

Society of Cardiovascular Anesthesiologists

14.–18.5.2005, Baltimore, USA

Jan-Ola Wistbacka

Kokouksen sisältönä olivat perinteiseen tapaan refresher course, maksulliset workshopit (mm. ECHO), aamiaspalaverit, luennot, abstraktit ja posterit. Tuula Kurki Helsingistä edusti ansiokkaasti kahdella posterillaan Suomea, josta osallistujia oli tänä vuonna vain viisi.

Milloin trombosytopenia on HIT?

Theodore E Warkentin (Hamilton, Canada) luennoi aiheesta HIT (heparin-induced thrombocytopenia) ym. tromboottiset tilat. HIT on hepariini-vasta-aine -välitteinen protromboottinen tila, johon (aina) liittyy trombosytopenia. Lisäksi HIT:aan voi liittyä laskimo- ja valtimopuolen trombeja, ihomuutoksia, DIC:iä sekä akuutteja allergisia systeemireaktioita iv-hepariinin annon jälkeen. Trombosytopenia tarkoittaa trombosyyttilukumäärän yli 50 %:n laskua lähtötasosta. HIT:ssa lasku esiintyy viivästyneenä reaktiona 5.–14. päivänä leikkauksesta tai hepariinihoidon aloittamisesta. Nyrkkisääntönä on: trombosytopenia 0–4. postoperatiivisena päivänä ”ei ole koskaan HIT”, mutta 5.–14. postoperatiivisena päivänä se on ”HIT, kunnes on toisin osoitettu”.

HIT:n insidenssin sydänkirurgian jälkeen arvioidaan olevan 1–2 %. Anti-PF4/hepariini-vasta-ainetta löytyy noin 10 %:lla potilaista ennen leikkausta ja noin 30–60 %:lla leikkauksen jälkeen. Numerot ovat hämmästyttävän suuret ajatellen Suomen oloja. Insidenssi on yleisesti paljon korkeampi USA:ssa kuin Euroopassa, mikä johtunee siitä, että LMWH-valmisteet ovat syrjäyttäneet fraktioimattoman hepariinin (UFH) infuusiokäytön lähes kokonaan Euroopassa. USA:ssa käytetään edelleen pääasiallisesti UFH-valmisteita ja HIT:n riski on noin 6-kertainen käytettäessä UFH:a kuin LMWH:a.

HIT ennen leikkausta?

Mitä tehdä, jos todetaan tai epäillään HIT:aa ennen suunniteltua sydänleikkausta? Leikkauksen siirtoa suositellaan, jos mahdollista, kunnes vasta-ainetta ei enää löydy verestä. Arvioitu mediaani on 50 päivää, minkä jälkeen hepariinia voi käyttää normaalisti. Jos tilanne vaatii akuutin leikkauksen, täytyy käyt-

tää vaihtoehtoista antikoagulaatiota. Trombosyytit voidaan ”nukuttaa” ennen heparinisaatiota ja suojata hepariinin aiheuttamalta vasta-ainehyökkäykseltä perfuusion ajaksi antamalla prostasykliinia (esim. epoprostenol, Flolan®) tai glykoproteiini IIb/IIIa-inhibiittoria (esim. tirofiban, Aggrastat®). Tämän jälkeen on mahdollista käyttää tavallista hepariinia antikoagulanttina. Turvallisin vaihtoehto HIT:a ajatellen kuitenkin on välttää hepariinia kokonaan.

Vaihtoehtoja hepariinille

Markkinoilla on useita suoria trombiini-inhibiittoreita, mm. argatroban, lepirudin ja bivalirudin. Nämä ovat kyllä tehokkaita antikoagulantteja, mutta käyttöön liittyy normaalia suurempi vuoto perfuusion jälkeen, koska antikoagulaation kumoavaa ainetta ei ole olemassa. Aikaisemmin paljon käytetyn lepirudinin lisäongelmana on pitkä puoliintumisaika ja munuaistoiminnasta riippuvainen metabolia. Bivalirudin lienee nykyisin paras vaihtoehto. Sen puoliintumisaika on noin 25 min ja metabolia on vain 20 %:sti munuaisriippuvaista.^{1,2,3,4}

Laskimotromboosi sydänkirurgiassa

Warkentin mukaan ultraäänellä todetun syvän laskimotromboosin (DVT) insidenssi sydänkirurgian jälkeen on noin 20 % ja oireellisen keuhkoembolian insidenssi on noin 0,8 %. Riskitekijöitä ovat perinteiset immobilisaatio, trauma, ikä, naissukupuoli ja aikaisemmin sairastettu DVT. Viimeksi mainittu nostaa riskin noin 6-kertaiseksi. Tromboosilta suojaavia mekanismeja heikentävät synnynnäiset proteiini C:n, S:n ja AT III:n puutos sekä tekijä V Leiden-mutaatio (aktivoituneen proteiini C:n resistenssi, noin 5 %:n prevalenssi kaukasialaisessa väestössä). Protrombiinigeenin mutaatio (2–3 %:n prevalenssi) lisää hyytymisalttiuden 2–3-kertaiseksi.

Antikoagulanttihoito altistaa tromboosille

Erilaiset syöpäsairaudet ja ns. antifosfolipidisyndrooma (APS) ovat hankittuja ja kroonisia tromboosille altistavia tekijöitä. Myös peroraalinen antikoagulanttihoito voi lisätä tromboosiriskiä! Sekä proteiini C:n että S:n tuotanto on K-vitamiinista riippuvaista, joten näiden pitoisuus laskee warfariinihoidon aikana. Protrombiinin (FII) puoliintumisaika on noin 60 tuntia, joten riittävä INR-vaste saavutetaan useiden päivien kuluttua. Proteiini C:n puoliintumisaika on vain 9 tuntia, joten sen pitoisuus laskee nopeasti, mikä voi lisätä alttiutta tromboosille hoidon alkuvaiheessa. Varovaista warfariinin annostelua suositellaan. Suurempia aloitusannoksia kuin 5 mg/pv tulisi välttää. Lisäksi on hyvä aloittaa warfariinihoito kombinoimalla lääkitykseen LMWH-valmiste, kunnes riittävä INR-taso on saavutettu.

Hepariiniresistenssi

Myös pitkäaikaiseen hepariinihoitoon liittyy omat riskinsä, jotka ovat käytännössä paljon suurempi vaara kuin HIT. AT III:a kuluu ja sen pitoisuus laskee hepariinihoidon aikana. Tämä lienee ns. ”hepariiniresistenssin” tavallisin syy ja voi nostaa DVT:n riskin 4–5-kertaiseksi. Tromboosialttiutta lisääviä tiloja ovat lisäksi mm. fibrinolyysisysteemin häiriöt, kuten postoperatiivinen plasminogeenin kudosaaktivaattorin inhibiittorin (PAI) lisääntyminen ja antifibrinolyttinen lääkitys sekä lisääntynyt trombosyyttien aggregaatiotaipumus (yleensä geneettiset syyt).

Perioperatiivinen sydäninfarkti

Martin J London (San Fransisco) puhui perioperatiivisesta betasalpaajälääkityksestä. Sepelvaltimotauti on riskitekijä sydänlihasiskemiaa ja perioperatiivista sydäninfarktia (PMI) ajatellen. Yleisin PMI:n muoto onkin 0–1. postoperatiivisena päivänä esiintyvä nonQ MI, johon liittyy pitkittynyttä pulssifrekvenssin nousua sekä hiljaista ST-segmentin laskua. Anestesiamenetelmien kehitys, parempi kivunlievitys (epiduraalinen analgesia, PCA ym.) ja normotermin ylläpito edesauttavat vähentämään itse leikkaukseen liittyvää stressireaktiota. Myös perfuusiotekniikan kehitys on mennyt fysiologisempaan ja vähemmän stressaavaan suuntaan. Aktiivisen hypotermian välttäminen aiheuttaa vähemmän rebound-hypotermiaa. Pinnoitetut CPB-letkustot ja aktivoituneen ja rasvapitoisen kardiomiaveren pesu aiheuttaa vähemmän SIRS:ää.

Kenelle betasalpaajan aloitus?

Puuttamalla aggressiivisesti takykardian ja lihasvärinän ehkäisyyn ja hoitoon pyrimme rajoittamaan sydänlihaksen hapenkulutusta ja näin vähentämään PMI:n riskiä. Parissa paljon huomiota herättäneessä tutkimuksessa pystyttiin sydänkomplikaatioita vähentämään aloittamalla betasalpauslääkitys akuutisti verisuonileikkauksen yhteydessä^{5,6}. Näitten tutkimusten perusteella tulikin suositukseksi perioperatiivinen betasalpaajälääkityksen aloitus ennen suurta leikkausta.

Kenelle tulisi tarjota betasalpaajaa, kaikille vai pelkästään tietyille riskiryhmille? Tutkimuksia on sittemmin kritisoitu eri syistä – ei vähiten tutkimusmetodologisista perusteista. On myös mietitty, olivatko suositukset ennenaikaisia. Aihetta on perusteellisesti pohdittu myös meillä Suomessa – viittaa Markku Hynysen tuoreeseen pääkirjoitukseen *Duodecimissa*⁷.

On hyvä pitää mielessä, että Manganon tutkimus tehtiin yli 10 vuotta sitten käytetyillä anestesia- ja perfuusiomenetelmillä, minkä takia sen tuomat tulokset eivät välttämättä ole suoraan sovellettavissa tämän päivän tilanteeseen. Myös potilaiden lääkityksessä on tapahtunut muutoksia, esim. harva sepelvaltimotautipotilas kulkee tänään ilman statiinilääkitystä.

Tänään tiedämme, että tromboottinen PMI (Q tai nonQ) kehittyy lähes yhtä usein ei-kriittisesti ahtaantuneeseen suoneen kuin herkästi AP-oireita antaneeseen kovin ahtaantuneeseen sepelvaltimoon. Syyksi epäillään mm. häiriintynyttä endoteelifunktiota ja paikallista tulehdusreaktiota. Kun tähän vielä liitetään leikkauksen seurauksena häiriintynyt hyytymisen ja fibrinolyysin tasapaino, kokonaiskuva on varsin kirjava ja monimutkainen. Selviä yksinkertaisia syy-seurausyhteyksiä voi olla vaikeata ellei mahdotonta osoittaa. Odotammekin mielenkiinnolla meneillään olevan laajan RCT-tutkimuksen tuloksia (ns. POISE-tutkimus).

Perioperatiivinen statiinien käyttö

C David Collard (Houston) piti varsin kattavan esityksen aiheesta perioperatiivinen statiinilääkitys. HMG-CoA-reduktaasin estäjät eli statiinit kuuluvat nykyään sepelvaltimotautipotilaan rutiinilääkitykseen, koska ne estävät kolesterolin synteesiä maksassa ja suolistossa ja alentavat näin LDL-kolesterolipitoisuutta. Tämä vähentää ateroskleroottisten plakkien muodostusta ja stabiloii jo olemassa olevien plakkien rakennetta vähentäen plakkiruptuuraa ja sydänin-

farktin vaaraa. Statiineja annettiin alkuun hyperkolesterolemian hoitoon, mutta niillä on havaittu suotuisaa vaikutusta, vaikka potilaan totaali- ja LDL-kolesterolipitoisuus olisi normaali.

Useat kontrolloidut tutkimukset viittaavat siihen, että pitkäaikainen statiinilääkitys vähentää sydän- ja verisuonitautien haitallisia tapahtumia. Statiinit vähentävät invasiivisten toimenpiteitten tarvetta ja komplikaatioita PTCA:n, CABG:n sekä laajan verisuonikirurgian jälkeen^{8,9}.

Kolesterolia alentavan vaikutuksen lisäksi statiineilla on osoitettu olevan anti-inflammatorinen ja jopa antitromboottinen vaikutus. Tarkat mekanismit ovat vielä selvittämättä, mutta statiinit vaikuttavat esim. solunsisäisten G-proteiinien synteesiin, millä on vaikutusta endoteelin, trombosyyttien ja valkosolujen funktioon. Statiinilääkitys parantaa endoteelin NO-aktiiviteettia ja vähentää vasokonstriktiota, mutta täyden hyödyn saavuttamiseksi menee aikaa jopa 6 viikkoa. Onkohan tämä syynä siihen, minkä takia aikaisemmin pelätty (radiaali)valtimograaftin spasmia näkyy selvästi harvemmin tänään kuin 10 vuotta sitten?

Pitäisikö statiineja sitten käyttää vielä liberaalimmin kuin tähän saakka, ja tulisiko tällainen lääkitys aloittaa esim. ASO-potilaalle ennen verisuonileikkausta? Tutkimustulokset viittaavat tähän suuntaan. Osaan tehtyjä statiinitutkimuksia liittyy kuitenkin samoja ongelmia ja rajoituksia kuin betasalpaajatutkimustenkin kohdalla. Tarvittaisiin edelleen prospektiivisiä RCT-tutkimuksia päätetapahtumien suhteen. Mikäli hyötyä on odotettavissa, emme vielä tiedä, kauanko tulisi hoitaa ennen suunniteltua toimenpidettä ja millä annoksella.

Miten pitäisi suhtautua statiinilääkityksen keskeyttämiseen leikkauksen yhteydessä? Heeschen ym. ovat osoittaneet, että statiinilääkityksen keskeyttäminen akuutin koronaarisyndrooman yhteydessä lisäsi sydäntapahtuman (kuolema tai nonfataali MI) riskiä 2,9-kertaisesti (95 % CI 1,6–6,3; p=0,005) verrattuna ei-keskeyttäneisiin¹⁰. Hän viittasi lisääntyneeseen riskiin myös potilailla, joille ei ollut koskaan aloitettukaan statiinilääkitystä (OR 1,7; 95 % CI 0,9–3,6; p=0,15). Tulos ei ollut selitettävissä kolesterolitason muutoksilla. Vaikuttaa siis siltä, että statiinilääkityksen tauottamiseen leikkauksen ajaksi liittyy riskejä. Luennoitsijan suositus oli, että tauon tulisi olla mahdollisimman lyhyt.

Genomics and anesthesia -sessio

Debra A Schwinn (Durham) piti yleiskatsauksen aiheesta, josta hänellä olikin äskettäin BJA:n pääkir-

joitus. Potilaittemme lääkeväste, postoperatiivisen tulehdusreaktion luonne ja voimakkuus sekä hyytymissysteemin variabiliteetti ovat kaikki ilmiöitä, jotka ymmärrämme selittyvän perinnöllisellä variaatiolla. Mutta myös taipumus saada postoperatiivinen eteisvärinä näyttää olevan riippuvaisempi perimästä kuin olemme aikaisemmin aavistaneet.

Hyperglykeeminen vasokonstriktio

Judy Kersten (Milwaukee) piti luennon hyperglykemian haitoista sydänleikkauspotilaalle. Akuutti ja krooninen hyperglykemia johtavat endoteelin toimintahäiriöihin altistaen vasokonstriktiolle. Vasodilatorinen reservi on pienentynyt, ja vasodilaattori- väste sekä kyky vastata lisääntyneeseen hapentarpeeseen ja iskemiaan ovat heikentyneet. Diabeetikolla on heikentynyt preconditioning (PC)-väste (myokardisolujen oppimisreaktio, jonka seurauksena lyhytaikainen iskemia + reperfuusio auttavat kestämään pitempiaikaista iskemiaa paremmin ja pitempään). Sulfonylureat sopivat huonosti koronaaritautiselle potilaalle ennen toimenpidettä, johon liittyy iskemian vaaraa, koska ne huonontavat/estävät PC-ilmiötä¹².

Perfuusio lapsipuolen asemassa

Tänä vuonna puhuttiin varsin vähän kehonulkoiseen verenkiertoon eli perfuusioon liittyvistä asioista. Jonkin verran oli esillä CPB:n aiheuttaman tulehdusvästeen ehkäisy ja hoito, mutta ainakin allekirjoittanut jäi kaipaamaan päivitettyä tietoa perfuusiotekniikan kehityksestä. Tällainen tieto pitänee tänä päivänä hakea Euroopasta. □

Lisätietoa

1. Warkentin ja Greinacher. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2121–31
2. Warkentin ja Koster. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1349–71
3. Dyke ym. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 299–303
4. Koster ym. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1391–4
5. Mangano ym. *New Engl J Med* 1996; 335: 1713–20
6. Poldermans ym. *New Engl J Med* 1999; 341: 1789–94
7. Hynynen. *Duodecimi* 2005; 121: 1367–8
8. Poldermans ym. *Circulation* 2003; 107: 1848–51
9. Pan ym. *Circulation* 2004; 110 (Suppl 1): II 45–9
10. Heeschen ym. *Circulation* 2002; 105: 1446–52
11. Schwinn. *BJA* 2005; 95: 119–121
12. Garrat ym. *JACC* 1999; 33: 119–24

Jan-Ola Wistbacka

Vaasan keskussairaala