

## AKUUTTI MUNUAISVAURIO SYDÄNKIRURGIAN YHTEYDESSÄ

Anne Ristikankare

18.12.2015 Helsingin yliopisto

### Vastaväittäjä

Dosentti Timo Laitio, Turun yliopisto

### Esitarkastajat

Dosentti Jan-Ola Wistbacka, Oulun yliopisto

Dosentti Kaj Metsärinne, Turun yliopisto

► Sydänkirurgiassa akuutin munuaisvaurion (AKI) esiintyvyys vaihtelee 9–39 % välillä riippuen potilaan leikkausta edeltävästä kunnosta, muista taudeista sekä sydänkirurgian tyypistä. AKI lisää kuolleisuutta, sairastavuutta ja kustannuksia itsenäisenä riskitekijänä. Jopa vähäinen seerumin kreatiniinin nousu sydänleikkauksen jälkeen on yhteydessä lisääntyneeseen 30 päivän kuolleisuuteen. Munuaisten korvaushoitoa vaativassa vajaatoiminnassa kuolleisuus on jopa 63 % (1,2).

AKI:n kehittymiseen sydänleikkauksen yhteydessä on monia syitä. Potilaan muut sairaudet, munuaisten vajaatoiminta ennen leikkausta, leikkauksenaikaiset verenkierron

vaihtelut ja hypotensio, sydän-keuhkokoneen käyttö ja runsas verituoitteiden anto ovat yleisimpiä riskitekijöitä (3). Munuaisvaurion nopea diagnosointi voi parantaa potilaan ennustetta, koska munuaisia pystytään suojaamaan ennen vaurion pahenemista. Akuutissa vauriossa plasman kreatiniinin nousee hitaasti. Viime vuosina on testattu useita munuaisista erittyviä tai niiden kautta suodattavia merkkiaineita, mutta toistaiseksi uudet merkkiaineet eivät ole syrjäyttäneet kreatiniinia kliinisessä diagnostiikassa (4). AKI:n diagnostiikassa käytetään kansainvälistä konsensusluokitusta (5).

AKI:n diagnostiikka on tarkentunut ja uusia munuaisvaurion biomarkkereita diagnostiikan parantamiseksi on löydetty, mutta sydänkirurgian jälkeiseen vaurion ehkäisyyn ja hoitoon ei ole löytynyt vaikuttavia hoitoja. Useita eri mekanismeilla toimivia lääkkeitä on kokeiltu, mutta millään niistä ei ole todettu kiistatta olevan hyötyä. Levosimendaani tosin vaikuttaa lupaavalta.

Väitöskirjan tavoitteena oli tutkia munuaisvaurion syntyä sydänkirurgiassa ja evaluoida, pystytäänkö kystatiini C:n avulla parantamaan AKI:n diagnostiikkaa. Lisäksi teimme kaksi lääke-interventiotutkimusta munuaisten suojaamiseksi.

### Aineisto ja menetelmät

Väitöskirja koostui neljästä osatyöstä, joista kaksi oli prospektiivisia observoivia kohorttitutkimuksia. Niissä tutkittiin kystatiini C:n muutoksia heti sydänkirurgian jälkeen ja verrattiin sitä kreatiniiniin AKI:n diagnostiikassa. Osatöistä kaksi oli randoituja, placebo-kontrolloituja ja sokkoutettuja lääketutkimuksia. Toisessa arvioitiin N-asetyyliikysteiinin munuaisia suojaavaa vaikutusta ja toisessa levosimendaanin vaikutusta munuasiin sydänleikkauksen yhteydessä.

Ensimmäisessä osatyössä mitta-simme 110 iäkkään sydänkirurgisen potilaan kreatiniini- ja kystatiini C arvoja lähtötilanteessa ja postoperatiivisesti viiden päivän ajan. Leikkauksen jälkeen potilaat jaettiin eri ryhmiin RIFLE-luokituksen mukaan. Myös tiedot hemodynaamisista muutoksista, lääkityksestä, diureesista, annetuista nesteistä ja verituoitteista sekä nestetasapainosta kerättiin ja analysoitiin.

Toisessa osatyössä tutkimme 41 sydänsiirtopotilaan munuaisten toimintaa 1–5 päivänä leikkauksen jälkeen mittaamalla seerumin kreatiniinin ja kystatiini C:n muutoksia. Mittasimme myös virtsasta herkkää tubulusvaurion merkkiainetta, N-asetyyli-β-glukoosiaminidaasia (NAG) välittömästi leikkauksen jälkeen sekä 1–3 leikkauksen jälkeisen päivän aikana. Keräsimme samat

### Taulukko 1. Osatyöt

- I Ristikankare A, Pöyhä R, Kuitunen A, Skrivfars M, Hämmäinen P, Salmenperä M, Suojaranta-Ylinen R. Serum cystatin C in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 89: 689-95; 2010
- II Ristikankare A, Lemström K, Skrivfars M, Hämmäinen P, Suojaranta-Ylinen R, Salmenperä M, Pöyhä R. Acute kidney injury and serum cystatin C early after heart transplantation. Submitted.
- III Ristikankare A, Kuitunen T, Kuitunen A, Uotila L, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Salmenperä M, Pöyhä R. Lack of renoprotective effect of i.v. N-acetylcysteine in patients with chronic renal failure. *Br J Anaesth* 97: 611-6; 2006
- IV Ristikankare A, Pöyhä R, Eriksson H, Valtonen M, Leino K, Salmenperä M. Effects of levosimendan on renal function in patients undergoing coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 26: 591-5; 2012

hemodynaamiset ja nestehoidon tiedot kuin ensimmäisessä osatyössä.

Kolmannessa osatyössä tutkimme 77 potilaalla leikkauksen aikana annetun N-asetyylikysteiniin (NAC) munuaisia suojaavaa vaikutusta. Potilaat saivat tutkimuslääkettä infuusiona leikkauksen alusta 20 tunnin ajan. Munuaisten toimintaa tutkittiin plasman kreatiniinin, seerumin kystatiini C:n ja virtsan NAG:n avulla. Virtsanäytteitä kerättiin lähtöarvojen lisäksi neljästi leikkauuspäivänä ja viidentenä postoperatiivisena päivänä, verinäytteitä ensimmäisenä, kolmantena ja viidentenä postoperatiivisena päivänä. Myös muu leikkauksen ja tehohoidon aikainen potilaan hoitoon liittyvä tieto tallennettiin ja analysoitiin.

Neljännessä osatyössä 60 seipalvelitimo-ohitusleikkauspotilasta, joilla oli huonontunut preoperatiivinen vasemman kammion toiminta saivat sokkoutetusti joko placeboa tai levosimendaania. Potilaat saivat tutkimuslääkettä leikkauksen alusta vuorokauden ajan. Heidän hemodynaamiikkansa, nestehoitonsa, sydämen ja munuaisten toiminta analysoitiin tarkasti. Munuaisten toimintaa arvioitiin plasman kreatiniinin, seerumin kystatiini C:n ja virtsan NAG:n avulla.

## Tulokset

Ensimmäisessä osatyössä AKI esiintyi 56 %:lla potilaista. Sekä kreatiniini että kystatiini C nousivat merkittävästi AKI potilailla, mutta merkkiaineiden välillä ei ollut merkittävää eroa. Ensimmäisenä postoperatiivisena päivänä ROC AUC kreatiniinille oli 0.66 (0.55–0.76) ja kystatiini C:lle 0.71 (0.61–0.81),  $p = 0.11$ , Arvot eivät merkittävästi eronneet keskenään myöskään myöhemmissä mittauksissa.

Toisessa osatyössä AKI ilmaantui 56 %:lle potilaista, joista 13 potilasta sai munuaiskorvaushoitoa (RRT). AKI-potilailla sekä kreatiniini että kystatiini C nousivat merkittävästi ja samalla tavalla. Kreatiniini laski lähtötasosta potilailla, jotka eivät saaneet AKI:a, mutta kystatiini C nousi yli lähtötason kolmantena päivänä. Virtsan NAG nousi merkittävästi kaikilla potilailla heti leikkauksen lopussa, mutta palautui nopeasti lähtötasolle. AKI:a

esiintyi enemmän potilailla, jotka olivat olleet aikaisemmin sydänleikkauksessa, joilla oli enemmän leikkauvuotoa, jotka saivat enemmän verituotteita ja joille annettiin typpioksidihoidoa leikkauksen jälkeen sydämen oikean puolen vajaatoiminnan vuoksi.

Kolmannessa tutkimustyössä NAC ei suojannut munuaisia sydänleikkauksen yhteydessä. AKI:a esiintyi NAC-ryhmässä 42 % ja placebo-ryhmässä 49 %. Ryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa P-kreatiniini, S-kystatiini C ja U-NAG mittauksissa. NAC-ryhmän potilaat saivat merkittävästi enemmän nesteitä ( $p = 0.009$ ) ja heillä oli myös merkittävästi enemmän leikkauksen aikaista vuotoa ( $p = 0.018$ ).

Neljännessä osatyössä tutkimusaikana 13 (43 %) potilasta sai AKI:n placebo-ryhmässä ja 8 (26 %) potilasta levosimendaani-ryhmässä. Ryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa minään mittaussajankohtana kreatiniinin, kystatiini C:n ja NAG:n arvoissa.

## Pohdintaa

AKI on pysynyt merkittävänä sydänleikkauksen jälkeisenä komplikaationa koko avosydänleikkauksen historian ajan. Tilastollisesti postoperatiivinen AKI on jopa lisääntynyt, mikä johtunee tarkentuneesta ja yhtenäisestä diagnostiikasta. Nykyään leikataan yhä vanhempia ja huonokuntoisempia potilaita ja tehdään suuria, monimutkaisia leikkauksia. Munuaisvaurion syntymistä on yritetty estää eri lääkkeillä, joilla on pyritty vaikuttamaan verenkiertoon tai solussa tapahtuviin hapen vähyydestä johtuviin reaktioihin. Eläinkokeissa N-asetyylikysteiniinillä on munuaisia suojaava vaikutus, mutta väitöstutkimuksessa sillä ei todettu vaikutusta sydänleikkauspotilaiden munuaisten toimintaan. Levosimendaanilla on viimeaikaisten meta-analysien perusteella pystytty suojaamaan munuaisia sydänleikkauksen yhteydessä (6,7). Oman työmme tilastollinen voima oli riittämätön, joten ryhmien välille ei tullut merkittävää eroa.

Lääkkeillä pystytään vaikuttamaan vain 1–2 patofysiologiseen

mekanismiin. Plasman kreatiniini ei ole riittävän sensitiivinen ja se on myös hidas lievän vaurion markkeri. Patofysiologian tietämyksen lisääntyminen voi auttaa jatkossa löytämään herkkiä merkkiaineita AKI:n diagnostiikkaan. Omien tutkimustemme rajoittava tekijä oli myös pieni otoskoko. Tarvitaan riittävän suuri otos, jotta saadaan merkitseviä eroja päätemuuttujissa (RRT, kuolleisuus) vertailtavien lääkeaineiden tai munuaismarkkereiden välillä. Luotettavien tulosten saamiseksi tarvitaan monikeskustutkimuksia.

Nykyisen tietämyksen mukaan AKI:a voidaan ehkäistä tunnistamalla riskipotilaat, välttämällä munuais toksisia lääkkeitä, siirtämällä leikkausta ainakin 24 tuntia varjoainekuvauksesta, optimoimalla potilaan hemodynaamiikka ja nesteytys, korjaamalla anemia, valitsemalla oikea leikkauksmuoto ja minimoimalla sydänkeuhkokoneen käytön pituus sekä aloittamalla statiini ennen leikkausta. ■

## Viitteet

1. Karkouti K, Wijeysondera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Lafamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, McCluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 119: 495-502; 2009.
2. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiopulmonary surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 15: 1597-605; 2004.
3. Gaffney AM, Sladen RN. Acute kidney injury in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 28: 50-9; 2015.
4. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma Q, Bennett MR, Mockel M, Matalanis G, Dragun D, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg* 88: 124-30; 2009.
5. Kellum JA, Lameire N, for the KAKIGWG. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 17: 204; 2013.
6. Zhou C, Gong J, Chen D, Wang W, Liu M, Lie B. Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*: Oct 27, Epub ahead of print, 2015
7. Niu ZZ, Wu SM, Sun WY, Hou WM, Chi YF. Perioperative levosimendan therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 63: 107-12; 2014.