

Antitromboottiset lääkkeet ja leikkaushoito

Juhani Pajula

Viimeisen viiden vuoden aikana on sydänpotilaiden antitromboottinen lääkitys kokenut melkoisen mullistuksen. Indikaatiot ovat tarkentuneet, osin muuttuneet ja uusia hoitoalueita on kehitetty. Uusia lääkevalmisteita on myös tullut markkinoille ja eri tavalla vaikuttavien lääkkeiden yhdistelmähoito on yleistynyt. Lukuisten hyytymisjärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytön lisääntyminen kirurgisilla potilailla herätti alkuun, syystäkin, pelonsekaisia ennako-odotuksia. Sittemmin kävi niin kuin yleensä käy: hoitojen profiilit on opittu tuntemaan ja niiden kanssa opittu toimimaan ilman kohtuuttomia riskejä.

Samanaikaisesti on myös esitetty uusia näkökulmia antitromboottisten hoitojen vaikuttavuudesta ja niiden potilaille aikaansaamista hyödyistä. Perioperatiivisen vuotoriskin vastapainoksi asetetaan yhä useammin hoitojen keskeyttämisestä seuraavat riskit: tromboottiset embolisaatiot, infarktit ja aivotapahtumat. Nämä ovat pahimmillaan hengenvaarallisia tai potilaan loppuelämän laadun romahduttavia. Kysymys kuuluukin: otetaanko riski, edes pieni, näiden komplikaatioiden suuntaan, jotta varmistetaan leikkauksen täysin häiriötön kulku? Ja toiseksi: onko tilanne edes näin mustavalkoinen ja antitromboottisten hoitojen vaikutus aina haitallinen leikkaushoidossa olevalle potilaalle?

Kirurgia ja inflammaatio

Sydänkirurgia muodostaa melko yhtenäisen potilasmateriaalin, jossa pre-, peri- ja postoperatiiviset lääkitykset ja leikkauksiin liittyvät toimintatavat ovat kansainvälisestikin melko yhdenmukaisia. Koska lähes jokaisella sydänpotilaalla on jonkinlainen antitromboottinen hoito meneillään leikkaukseen tullessaan, on näiden lääkkeiden vaikutuksista leikkauksen peri- ja postoperatiiviseen kulkuun karttunut runsaasti tietoa. Muun kirurgian ja antitromboottisten lääkitysten suhteen tutkimustietoa taasen on hyvin niukasti. Yleiskirurgian alueella sen sijaan on paljon tutkittu trom-

boosiprofylaksian vaikuttavuutta ja siihen liittyviä ongelmia, ja näitä tietoja voidaan tietenkin epäsuorasti vertailla nykyisten antitromboottisten lääkkeiden vaikutuksiin.

Sydänleikatuilla potilailla on lukuisissa tutkimuksissa todettu leikkauksiin liittyen voimakas inflammatoristen ja immunologisten järjestelmien aktivoituminen. Järjestelmät ovat monitasoisia ja osittain toisiinsa liittyneitä käsittäen humoraalisen (komplementtireitti) ja soluvälitteisen (monosyytit/makrofagit) reitin johtaen mm. lukuisten inflammatoristen välittäjäaineiden aktivoitumiseen.¹ Hyytymisjärjestelmä muodostaa osan humoraalista immunologista kaskadia. Sen ydinmolekyylä on trombiini, jonka aktivoitumista pidetään eräänä voimakkaimmista inflammatorisen ja immunologisen järjestelmien aktivaattoreista.² Hyytymiskaskadin tarpeeton aktivoituminen johtaa hyytymistekijöiden kulutukseen, joka voi vaikuttaa vuototaipumuksen lisäksi myös postoperatiiviseen toipumiseen ja tromboosialttiuteen. Mm. antitrombiini-III:n pitoisuuden postoperatiivisesti on havaittu korreloivan käänteisesti potilaan välittömään komplikaatioalttiuteen.³

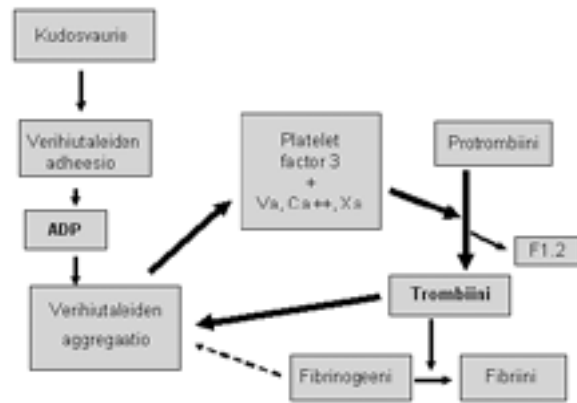
Sydänkirurgian on todettu aiheuttavan hyytymiskaskadin yliaktivoitumisen, mahdollisesti trombiinin aktivoitumisen seurauksena. (Kuva 1.) Tämä johtaa hyperkoagulaatiiviseen tilaan, jonka huippu sijoittuu FIDD-määritysten perusteella 3.–4. päivään leikkauksen jälkeen.² Komp-

likaatioalttius on tietenkin vielä suurempi, jos antitrombiini-III -taso on leikkauksen aikana laskeutunut. Alun perin ajateltiin tilan johtuvan perfuusio-konehoidon aikaansaamasta SIRS-tyyppisestä vasteesta elimistössä, mutta sittemmin samanlainen vaste on todettu myös ilman perfuusiota leikatuilla sydänkirurgisilla potilailla. Ja toisaalta, inflammaatiota hillitsevillä strategioilla (mm. aprotiniinin käyttö, imujen välttäminen, veri-muovi- ja veri-ilma -kontaktien eliminoiminen, imuveren pesurin käyttö) on SIRS-vastetta pystytty vähentämään sekä perfuusio- että ei-perfuusioleikatuilla sydänpotilailla.⁴ Johtopäätöksenä onkin, että ratkaisevaa on kirurgian laajuus, eikä niinkään käytetty menetelmä. Postoperatiivisesta hyperkoagulaatiosta on vahvaa näyttöä (?) myös yleiskirurgian ja etenkin ortopedian alueen tutkimuksissa.⁵ On siis loogista olettaa, että kaikki muukin kirurginen interventio, laajuudesta riippuen, aiheuttaa (?) elimistössä haitallisen inflammatorisen ja immunologisen myrskyn.

Antitromboottiset hoidot

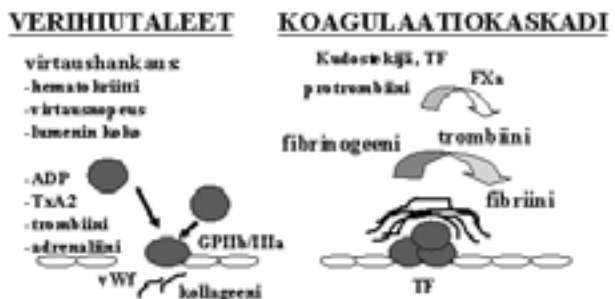
Antitromboottinen vaikutus voidaan kohdistaa hyytymisketjussa lähes mihin kohtaan tahansa. Koska ketjun täydellinen katkaiseminen johtaisi hallitsemattomaan tilaan, tarkoittaa antitromboottinen hoito käytännössä hyytymiskaskadin hallittua heikentämistä tai yliaktiivisuuden poistamista. Yhdistelmähoidoilla vaikutetaan kaskadissa eri kohteisiin ja siten niiden summavaikutus sanelee lopullisen antitromboottisen tehon. Valtimo- ja laskimopuolen hoidot painottuvat jossain määrin eri tavoin suonten seinämärakenteen, lumenin koon ja veren virtausnopeuden perusteella. Yleisimmin vaikutuskohteena on trombosyytti (ASA, GP-estäjät, ADP-estäjät), tai varsinaisen kaskadin faktorit (varfariini, hepariini johdannaisineen). (Kuvat 2. ja 3.)

On todennäköistä, että lähes kaikki antitromboottiset lääkkeet estävät ainakin jossain määrin hyytymiskaskadin aktivoitumista kirurgian aikana.² Tämä suotuisa vaikutus välittyy ilmeisesti trombiinin aktivoitumisen ja hyytymistekijöiden yliaktiivisen konsumption eston kautta. Sydänkirurgiassa potilas antikoaguloidaan perfuusioon liittyen yleensä hepariinilla. Tämän päämääränä on estää, paitsi perfuusiovaiheen tekniset häiriöt (hytyvät, tukkeumat), niin myös trombosyyttien ja trombiinin aktivoituminen ja faktorikonsumption käynnistyminen. Hepariini ei viimeksi mainitussa suhteessa ole ideaalimolekyyli, ja use-

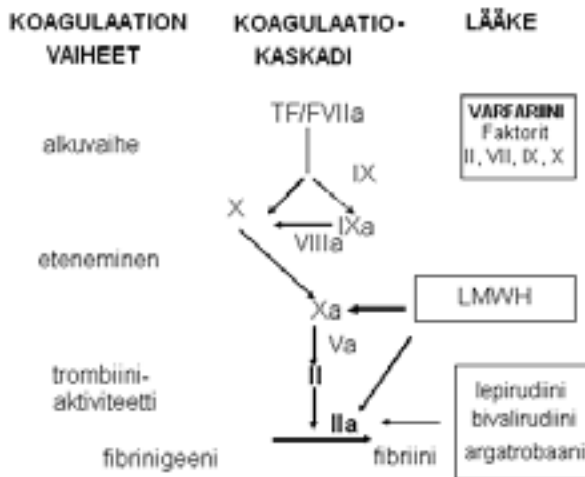


Kuva 1. Trombiinin aktivoitumisesta käynnistyvä hyytymiskaskadin yliaktivoituminen.

VALTIMOTUKOS



Kuva 2. Antitromboottisten lääkkeiden vaikutuskohtia.



Kuva 3. Antitromboottisten lääkkeiden vaikutuskohtia.

alla muulla lääkkeellä (mm. varfariini, tirofibaani, bivalirudiini, ASA) on todettu samansuuntaista vaikutusta, joillakin jopa hepariinia tehokkampana. Hintansa ja helpon kumottavuutensa vuoksi hepariini on kuitenkin edelleen säilyttänyt johta-

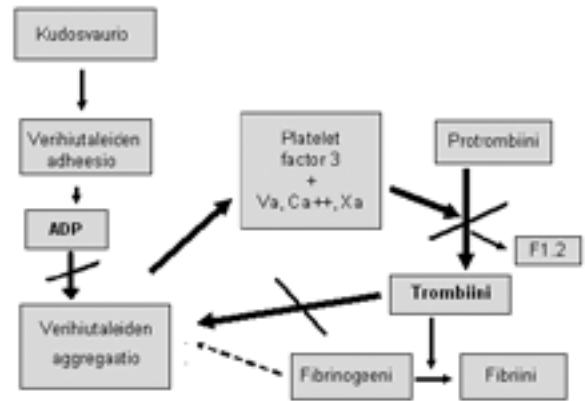
van asemansa. Koska inflammaatiovaste sekä perfusio- että ei-perfusioleikkauksissa on samanlainen, heparinisoidaan myös jälkimmäisen leikkauksimetodin potilaat nykyään kirurgisen intervention ajaksi.

On selviä viitteitä, että muun antitromboottisen lääkityksen jatkaminen perioperatiivisen vaiheen yli on hyytymisjärjestelmän säilymisen kannalta hyödyllistä. Näyttöä on ainakin varfariinin, tirofibaanin ja ASA:n suhteen. Tilaa kuvastaa hyvin ns. ”platelet anaesthesia”-käsite (Kuva 4.), jolla tarkoitetaan eri tavoin tapahtuvaa trombosyyttien tarpeettoman aktivoitumisen ja aggregaatiotaipumuksen estoa, joka tähtää ennen kaikkea inflammaatiovasteen estoon ja siten potilaan parempaan postoperatiiviseen hyvinvointiin.

Yleisimmin käytetyt lääkkeet

Glykoproteiinireseptorin (GP) estäjät vaikuttavat sitoutumalla trombosyytin pinnalla olevaan GPIIb/IIIa-reseptoriin, jolloin trombosyytin aggregaatiokyky estyy. Pienimolekyylisten tirofibaanin (Aggrastat®) ja eptifibatidin (Integrillin®) puoliintumisaika on 2–4 h ja eliminaatio tapahtuu munuaisten kautta. Reseptori-inhibitio on annosriippuvainen ja reversiibeli. Yliannostus johtaa helposti vuototaipumukseen, mutta väistyy melko nopeasti annostelun keskeytyksen tai hidastamisen myötä. Käytössä vain akuuttiin koronarisyndroomaan liittyen. Näyttöä trombosyyttejä suojaavasta vaikutuksesta on olemassa ja siksi on hyödyllistä jatkaa lääkitystä (sydän)leikkaukseen saakka (puoliintumisajasta johtuen kliininen vaikutus häviää sopivasti noin neljätuntisen operaation kuluessa).^{6,7}

ADP-reseptorin antagonistit aikaansaavat ADP:n stimuloiman fibrinogeeni-GPIIb/IIIa kompleksin inhibition. Vaikutus on irreversiibeli ja kestää siis trombosyytin koko elinkaaren ajan. Markkinoilla oleva valmiste on klopidogreeli (Plavix®), jonka latausannos on 300 mg po, jolloin huippuvaikutus saavutetaan noin tunnin kuluessa. Tällöin myös vuotoriskit ovat suurimmillaan. Ylläpitoannoksen 75 mg/vrk on arvioitu aikaansaavan noin 40–60 %:n inhibiitiovaikutuksen ja tällöin vuotoriskit ovat edelleen olemassa, mutta oleellisesti pienempinä. Indikaatioita ovat yleisimmin sepelvaltimoiden stentit ja ASA-yliherkille ASA:n vaihtoehto. Vähintään 5 vrk:n tauotusta suositellaan ennen kirurgista toimenpidettä. Mikäli tätä ei pystytä toteuttamaan ja vuototaipumusta ilmenee, on trombosyyttisiirto tehokkain vas-



Kuva 4. ”Platelet anaesthesia”.

talääke. Jos metallistentin asettamisesta sepelvaltimoon on alle 2–4 viikkoa tai lääkeestentin asettamisesta alle 4 viikkoa–3 kk, ei klopidogreelihoitoa tule stenttitromboosiriskin vuoksi keskeyttää. Pitempää varoaikaa noudatetaan, jos stentin sijainti on kriittinen, esim. vasen päärunko tai jokin päähaaroista.

LMW-hepariinit vaikuttavat anti-IIa:n ja anti-Xa:n välityksellä suhteessa 1:4. Subkutaanisesti annettuna huippupitoisuus seuraa 3–4 tunnin kuluessa. 12 tunnin kuluessa pitoisuus on laskenut noin puoleen. Munuaisten vajaatoiminta pidentää vaikutusta jopa nelinkertaiseksi. Protamiini kumoo vain anti-IIa -vaikutuksen, mutta ei anti-Xa -vaikutusta. ACT ja APTT eivät myöskään havaitse anti-Xa -aktiivisuutta. LMWH:sta johtuvaa vuototaipumusta onkin varsin ongelmallista hoitaa.⁸ Lisäksi pitkäkestoinen (yli 5 vrk) suuriannoksinen hoito kuluttaa merkittävästi antitrombiini-III:a, jonka matala arvo inhiboi hepariinin vaikutuksen välittymistä ja lisää leikkauksen jälkeistä komplikaatoriskiä. LMWH:n käyttö siltahoitona leikkauksiin liittyen (lähinnä varfariinin korvaajana) perustuu 90-luvun alun tutkimustietoihin eikä nykytiedon valossa ehkä ole enää kaikilta osin perusteltua.

Varfariini estää annosvasteisesti K-vitamiinista riippuvien tekijöiden II, VII, IX ja X synteesiä. Se on yleisin pitkäaikaiskäytössä oleva antikoagulantti, jonka valta-asema ei näytä olevan tuoreenkaan tutkimustiedon perusteella vähenemässä. Tavallisimmat indikaatiot ovat eteisvärinä, läppäproteesit tai -vuodot ja tromboositaipumus. Se estää pelkkää hepariinia paremmin trombiinin aktivoitumisen. Varfariinilla on hyvä antikoagulaatio-teho, ja se suojaa ilmeisesti myös trombosyyttejä kirurgisen responssin aiheuttamalta dysfunktiolta. Vaikutusta voidaan säätää K-vitamiinilla (1-

Taulukko 1. Toimintamalli, TAYS:n sydänkeskus

ASA	Siirryttäneen keskeytyksettömään hoitoon v. 2007
Tirofibaani, Eptifibatidi	Lopetetaan saliin tuotaessa, Caprilon/Trasylool
Klopidogreeli, Ticlopidiini	Pyritään tauottamaan 1 viikko, Trasylool, trombosyytit jos vuotaa
Absiksimabi	Pyritään tauottamaan 1 viikko, trombosyytit jos vuotaa
LMWH	Ei alle 12 h, tarvittaessa AT-III, jääplasma
Varfariini	Ei kumota, jos INR < 2,5–3,0, tarvittaessa Cofact, jääplasma, ei K-vitamiinia
Kahden tai useamman anti- aggregaattorin yhteisvaikutus	Trasylool

Taulukko 2. Riskiluokitukset

	Keuhkoemboliariski ilman profylaksiaa %
Matala riski	0,2
Pieni toimenpide, ikä < 40 v	
Kohtalainen riski	1–2
Pieni toimenpide, ikä 40–60 v	
Pieni toimenpide + muita riskitekijöitä	
Suuri toimenpide, ikä < 40 v	
Korkea riski	2–4
Ei-vähäinen toimenpide, ikä > 60 v tai muita riskitekijöitä	
Suuri toimenpide, ikä > 40v, tai muita riskitekijöitä	
Korkein riski	4–10
Suuri toimenpide, ikä > 40 v + aiempi tromboembolia	
Syöpä, lonkan tai polven artroplastia, lonkkamurtuman korjausleikkaus, suurempi vammaleikkaus	

3 mg iv, hidas- ja pitkävaikutteinen!), jääplasmalla tai Cofact®:lla. 90-luvulla tehtyjen tutkimusten mukaan varfariinilääkityksellä, kun INR on hoitoalueella, ja leikkausvuotojen välille ei ole osoitettu olevan korrelaatiota.⁹ Varfariinia on suositeltu korkean tromboosiriskin potilaille myös leikkauksen aikaiseksi tromboosiprofylaksiaksi.¹⁰

ASA on pieniannoksisena heikko trombosyytiaggregaation estäjä, jonka vaikutus perustuu prostaglandiinisynteesiin osallistuvan syklo-oksigenaasin toimintaan, etenkin tromboksaani-A₂:n synteesin estoon. Vaikutus on irreversiibeli kestäen trombosyytin koko elinkaaren ajan. Yksilöllisiä vaste-eroja lähinnä resistenssin muodossa on olemassa. Haittavaikutuksia ovat pääasiassa suolistovuodot ja allergia. Se on valtimopuolen tromboottisten tapahtumien eston peruslääke. Vain vähän lisääntyneen leikkausvuotoriskin vuoksi lukuisat viimeaikaiset katsaukset ja editoriaalit suosittelivat pieniannoksisen ASA-lääkityksen jatkamista keskeytyksettä leikkausvaiheen yli.¹¹

Taulukossa 1. on esitetty TAYS:n sydänkeskukseen nykyinen antitromboottisten hoitojen ja sydänkirurgian protokolla, jota on noudatettu syksystä 2005 alkaen.

Antitromboottiset hoidot ja yleiskirurgia

Antitromboottiset hoidot ja yleiskirurgia

Kontrolloituja tutkimuksia antitromboottisten hoitojen vaikutuksista komplikaatioiden (vuodot, tromboottiset tapahtumat) esiintyvyyteen yleiskirurgiassa ei liene tehty. Sen sijaan tromboosiprofylaksiasta on runsaasti tutkimuksia, katsausartikkeleita ja kansallisia suosituksia. Käytetyt lääkevalmisteet ovat molemmissa hoitostrategioissa osin samoja, joten näyttöä hoitojen turvallisuudesta ja hyödyistä on näiltä osin olemassa. Myös hoitojen päämäärä on sama, peri- ja postoperatiivisten tromboottisten tapahtumien esto. Mm. Chest julkaisi 2001 sikäläisen kansallisen konsensuskokouksen (ACCP) linjaukset¹⁰, jonka peruseräatteen ovat:

1. Määritä potilaan tromboosiriski.
2. Aloita profylaksia ennen operaatiota.
3. Valitse profylaksia/annos riskin mukaan (LMW-

hepariini, fraktioimaton hepariini tai varfariini).

4. Hyväksy vuotoriskit, jos tromboottiset riskit ovat huomattavia.

Potilaan tromboosiriskiä voidaan arvioida eri leikkaustyyppien riskivaikutuksilla (Taulukko 2). Anamnestisilla tiedoilla voidaan lisäksi kartoittaa potilaskohtaiset riskitekijät (Taulukko 3.) ja näin suunnitella tromboosiprofylaksian tarvetta tai antitromboottisen lääkityksen jatkamisen riskejä ja hyötyjä. Mitä enemmän riskejä, sitä suositeltavampaa on hyödyntää keskeytyksettä potilaalle riskiprofilin mukaisesti suunnatut hoidot ja sitä varovaisemmin olisi suhtauduttava peruslääkitysten purkamiseen. Lääkityksen totaalinen lopettaminen on huonoin vaihtoehto ja vaihto toiseen on harkittava tapauskohtaisesti. Yhä lisääntyvä sepevaltimostenttien käyttö ja niihin liittyvät välttämättömät lääkehoidot asettavat erityisen vaativan haasteen muulle invasiivisille toiminnalle. Merkittävien lääkityksen vaihtoa tai keventämistä (esim. INR:n alentaminen) ohjaava tekijä ei niinkään ole itse lääkitys, vaan leikkaustyyppi. Jos toimenpiteeseen sinänsä liittyy poikkeuksellisen korkea vuotoriski tai kyseessä on suljettu toimenpide (neurokirurgia, tietyt skopiat), tulee lääkkeiden aiheuttamat vuotoriskit minimoida. Myös regionaalisen anestesian vaatimukset ja turvallisuusnäkökohdat tulee edelleen huomioida kansallisten hoitosuosittelusten mukaisesti.

On mahdollista, että hemostaasin teko näille potilaille tulee vaatimaan kirurgilta jonkin verran suurempaa panostusta, mutta jos lopputuloksena on parempi potilaan hyvinvointi, niin se lienee sen arvoista. Kenenkään ei tulisi ainaakaan sairastaa infarktia tai halvaantua vain, jotta kirurginen toimenpide saataisiin mahdollisimman vaivattomasti läpivietyä. □

Kuvat: Juhani Pajula

Kirjallisuutta:

1. McBride WT, Armstrong MA, McBride SJ Immunomodulation: an important concept in modern anesthesia. *Anesthesia* 1996; 51 (5): 465–73

Taulukko 3. Potilaskohtaiset riskitekijät tromboottisille tapahtumille

- Indikaatio antikoagulaatiolle
 - Tromboosianamneesi
 - Aivohalvausanamneesi
 - Korkea ikä
 - Alentunut liikuntakyky
 - Maligniteetti
 - Obesiteetti
 - Raskaus
 - Suuri kirurginen toimenpide
2. Dietrich W. Cardiac surgery and the coagulation system. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2000 Feb; 13 (1): 27–34
 3. Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L ym Postoperative antithrombin levels and outcome in cardiac operations. *Crit Care Med* 2005; 33: 335–61
 4. Poston RS White C, Junyan G ym. Aprotinin shows both hemostatic and antithrombotic effect during off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 104–11
 5. Lyman S, Sherman S, Carter TI, ym Prevalence and risk factors for symptomatic thromboembolic events after shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Jul; 448: 152–6
 6. Bizzarri F, Scolletta S, Tucci E, ym Perioperative use of tirofiban hydrochloride (Aggrastat) does not increase surgical bleeding after emergency or urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1181–5
 7. Servoss SJ, Wan Y, Snapinn SM, ym. Tirofiban therapy for patients with acute coronary syndromes and prior coronary artery bypass grafting in the PRISM-PLUS trial. *Am J Cardiol* 2004 April; 93: 843–847
 8. McDonald SB, Renna M, Spitznagel EL, ym Preoperative use of enoxaparin increases the risk of postoperative bleeding and re-exploration in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 2005 Feb; 19; 1: 4–10
 9. Dietrich W, Dilthey G, Spannagl M, ym Warfarin pretreatment does not lead to increased bleeding tendency during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 1995 June; 9; 3: 250–254
 10. Geerts HW, Heit JA, Clagett GP, ym Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119: 132S–175S
 11. Byrpe KA, Powell BD, Valeti U ym . Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing CABG. *Circulation* 2005; 112(suppl I): I-286–I292

Juhani Pajula

El, sydänanestesiologi

Sydänkeskus, TAYS

juhani.pajula@pshp.fi