

Häiritty hyytyminen ja sentraaliset puudutukset

Pohjoismainen suositus 2010

Jouko Jalonen ja Seppo Alahuhta

Pohjoismaat ovat perinteisesti olleet puudutusmyönteisten maiden maineessa ja puudutusten on katsottu olevan anestesia-aiheutena monella tavalla hyödyllisiä yleisanestesiaan verrattuna. Yhä useammalla potilaalla on kuitenkin jokin suhteellinen tai jopa ehdoton vasta-aihe käyttää sentraalisia puudutuksia erityisesti laskimo- tai valtimotromboosin estohoidon vuoksi. SSAI:n asettaman työryhmän suositus sentraalisten puudutusten käytöstä julkaistiin Acta Anaesthesiologica Scandinavica tammikuun 2010 numerossa. Tässä artikkelissa esitetään tärkeitä näkökohtia suosituksesta. Kirjoittajat kehottavat kuitenkin jokaista anestesia-aiheututusta tutustumaan myös varsinaiseen suositukseen.

SSAI:n piirissä on nähty tarve tehdä suositus sentraalisten puudutusten käytöstä tilanteissa, joissa potilaalla on joko lääkityksen tai sairauden vuoksi häiriintynyt hemostaasi. Niinpä pohjoismaisten anestesiologi yhdistysten nimeämä työryhmä kokoontui Scheffergaardenissa Kööpenhaminan ulkopuolella 24.–25.5.2007 tehtäväänsä aloittaen tämä työ, joka on alkuinnostuksen jälkeen tuntunut välillä jättäjäiseltä. Työryhmän puheenjohtajaksi valittiin heti ensimmäisessä tapaamisessa Harald Breivik (N), joka on tunnetusti tehnyt tällä alueella pitkään ja paljon työtä. Muut jäsenet olivat Ulla Bang (DK), Gísli Vígfússon (ICE), Jouko Jalonen (FIN) ja Michael Lagerkranzer (S). Seppo Alahuhta oli mukana SSAI:n nimeämänä ”fasilitaattorina”, mutta osallistui myös ahkerasti keskusteluun. Työskentely jatkui alkukokouksen jälkeen vilkkaana sähköpostikeskusteluna. Projektia esiteltiin ensimmäisen kerran jäsenkunnalle Göteborgin SSAI-kokouksessa syyskuussa 2007. Toinen työryhmäkokous pidettiin Arlandassa 17.10.2008. Sen jälkeen keskustelu onkin käyty pääasiassa sähköpostitse. Jäsenkunnalta pyydettiin lausuntoja yhdistyksen kotisivulle lai-

tetusta työversiosta ja luonnosta muokattiin edelleen saatujen ja myös joiltakin henkilöiltä suoraan pyydettyjen kommenttien mukaan. Pitkän hyytämisen jälkeen lopullinen tuote julkaistiin Acta Anaesthesiologica Scandinavica tammikuun 2010 numerossa¹.

Miten työhön käytiin

Heti ensimmäinen kokous oli varsin innokas, jopa kiihkeä, ja näkemyseroja löytyi paljon. Vyyhtiä päätettiin lähteä purkamaan seuraavasti:

- selvitetään kirjallisuuden perusteella puudutuksen riskit verrattuna puudutuksen tuomiin hyytyihin
 - verrataan puudutuksen ja yleisanestesian vaikutusta kokonaiselvytykseen
 - arvioidaan näytön aste puudutusten hyöty/haittasuhteesta eri leikkaustyypeissä
 - annetaan kertyneen tiedon perusteella suosituksia hyytymiseen vaikuttavien lääkeaineiden annostelun turvarajoista
- Puudutuksella saavutettava mahdollinen hyöty jaettiin kolmeen kategoriaan saavutettavan hyö-

dyn painavuuden suhteen: analgesia < morbidi-
teetti < mortaliteetti. Suosituksetkin annettiin tä-
män jaottelun mukaan¹.

Sentraalisten puudutusten komplikaatioiden esiintyvyys

Ruotsissa tehtiin kartoitus vuosina 1990–1999 spi-
naali- ja epiduraalipuudutusten yhteydessä sattuneista vakavista neurologisista komplikaatioista, tarkoituksena identifioida myös kyseiset yksittäiset potilaat². Toistetulla anestesiologeille osoitetulla kyselyllä löydettiin 64 tällaista tapausta. Tämän lisäksi etsittiin kansallisesta (pakollisesta) haitta-
tapahtumarekisteristä kompensatioon oikeuttavat tapaukset ja näin löytyi 63 tapausta lisää. Näistä yhteensä 127 potilaasta spinaalihematooma oli todettu 33:lla, cauda equina-oireyhtymä 32:lla, purulentti meningiitti 29:llä, epiduraaliabskessi 13:lla ja joku muu komplikaatio 20:llä. Kun nämä esiintyvyyshuutot yhdistettiin eri lähteistä saataviin leikkaustilastoihin, voitiin laskea karkeasti esiintyvyys eri leikkaustyypeissä. Ehkä yllättäen eniten komplikaatioita oli polven tekonivelleikkauksen läpi käyneillä ja epiduraalipuudutuksen (tai spinaali-epiduraalipuudutuksen) ja/tai epiduraalista kivunhoitoa saaneilla naisilla (1:1800). Miehillä vastaava luku oli paljon pienempi (1:4500), samoin pelkässä spinaalipuudutuksessa naisille tehdyn polven tekonivelleikkauksen yhteydessä (1:14 000). Kun reisiluun kaulan murtuma korjattiin pelkässä spinaalipuudutuksessa, komplikaatioita oli vielä vähemmän (1:22 000). Samoin obstetrinen epiduraalinen kivunlievitys näytti turvalliselta (kaikkien komplikaatioiden esiintyvyys 1:25 000). Ongelmia oli erityisesti epiduraalikatetrin käytön yhteydessä. Lähes kolme neljäsosaa komplikaatiosta sattui 1990-luvun jälkipuoliskolla.

Nukutus vai puudutus – kas siinä kysymys

Jos vakavia ja pysyviä ongelmia on näinkin usein, itsestään selvä kysymys on: miksi ottaa riski? Tätä kysymystä on pyritty selvittämään monen monta kertaa ainakin viimeisten kolmen vuosikymmenen aikana. Yleisesti on uskottu, että huonokuntoinen potilas kestää paremmin puudutusanestesian kuin yleisanestesian. Tämän vakuudeksi on usein vedottu Rogersin ym. vuonna 1990 julkaisemaan meta-analyysiin³, jossa analysoitiin 141 satunnaistettua tutkimusta ja 9559 potilasta. Meta-analyysin mukaan puudutus vaikutti ennustet-

ta parantavasti niin, että koko aineistossa mortaliteettiriski oli puudutuspotilailla merkittävästi pienempi, NNT oli 104. Tätä meta-analyysiä on kuitenkin sittemmin paljon arvosteltu. Ensiksikin analyysiin sisältyi vain ennen 1.1.1997 tehtyjä tutkimuksia, minkä jälkeen tehokkaat laskimotromboosin estohoidot ovat yleistyneet. Yksi Rogersin tutkimuksessa todetuista puudutuksen eduistahan oli pienempi laskimotromboosin ja keuhkoemboolian riski. Puudutusryhmään sisältyi spinaali- ja epiduraalipuudutuksia erikseen tai yhdessä ja epiduraalikatetrin kanssa tai ilman, osalla potilaista yleisanestesian lisänä. Tuloksia tarkemmin katsoessa edut tulivat esiin vain tietyissä potilasryhmissä. Mortaliteetti oli pienempi puudutuspotilailla erityisesti reisiluun kaulan murtuman hoidossa ja yleensä ortopediassa, mutta puudutukset vaikuttivat kuolleisuuteen vähemmän selvästi verisuonikirurgiassa sekä käytettäessä spinaalipuudutusta tai torakaalialueen epiduraalia. Lumbaalialueen epiduraalipuudutuksella ei ollut vaikutusta. Lisäksi puudutusten vaikutus morbiditeettiin oli suurin vanhimmissa tutkimuksissa ja pienempi taasisesti uudempiin tuloksiin.

Tämän lisäksi on toki useita samansuuntaisia tutkimuksia. Beattie ym. vertasivat epiduraalisen kivunhoidon vaikutusta muulla tavalla toteutettuun analgesiaan 1173 potilaan meta-analyysissä⁴ ja totesivat sydäninfarktin riskin pienenevän puoleen epiduraaliryhmän potilailla. Sen sijaan kivunhoitotavalla ei ollut vaikutusta mortaliteettiin. Medicare-tietokannasta tehdyssä samanlaisessa analyysissä⁵ todettiin leikkauksen jälkeisen epiduraalisen kivunhoidon vähentävän 7 päivän kuolleisuutta; 30 päivän kuolleisuudessa ei enää ollut eroa.

Onko asia sittenkään niin selvä?

Ballantyne ym. ovat tehneet vuoteen 2004 asti ulottuvan systemaattisen katsauksen, jossa hakustrategia oli seuraava: (epidural OR local OR spinal anesthesia) AND general anesthesia⁶. Hakukriteereillä löytyi 2345 julkaisua, jotka olivat kontrolloituja tutkimuksia, ei-kontrolloituja tutkimuksia, observaatiotutkimuksia, meta-analyysijä ja yleiskatsauksia. Näiden perusteella kirjoittajat esittivät, että uudemmissa tutkimuksissa ei ole saatu anestesiamenetelmien välille eroa kuolleisuudessa, tromboembolisissa komplikaatioissa, sydäntapah-
tumisissa, mobilisaatiossa leikkauksen jälkeen tai kognitiivisessa toiminnassa pidemmällä aikavälillä. Katsauksen mukaan puudutusanestesiassa kuitenkin useimmiten leikkausvuoto oli vähäisem-

pää, metabolinen stressivaste oli pienempi, synnytykseen liittyvä morbiditeetti ja mortaliteetti oli pienempi, ja verisuonileikkausten yhteydessä siirteet pysyivät paremmin auki.

Samassa katsauksessa vertailtiin epiduraalista kivunhoitoa muunlaiseen kivunhoitoon. Tässäkin epiduraalilla ei ollut selvää vaikutusta mortaliteettiin tai sydäntapahtumien esiintyvyyteen. Sen sijaan keuhkofunktio säilyi paremmin, suolen motiliteetti palasi aikaisemmin, ja analgesia oli selkeästi tehokkaampi.

Yksi syy vaihteleviin tuloksiin saattaa olla vaihtelevassa epiduraalitekniikassa. Esimerkiksi thorakalisella epiduraalilla on merkittävästi enemmän edullisia vaikutuksia kuin lumbaalilla⁷. Myös hyvä akuutin kivunhoidon organisaatio saattaa vaikuttaa. Obstetrisessa anestesiassa sekä analgesiassa epiduraali-spinaalitekniikoilla on voitu kiistatta pienentää kuolleisuuttakin⁸.

Miksi asiaa ei selvitetä hyvillä tutkimuksilla?

Ballantynen ym. työryhmä esitti joukon tutkimuskohteita jatkoselvittelyä varten⁹. Varsinkaan harvinaisempien komplikaatioiden tutkiminen ei kuitenkaan ole helppoa, jos mahdollistakaan. Jos nimittäin halutaan osoittaa että komplikaation riski pienenee tasolta 1:5000 puoleen tilastollisella riskillä $\alpha = 0,05$ ja $\beta = 0,20$, tarvitaan noin 500 000 potilaan aineisto. Niinpä johtopäätökset ja suositukset joudutaan pakosta perustamaan yllä mainitun kaltaisille kohorttitutkimuksille, tapausarjoille, farmakokineettisten mallien mukaan laskettuihin todennäköisyyksiin – ja viime kädessä näistä

johdettuun asiantuntijamielipiteeseen. Ehkä paras viime aikoina tehty yritys tutkia asiaa on kanadalainen vuonna 2008 julkaistu yli 250 000 potilaan kohorttitutkimus, jossa keskisuuren–suuren leikkauksen läpikäyneiden potilaiden 30 päivän kuolleisuus oli hiukan pienempi epiduraalianestesiassa hoidetuilla kuin yleisanestesiassa hoidetuilla (1,7 vs. 2,0 %)¹⁰.

Mihin SSAI-työryhmän antamat suositukset perustuvat?

Työryhmän arvioissa hyödyistä käytettiin Ecclesin ja Masonin esittämää ja Britannian NICE-suosituksissa käytettyä kriteeristöä¹¹. Näytön taso arvioitiin asteikolla Ia (meta-analyysi tai useita satunnaistettuja tutkimuksia) – IV (asiantuntijakomitean mielipide tai tunnettujen eksperttien kliininen kokemus). Näytön perusteella suosituksen vahvuus vaihtelee asteikolla A (kategorian I näyttö) – D (kategorian IV näyttö tai ylempistä kategorioista ekstrapoloitu näyttö). Epiduraali- ja spinaalianestesian tai niiden yhdistelmän antama potentiaalinen hyöty yleisanestesiaan verrattuna arvioitiin eri tilanteissa olemassa olevan tutkimusnäytön perusteella ja näytön taso arvioitiin kussakin tilanteessa. Tämän arvion mukaan vahvin näyttö sentraalisten puudutus- ja kivunhoitomenetelmien eduista on spinaalianestesiasta eri leikkaustilanteissa, obstetrisessa analgesiassa ja anestesiassa yleensä, sekä postoperatiivisten hengitys-, munuais- ja verenkiertokomplikaatioiden välttämässä yleensä ja erityisesti verisuonikirurgiassa¹.

Antitromboottisten lääkkeiden antoa koskevat aikarajat perustuvat taas näiden lääkkeiden

Taulukko 1 - Unfractionated heparin (UFH) *

| Anticoagulant | Drug ⇒ CNB or cath. manipulation | CNB or cath. manipulation ⇒ Drug |
|----------------------|--|---|
| ≤ 70 IU/kg | 4 h, ∅ APTT and platelets ^a | 1 h ^b |
| ≥ 70-100 IU/kg | 4 h, ∅ APTT and platelets ^{a,b} | 6 h recommended, 1-2 h common practice ^{b,c} |
| ≥ 100 IU/kg | 4 h, ∅ APTT and platelets ^{a,b} | 6 h recommended, 1-2 h common practice ^{b,c} |
| Recommendation Grade | D | D |

^a After 5 days of UFH, a **platelet count** is mandatory to rule out Heparin Induced Thrombocytopenia (**HIT II**)

^b If surgery requires intraoperative **UFH > 5000 U**, consider inserting the epidural catheter in the **evening before**

^c One to 2 h after CNB, an i.v. dose of **50–100 U/kg is common practice** during extracranial vascular surgery. However, an **increased risk of bleeding** is possible with doses 70–100 U/kg

* Adapted from Breivik et al. (1)

tunnettuihin farmakokineettisiin ja farmakodynaamisiin ominaisuuksiin ja näiden perusteella määritettyyn pienimmän vaikutuksen ikkunaan¹². Tällainen lähestymistapa sisältää koko joukon rajoituksia, joten annettuja suosituksia on aina mieltävä jokaisen potilaan ominaisuuksien kannalta erikseen. Lääkeaineen eliminaatio voi olla hidastunut potilaan muusta sairaudesta johtuen, potilaan samanaikainen muu hyytymiseen vaikuttava lääkitys on otettava huomioon, ja puudutuksen yhteydessä olevat tekniset vaikeudet voivat olla hyvinkin merkityksellisiä. Niinpä SSAI-suosituksen taulukoissa on runsaasti alaviitteitä erityistilanteita varten. On huomattava, että epiduraalikatetrin poisto on yhtä riskialtis toimenpide kuin sen laittaminen. Itse asiassa suuri osa kirjallisuudessa kuvatuista spinaalihakematomista on tullut juuri katetrin poiston jälkeen¹³. Seuraavassa on poimittu tärkeimpiä (satunnaisia) kohtia annetuista suosituksista ja niiden taustasta sekä lainattu joitakin suosituksen 12 taulukosta. Tämä artikkeli ei kuitenkaan ole millään muotoa tyhjentävä tiivistelmä suosituksen sisällöstä, vaan kehoitamme painavasti jokaista tutustumaan huolellisesti suosituksen yksityiskohtiin.

Fraktioimaton hepariini (UFH)

Fraktioimatonta hepariinia (Taulukko 1) käytetään pääasiassa leikkauksen aikaiseen antikoagulaatioon esimerkiksi verisuonileikkauksissa. Tehokas antikoagulaatio on näissä välttämätön katastrofaalisten tromboembolioiden estämiseksi. Toisaalta ennen leikkausta tehty epiduraali-/spinaalipisto on aina verenvuotoa aiheuttava trauma, ja on

epäilty, että tarvitaan 7–8 tuntia pistokohdan hyytymän riittävään konsolidaatioon, jotta hepariini-vaikutus ei aiheuttaisi uutta vuotoa pistokohdassa suuria hepariiniannoksia käytettäessä. Verisuonileikkausten yhteydessä esiintyykin eittämättä spinaalihakematomia. Moenin ym. retrospektiivisessä analyysissä² näitä oli kahdeksan, ja näistä estimoitiin jälkeenpäin tämän komplikaation riskiksi 1:4000. SSAI:n työryhmässä väiteltiin kovasti siitä, mikä olisi optimaalinen hepariini määrä sekä kirurgian että anestesian kannalta. Jotkut katsoivat, että korkeintaan 70 KY/kg olisi suurin turvallinen annos ja pitivät riskialttiina suomalaista käytäntöä antaa 70–100 KY/kg vain tunti piston jälkeen. Tällaisia määriä on kuitenkin käytetty ainakin suomalaisissa keskuksissa rutiinisti ilman hälyttäviä komplikaatiolukuja ja siksi suosituksen sisällytettiin kompromissina maininta tästä käytännöstä. Mikäli noudatettaisiin kuuden tunnin aikarajaa tällaisia hepariiniannoksia käytettäessä, kuten jotkut työryhmän jäsenistä halusivat, spinaali- ja epiduraalipuudutuksen käyttö verisuonikirurgiassa kävisi mahdottomaksi. Toisaalta myös yhden tunnin turvaraja piston ja hepariininannon välillä perustuu yli 30 vuotta vanhaan neurologisten potilaiden aineistoon, jossa otettiin likvornäytteitä 20 G neulalla¹⁴! Vakiintuneiden hoitomenetelmien tutkimusnäyttö on monesti aika ohutta...

Pienimolekyyliset hepariinit (LMWH)

Pienimolekyylisten hepariinien (Taulukko 2) tromboosiprofylaksiassa käytettyjen annosten turva-ajoista on pääosin varsin yhtenäinen kansainvälinen konsensus. Annetut turva-ajat perustuvat

Taulukko 2 - Low molecular weight heparin (LMWH) *

| Anticoagulant | Drug ⇒ CNB or cath. manipulation | CNB or cath. manipulation ⇒ Drug |
|---------------------------------|----------------------------------|---|
| <i>Dalteparin or enoxaparin</i> | | |
| ≤ 5000 U or ≤ 40 mg/day | 10 h ^d | 6 h recommended, 2–4 h common practice ^e |
| > 5000 U or > 40 mg/day | 24 h | 6 h recommended, 2–4 h common practice ^e |
| Recommendation Grade | D^{PharmKin} | D^{PharmKin} |

^d Emergency cases on LMWH **2500 U or 20 mg twice daily**, and strong indication for SPA (because benefit/risk is high, see Table 2; e.g., hip fractures, urgent Caesarean Section): **0 h**

^e The balance between risk of bleeding and thrombosis is optimal when the first dose is given **6 h after the end of elective surgery** in non-thrombogenic patients. Major cancer surgery, prolonged surgery in very ill patients, and those >75 years may need preoperative or intraoperative thromboprophylaxis

* Adapted from Breivik et al. (1)

lähinnä käytettyjen lääkkeiden farmakokinetiikkaan. SSAI-työryhmän suosituksessa on ehkä poikkeavaa päivystyspotilaita koskeva osa. LMWH annetaan 12 tunnin välein puolitetuna annoksena ja päivystysleikkaus tehdään turvarajoista välittämättä, mikäli on mahdollista saavuttaa etu mortaleetissa tai morbiditeetissa, kuten on laita esimerkiksi reisiluun kaulan murtuman hoidossa tai kierreellisessä keisarinleikkauksessa. Käytäntö on ollut tällainen vuosikausia työryhmän puheenjohtajan Harald Breivikin sairaalassa. Toisaalta LMWH-estohoidon aloittamista suositellaan vasta 6 t leikkauksen jälkeen, mikäli tromboosiriski ei ole erityisen suuri. Tällaisen käytännön on osoitettu vähentävän postoperatiivista vuotoa ja takaavan silti tehokkaan tromboosiprofylaksian¹⁵ ja siitä on annettu eurooppalainen suosituskin¹⁶.

Turva-ajat ovat luonnollisesti paljon pidempiä, jos pienimolekyylisiä hepariineja on käytetty hoitoannoksina esimerkiksi keuhkoembolian hoitoon.

Fondaparinuuksi

Teoreettisista eduistaan huolimatta fondaparinuuksi ei ole suuressa määrin syrjäyttänyt perinteisiä pienimolekyylisiä hepariineja laskimotromboosin estohoidossa. Niinpä sen käytössä suosittelut turva-ajat perustuvat vielä enemmän farmakokinetiikkaan ja valmistajan antamiin ohjeisiin.

Niiden mukaanhan estohoito aloitetaan kuusi tuntia leikkauksen jälkeen. Pitkän puoliintumisajan takia fondaparinuuksiannoksen ja puudutus piston välin tulee olla 36 tuntia.

K-vitamiinin antagonistit (VKA)

K-vitamiiniantagonisteista (Taulukko 3) Suomessa on käytössä varfariini, jonka antaman tromboemboliasuojan välttämättömyys vaihtelee suuresti hoidettavan sairauden mukaan. On arvioitu, että komplisoitumattoman eteisvärinän aiheuttama riski saada tromboembolinen komplikaatio ilman antikoagulanttihoitoa on 1 % vuodessa, kun taas vastaava riski on 22 % potilaalla, jolla on kaksiliuskaläppä mitraalipositiossa¹⁷. Tromboosiriskin arvioinnissa käytetään yleisesti ns. CHADS-pisteytystä¹⁸. Jos tromboemboliariski on pieni, VKA-hoito voidaan keskeyttää hyvissä ajoin ennen leikkausta tai kumota pienellä määrällä K-vitamiinia (1–2 mg per os), tai jääplasmalla tai protrombiini-kompleksilla, jos vaikutus pitää saada heti kumotua. Jos riski on suuri, VKA pitää korvata pienimolekyylisellä hepariinilla toteutettavalla siltahoidolla, kun INR laskee alle arvon 2,0. SSAI-työryhmä katsoi lisäksi, että puudutus voidaan tehdä eri INR-tasoilla sen mukaan, kuinka suuri potentiaalinen hyöty puudutusanestesiasta on oletettavissa yleisanestesiaan verrattuna, tietävästi ainoana kirjallisuudessa esitetyistä suosituksista.

Taulukko 3 - Vitamin K Antagonists (VKA) *

Potential benefit / single shot SPA

| Test (normal range) | Comfort | Morbidity | Mortality |
|-------------------------------|---------------|-----------|-----------|
| INR (0.9 - 1.2) ^f | < 1.4 | < 1.8 | < 2.2 |
| Recommendation Grade | D (IV) | | |

Potential benefit / EDA or CSE

| Test (normal range) | Comfort | Morbidity | Mortality |
|-------------------------------|---------------|-----------|-----------|
| INR (0.9 - 1.2) ^f | < 1.2 | < 1.6 | < 1.8 |
| Recommendation Grade | D (IV) | | |

SPA = Spinal Anaesthesia; EDA = Epidural Anaesthesia; CSE = Combined Spinal - Epidural

^f Start LMWH prophylaxis when INR < 2.0 in patients at high risk of a thromboembolic episode (e.g., mechanical mitral valve, aortic valve, recent (< 6 months) arterial or venous thromboembolic episode)

* Adapted from Breivik et al. (1)

ASA ja klopidogreeli

Vaikka ASA (Taulukko 4) ei ilmeisesti sinänsä lisää merkittävästi vuotovaaraa, sitä saavilla leikkauspotilailla on yleensä muitakin hyytymiseen vaikuttavia lääkkeitä. Siksi erityisesti primaaripreventioon annettavaa ASA:a pidettiin leikkauksen yhteydessä tarpeettomana ja se suositetaan tautotettavaksi vähintään kolme päivää ennen puudutusta ja leikkausta. Pelkän ASA:n käytön jälkeen kolmessa päivässä ehtii syntyä hemostaasiin riittävä määrä toimintakykyisiä trombosyyttejä¹⁹. Päivystyspotilailla on tässäkin erityisasema. Jos puudutukselle on vahva indikaatio, puudutus voidaan laittaa, vaikka aikarajat eivät täytyisikään.

Trombosyyttien ADP-reseptoreita salpaava klopidogreeli (Taulukko 5) on tunnetusti hankalampi lääke, ja sitä saavilla potilailla on yleensä erityisen painava syy saada kyseistä lääkettä. Jos klopidogreeli voidaan tauottaa ilman suurta tromboosiriskiä, tauotuksen tulisi kestää vähintään viisi vuoro-

kautta, jotta ehtisi syntyä hemostaasiin tarvittava määrä toimintakykyisiä trombosyyttejä. Klopidogreeliä saavista potilaista suuri osa saa kuitenkin ASA-klopidogreeli-kaksoislääkitystä sepelvaltimoihin (ja muihinkin valtimoihin) asennettujen verkkoputkien tukkeutumisen estämiseksi. Näillä potilailla lyhytkin tauko lääkityksessä voi olla kohdalokas ja siksi selkäydinpuudutuksia ei voi heillä käyttää. Tietenkin tällainen lääkitys on ongelmallinen myös leikkausvuodon takia. Klopidogreeli-resistenssi tuo vielä lisää arvaamattomuutta kaksoisestohoittoa, ja klopidogreelin korvaajaksi kehitetty seuraavan polven ADP-salpaaja prasugreeli on jo tulossa käyttöön. Ensimmäisten tietojen mukaan se lisää vielä klopidogreeliäkin enemmän vuotoherkkyyttä.

Dabigatraani ja rivaroksabaani

Trombiinin estäjästä dabigatraanista ja hyytymistekijä X:n estäjästä rivaroksabaanista on kertynyt

Taulukko 4 - Platelet inhibitors – ASA *

| Anticoagulant | Drug ⇒ CNB or cath. manipulation | CNB or cath. manipulation ⇒ Drug |
|------------------------------|---|--|
| Acetyl salicylic acid ASA | 12 h in patients on secondary prevention ^g | Resume as soon as possible after surgery |
| | 3 days in others (1 week at doses > 1 g/day) | Resume after surgery |
| Recommendation Grade | D ^{PharmKin} | D |

^g In patients with unstable angina and after stroke/TIA, MI, PCI or CABG. Recommendation grade C (III).

* Adapted from Breivik et al. (1)

Taulukko 5 - Platelet inhibitors – ADP blockers *

| Anticoagulant | Drug ⇒ CNB or cath. manipulation | CNB or cath. manipulation ⇒ Drug |
|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Clopidogrel | 5 days ^h | After catheter removal |
| Ticlopidin | 5 days ^h | After catheter removal |
| Recommendation Grade | D ^{PharmKin} | D |

^h Five days after discontinuing clopidogrel or ticlopidin 50% of platelets have regenerated which is sufficient for primary haemostasis

* Adapted from Breivik et al. (1)

niin vähän kokemuksia, että turva-ajoissa lääkkeen annon ja puudutuksen välillä voi vain noudata valmistajien antamia ohjeita. SSAI-työryhmä suosittelee, että rivaroksabaani on tauolla vähintään 18 tuntia ennen puudutusta, ja että jos potilaalla on jo epiduraalikatetri, lääke aloitettaiisiin vasta vähintään 6 tuntia sen poiston jälkeen. Dabigatraania käyttävillä valmistaja ei suosittele lainkaan epiduraalikatetriä. Jos sellainen jo on, työryhmämme suosittelee, että valmisteen käyttö aloitettaiisiin vasta vähintään 6 tuntia epiduraalikatetrin poiston jälkeen (Pharmacan valmisteyhteenvedossa tämä aikaraja on vähintään 2 tuntia).

Tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet estävät verihiutaleiden syklo-oksigenaasia veripitoisuutensa mukaan, eivät siis palautumattomasti kuten ASA. Työryhmässä keskusteltiin pitkään siitä kuinka merkittävä niiden vaikutus hyytymisjärjestelmään on. Kirjallisuudesta ei tähän löydy selvää vastausta, meta-analyyysienkin tulokset ovat ristiriitaisia. Toisaalta kaikki tulehduskipulääkkeet heikentävät munuaisfunktioita. Jos munuaisfunktio on jo ennestään heikentynyt, tulehduskipulääkkeiden vaikutus muiden hyytymistä estävien lääkkeiden kuten pienimolekyylisen hepariinien eliminaatioon voi tulla merkittäväksi. Lopulta työryhmässä otettiin se kanta, että tulehduskipulääkkeet on viisainta tauottaa ennen epiduraali- tai spinaalipistoa sekä ennen epiduraalikatetrin poistoa. Tauotuksen pituus riippuu lääkkeen puoliintumisajasta. Jos se on lyhyt, 12 tunnin tauko riittää (ibuprofeeni, ketoprofeeni), mutta jos se on pitkä, suositeltu tauko on 25 tuntia (ketorolaakki). Päivystysleikkauksissa taas potilaat voitaisiin puuduttaa tauosta välittämättä, jos puudutuksella katsotaan saavutettavan morbiditeetti- tai mortaliteettihyöty. Jos taas halutaan antaa tulehduskipulääkettä esilääkityksenä, suositellaan COX-2-selektiivistä lääkettä ja/tai parasetamolia. On huomattava, että suosituksen mukaan tulehduskipulääkettä voi käyttää epiduraalisen kivunhoidon lisänä, jos yllämainittuja varoikoja noudatetaan ennen epiduraalikatetrin poistoa. Tarvittaessa tulehduskipulääkkeiden antitromboottista vaikutusta voidaan vähentää desmopressiinillä²⁰.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Kutakuinkin kaikki antitromboottisten lääkkeiden vaikutuksia selvittelevät tutkimukset ovat keskit-

tyneet yhteen lääkkeeseen. On todennäköistä, että annettaessa useita hyytymistä häiritseviä lääkkeitä yhtä aikaa niiden vaikutus on additiivista (esimerkiksi tulehduskipulääkkeet ja pienimolekyylinen hepariini), paitsi samasta aineenvaihduntatiestä kilpailevilla lääkkeillä, joilla yhteisvaikutus voi olla synergististä (esimerkiksi tulehduskipulääkkeet ja varfariini).

Kumulaatiovaara

Useamman päivän jatkuvassa hoidossa ainakin pienimolekyylisen hepariinien kumulaatiovaara on todellinen. Moenin ym. tutkimuksessa² neurologisia komplikaatioita oli eniten iäkkäillä naisilla, joille laitettiin polven tekonivel ja käytettiin epiduraalipuudutusta tai epiduraalikatetriä. USA:ssa 1990-luvun lopulla todetussa spinaalihematoomien kasaumassa suurin osa potilasta oli iäkkäitä naisia, joille oli tehty ortopedinen leikkaus, käytetty pienimolekyylistä hepariinia tromboosin estohoitona (eurooppalaista käytäntöä suuremmalla annoksella) ja hematooma ilmeni suurimmalla osalla pian epiduraalikatetrin poiston jälkeen²¹. Voisi spekuloida, että lääkkeen kumuloitumisella saattoi olla osuutta komplikaatioiden kehittymisessä. Munuaisfunktio heikkenee iän mukana, samoin lihasmassa. Heikentyneellä munuaisfunktioilla katsotaan olevan merkitystä pienimolekyylisen hepariinien eliminaatioon, jos kreatiniinin poistuma on alle 30 ml/min. Esimerkiksi 80-vuotias nainen, joka painaa 60 kg ja jonka S-Krea on 125, on siis jo vaaravyöhykkeellä. SSAI-työryhmä suositteleeekin, että S-Krea määritettäisiin yli 75-vuotiailta potilailta ennen leikkausta ja että pienikokoisille potilaille annettaisiin pienempää LMWH-annosta. Myös fondaparinuuksi ja dabigatraani eliminoituvat lähes täysin munuaisten kautta ja ne voivat siis myös kumuloitua jos munuaisfunktio on alentunut.

Epiduraalihematooman tunnistaminen

SSAI-työryhmän mielestä jokaisessa sairaalassa tulisi olla toimintaohje mahdollisen spinaalihematooman varalle. Mahdollisten oireiden havaitseminen on helpompaa, jos annettava epiduraalinen puudutuseos on laimea eikä heikkennä merkittävästi motoriikkaa. Tämä tavoite on saavutettavissa, jos epiduraalikatetri on leikkausalueen hermosegmenttien keskellä ja jos puuduteseoksessa on mukana adrenaliinia. Potilaita tulisi opastaa raportoimaan poikkeavista tuntemuksista, tunto-

puutoksista, uudesta selkäsärystä ja jalkojen heikkoudesta. Hoitohenkilökuntaa tulisi opastaa kartoittamaan raajojen liikevoima neljän tunnin välein epiduraalisen kivunhoidon aikana ja 24 tuntia katettrin poiston jälkeen ja hälyttämään hoitavat lääkäri heti, jos tyypillisiä spinaalihematooman oireita ilmaantuu. Aikaisempien tapausselostusten opetus on, että selkäytimen dekompressio on tehtävä 8–12 tunnin kuluttua oireiden alkaessa, sen jälkeen funktion palautumisennuste ilmeisesti huononee nopeasti.

Lopuksi

Työryhmä uskoo edelleen vahvasti puudutus-anestesian ja -analgesian etuihin erityisesti huonokuntoisilla potilailla, mutta toisaalta on muistettava puudutusten rajoitukset. Elämme tässäkin suhteessa alati monimutkaistuvammassa maailmassa, kun toimintaamme vaikuttavia uusia hoitoja otetaan käyttöön. Yhteisten pelisääntöjen omaksuminen on kuitenkin mielestämme paras tapa välttää potilaille katastrofaalisia komplikaatioita ja olla tukena vahingon sattuessa. Brittien omasta työstään tekemä kartoitus ainakin rohkaisee tämän suuntaiseen ajatteluun²². □

Viitteet

- Breivik H, Bang U, Jalonen J, ym. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesth Scand* 2010; 54: 16–41.
- Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990–1999. *Anesthesiology* 2004; 101: 950–9.
- Rodgers A, Walker N, Schug S, ym. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised. *BMJ* 2000; 321: 1493.
- Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: A meta-analysis. *Anesth Analg* 2001; 93: 853–8.
- Wu CL, Hurley RW, Anderson GF, ym. Effect of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality following surgery in medicare patients. *Reg Anesth Pain Med* 2004 ; 29: 525–33.
- Ballantyne JC, Kupelnick B, McPeck B, Lau J. Does the evidence support the use of spinal and epidural anesthesia for surgery? *J Clinical Anesth* 2005; 17: 382–91.
- Breivik H. Epidural analgesia for acute pain after surgery and during labor, including patient-controlled epidural analgesia. Kirjassa: *Clinical management of pain - practice and procedures*. 2. painos, s. 311–22. Toim. Breivik H, Campbell W, Nicholas M. Hodder-Arnold, London 2008.
- Shibli K, Russell I. A survey of anaesthetic techniques used for caesarean section in the UK. *Int J Obstet Anesth* 2000; 9: 160–7.
- Gulur P, Nishimori M, Ballantyne JC. Regional anaesthesia versus general anaesthesia, morbidity and mortality. *Best Pract Res Clin Anaesth* 2006; 20: 249–63.
- Wijeyesundera D, Beattie W, Austin P, Hux J, Laupacis A. Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet* 2008; 372: 562–9.
- Eccles M, Mason J. How to develop cost-conscious guidelines. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1–78.
- Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia* 2007; 62: 1154–60.
- Horlocker T, Wedel D, Benzon H, ym. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (The Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 172–97.
- Ruff RL, Dougherty JH, Jr. Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation. *Stroke* 1981; 12: 879–81.
- Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest* 2003; 124: 3795–855.
- Samama C, Albaladejo P, Benhamou D, ym. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 95–116.
- Ansell J, Hirsh J, Poller L, ym. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest* 2004; 126: 2045–335.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, ym. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. *JAMA* 2001; 285: 2864–70.
- Sonksen J, Kong K, Holder R. Magnitude and time course of impaired primary haemostasis after stopping chronic low and medium dose aspirin in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 1999; 82: 360–5.
- Flordal P. Use of desmopressin to prevent bleeding in surgery. *Eur J Surg* 1998; 164: 5–11.
- Schroeder D. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23(Suppl 2): 183–9.
- Cook T, Counsell d, Wildsmith J, Project aTRCoATNA. Major complications of central neuraxial block. *Br J Anaesth* 2009; 102: 179–90.

Jouko Jalonen

professori

TYKS

jouko.jalonen[at]tyks.fi

Seppo Alahuhta

professori

OYS

seppo.alahuhta[at]ppshp.fi