaisivat heikentää ihonalaisesti annosteltavan lääkkeen imeytymistä ja hyötyosuutta.

Käytettäessä pienimolekyylisiä hepariineja laskimotukosprofylaksia-annoksella ei vaikutuksen mittaamista yleensä suositella lukuun ottamatta suuren vuotoriskin tai huomattavan ylipainoisia potilaita (12). Näissä erityistilanteissa suositellaan yhden veren hyytymistekijän, anti-FXa:n, määrittämistä; matala huippupitoisuus saattaisi olla yhteydessä laskimotukostaipumukseen ja vastaavasti korkea pitoisuus lisääntyneeseen vuotoriskiin. Tehohoitopotilaiden osalta tieteellinen näyttö on tältä osin puutteellista eikä luotettavia viitearvoja ole käytettävissä, mutta arvioitaessa riittävää tromboosiprofylaksiaa yleisesti hyväksytty anti-FXa:n huippupitoisuus ajatellaan olevan 0,1–0,3 IU/ml ja vastaavasti jäännöspitoisuuden tulisi olla > 0,1 IU/ml.

Tehohoitopotilailla tehdyissä havainnoivissa farmakokineettisissä tutkimuksissa on todettu, että anti-FXa:n huippupitoisuudet ovat matalammat kuin vuodeosastopotilailla (15, 18). Selitystä tähän ei täysin tiedetä, mutta todennäköisesti syitä on useita. Ensimmäiseksi, tehopotilaiden AT3-pitoisuudet ovat alhaiset ja tällä on todettu yhteys matalaan anti-FXa-pitoisuuteen (19, 20). Tämä saattaisi puolestaan selittyä muiden hepariineja sitovien proteiinien kohonneilla pitoisuuksilla kriittisestä sairaudesta johtuen (21). Toiseksi, annosteltaessa LMWH-valmisteita ihonalaisesti teho-osastolla yleisesti käytettävien vasokonstriktio-

TAULUKKO 2.

	Molekyyli-paino, D	Anti-Xa: Anti-IIa	Huippu-pitoisuus	Puoliintumis-aika, min	Suosittelun annos
Daltepariini	6000	2,5:1	3–5 h	119–139	5000 IU x1
Enoksapariini	4200	3,9:1	3–5 h	129–180	40 mg x1
Tintsapariini	6500	2,0:1	4–6 h	180–240	4500 IU x 1
Hepariini	15 000	1:1	2–4 h	annosriippuvainen	5000 IU x2

Taulukko 2. Laskimotukosprofylaksiaa käytettyjä hepariini-valmisteita.



rien kanssa, saattaa niiden imeytyminen ja siten vaikutus jäädä odotettua heikommaksi (18). Kolmanneksi, kriittisen sairauden aiheuttama kudosturvotus saattaa heikentää imeytymistä ja laimentaa siten veren anti-FXa-pitoisuuksia (17). Obeesien tehopotilaiden anti-FXa-pitoisuudet ovat jopa tavanomaista tehohoitopotilasta alhaisemmat (22, 23).

Matalan anti-FXa-pitoisuuden kliininen merkitys on epäselvä, sillä tehdyt tutkimukset ovat otoskooltaan liian pieniä osoittaakseen kliinisiä päätemuuttujia. Tosin yhdessä tutkimuksessa matala anti-FXa:n jäännöspitoisuus lisäsi syvän laskimotukoksen ilmaantuvuutta (37 vs. 11 %, $p=0,026$) traumatehopotilailla (16). Käytettäessä isompaa enoksapariiniannosta (1 mg/kg x 1 s.c.) huippupitoisuudet nousivat yli tavoitearvojen, mutta vaikutusta kliinisiin muuttujiin ei tiedetä (24), joten rutiininomaista suurempien tromboosiprofylaksia-annosten käyttöä ei voida suositella.

Munuaisten vajaatoiminta ja LMWH-valmisteet

Akuutti munuaisvaurio on tehohoitopotilailla erittäin yleinen ja viimeisimpien tutkimusten mukaan sen ilmaantuvuus on lähes 40 % (25). Vaikka näiden potilaiden laskimotukosriski tiedetään kohonneeksi, käytetään oletetun vuotoriskin pelossa redusoituja annoksia tai jopa täysin pidättäydytään lääkkeellisestä laskimotukosprofylaksiasta. Kaikki LMWH-valmisteet poistuvat pääsääntöisesti munuaisten kautta, joten munuaisten vajaatoiminnassa niiden eliminaatio hidastuu ja käytön pitkeytyessä farmakologinen kumulaatoriski on olemassa. Kuitenkaan käytettäessä LMWH-valmisteita profylaktisilla annoksilla ei kumuloidu mistä tai vuotoriskin lisääntymistä ole havaittu observoivissa farmakologisissa tutkimuksissa (22–26).

Vaihtoehtoiset lääkkeelliset profylaksiat

Vaihtoehtoja hepariinipohjaisille antikoagulantteille on nykyään useita, kuten argatrobaani, danaparoidi ja fondaparinuksi sekä suorat suun kautta otettavat antikoagulantit (trombiinin ja tekijä X:n estäjät). Tutkimusnäyttöä ei näistä tehohoitopotilaiden laskimotukosprofylaksiassa ole, vaan käyttö rajoittuu toistaiseksi erityistilanteisiin, kuten esim. argatrobaanin käyttöön hepariinihoidon aiheuttaman trombosytopenian jälkeisessä antikoagulaatiossa (12). On mahdollista, että tutkimustiedon lisääntyessä suun kautta otettavien antikoagulanttien käyttö yleistyy myös tehohoitopotilailla tromboosiprofylaksiassa vähäisempien vuotokomplikaatioiden vuoksi, etenkin kun näihin suunnatut antidootit saapuvat lähiaikoina markkinoille.

Mekaaninen laskimotukosprofylaksia

Mekaanisilla laskimotukosten ehkäisykeinoilla tarkoitetaan yleisesti antiemboliasukkia ja laskimopumppuja. Yleisestä käytöstä huolimatta ei vertailevia tutkimuksia näiden hyödyistä tehohoitopotilailla juurikaan ole. Verrattaessa LMWH-valmisteisiin mekaanisella profylaksialla ei ole ha-

vaittu käyttöä puoltavia hyötyjä laskimotukosten tai vuotokomplikaatioiden suhteen (27, 28). Kansainvälisten hoitosuosituksen mukaan lääkkeellinen tromboosiprofylaksia onkin ensisijainen ja mekaanista tromboosiprofylaksiaa tulee tehohoitopotilailla käyttää ainoastaan, mikäli antikoagulaation riskit katsotaan huomattaviksi (11). Profylaktista alaonttolaskimofilttereiden käyttöä ei suositella sen käyttöön liittyvien komplikaatioiden vuoksi (11). Tuoreessa havainnoivassa tutkimuksessa mekaaninen laskimotukosprofylaksia lisäsi mortaliteettia 18 % lääkkeellisen antikoagulaatioon verrattuna ja ero säilyi jopa yhdistettynä lääkkeelliseen tromboosiprofylaksiaan (29).

Oma käytäntömme on, että aloitamme mekaanisen profylaksian ainoastaan, mikäli potilaan laskimotukosriski ja vuotoriski ovat samanaikaisesti poikkeuksellisen suuret. Lääkkeellisen tromboosiprofylaksian aloittamista arvioidaan tämän jälkeen päivittäin ja mekaaninen profylaksia lopetetaan heti kun mahdollista. Näkemyksemme mukaan yhdistelmähoitoa ei voida suositella. Mikäli potilas on ollut vuodelevossa useamman päivän, teemme näille potilaille alaraajalaskimoultraäänien ennen mekaanisen profylaksian aloittamista oireettomien laskimotukosten poissulkemiseksi.

Tehokkain keino ehkäistä tehohoitopotilaiden laskimotukoksia on varhainen mobilisaatio ja sedatiivisen lääkityksen välttäminen. Tätä voidaan edesauttaa tauottamalla vakaiden potilaiden sedaatio suunnitellusti päivittäin ja arvioimalla tauon aikana mahdollisuutta vieroittautua hengitystuesta. Toinen keskeinen keino vuodelevon lyhentämiseen on päivittäin toteutettu aktiivinen kuntoutus ja mobilisaatio, jonka tavoitteena tulee tehopotilaillakin olla seisominen ja askelten ottaminen sängyn vieressä jopa hengityslaittehoitoa aikana.

Lähdeluettelo

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133, 381S–453S.
2. Cook DJ, Crowther MA, Meade MO, Douketis J. Prevalence, incidence, and risk factors for venous thromboembolism in medical-surgical intensive care unit patients. *Journal of Critical Care* 2005;20:309–313.
3. Sivula M, Pettila V, Niemi TT, Varpula M, Kuitunen AH. Thromboelastometry in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:419–426.
4. Van H, R.M., Valle EJ, Thorson CM et al. Hypercoagulability and other risk factors in trauma intensive care unit patients with venous thromboembolism. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2014;76:443–449.
5. Lauzier F, Muscedere J, Deland E et al. Thromboprophylaxis patterns and determinants in critically ill patients: a multicenter audit. *Crit Care* 2014;18:R82.

6. Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Archives of Internal Medicine* 2001;161:1268–1279.
7. Neuhaus A, Bentz RR, Weg JG. Pulmonary embolism in respiratory failure. *Chest* 1978;73:460–465.
8. Cook D, Meade M, Guyatt G et al. PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial protocol and analysis plan. *Journal of Critical Care* 2011;26:223.e1–223.e9.
9. Cook D, Crowther M, Meade M et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: Prevalence, incidence, and risk factors. *Critical Care Medicine* 2005;33:1565–1571.
10. Schellong SM, Beyer J, Kakkar AK et al. Ultrasound screening for asymptomatic deep vein thrombosis after major orthopaedic surgery: the VENUS study. *J Thromb Haemost* 2007;5:1431–1437.
11. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e195S–e226S.
12. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e24S–43S.
13. Levine MN, Planes A, Hirsh J, Goodyear M, Vochelle N, Gent M. The relationship between anti-factor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparin low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost* 1989;62:940–944.
14. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ* 1991;303:543–548.
15. Gouya G, Palkovits S, Kapiotis S et al. Bioactivity of enoxaparin in critically ill patients with normal renal function. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2012;74:806–814.
16. Malinoski D, Jafari F, Ewing T et al. Standard prophylactic enoxaparin dosing leads to inadequate anti-Xa levels and increased deep venous thrombosis rates in critically ill trauma and surgical patients. *Journal of Trauma – Injury, Infection and Critical Care* 2010;68:874–879.
17. Haas CE, Nelsen JL, Raghavendran K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in multiple trauma patients. *Journal of Trauma – Injury, Infection and Critical Care* 2005;59:1336–1344.
18. Dorffler-Melly J, de J, Evert, Pont A-C et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 2002;359:849–850.
19. Jochberger S, Mayr V, Luckner G et al. Antifactor Xa activity in critically ill patients receiving antithrombotic prophylaxis with standard dosages of certoparin: a prospective, clinical study. *Critical care (London, England) Crit Care* 2005;9:R541–8.
20. Priglinger U, Delle K, G., Geppert A et al. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: Is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? *Critical Care Medicine* 2003;31:1405–1409.
21. Young E, Podor TJ, Venner T, Hirsh J. Induction of the acute-phase reaction increases heparin-binding proteins in plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1568–1574.
22. Droege ME, Mueller EW, Besl KM et al. Effect of a dalteparin prophylaxis protocol using anti-factor Xa concentrations on venous thromboembolism in high-risk trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2014;76:450–456.
23. Mayer SA, Rincon F. Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurology* 2005;4: 662–672.
24. Robinson S, Zincuk A, Larsen UL et al. A comparative study of varying doses of enoxaparin for thromboprophylaxis in critically ill patients: A double-blinded, randomised controlled trial. *Critical Care* 2013;17:R75.
25. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 2013;39:420–428.
26. Rabbat CG, Cook DJ, Crowther MA et al. Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency. *Journal of Critical Care* 2005;20:357–363.
27. Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, Jackowski J, Brown M, Hameed SM. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *British Journal of Surgery* 2003;90:1338–1344.
28. Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: Intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. *World Journal of Surgery* 2004;28:807–811.
29. Lilly CM, Liu X, Badawi O, Franey CS, Zuckerman IH. Thrombosis Prophylaxis and Mortality Risk among Critically Ill Adults. *Chest* 2014;146:51–57.
30. Geerts W, Cook D, Selby R, Etchells E. Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *Journal of Critical Care* 2002;17:95–104. ■

Sidonnaisuudet

- Annukka Vahtera: Ei sidonnaisuuksia.
- Anne Kuitunen: Luentopalkkio (CLS Behring, Boehringer Ingelheim, Braun), konsultointi (Boehringer Ingelheim), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Boehringer Ingelheim, Orion).

Annukka Vahtera

*LL, anesthesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri
Tampereen yliopistollinen keskussairaala*

Anne Kuitunen

Dosentti, apulaisylilääkäri

Teho-osasto, Tampereen yliopistollinen keskussairaala