Korkea-annoksinen glukoosi-insuliinihoito ja valkosolusuodatin aikuisten avosydänkirurgiassa

Juha Koskenkari

Oulun Yliopisto 13.10.2006,
vastaväittäjä professori Leena Lindgren, Tampereen yliopisto

Aikuisten avosydänkirurgia ja siihen liittyvä sydän-keuhkokoneen käyttö voivat johtaa elimistön yleistyneen tulehdusreaktion aktivoitumiseen (systemic inflammatory response syndrome) ja vaihteleva-asteiseen sydänlihaksen hapenpuutteeseen leikkauksen aikana [1]. Nämä vaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä, mutta voivat joskus johtaa eri elinten toimintahäiriöihin leikkauksen jälkeen, myötävaikuttaen näin potilaan toipumisen pitkittymiseen [2]. Vaikka sydänkirurgian jälkeinen tulehdusreaktion aktivoituminen kuvattiin jo vuonna 1983 ns. postperfuusio-syndroomana, ovat kaskadin biokemialliset välittäjämekanismit edelleen suurelta osin epäselviä3. Nykykäsityksen mukaan veren kosketus sydän-keuhkokoneen keinotekoisen pinnan kanssa on keskeinen tulehdusreaktion liukoisten välittäjäaineiden, veren valkosolujen ja koagulaatio-fibrinolyyttisen järjestelmän aktivoitumisen aiheuttaja [4,5].

Sydämen pysäytys avosydänleikkauksen ajaksi johtaa väistämättä ainakin lievään hapen puutteeseen sekä haitallisten aineenvaihduntatuotteiden kertymiseen eli sydänlihasiskemiaan. Iskemian laajuus ja kesto ennen verenkierron palautumista ratkaisevat, kehittyykö sydänlihassoluihin ajan kuluessa korjautuvia vai pysyviä soluvaurioita. Verenkierron palautuminen eli reperfuusio voi joskus jopa pahentaa iskeemistä soluvauriota, minkä vuoksi alan kirjallisuudessa puhutaan yleensä iskemia-reperfuusiovauriosta [6]. Iskemia-reperfuusiovaurio manifestoituu tavallisimmin joko itsestään ajan kuluessa korjautuvana sydämen pumppaustoiminnan häiriönä eli stunningina, reperfuusio rytmihäiriöinä tai pahimmillaan pysyvänä sydänlihassoluvauriona [7]. Leikkauksen jälkeinen sydämen toiminnanvajaus voi johtaa kudosten riittämättömään hapensaantiin, joka myötävaikuttaa tulehdusreaktion aiheuttaman verenkierron säätelyhäiriön kanssa eri elinvaurioiden syntyyn [8].

Glukoosi-insuliinihoitoa (GIK) on aikaisemmin käytetty tukihoitona sekä sydänkirurgiassa että akuutin sydäninfarktin hoidon yhteydessä, koska sen vaikutukset sydänlihaksen iskemian aikaiseen aineenvaihduntaan [9] ja hapen kulutukseen [10] ovat potentiaalisesti edullisia. Viimeaikaisissa kokeellisissa tutkimuksissa insuliinihoidolla on lisäksi osoitettu olevan inotrooppisia [11], sepelvaltimosuonia vasodilatoivia [12], antiapoptoottisia [13] ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia [14]. Kliiniset tutkimustulokset sydänkirurgian yhteydessä ovat kuitenkin olleet ristiriitaisia ja hoitoprotokollat vaihtelevia. Tämän lisäksi glukoosin ja insuliinin kombinoitu annostelu on useissa tutkimuksissa johtanut huonoon verensokeritason hallintaan, mikä on puolestaan vaikeuttanut tutkimustulosten arviointia. Korkea-annoksista glukoosi-insuliinihoitoa [15] on käytetty klinikassamme 1990-luvun loppupuolelta alkaen korkean operatiivisen riskin omaavien sydänleikkauspotilaiden hoidossa.

Vallitsevan käsityksen mukaan sydänkeuhkokoneen käytön aiheuttamalla veren vierasesinekontaktilla ja sitä seuraavalla valkosoluaktivaatiolla on keskeinen merkitys sydämen iskemia-reperfuusiovaurion [16] ja yleistyneen tulehdusreaktion aiheuttamien elinvaurioiden synnyssä [17]. Sydän-

keuhkokoneeseen liitettävällä kaupallisella valkosolusuodattimella (Leucoguard LG6®, Pall Biomedical, Portsmouth, U.K.) pyritään poistamaan morfologialtaan muuttuneita aktivoituneita valkosoluja perfuusion aikana ja tällä tavoin vähentämään niiden aiheuttamia haitallisia vaikutuksia leikkauksen jälkeen. Lupaavista eläinkoetuloksista huolimatta kliiniset tutkimukset valkosolusuodattimen käytöstä [18] ovat antaneet varsin ristiriitaisia tuloksia sekä kliinisten päätetapahtumien [19,20] että etenkin yleistyneen tulehdusreaktion välittäjäaineiden ja leukosyyttiaktivaatiota kuvaavien merkkiaineiden suhteen [21,22].

Tutkimuksen tarkoitus ja menetelmät

Tässä väitöskirjatyössä pyrittiin selvittämään, voidaanko korkea-annoksisella glukoosi-insuliinihoidolla ja sydän-keuhkokoneen arterialinjaan kytkettävällä valkosolusuodattimella lievittää sydänlihaksen iskemia-reperfuusiovaurion seurauksia ja vaikuttaa samalla elimistön yleistyneen tulehdusreaktion aktivoitumiseen tietyissä kohonneen perioperatiivisen riskin potilasryhmissä. Toisena tavoitteena oli arvioida korkea-annoksisen glukoosi-insuliinihoidon hemodynaamisia ja metabolisia vaikutuksia epäsuoraa kalorimetriaa käyttäen.

Molempien hoitomenetelmien (korkea-annoksinen glukoosi-insuliinihoito ja valkosolusuodatin) sydänvaikutuksia arvioitiin sydänlihasentsyymien vapautumisen, inotrooppilääkityksen tarpeen ja rytmihäiriöiden esiintyvyyden perusteella. Aktivoituneen tulehdusreaktion voimakkuuden kuvaajana käytettiin proinflammatorista sytokiinivastetta ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) vapautumista. Osatöissä, joissa tutkittiin valkosolusuodattimen käyttöä, neutrofiiliaktivaation merkkinä käytettiin neutrofiilien pinnalla esiintyvien pinta-antigeenien (adheesiomolekyylit) määritystä, joista erityisesti CD11b:n on osoitettu olevan herkkä neutrofiiliaktivaation kuvaaja [23].

Korkea-annoksinen glukoosi-insuliinihoito toteutettiin klinikkamme normaalikäytännön mukaan erillisillä insuliini- ja glukoosi-infuusioilla (hyperinsulinemic normoglycemic-clamp, insuliinin antonopeus 1 KY/kg/t, glukoosin infuusionopeus 0,45 g/kg/h). Potilaiden hoidon aikainen verensokeritaso pyrittiin pitämään tavoitealueella (6–8 mmol/L) ohjaamalla glukoosin infuusionopeutta tarkalla verensokeriseurannalla. Hoitoprotokollan mukaan insuliinihoidon purku tapahtui leikkauksen jälkeen asteittain teho-osastolla verensokeritasoa tarkasti seuraten. Kontrolliryhmässä verensokeritaso pyrittiin pitämään samalla tavoitealueella lyhytvaikutteisen insuliinin kerta-annoksin tai jatkuvan insuliini-infuusion avulla. Valkosolusuodattimen vaikutuksia verrattiin kontrolliryhmään, jossa suodatinta ei käytetty. Potilasaineisto kerättiin vuosina 2000–2005. Muut käytetyt anestesia-, perfuusio- ja tehohoitomenetelmät perustuivat klinikassamme tutkimusaineiston keräämisen aikana vallinneisiin käytäntöihin.

Ensimmäisessä osatyössä selvitettiin korkea-annoksisen glukoosi-insuliinihoidon vaikutuksia kombinoituun aorttaläppä-sepelvaltimo-ohitusleikkaukseen tulevilla potilailla. Tässä potilasryhmässä aorttastenoosin aiheuttama sydämen vasemman kammion hypertrofia ja kombinoituun sydänleikkaukseen liittyvä pitkä sydämen pysäytysaika usein vaikeuttaa perioperatiivista sydänlihassuojausta. Toisessa osatyössä selvitettiin hoidon mahdollisia anti-inflammatorisia vaikutuksia epästabiilia sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. Kolmannessa ja neljännessä osatyössä selvitettiin valkosolusuodattimen vaikutuksia yleistyneen tulehdusreaktion ja leukosyyttiaktivaation merkkiaineisiin sekä normaalikestoisen (sepelvaltimo-ohitusleikkaus) että pitkäkestoisen perfuusioajan sydänleikkauksessa (kombinoitu aorttaläppäproteesi-sepelvaltimo-ohitusleikkaus).

Tutkimustulokset

Glukoosi-insuliinihoito vähensi inotrooppisen tukilääkityksen tarvetta ja johti nopeampaan veren laktaattitason korjautumiseen kombinoidun läppä-sepelvaltimo-ohitusleikkauksen jälkeen. Samanlaista suotuisaa vaikutusta sydänlihasfunktion toipumiseen ei voitu todeta epästabiilia sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla, joilla verenkierron tukilääkityksen tarve oli muutenkin selvästi vähäisempää ja hemodynaaminen toipuminen nopeampaa. Toisessa osatyössä glukoosi-insuliini-hoito kuitenkin madalsi merkitsevästi postoperatiivista C-reaktiivisen proteiinin vapautumista ilman vaikutusta proinflammatoriseen sytokiinivasteeseen. Sydänlihasentsyymien vapautumisessa ja eteisvärinäepisodien määrässä ei todettu eroja kontrolliryhmään kummassakaan tutkimuksessa. Epäsuoralla kalorimetrialla tehtyjen mittausten mukaan glukoosi-insuliinihoito lisäsi koko elimistön hiilidoksidin tuottoa vaikuttamatta kuitenkaan elimistön hapen kulutukseen. Tällä ei ollut haitallista vaikutusta hengityslaitehoidon kestoon leikkauksen jälkeen. Valkosolusuodattimen käytöllä ei todettu olevan merkitsevää vaikutusta veren valko-

solu- ja neutrofiilitasoihin. Sen sijaan suodattimen käyttö lisäsi valkosoluaktivaation merkkiaineena käytetyn CD11b pinta-antigeenin esiintymistä neutrofiilien pinnalla ja nosti proinflammatoristen sytokiinien interleukiini-6- ja interleukiini-8-veripitoisuuksia leikkauksen aikana ja sen jälkeen.

Johtopäätökset

Tämän tutkimuksen perusteella korkea-annoksinen glukoosi-insuliinihoito näyttää nopeuttavan sydämen pumppaustoiminnan toipumista niillä potilailla, joilla on ilmeinen riski pitkittyneeseen inotrooppisen tukilääkityksen tarpeeseen leikkauksen jälkeen. Koska sydänlihasvaurion merkkiaineissa ei todettu eroja hoitoryhmien välillä, johtui sydämen kontraktiliteetin paraneminen todennäköisesti pikemminkin insuliinin suorasta inotrooppisesta vaikutuksesta kuin parantuneesta sydänlihasmetaboliasta tai iskemiatoleranssista leikkauksen aikana.

Korkea-annoksisen glukoosi-insuliinihoidon inhiboiva vaikutusmekanismi C-reaktiivisen proteiinin vapautumisessa ja tämän havainnon kliininen merkitys ei selvinnyt tässä tutkimuksessa. Toisin kuin matala-annoksiseen insuliinihoitoon akuutin sydäninfarktin yhteydessä [23], CRP:n laskuun ei tässä tutkimuksessa todettu liittyvän selviä sydäntä suojaavia vaikutuksia. Toistaiseksi on epäselvää, onko C-reaktiivinen proteiini tässä yhteydessä vain kliininen akuutin faasin reaktion merkkiaine vai todellinen inflammatorinen välittäjäaine, mistä on saatu viitteitä viimeaikaisissa kokeellisissa tutkimuksissa [24]. Valkosolusuodattimen käyttö lisäsi veren neutrofiilien aktivoitumista ja vahvisti näin proinflamammatorista sytokiinivastetta eli oli todennäköisesti haitallista. Tätä havaintoa tukee myös joissakin aikaisemmissa kliinisissä tutkimuksissa todettu valkosolusuodattimen käyttöön liittyvä kohonneiden veren elastaasi- ja myeloperoksidaasi-entsyymipitoisuuksien nousu [25].

Väitöskirja saatavana myös pdf-muodossa (http://herkules.oulu.fi/isbn9514282094/).

Osatyöt:

I Koskenkari JK, Kaukoranta PK, Kiviluoma KT, Raatikainen MJ, Ohtonen PP & Ala-Kokko TI (2005) Metabolic and hemodynamic effects of high-dose insulin treatment in aortic valve and coronary surgery. Ann Thorac Surg 80: 511–517.

II Koskenkari JK, Kaukoranta PK, Rimpiläinen J, Vainionpää V, Ohtonen PP, Surcel H-M, Juvonen T & Ala-Kokko TI (2006) Anti-inflammatory effect of high-dose insulin treatment after urgent coronary revascularization operation. Acta Anaest Scand 50: 962–969.

III Koskenkari J, Rimpiläinen J, Biancari F, Surcel H-M, Kaukoranta P, Kiviluoma K, Ala-Kokko T & Juvonen T (2005) Leukocyte depleting filter attenuates myocardial injury during elective coronary artery bypass surgery. Scand Cardiovasc J 39: 358–368.

IV Koskenkari JK, Rimpiläinen J, Öhman H, Surcel H-M, Vainionpää V, Biancari F, Ala-Kokko TI & Juvonen T (2006) Leukocyte filter enhances neutrophil activation in combined aortic valve and coronary surgery. Heart Surg Forum 9: 693–699.

Kirjallisuusviitteet:

1. Butler J, Rocker GM & Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1993; 55: 552–559.
2. Levy JH & Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 2003; 75: S715–720.
3. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE & Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg1983; 86: 845–857.
4. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, Chauffert M, Gerhardt MF, Deleuze P & Bical M. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 22: 527–533.
5. el Habbal MH, Smith LJ, Elliot MJ & Strobel S. Cardiopulmonary bypass tubes and prime solutions stimulate neutrophil adhesion molecules. Cardiovasc Res 1997: 209–215.
6. Vinten-Johansen J, Johnston WE, Mills SA, Faust KB, Geisinger KR, DeMasi RJ & Cordell AR. Reperfusion injury after temporary coronary occlusion. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95: 960–968.
7. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP & Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. Int J Cardiol 2005; 100: 179–190.
8. Reich DL, Bodian CA, Krol M, Kuroda M, Osisnski T & Thys DM. Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. Anesth Analg 1999; 89: 814–822.
9. Oliver MF & Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. Lancet 1994; 343: 155–158.
10. Cave AC, Ingwall JS, Friedrich J, Liao R, Saupe KW, Apstein CS & Eberli FR. ATP synthesis during low-flow ischemia: influence of increased glycolytic substrate. Circulation 2000; 101: 2090–2096.
11. Doenst T, Richwine RT, Bray MS, Goodwin GW, Frazier OH & Taegtmeyer H. Insulin improves functional and metabolic recovery of reperfused working rat heart. Ann Thorac Surg 1999; 67: 1682–1688.
12. Sundel J, Nuutila P, Laine H, Luotolahti M, Kalliokoski K, Raitakari O & Knuuti J. Dose-dependent vasodilating effects of insulin on adenosine-stimulated myocardial blood flow. Diabetes 2002; 51: 1125–1130.
13. Jonassen AK, Brar BK, Mjos OD, Sack MN, Latchman DH & Yellon DM. Insulin administered at reoxygenation exerts a cardioprotective effect in myocytes by a possible anti-apoptotic mechanism. J Mol Cell Cardiol 2000; 32: 757–764.
14. Jeschke MG, Klein D & Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. Ann Surg 2004; 239: 553–560.
15. Svedjeholm R, Håkanson E & Vanhanen I. Rationale for metabolic support with amino acids and glucose-insulin-potassium (GIK) in cardiac surgery. Ann Thorac Surg 1995; 59: S15–S22.
16. Litt MR, Jeremy RW, Weisman HF, Winkelstein JA & Becker LC. Neutrophil depletion limited to reperfusion reduces myocardial infarct size after 90 minutes of ischemia. Evidence for neutrophil-mediated reperfusion injury. Circulation 1989; 80: 1816–1827.
17. Cameron D. Initiation of white cell activation during cardiopulmonary bypass: cytokines and receptors. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 27 Suppl 1: S1–5.

18. Rimpiläinen J, Pokela M, Kiviluoma K, Anttila V, Vainionpää V, Hirvonen J, Ohtonen P, Mennander A, Remes E & Juvonen T. Leukocyte filtration improves brain protection after a prolonged period of hypothermic circulatory arrest: A study in a chronic porcine model. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 120: 1131–1141.
19. Whitaker DC, Stygall J, Harrison MJ, Mackie IJ, Kemp M, Hooper J, Pugley WB & Newman SP. Leucocyte-depleting arterial line filtration does not reduce myocardial injury assessed by Troponin T during routine coronary artery bypass grafting using crossclamp fibrillation. Perfusion 2006; 21: 55–60.
20. Patel AN, Sutton SW, Livingston S, Patel A, Hunley EK, Hebeler RF, Henry AC 3rd, Hamman BL, Wood RA & Urschel HC Jr. Clinical benefits of leukocyte filtration during valve surgery. Am J Surg 2003;186: 636–639.
21. Chen YF, Tsai WC, Lin CC, Lee CS, Huang CH, Pan PC, Chen ML & Huang YS. Leukocyte depletion attenuates expression of neutrophil adhesion molecules during cardiopulmonary bypass in human beings. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123: 218–224.
22. Ilmakunnas M, Pesonen EJ, Ahonen J, Rämö J, Siitonen S & Repo H. Activation of neutrophils and monocytes by a leukocyte-depleting filter used throughout cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129: 851–859.
23. Paugam C, Chollet-Martin S, Dehoux M, Chatel D, Brient N, Desmonts JM & Philip I. Neutrophil expression of CD11b/CD18 and IL-8 secretion during normothermic cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997; 11: 575–579.
24. Chaudhuri A, Janicke B, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, Calieri J, Hoffmeyer D, Syed T, Ghanim H, Aljada A & Dandona P. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. Circulation 2004; 109: 849–854.
25. Bisoendial R, Kastelein JJ, Levels JH, Zwaginga JJ, Van den Bogaard B, Reitsma PH, Meijers JC, Hartman D, Levi M & Stroes ES. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. Circ Res 2005; 96: 714–716.
26. Scholz M, Simon A, Matheis G, Dzemali O, Henrich D, Kleine P, Wimmer-Reinecker G & Moritz A. Leukocyte filtration fails to limit functional neutrophil activity during cardiac surgery. Inflamm Res 2002; 51: 363–368.

Juha Koskenkari
OYS, Anestesiaklinikka
juha.koskenkari@fimnet.fi

Riitta Heino