

**Eva Laurén**

LL, erikoislääkäri

Anestesiologia ja tehohoito, Helsingin yliopisto

HUS, Leikkaussali- ja tehohoitokeskus

eva.lauren@hus.fi

Hyytymishäiriöt kriittisesti sairaalla potilaalla

Hyytymisen tasapaino on biologian hienovaraisimpia rakennelmia – pieni häiriö, jolla järjestys muuttuu kaaokseksi. Kriittisesti sairailta potilailla hyytymisjärjestelmän häiriöt ovat yleisiä ja vaikuttavat merkittävästi ennusteeseen. Tässä artikkelissa käsitellään joukkoa näitä kliinisesti merkittäviä mekanismeja, jotka voivat johtaa verenvuotoihin, trombooseihin tai molempiin.

Veren hyytyminen on monimutkainen tapahtuma, jossa tarvitaan plasmassa olevia hyytymistekijöitä, kalsiumia, verihiutaleita sekä muita verisoluja. Hyytymisjärjestelmä voi häiriintyä kriittiseen sairauteen, laajaan kudосvaurioon tai leikkaukseen liittyvän inflammaation vuoksi, verenvuotoihin ja verensiirtoihin liittyen sekä hyytymisjärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytön yhteydessä. Elinhäiriöt, kuten maksan ja munuaisten vajaatoiminta, sekä raskaus ja lapsivuodeaika muuttavat hyytymisjärjestelmää. Tehohoitopotilaista lähes puolella todetaan trombosytopeniaa (3). Harvinaisia kriittisesti sairaan potilaan trombosytopenian syitä ovat tromboottiset mikroangiopatit ja hepariinin indusoima trombosytopenia, jotka ovat tärkeitä tunnistaa. (4)

Hemostaasin laboratoriotutkimukset voidaan jakaa hyytymistutkimuksiin, trombosyyttien toimintakokeisiin ja fibrinolyysin testeihin. Laboratoriarvojen muutokset ovat huomattavasti tavallisempia kuin kliininen vuototaipumus: teho-osaston potilaista jopa 28–66 %:lla havaitaan poikkeava tromboplastiiniaika (TT) ja 38 %:lla trombosytopenia, mutta vuotokomplikaatioita esiintyy tätä vähemmän (1,5).

Verenvuotoon liittyvä koagulopatia ja hyperfibrinolyttiset tilat

Massiivinen verenvuoto ja verensiirto häiritsevät hyytymisjärjestelmän toimintaa. Vuodon ja kulutuksen ohella runsaat punasolu-

nestekorvaukset laimentavat plasmaa alentaen hyytymistekijöiden ja trombosyyttien pitoisuuksia. Hyperfibrinolyysissä hyytymien muodostuminen heikentyy hyytymisen jälkeisen liiallisen fibrinoin hajoamisen vuoksi. Monivammapotilaalle kehittyy herkästi ja nopeasti vamman jälkeen koagulopatia, johon liittyvät lisääntyneet fibrinolyysi, proteiini-C -järjestelmän aktivaatio, endoteelihäiriö, verihiutaleiden dysfunktio ja fibrinogeenin, hyytymistekijöiden ja trombosyyttien massiivinen nopea kulutus. Tilaa pahentavat mahdollinen iatrogeeninen hemodiluutio, hypotermia ja asidoosi. (6,7)

Myös osaan synnyttäjien vuodoista liittyvät koagulopatia ja hyperfibrinolyysi. Näihin kuuluvat erityisesti lapsivesiembolia, istukan ennenaikainen irtoaminen ja HELLP-oireyhtymään (hemolyyysi, suurentuneet maksa-arvot ja trombosytopenia) liittyvät vuodot. (7,8) Lisäksi hyperfibrinolyysiä voi liittyä sydänkirurgiaan ja muihin isoihin leikkauksiin, verenvuotoihin, trombolyyysiin, verisyöpiin, adenokarsinoomiin ja maksan vajaatoimintaan.

Hyperfibrinolyysin hoitoon käytetään traneksaamihappoa. Nopea runsas verenvuoto korvataan etupainotteisesti verituoitein, jolloin koagulopatian syveneminen voidaan välttää. Plasman hyytymistekijöitä korvataan Octaplas-LG®-jääplasmalla tai erityistilanteissa protrombiinikompleksikonsetraatilla (PCC, Octaplex®), trombosyyttejä annetaan yksi valmiste neljää plasma- ja punasoluvalmistetta kohden ja riittävä fibrinogeenitaso varmistetaan antamalla fibrinogeenikonsetraattia. Sitraattipitoiset

verivalmisteet sitovat hyytymiskaskadissa välttämätöntä kalsiumia, joten kalsiumkorvaus tulee antaa (6,9). Hyytymistekijävalmisteet ovat kalliita ja niiden tarpeeton anto voi turhaan lisätä tukosriskiä, joten niitä annetaan mahdollisuuksien mukaan laboratorio-ohjatusti. Olennaisimpia vuoto-tilanteissa seurattavia laboratoriokokeita ovat rotationaalinen tromboelastometria (ROTEM) tai vaihtoehtoisesti plasman fibrinogeeni (p-Fibr), TT, aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT) ja perusverenkuva ja trombosyytit (PVKT). Erityisen vaikeissa vuototilanteissa on hyödyllistä mitata lisäksi hyytymistekijä XIII (P-FXIII), jonka puutos ei tule ilmi TT- ja APTT -mittauksissa, ja jonka korvaukseen on spesifi valmiste (Cluvot®). Ainakin HUSin diagnostiikkakeskus tekee myös akuutin vuoto-taipumuksen päivystyspakettia (p-AkVuot), joka sisältää yleisimpien hyytymistutkimusten ja FXIII lisäksi myös von Willebrand -tekijän (vWF) aktiivisuuden ja antigeenin. Luonnollisesti hyytymisjärjestelmään vaikuttava lääkitys huomioidaan ja soveltuvilta osin kumotaan.

Vuotosokin ja massiivisen verenvuodon jälkeen kehitty tyypillisesti lisääntynyt hyytymistaipumus, joten lääkkeellinen tromboosiprofylaksia pienimolekyylisellä hepariinilla (LMWH) tulee aloittaa mahdollisimman pian, tai sen ollessa vasta-aiheinen esimerkiksi tuoreen aivovamman vuoksi, suositellaan mekaanista tromboosiprofylaksia laskimopumpuin. (7,10)

Maksan vajaatoiminta

Maksa on keskeinen hyytymistekijöiden tuotanto- paikka ja vaikeassa maksasairaudessa hyytymistekijäpuutokset ja trombosytopenia ovat tavallisia. Vajaatoimintainen maksa ei tuota riittävästi hyytymistekijöitä (II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII) eikä fibrinogeenia, eikä maksa pysty poistamaan verestä aktivoituneita hyytymistekijöitä eikä fibrinolyy- sin aktivaattoreita. Herkimmin synteesihäiriöön reagoi K-vitamiiniriippuvainen tekijä VII, jonka puoliintumisaika on lyhyt. Laboratoriokokeissa TT laskee ja APT-aika ja trombiiniaika pitene- vät, mutta tämä ei välttämättä ennusta vuotoris- kiä. Trombosytopeniaa aiheuttavat vähentynyt trombopoiesi, portahypertensio ja splenomegalia, lisääntynyt kulutus ja luuydinlama.

Tilaan liittyy myös hyytymistä lisääviä seik- koja kuten maksaperäisten luonnollisten antikoagulanttien (antitrombiini III (AT3), proteiinit C ja S) synteesin alenema, endoteelidysfunktio ja

maksasta riippumattomien hyytymistekijöiden kuten endoteeliperäisen FVIII ja vWF pitoi- suuksien nousu. Hemostaasin häiriö on pitkälle edenneessä maksasairaudessa monitahoinen ja ennalta-arvaamaton, ja potilaat ovat sekä vuoto- että tukosriskissä, jota perinteiset laboratorio- kokeet ennustavat heikosti. Stabiilissa tilanteessa hyytymisjärjestelmä on poikkeavuudestaan huol- imatta tasapainottunut, mutta yleistyneen vuoto- taipumuksen voi käynnistää vamma, toimenpide, infektio tai paikallisesti alkanut vuoto. (7,11–13)

Munuaisten vajaatoiminta

Uremia aiheuttaa trombosyyttien toiminta- häiriön, joka voi johtaa vaikeahoitoiseen vuoto- taipumukseen, vaikka hyytymistekijät olisivat normaalit. Tyypillisiä löydöksiä ovat ekkymoosit, purpura, nenäverenvuoto, punktiokohtien vuodot ja toisinaan gastrointestinaaliset tai intrakraniaa- liset vuodot. Trombosyyttisiirto ei korjaa tilaan liittyvää trombosyyttien aggregaatiohäiriötä. (7,14)

Munuaisten vajaatoiminta altistaa lisäksi pienimolekyylisen hepariinin (low molecular weight heparin, LMWH) kumuloitumiseen erityisesti kahdesti vuorokaudessa annostelun yhteydessä ja silloin kun lääkettä käytetään yli 7 vuorokautta. Tintsapariini eliminoiduu enok- sapariinia enemmän non-renaalisesti ja sen ku- mulaatoriski munuaisten vajaatoiminnassa on pienempi. (15)

K-vitamiinin puute

K-vitamiini on välttämätön hyytymistekijöi- den II, VII, IX ja X posttranslationaaliselle synteetille maksassa. K-vitamiinia tarvitaan γ- karboksylaatioon, joka mahdollistaa hyytymis- tekijöiden sitoutumisen kalsiumiin ja verisolujen fosfolipidipintoihin. Siten K-vitamiinin puute voi johtaa vuototaipumukseen. Kumariinijohdos varfariini estää K-vitamiinin hyväksikäyttöä. Aikuisen hankinnaisen K-vitamiininpuutteen syitä ovat riittämätön saanti (aliravitsemus), malabsorptio (sappistaasi, ripuli, suolistoveren- vuoto ja muut suolistosairaudet), pitkäkestoi- nen laajakirjoinen antibioottihoito ja kriittiseen sairauteen liittyvä vitamiinin lisääntynyt tarve ja kulutus. TT osoittaa K-vitamiinin puutteen, varfariinivaikutuksen ja muutokset maksan hyy- tymistekijätuotannossa selvästi herkemmin kuin APTT, koska FVII on sen mittausalueella ja sen

>>

5–6 tunnin puoliintumisaika on hyytymistekijöistä lyhyin. K-vitamiinin puutetta epäiltäessä vitamiinia voidaan matalalla kynnyksellä antaa, sillä valmiste on edullinen eikä sille ole käytännössä vasta-aiheita. Varfariinihoidon saaminen takaisin tasapainoon voi viedä pitkään suuren K-vitamiiniannoksen jälkeen. Maksan synteesikyvyn ollessa normaali, K-vitamiini tehoaa noin kuudessa tunnissa eli akuutissa vuototilanteessa on syytä antaa myös hyytymistekijäkonsentraattia. (5,16,17)

Trombosytopenia ja trombosyyttien toimintahäiriö

Trombosytopenia on tehohoidossa yleinen löydös, jonka etiologia on usein monitekijäinen: infektiot, lääkkeet, laaja kirurginen trauma, sepsis, munuaisten ja maksan vajaatoiminta. Harvinaisia mutta tärkeitä trombosytopeniaa aiheuttavia immunologisilla mekanismeilla välittyviä tiloja ovat tromboottiset mikroangiopatit (TMA:t) ja hepariinin indusoima trombosytopenia (HIT), jotka ovat kriittisiä tunnistaa muiden trombosytopenioiden joukosta. (3) Vuotamattomalla teho-osaston potilaalla trombosyyttisiirtoihin suhtaudutaan konservatiivisesti. Kriittiseen sairauteen liittyen trombosyyttien siirtovaste on usein heikentynyt.

HIT:ssa vasta-aineet laukaisevat verihituleiden ja endoteelin aktivaation aiheuttaen tukostaipumuksen sekä valtimoissa että laskimoissa. Tila kehittyy tyypillisimmin 5–10 päivää hepariinin aloituksen jälkeen ja siihen liittyy yleensä nopea ja raju trombosyyttitason lasku sekä tukoskomplikaatioita kuten ihonekrooseja. Diagnostiikassa voi hyödyntää 4T-pisteytystä (löytyy esimerkiksi hematology.fi) ja laboratoriossa osoitetaan hepariinivasta-aineet (B-HeparTP). Hyytymishäiriöyksikön konsulttiota suositellaan ja sieltä saa apua vaihtoehdoisen antikoagulanttihoidon aloitukseen. Diagnoosin varmistuttua tai vahvassa epäilyssä hepariinilääkitys tulee välittömästi lopettaa ja HIT-diagnoosin saaneella hepariineja ei voi enää koskaan käyttää. (18,19)

TMA:t ovat immunologisella mekanismilla syntyviä harvinaisia vakavia tautitiloja, joihin liittyy trombosytopenia, laaja-alainen pienten

verisuonten tukkiutuminen ja tähän liittyen elin-
häiriöitä, kuten akuutti munuaisvaurio (AKI), neurologisia oireita, ja suolisto-oireita. TMA-
-epäilyssä osoitetaan päivystyksellisesti labora-
toriokokein fragmentaatiohemolyysi, mitataan
ADAMTS-13 -aktiivisuus, sekä ulosteen bak-
teripatogeenit (F-BaktNhO). ADAMTS-13 on
vW-tekijää pilkkova entsyymi, jonka aktiivisuus
alenee tromboottisessa trombosytopeenisisä
purppurassa (TTP). TMA:t jaetaan TTP:hen ja
hemolyyttis-ureemiseen oireyhtymään (HUS),
joiden hoidot ovat erilaiset. HUS:n alamuotoja
ovat tyypillinen HUS, joka liittyy Shiga-toksiinia
tuottavan E. Colin aiheuttamaan infektiin,
epätyypillinen HUS (aHUS) ja sekundaarinen
HUS. Sekundaarista tautia voivat aiheuttaa
muun muassa lääkkeet, syövät, ja elinsiirtojen
jälkitila. Hoitoina TMA-tauteihin käytetään
plasmanvaihtoa, immunosuppressiivisia lääkkeitä
ja komplementin estäjiä. (20)

Antifosfolipidioireyhtymä (APS) on harvinainen protromboottinen autoimmuunisairaus, jossa elimistö muodostaa vasta-aineita omia fosfolipidejä vastaan. Tila voi olla primaarinen, tai sekundaarinen, jolloin se liittyy yleisimmin punahukka-
kaan (LED), mutta sitä esiintyy myös muissa autoimmuunitau-
deissa, syövässä ja tiettyjen lää-
kkeiden yhteydessä. APS:n oireita
ovat laskimo- tai valtimotukok-
set ja toistuvat keskenmenot. Laboratoriokokeissa havaitaan tyypillisesti trombosytopenia ja antifosfolipidivasta-aineita. Tilan äärimmäinen henkeä uhkaa-

**Lähes puolella
tehohoitopotilaista
todetaan
trombosytopeniaa.**

va muoto on katastrofinen APS (CAPS), johon liittyy laaja-alainen tromboositaipumus ja monielin-
vaurio. Hoitona käytetään kortikosteroidia, antikoagulaatiota, plasmanvaihtoa, laskimonsisäistä immunoglobuliinia (IVIG) ja ekulitsumabia. (21) Monielin-
vaurion ja trombosytopenian yhteydessä on hyvä muistaa erotusdiagnostisina vaihtoehtoina sepsiksen ja DIK:n ohella TMA:t, myyräkuume ja hemofagosyyttinen lymfohistio-
sytoosi (HLH).

Trombosyyttien toimintahäiriöt voivat aiheuttaa vuotoherkkyyden, vaikka trombosyyttien määrä olisi viitealueella. Yleisimpiä syitä ovat trombosyyttiestäjä-
lääkkeet (ASA, dipyridamoli, P2Y12-estäjät, GPIIb/IIIa-estäjät), hypotermia, asidoosi, uremia, mekaaniset verenkierron tuki-
laitteet (ECMO, VAD) ja hemodialyysi.

Verenkierrolliset ja fysiologiset tekijät

Hypotermia ja asidoosi heikentävät verihiihtuleiden ja hyytymistekijöiden toimintaa usealla mekanismilla. Hyytymiskaskadin entsyymaattiset reaktiot eivät toimi normaalisti, trombiinin muodostus vähenee, fibriniverkon lujuus on heikentynyt ja trombosyyttien toiminta häiriintyy. (6,22,23)

Lukuisat fysiologiset tekijät kallistavat teho- hoitopotilaan hyytymistasapainon ennemmin- kin protromboottiseen suuntaan. Näitä ovat immobilisaatio, hypovolemia, suuriannoksen verenkierron tukilääkitys, kortikosteroidihoi- to, endoteelivaurio liittyen inflammaatioon ja kudostraumaan, verituotteet, luonnollisten antikoagulanttien kulutus ja puutos. Maksan vajaatoiminnassa ja DIK:ssa tromboosiriski on kohonnut, vaikka hyytymistekijäpuutetta ja trombosytopeniaa olisi samaan aikaan. Kaikki kriittisesti sairastavat ovat suuressa riskissä saada syvä laskimotukos ja keuhkoveritulppa (24,25) varsinkin jos lääkkeellisen tromboosiprofylaksian aloitukseen tulee viivettä tai taukoja. LMWH:t vaikuttavat antitrombiinin kautta, joten potilaan antitrombiinitasojen ollessa matalat esimerkiksi kulutuksen tai maksan vajaatoiminnan vuoksi, on LMWH teho alentunut. Toisinaan tukoskom- plikaatioita ilmaantuu tromboosiprofylaksiasta huolimatta. Oireettomilta potilailta ei suositella etsittävien tukoksia. (26)

Hyytymisjärjestelmän kauhun tasapaino

Kriittisesti sairaiden potilaiden hyytymishäiriöt muodostavat monimuotoisen ja dynaamisen kokonaisuuden, ja kliinikko pääsee tasapainottele- maan tukos- ja vuotoriskin arvion välillä. Usein sama potilas saa ensin tukos- ja sitten vuotokom- plikaation tai toisin päin. Hyytymistekijäpuutok- set, trombosytopenia ja -dysfunktio, fibrinolyysin häiriöt sekä fysiologiset tekijät voivat yksin tai yhdessä johtaa merkittäviin ongelmiin. Diagnos- tiikan ja hoidon perustana on kokonaisvaltainen arviointi, ja vaikeissa tilanteissa voidaan hyödyn- tää laajempia laboratoriotutkimuksia, viskoelas- tisia testejä ja hyytymishäiriöyksikön osaamista. Tromboosiprofylaksia tulee aloittaa jokaiselle teho-osaston potilaalle. Lääkkeellinen profylak- sia on ensisijainen, ja sen annos määritellään yksilöllisesti ja arvioidaan päivittäin. Optimaali- nen hoito edellyttää sekä hyytymisjärjestelmän patofysiologian ymmärtämistä että yksilöllistä, tilannesidonnaista päätöksentekoa. Veri opettaa

meille, että elämän jatkuvuus ei synny voimasta, vaan tasapainosta. ■

Viitteet

- Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. Vol. 10, Critical Care. 2006.
- Helms J, Iba T, Connors JM, ym. How to manage coagulopathies in critically ill patients. Vol. 49, Intensive Care Medicine. 2023.
- MA C, DJ C, MO M, ym. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. J Crit Care. 2005;20(4).
- Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. N Engl J Med. 2014;370(22):2153.
- Chakraverty R, Davidson S, Peggs K, ym. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. Br J Haematol. 1996;93(2).
- Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, ym. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. Crit Care. 2023;27(1).
- Maier CL, Brohi K, Curry N, ym. Contemporary management of major haemorrhage in critical care. Vol. 50, Intensive Care Medicine. 2024.
- Ekelund K, Hanke G, Stensballe J, ym. Hemostatic resuscitation in postpartum hemorrhage - A supplement to surgery. Vol. 94, Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2015.
- Hall C, Nagengast AK, Knapp C, ym. Massive transfusions and severe hypocalcemia: An opportunity for monitoring and supplementation guidelines. Transfusion (Paris). 2021;61(S1).
- Samama CM, Afshari A, Grønlykke L, ym. European guidelines on peri-operative venous thromboembolism prophylaxis: first update: Executive summary. European Journal of Anaesthesiology | EJA [Internet]. 2024;41(8). Available from: https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/fulltext/2024/08000/european_guidelines_on_peri_operative_venous.3.aspx
- Roberts LN. Rebalanced hemostasis in liver disease: a misunderstood coagulopathy. Hematology (United States). 2021;2021(1).
- van den Boom BP, Lisman T. Pathophysiology and management of bleeding and thrombosis in patients with liver disease. Vol. 44, International Journal of Laboratory Hematology. 2022.
- Saner FH, Bezinover D. Assessment and management of coagu- lopathy in critically-ill patients with liver failure. Vol. 25, Current Opinion in Critical Care. 2019.
- Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, ym. Evidence-based treat- ment recommendations for uremic bleeding. Vol. 3, Nature Clinical Practice Nephrology. 2007.
- Johansen KB, Balchen T. Tinzaparin and other low-molecu- lar-weight heparins: what is the evidence for differential depen- dence on renal clearance? Exp Hematol Oncol. 2013;2(1).
- Crowther MA, McDonald E, Johnston M, Cook D. Vitamin K defi- ciency and D-dimer levels in the intensive care unit: A prospective cohort study. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2002;13(1).
- Paulus MC, Drent M, Kouw IWK, ym. Vitamin K: a potential missing link in critical illness—a scoping review. Crit Care. 2024 ;28(1):212.
- Sakr Y. Heparin-induced thrombocytopenia in the ICU: An over- view. Vol. 15, Critical Care. 2011.
- https://hematology.fi/wp-content/uploads/2022/10/HIT-ohje-0610_2022.pdf.
- Kaartinen K, Martola L, Meri S. Epätyypillinen hemolyttis- ureeminen oireyhtymä. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. 2017;133(6):539–47.
- Moyon Q, Mathian A, Papo M, ym. Antiphospholipid Patients Ad- mitted in the Intensive Care Unit: What Must The Rheumatologist Know? Curr Rheumatol Rep. 2024 Jul 23;26(7):269–77.
- Watts DD, Trask A, Soeken K, ym. Hypothermic coagulopathy in trauma: Effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care. 1998;44(5).
- DeLoughery TG. Coagulation defects in trauma patients: Etiology, recognition, and therapy. Vol. 20, Critical Care Clinics. 2004.
- Minet C, Pottot L, Bonadona A, ym. Venous thromboembolism in the ICU: Main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. Vol. 19, Critical Care. 2015.
- Vrettou CS, Dima E, Sigala I. Pulmonary Embolism in Critically Ill Patients—Prevention, Diagnosis, and Management. Diagnostics. 2024 ;14(19):2208.
- Bounes F, Ferrandis R, Frere C, ym. European guidelines on peri-operative venous thromboembolism prophylaxis: first update. Eur J Anaesthesiol. 2024 ;41(8):582–8.