

**Aino Ollila**  
LL, erikoistuva lääkäri  
HUS, anestesiologia ja tehohoito  
aino.ollila@hus.fi



# Perioperatiivinen sydänlihaskemia on luultua yleisempää yli 50-vuotiailla ei-sydänkirurgisilla leikkauspotilailla

**Aino Ollila**

Helsingin yliopisto, 18.12.2020

## Vastaväittäjä

Dosentti Kati Järvelä, Tampereen yliopisto

## Väitöskirjatyön esitarkastajat

Dosentti Eva Saarinen, Tampereen yliopisto

Dosentti Tiina Erkinaro, Oulun yliopisto

## Kustos

Professori Klaus Olkkola, Helsingin yliopisto

## Johdanto

► Perioperatiivinen sydänlihaksen hapen tarpeen ja tarjonnan epäsuhta on yleinen ja mahdollisesti vakava tila, joka voi johtaa perioperatiivisen sydänlihaskemian tai sydäninfarktin (perioperative myocardial infarction, PMI) kehittymiseen. Ikä, taustasairaudet ja leikkaukseen liittyvät tekijät, kuten vuoto ja epästabiili hemodynaamiikka, vaikuttavat komplikaation

syntyy. PMI:iin liittyy merkittävä kuolleisuus, joka lähteestä riippuen vaihtelee tasolla 12–40 % (1–4). Kyse ei ole vastikään löydetyistä komplikaatioista; ensimmäiset havainnot leikkaukseen liittyvistä sydän-tapahtumista ja niiden vaikutuksesta postoperatiiviseen ennusteeseen tehtiin jo 1950-luvulla (5). Toistaiseksi suurin suomalainen tutkimus aiheesta julkaistiin 1981 von Knor-

ringin toimesta. Huolimatta yleisesti kehittyneestä perioperatiivisesta hoidosta, PMI:iin liittyvä kuolleisuus on edelleen lähes samalla tasolla kuin yli 30 vuotta sitten (6). Lisäksi väestön ikääntyessä korkean tulotason maissa on oletettavaa, että PMI:n ilmaantuvuus ja merkitys kasvavat tulevaisuudessa. Vaikka perioperatiivista sydänlihaskemiaa on tutkittu laajalti viime vuosina, patofysiologia

>>

## Väitöskirja

Perioperative myocardial infarction in non-cardiac surgery patients – clinical picture, prognosis, and future implications

## Osatyöt

- I Ollila A, Vikatmaa L, Virolainen J, Vikatmaa P, Leppäniemi A, Alback A, Salmenperä M, Pettilä V. Perioperative myocardial infarction in non-cardiac surgery patients: A prospective, observational study. *Scand J Surg* 2017; 106: 180–6
- II Ollila A, Virolainen J, Vanhatalo J, Vikatmaa P, Tikkanen I, Venermo M, Salmenperä M, Pettilä V, Vikatmaa

- L. Postoperative cardiac ischemia detection by continuous 12-lead electrocardiographic monitoring in vascular surgery patients: A prospective observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31: 950–6
- III Ollila A, Vikatmaa L, Virolainen J, Nisula S, Lakkisto P, Vikatmaa P, Tikkanen I, Venermo M, Pettilä V. The association of endothelial injury and systemic in-

- flammation with perioperative myocardial infarction. *Ann Clin Biochem* 2019; 56: 674–83
- IV Ollila A, Vikatmaa L, Sund R, Pettilä V, Wilkman E. Efficacy and safety of intravenous esmolol for cardiac protection in non-cardiac surgery. A systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2019; 51: 17–27

mekanismeja komplikaation taustalla ei toistaiseksi täysin tunneta eikä esimerkiksi kansallisia hoitosuosituksia aiheesta ole.

### **Tavoitteet, aineisto ja menetelmät**

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää PMI:n ilmaantuvuutta ja ennustetta Meilahden sairaalassa leikatuilla ei-sydänkirurgisilla potilailla, selvittää PMI:n patofysiologisia mekanismeja sekä systemaattisen kirjallisuuskatsauksen keinoin arvioida suonensisäisesti annosteltavan, lyhytvaikutteisen beetasalpaaja esmololin tehoa ja turvallisuutta PMI:n ehkäisyssä.

Ensimmäinen osatyö oli prospektiivinen havainnoiva tutkimus käsittäen 385 vähintään 50-vuotiasta potilasta, joille tehtiin gastrokirurginen, thoraxkirurginen tai verisuonikirurginen leikkaus. Tutkimuksessa oli mukana sekä elektiivisiä että päivystysleikkauksia, joista 90 % tehtiin yleisanestesiassa. Kaikille potilaille ohjelmoitiin EKG- ja troponiiniseuranta preoperatiivisesti, kuusi tuntia leikkauksen jälkeen sekä ensimmäisenä, toisena ja kolmantena postoperatiivisena aamuna. Työssä tutkittiin myös Guptan sydänriskilaskurin (7) ennustekykä ei-amerikkalaisessa potilasaineistossa.

Toisessa osatyössä tutkittiin postoperatiivisen sydänlihaskemian yleisyyttä ja yhteyttä PMI:n kehittymiseen. Tutkimus käsitti 51 vähintään 65-vuotiasta verisuonikirurgista potilasta. Potilaille aloitettiin heräämössä jatkuva, 12-kytkentäinen Holter-monitorointi, jota jatkettiin 72 tunnin ajan tai kotiutumiseen saakka. Lisäksi potilaille ohjelmoitiin EKG- ja troponiiniseuranta kuten ensimmäisessä osatyössä.

Kolmannen osatyön tarkoituksena oli selvittää endoteelin glykokalyksivaurion ja yleistyneen tulehdusreaktion vaikutusta PMI:n kehittymiseen. Tutkimuksessa analysoitiin ensimmäisessä osatyössä kerätyt plasmanäytteet kaikilta PMI-potilailta, joilla koko näytesarja oli käytettävissä, sekä taustasairauksien mukaan kaltaistetuilta verrokeilta. Tutkimus käsitti yhteensä 75 potilasta.

Neljännessä osatyössä pyrittiin systemaattisen kirjallisuuskatsauksen ja meta-analyysin keinoin selvittämään esmololin tehoa ja turvallisuutta perioperatiivisten sydänkomplikaatioiden ehkäisyssä. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää ensisijaisesti kliinisesti merkittävien postoperatiivisten päätapahtumien ilmaantuvuutta. Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa löydettiin ainoastaan kolme inklusiokriteerit täyttävää työtä ja meta-analyysi käsitti 196 potilasta.

### **Tulokset**

PMI:n ilmaantuvuus oli 7 % ja 90 päivän kuolleisuus tautiin 30 %. PMI-potilaiden kuolleisuus oli viisinkertainen muihin potilaisiin verrattuna. Guptan sydänriskilaskurin ennustekyky

### **PMI:n liittyvä kuolleisuus on 12–40%.**

aineistossa oli kohtalainen, AUC 0,73 (95 % luottamusväli 0,64–0,81). Postoperatiivista sydänlihaskemiaa esiintyi 33 % verisuonikirurgisista potilaista. Vaikka yli 80 % iskemiasta oli oireetonta, kumulatiivinen iskemiakuorma assosioitui vahvasti PMI:n kehittymiseen, AUC 0,87 (95 % luottamusväli 0,75–0,99). 97,2 % iskemiasta todettiin kytkentöjen V4, V5, II ja aVF yhdistelmällä. Kohonnut plasman

interleukiini 6 -pitoisuus, viitaten yleistyneeseen tulehdusreaktioon, assosioitui PMI:n kehittymiseen. Sen sijaan endoteelin glykokalyksivaurion yhteyttä PMI:iin ei voitu osoittaa, kun asiaa tutkittiin tarkastelemalla plasman liukoisen trombomoduliinin, syndekaani-1:n ja vaskulaarisen adheesioproteiini-1:n pitoisuuksien muutoksia. Suonensisäisesti annosteltu, pulssi- ja verenpaineen mukaan titrattu esmololi vähensi perioperatiivista sydänlihaskemiaa, RR = 0,43 (95 % luottamusväli 0,21–0,88). Meta-analyysin potilasmäärä oli kuitenkin niin pieni, että esmololin mahdollisten haittavaikutusten, erityisesti bradykardian ja hypotension, kliininen merkitys jäi epäselväksi. Samoin epäselväksi jäi lääkeintervention vaikutus kliinisesti merkittäviin postoperatiivisiin päätapahtumiin, kuten PMI:iin ja kuolleisuuteen.

### **Johtopäätökset**

Väitöskirjan osatöiden perusteella voidaan todeta, että perioperatiivinen sydänlihaskemia ja PMI ovat verrattain yleisiä komplikaatioita yli 50-vuotiailla ei-sydänkirurgisilla leikkauspotilailla ja näihin liittyy merkittävä kuolleisuus. Perioperatiivinen sydänlihaskemia on suurimmaksi osaksi oireetonta ja ilman systemaattista seuranta suurin osa iskemiasta jää toteamatta. Perioperatiivista iskemiaseuranta ei kuitenkaan ole kannattavaa ohjelmoida kaikille leikkauspotilaille, sillä pienen sydänriskin potilailla komplikaation ilmaantuvuus on alle 1 % (8). Perioperatiivinen iskemiaseuranta tulisi kohdentaa potilaille, joilla on kohonnut sydäntapahtumien riski. Erilaiset riskilaskurit, esimerkiksi Guptan sydänriskilaskuri, voivat auttaa riskipotilaiden tunnistamisessa. Tarvittaisiin kuitenkin yhtenäiset kriteerit riskipotilaiden tunnistamiseksi sekä yhtenäiset käytännöt potilaiden perioperatiivisesta seurannasta ja hoidosta. Erikoisalojen välinen yhteistyö on tulevaisuudessa keskeisessä osassa perioperatiiviseen sydänlihaskemiaan ja PMI:iin liittyvän huonon ennusteen parantamiseksi. Lisäksi tarvitaan tutkimuksia patofysiologian selvittä-



Kuvassa vasemmalta väittelijä, kustos, professori Klaus Olkkola sekä vastaväittäjä, dosentti Kati Järvelä. Kuva Jouko Järnefelt, 2020.

miseksi ja tehokkaiden ja turvallisten hoitokeinojen löytämiseksi. ■

### Viitteet

1. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ* 2005; 173: 627–634.
2. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154: 523–528.
3. Davenport DL, Ferraris VA, Hosokawa P, Henderson WG, Khuri SF, Mentzer RM Jr.

Multivariable predictors of postoperative cardiac adverse events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 1199–1210.

4. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 1368–1375.
5. Wroblewski F, Ladue JS. Myocardial infarction as a post-operative complication of major surgery. *J Am Med Assoc* 1952; 150: 1212–1216.
6. von Knorring J. Postoperative myocardial infarction: a prospective study in a risk group of surgical patients. *Surgery* 1981; 90: 55–60.
7. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al. Development and validation of a risk calculator

for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation* 2011; 124: 381–387.

8. Menendez ME, Memtsoudis SG, Oppner M, Boettner F, Gonzalez Della Valle A. A nationwide analysis of risk factors for in-hospital myocardial infarction after total joint arthroplasty. *Int Orthop* 2015; 39: 777–786.