



Markku Salmenperä
Professori h.c., dosentti, erikoislääkäri
markku.salmenpera[at]fimnet.fi

Perioperatiivinen sydänlihaskvaurio

– ALIDIAGNOSOITU, VAKAVA JA ALIHOIDETTU

Rutiinomainen troponiininmääritysohjelma kaikille yli 45-vuotiaille vuodeosastohoitoa vaativille leikkauspotilaille tuntuu tällä hetkellä perustellulta.

”Leikkaus onnistui, mutta potilas kuoli”. Tämä vanha klisee kuvaa hyvin sitä turhautumista ja epäuskoa, jonka tunnemme kun suunnitelmien mukaan, häiriöttä sujunut leikkaus päättyy onnettomasti. Leikkauskuolleisuus komplikaatioihin on kuitenkin yleisempää kuin yleisesti uskotaan (1). Tavallisimpia syitä odottamattomaan horjahdukseen normaalilta postoperatiiviselta toipumisraiteelta ovat sydänlihaksen iskeeminen vaurio tai septiseksi kehittyvä infektio. Tämä kirjoittaja on vastikään ollut mukana laatimassa yleiskatsausta perioperatiivisesta sydäninfarktista (2). Yritän olla toistamatta yleiskatsauksessa jo esitettyä ja keskittyä asioihin, jotka ovat edelleen tulkinnan- ja kiistanalaisia. Lisäksi aiheesta on viimeisenä kahtena vuonna saatu myös merkittävä määrä uuta tietoa.

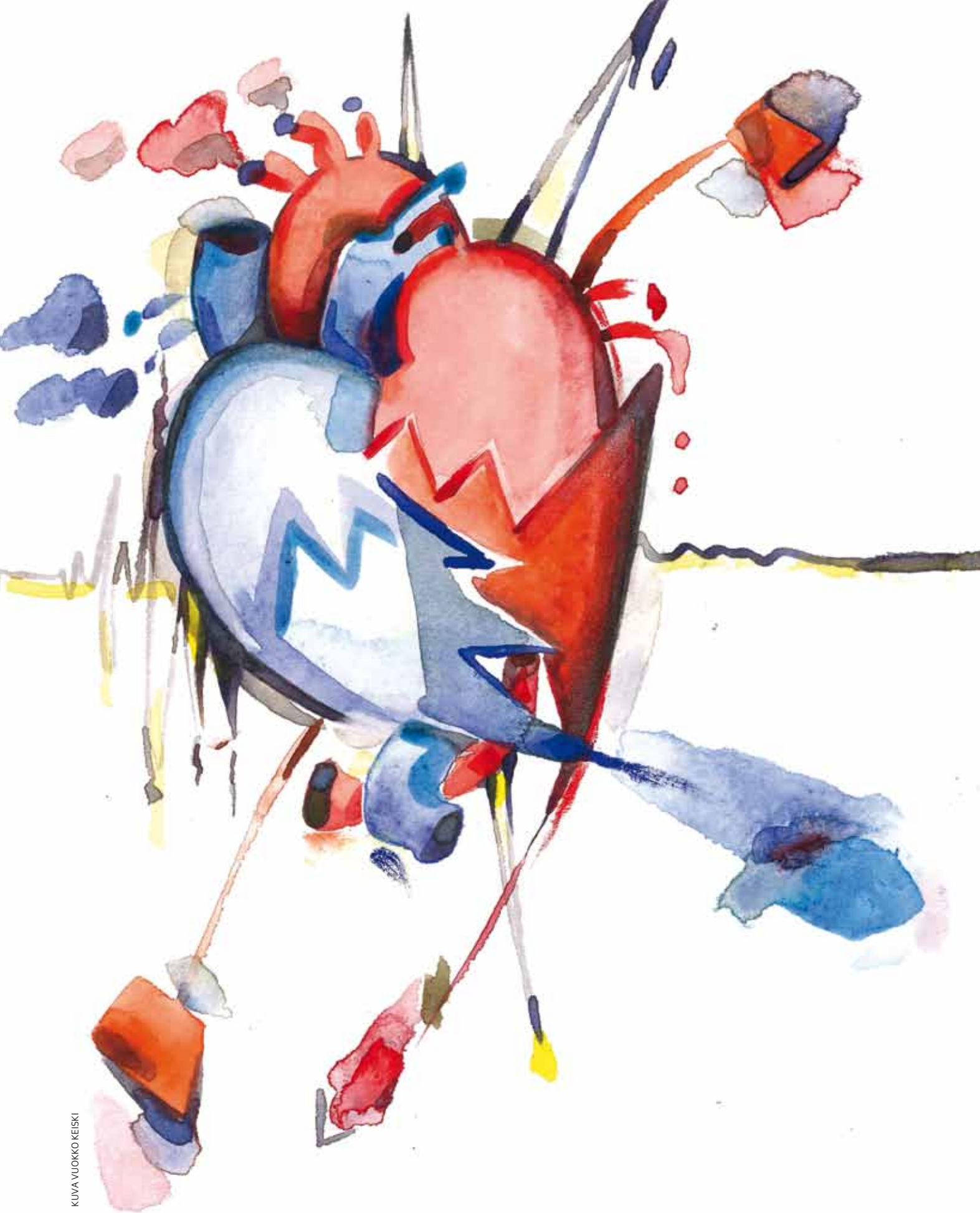
Alidiagnostiikan ongelma

Etenevien tutkimusten mukaan perioperatiivisen (leikkauspäivän ja 30 leikkauksen jälkeisen päivän) sydäninfarktista (PMI, perioperative myocardial infarction) ilmaantuvuus on 5,7 % yli

45-vuotiailla potilailla, joilla on arterioskleroosi tai sen riski ja joiden kirurgia edellyttää osastohoitoa (3). Näin suuri ilmaantuvuus ei varmasti vastaa lukijan, kuten ei tämän kirjoittajankaan kliinistä kokemusta. Takautuvat tutkimukset tukevat kokemustamme, ja niiden mukaan vastaava ilmaantuvuus on 0,5–1 % (2). Ristiriitaa selittää ainakin ”kolme pointtia”:

1. Perinteinen anestesiologin näkökulma on ajallisesti kapea käsittäen leikkausta edeltävän konsultaation, leikkauspäivän, välittömän toipumisen heräämössä ja teho-osastolla. Osastohoitoon osallistumme pääosin vain kipukonsultaatioiden merkeissä. Vaikka oireiden alku voidaan useimmiten jäljittää leikkauspäivään ja ensimmäiseen postoperatiiviseen päivään, ilmenee suurin osa infarkteista vasta osasto-olosuhteissa eikä tieto välity meille.
2. Sydäninfarktista diagnostiset kriteerit ovat muuttuneet, eivätkä ne ole vielä vakiintuneet käyttöön ainakaan anestesiologissa (4). Kun aiemmin haettiin EKG:stä Minnesota-koodin mukaisia Q-aaltoja, perustuu PMI:n

>>



KUVA VUOKKO KEISKI

PMI:n alidiagnostiikan ongelma on kansainvälinen ja sen ehkäisyn ja hoidon tutkimiseen on tartuttu vasta viime vuosina.

diagnoosi tällä hetkellä yli viitealueen nousevaan troponiinipäästöön ja viitteeseen sydänlihaskemiasta kliinisessä oireistossa, kuvantamisessa tai EKG:ssä. Perinteinen infarkti-EKG todetaan vähemmistöllä PMI-diagnoosin saaneista.

3. Takautuva tutkimusasetelma voi olla vain yhtä herkkä poikkeaman toteamiselle kuin kliininen päättely, koska siinä poikkeamat huomioidaan sairauskertomuksista ja hallinnolliseen käyttöön virittyneistä tietokannoista. On siis luultavaa, että valtaosa oireettomista tai vähäoireisista infarkteista jää huomiottamatta. Kliinisen silmämme epäherkkyydestä kertonee myös se, että takautuvissa tutkimuksissa PMI:n kuolleisuus on jopa 50 %, mutta etenevissä kohorteissa vain noin 10 % (2,3).

On siis todennäköistä, että PMI:n todellinen ilmaantuvuus on lähempänä etenevissä tutkimusasetelmissa havaittua ja että me anesthesiologit tunnistamme PMI:n huonosti. Tietysti PMI:n ilmaantuvuus riippuu leikkausten luonteesta ja potilaista. Korkean ilmaantuvuuden leikkauksia ovat verisuonitoimenpiteet ja ikääntyneiden ortopedia. PMI:n riski näissä tapauksissa ei johdu niinkään toimenpiteestä vaan kohonneesta sepelvaltimotaudin esiintyvyydestä. PMI:n

Kirjoituksessa käytettyjä lyhenteitä

PMI	=	perioperatiivinen sydäninfarkti
PSTEMI	=	perioperatiivinen ST-nousuinfarkti
PNSTEMI	=	perioperatiivinen infarkti ilman ST-nousua
MINS	=	iskeeminen sydänlihaskemiata ei-sydän-kirurgiassa
AKO	=	akuutti koronaarioireyhtymä
PCI	=	percutaneous coronary intervention. Suoniteitse tehtävä sepelvaltimotoimenpide. Käsittää kaikki suonen avaukseen tarkoitetut toimenpiteet: pallolaajennuksen, verkkoputken asettamisen, trombi-imun jne.

alidiagnostiikan ongelma on kansainvälinen ja sen ehkäisyn ja hoidon tutkimiseen on tartuttu vasta viime vuosina.

Koska troponiinin nousu on infarktidiagnoosin edellytys, vaikuttavaa PMI:n ilmaantuvuuteen kriittisesti ne oireet tai hoitoprotokollat, jotka laukaisevat troponiinin määrittämisen. Ilmeistä on ainakin, että troponiinin määrittämisen tulee olla proaktiivista. Sydänlihaskemiaan viittaava oire ei voi olla lähtökohta, koska neljä viidestä PMI-potilaasta on oireettomia. Iskemiaan sopiva EKG-muutokseen ei ole riittävän herkkä liipaisin troponiinimäärittämiselle, koska EKG-muutokset tulevat ja menevät ja riippuvat hemodynaamisesta kuormituksesta. Preoperatiivisen riskiluokituksen ohjaamaa troponiinimäärittämistä on ehdotettu, mutta se tunnistaa huonosti ne potilaat, joilla perioperatiivinen sydänlihaskemiata on todennäköinen (5). Rutiininomaisesti kaikki yli 45-vuotiaat, vuodeosastohoitoa edellyttävät leikkauspotilaat käsittävä troponiinimäärittämishoito tuntuu tällä hetkellä perustellulta, ja sen aiheuttamat lisäkustannukset hyväksyttäviltä (6).

Perioperatiivinen sydänlihaskemian ennusteellinen merkitys

Plasman troponiini-T:n tai I:n nousu on melko spesifinen indikaattori sydänlihaskemian tuhosta. Alle 10 % nousuista johtuu muusta kuin iskeemisestä etiologiasta ja näistä taas valtaosa sepsikseen liittyvästä sydänlihaskemiasta. Vain osa troponiinipäästöistä täyttää infarktidiagnoosin edellyttämät muut viitteet iskeemisestä sydänlihaskemiasta. Leikkaukseen liittyvää troponiinipäästöä, jossa huippupitoisuus ylittää normaaliarvoalueen 95 % luottamusvälin kutsutaan tuoreissa julkaisuissa termillä ”myocardial injury after noncardiac surgery” (MINS) (7). Tälle ilmeisen tärkeälle entiteetille täytyy lähiaikoina keksiä suomenkielinen vastine. PMI:n ja MINS:n rajapinta on keinotekoinen ja semanttinen, koska molempiin näyttää liittyvän lisääntynyt leikkauksuoleman riski.

Tärkein yksittäinen sydänlihasiskemiaan johtava hemodynaaminen kuormittaja on kohonnut sydämen syketaajuus.

Kansainvälisessä, suuressa monikeskustutkimuksessa MINS:n ilmaantuvuus yli 45-vuotiailla, osastohoitoa vaativilla leikkauspotilalla oli 8 % (7). Lisäksi MINS osoittautui sepsiksen ja syvien infektioiden kaltaiseksi leikkauskuoleman riskitekijäksi ja selitti 34,0 % (luottamusvälit 26,6–41,5) leikkauskuolemista. Troponiinin huippupitoisuudella ja leikkauskuolleisuudella näyttää olevan myös ”annosvaikutus”, ja herkilläkin viidennen sukupolven määrityksillä kuoleman riskin lisääntyminen näkyy heti normaalialueen ylärajan ylittyessä. MINS:n troponiinin huippupiiikkiä edeltää usein lievempi, noin vuorokauden kestoinen troponiinin nousu (8). Tämä saattaa kielii alkuvaiheen palautuvasta soluvauriosta, mikä avaa aikaikkunan potentiaalisesti tehokkaalle anti-iskeemiselle hoidolle. Koska troponiinipäästön suuruus riippuu suoraan sydänlihassolutuhon määrästä, tarjoaa plasman troponiinipitoisuuden aikaintegraalin muutos oivan keinon mitata sydänprotektiivisen hoitokeinon tehoa.

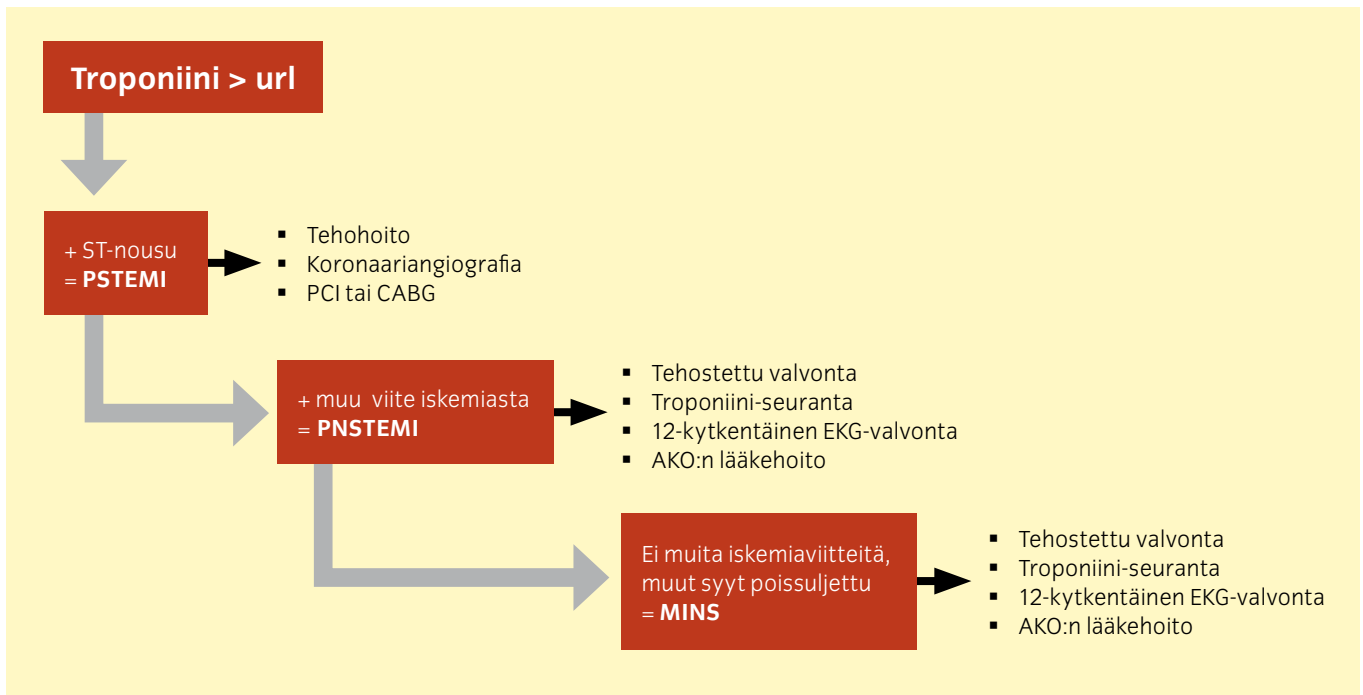
Perioperatiivisen sydänlihasvaurion ehkäisy

Sydäninfarktin ilmaantuvuus on yli 30-kertainen kaltaistettuun verrokkiväestöön verrattuna leikkauksen ja sitä seuraavan 30 vuorokauden aikana (9). Valitettavasti emme tiedä tämän infarktiherkkyyden syitä tai mekanismeja. Yleisesti uskotaan, että sepelvaltimoahtaumien takana happitasapaino horjahtaa puutteen puolelle leikkaukseen liittyvien hemodynaamisten häiriöiden vuoksi (tyyppi II PMI), tai verenvirtauksen aiheuttama kitkarasite repii alkavan ahtauman päällisen suojan endoteelihatun rikki, jolloin leikkauksen aktivoimat verihitaleet aloittavat suonensisäinen tukkeavan veritulpan muodostamisen (tyyppi I PMI). Näihin mekanismeihin vaikuttamiseen perustuvat kaikki toimivat ja toimimattomat yritykset suojata sydänlihassoluja tilanteissa, joissa niihin kohdistuu leikkauksen provosoiva rasite.

Leikkaus ja kipu laukaisevat stressireaktion, johon liittyy sympaattisen hermoston aktivoituminen, endokriinisen järjestelmän aktiiviteetin muutokset sekä autokatalyyttisesti aktivoituva tulehdusreaktio ja hemostaattinen kaskaadi. Näihin muutoksiin liittyy vasteita, jotka aiheuttavat sydämelle hemodynaamista kuormitusta, lisäävät sydänlihaksen hapenkulutusta ja pahentavat reperfuusiotilanteessa iskeemistä vauriota. Kiertävässä veressä hyytymistasapaino heilahtaa trombogeenisyyden puolelle. Näissä tilanteissa kyseisiä reaktioita voidaan hillitä anestesia-aineilla.

Perioperatiivisen iskemian taustalla ovat leikkaus ja siihen liittyvät häiriöt ja stressireaktiot. Anestesia on luonteeltaan protektiivista. Eläinmalleissa inhalaatioanesteetit vaikuttavat suorastaan kardioprotektiivisesti sydänlihasiskemiatilanteessa. Yksittäisten anestesia-aineiden tai anestesiategniikoiden merkitystä iskeemisten sydänlihasvaurion estossa ei ole kuitenkaan ihmisellä osoitettu. Tämä pätee myös intensiivisen postoperatiivisen kivunhoitoon, vaikka suojaus efekti olisi teoreettisesti odotettu ja nähtävissä fysiologisessa koejärjestelyissä. Tärkein yksittäinen sydänlihasiskemiaan johtava hemodynaaminen kuormittaja on kohonnut sydämen syketaajuus. Riittävä anestesiatiila on tehokas tapa kontrolloida sykettä, ja anestesiatilassa sykkeen lääkkeellinen kontrolli on helpompaa.

Nihilistinen asenne anestesiologian mahdollisuuksiin sydänlihaksen iskemisen vaurion estossa ei ole perusteltu. Eurooppalaisten keskusten vertailussa todettiin jopa kymmenkertainen ero eri keskusten välillä iän ja toimenpiteen suhteen vakioidussa leikkauskuolleisuudessa (1). On luultavaa, että erot sydänlihasvaurion estossa ja hoidossa selittävät merkittävässä määrin tätä eroa, sillä kansainvälinen etenevä monikeskustutkimus osoitti, että leikkaukseen liittyvä sydänlihasvaurio on vastuussa ainakin kolmanneksesta leikkauskuolemista (7). Tilastollisesti merkittävä ero sydänlihasiskemian esiintyvyydessä voitiin osoittaa klassikoksi >>



Kuva 1. Perioperatiivisen sydänlihaskvaurion hoitoalgoritmi. Käytetyt lyhenteet: url = viitealueen yläraja, PSTEMI = perioperatiivinen ST-nousuinfarkti, PNSTEMI = perioperatiivinen infarkti ilman ST-nousua, MINS = iskeeminen sydänlihaskvaurio ei-sydänkirurgiassa, AKO = akuutti koronaarioireyhtymä

muodostuneessa tutkimuksessa myös saman keskuksen anesthesiologien välillä (10).

Suoraan leikkaukseen liittyvän sydänlihaskvaurion syntyä estävät lääkeaineet eivät ole lunastaneet odotuksia, joita niihin on kohdistettu. Takautuvien tutkimusasetelmien ja pienten kontrolloitujen tutkimusten perusteella ainakin beetasalpaaja-, klonidini-, statiini- ja aspiriini- profylaksiaa on pidetty vaikuttavina PMI:n ehkäisykeinoina. Niiden perusteella sekä amerikkalaiseen että eurooppalaiseen käypä hoito -suositukseen ilmaantui vahva suositus aloittaa ja jatkaa leikkauksen yli beetasalpaaja. Valitettavasti tämä suositus nojautui tutkimuksiin, joiden tuloksiin ei voi luottaa (11). Näissä kyseenalaistetuissa tutkimuksissa oli oikaistu paitsi eettisten kysymysten huomioonottamista, myös muita GCP-standardeja. Lisäksi alkuperäisdataa oli hävitetty, ja syntyi vahva epäily siitä, että osa tuloksista oli tekaistuja. Kun nämä tutkimukset poistetaan meta-analyyseistä ennusteellista hyötyä mortaliteettiin ei voida enää havaita. POISE-tutkimuksen jälkeen johtopäätös kääntyi vastakohdakseen (12): beetasalpaajien aloittamiseen liittyi kyllä PMI:n ilmaantuvuuden väheneminen, mutta samalla leikkaukskuolleisuuden lisääntyminen intervention sivuvaikutusten, kuten merkittävän hypotension ja aivohaverien

lisääntymisen vuoksi. Nämä sivuvaikutukset olivat kliinisesti erittäin merkittäviä, ja jos tutkimuksen aikana kansainvälisiä suosituksia olisi Suomessa laajalti noudatettu, seurauksena olisi ollut useiden satojen potilaiden lisäkuolleisuus. Se, että uusimmat tutkimustulokset ja aiempien epäilyttävien tulosten hylkääminen ei ole vielä vaikuttanut yleiseurooppalaiseen hoitosuositukseen on omituista ja viittaa siihen, että suositusten hidaskäytännön päivittyminen voi olla näiden suositusten yleinen ongelma.

Sittemmin POISE-tutkijoiden vetämä noin 10 000 potilaan monikeskustutkimus on torjunut myös ne odotukset, joita aspiriiniin ja klonidiiniin oli aiempien pienempien tutkimusten perusteella ladattu (13,14). Kuolleisuuden lisääntymistä ei kuitenkaan ole todettu. Nämä lääkeaineet eivät vaikuttaneet PMI:n ilmaantuvuuteen, mutta niiden käyttöön liittyi huolta aiheuttavia sivuvaikutuksia kuten suuria leikkauksvuotoja (aspiriini) tai hypotensiota ja bradykardiaa (klonidiini).

PMI:n profylaktisen lääkehoidon tehon näyttö on voinut epäonnistua senkin takia, että potilasmateriaali on ollut väärin rajattu. Tällä hetkellä ei ole kliinisesti käyttökelpoista metodia, joka riittävän herkästi seuloisi MINS:n ja PMI:n riskin. Mikäli preventiivisen lääkehoidon

PMI:n ennuste on noin puolet huonompi kuin leikkaukseen liittymättömän sydäninfarktin

indikaatio on vain esimerkiksi 45 vuoden ikä ja suuri leikkaus, altistetaan potilas useimmiten vain sivuvaikutuksille, jotka siis saattavat peittää potentiaalisen hyödyn. Tämän takia yritykset kehittävät preoperatiiviseen riskiarvioon spesifisiä ja sensitiivisiä työkaluja ovat välttämättömiä ennen kuin yksittäisten lääkeaineiden teho iskeemisen perioperatiivisen sydänlihaskaurion ehkäisyssä voidaan todentaa. Nykyiset riskiarviomenetelmät ovat kyllä riittävän spesifisiä, mutta niiden sensitiivisyys ei riitä löytämään oikeaa kohdepopulaatiota.

Perioperatiivisen sydänlihaskaurion hoito

PMI:n ennuste on noin puolet huonompi kuin leikkaukseen liittymättömän sydäninfarktin (1). Syynä huonompaan ennusteeseen voi olla leikkaustrauman ja sydänlihaskaurion additiivinen vaikutus leikkauskuolleisuuteen. Toiseksi syyksi on epäilty alihoittoa. Postoperatiivista kirurgista hoitoa ei ole viritetty iskeemisestä sydänvauriosta kärsivälle potilaalle. Sydäninfarktin hoitotulokset ovat parantuneet merkittävästi sen jälkeen kun systemaattisesti ja ilman ennustetta heikentäviä viiveitä toteutettavia hoitoprotokollia on pystytetty. Kirurgisilla potilailla infarktin protokollan mukaisen hoidon käynnistymisessä ainakin on viivästyksiä. Myöskään vaikuttavaksi osoitettu lääkitys ei näytä toteutuvan infarktin hoidossa (3). Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän näyttöön perustuvaan hoitoon kuuluvan lääkekombinaation käyttö näytti tuoreessa tutkimuksessa vähentävän vakavia sydämen päätapahtumia niillä postoperatiivisilla potilailla, joilla troponiini oli koholla (15).

Kuvassa 1 on kirjoittajan subjektiivinen käsitys siitä, millä tavalla perioperatiivisen sydänlihaskaurion hoidon tulisi ideaalisessa maailmassa toteutua. Hoidon kehittämisen esteet ovat ennen kaikkea rakenteellisia. Tuloksekas hoito kysyy parempaa spesialiteettien välistä yhteistyötä ja

perioperatiiviseen lääketieteeseen keskittyviä kollegoja. Anestesiologeilla on parhaat lähtökohdat kehittyä tällaisiksi. ■

Viitteet

1. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, ym. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012; 380: 1059-65.
2. Salmenperä M, Petäjä L, Virolainen J. Perioperatiivinen sydäninfarkti - alidiagnosoitu ongelma. *Duodecim* 2013; 129: 25-32.
3. Devereaux PV, Xavier D, Pogue J, ym. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery. Cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154: 523-8.
4. Thygesen K, Albert JS, Jaffe AS, ym. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1581-98.
5. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, ym. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-9.
6. Biccari BM. Detection and management of perioperative myocardial ischemia. *Curr Opin Anesthesiol* 2014; 27: 336-43.
7. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, ym. Myocardial injury after non-cardiac surgery: a large international prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014; 120: 564-78.
8. Le Manach Y, Perel A, Coriat P, ym. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 2005; 102: 885-91.
9. Lalmohamed A, Vestergaard P, Klop C, ym. Timing of acute myocardial infarction in patients undergoing total hip or knee replacement. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1229-35.
10. Slogoff S, Keats A. Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction. *Anesthesiology* 1985; 62: 107-14.
11. Chopra V, Eagle KA. Perioperative mischief: The price of academic misconduct. *Am J Med* 2012; 125: 953-5.
12. POISE study group. The effect of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2008; 371: 1839-47.
13. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, ym. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *New Engl J Med* 2014; 370: 1494-503.
14. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie A, ym. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *New Engl J Med* 2014; 370: 1504-13.
15. Foucrier A, Rodseth R, Aissaoui M, ym. The long-term impact of early cardiovascular therapy intensification for postoperative troponin elevation after major vascular surgery. *Anesth Analg* 2014; 119: 1053-63.