

Viivi Neva

**VERIHIUTALEIDEN ESTÄJÄT JA  
SEPELVALTIMOIDEN  
OHITUSLEIKKAUKSIIN LIITTYVÄ  
VERENVUOTO**

# TIIVISTELMÄ

Viivi Neva: Verihiutaleiden estäjät ja sepelvaltimoiden ohitusleikkauksiin liittyvä verenvuoto  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma  
10 / 2019  
Ohjaajat: Anne Kuitunen ja Kati Järvelä

---

Lähes kaikilla sepelvaltimoiden ohitusleikkaukseen tulevilla potilailla on käytössään verihiutaleiden toimintaa estävä lääke osana sepelvaltimotaudin hoitoa. Kaikki verihiutaleita estävät lääkkeet vaikuttavat ohitusleikkauspotilaiden leikkauksen aikaisen ja jälkeisen verenvuodon riskiin annostus- ja tautusaikariippuvaisesti. Merkittävä verenvuoto ja siitä mahdollisesti johtuvat punasolusiirrot ovat molemmat itsenäisiä riskitekijöitä ohitusleikkauspotilaiden leikkauksen jälkeisille haittatapahtumille. Uusintaleikkauspotilailla haittatapahtumien yleisyys on kerran leikattuihin verrattuna korkeampaa.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, miten potilaiden ohitusleikkausta edeltävä verihiutaleiden toimintaa estävä lääkitys vaikuttaa ohitusleikkaukseen liittyvään verenvuotoon, punasolusiirtojen tarpeeseen ja verenvuodosta johtuviin uusintaleikkauksiin. Tarkasteltavina lääkkeinä olivat asetyylilisisylihappo ja ADP-estäjät klopidogreeli, tikagreloli ja prasugreeli. Tutkimus toteutettiin takautuvana rekisteritutkimuksena. Tutkimuspotilaina oli Tays Sydänsairaalassa vuosina 2014-2015 ohitusleikattuja potilaita (n=461), joille ei tehty ohitusleikkauksen yhteydessä muita toimenpiteitä. Vastetapahtumiksi valittiin vähintään yhden punasoluyksikön siirto ohitusleikkauksen aikana tai tehohoitojaksolla, yli 1000 millilitran kokonaisdreenivuoto leikkauksen jälkeisen tehohoitojakson aikana ja verenvuodon vuoksi tehdyt uusintaleikkaukset.

461 tutkimuspotilaan joukosta 72 potilasta (15,6%) sai vähintään yhden punasoluyksikön siirron. 105 potilaan (22,8 %) kokonaisdreenivuoto ylitti 1000 ml vuodon. Uusintaleikkaus tehtiin yhdeksälle potilaalle (0,2 %). Yleisin lääkehoito oli asetyylilisisylihappo-monoterapia, jota käytti 285 potilasta (61,8 %). Yleisin yhdistelmälääkitys oli asetyylilisisylihapon ja klopidogreelin yhdistelmä (n = 83, 18,0 %). 29 potilasta (6,3 %) ei käyttänyt mitään tutkimukseen kuuluvista verihiutaleiden toimintaa estävistä lääkkeistä.

Tutkituista lääkkeistä vain leikkausta edeltävällä klopidogreelin käytöllä todettiin merkitsevä yhteys punasolusiirtojen määrään: klopidogreeli-asetyylilisisylihappo -yhdistelmälääkitystä käyttäneet saivat enemmän punasolusiirtoja asetyylilisisylihappoa käyttäneisiin verrattuna. Muilla lääkkeillä ei havaittu yhteyttä punasolusiirtojen määrään. Merkittävät dreenivuodot olivat yhtä yleisiä riippumatta käytetystä verihiutaleiden toimintaa estävästä lääkityksestä. ADP-estäjien tautusajoilla ei löytynyt yhteyttä tutkimuksen päätetapahtumiin. Klopidogreelin lisäksi alentunut sydämen vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) ja kohonnut veren verihiutalemäärä leikkausta edeltävästi olivat yhteydessä kohonneeseen punasolusiirtojen määrään. Alentunut LVEF oli yhteydessä myös yli 1000 ml:n dreenivuotoon. Lihavilla (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) esiintyi yli 1000 ml:n dreenivuotoja normaali- tai ylipainoisia vähemmän.

Etenevälle lisätutkimukselle suuremmilla potilasjoukoilla on tarvetta ADP-estäjien keskinäisten verenvuotoriskiä kohottavien vaikutusten arvioimiseksi.

Avainsanat: ohitusleikkaus, leikkauskomplikaatiot, asetyylilisisylihappo, klopidogreeli, tikagreloli, prasugreeli. Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

# SISÄLLYSLUETTELO

<b>1 JOHDANTO</b>	1
1.1 Verihiutaleiden toimintaa estävät lääkkeet ohitusleikkauspotilailla	1
1.2 Verihiutaleiden estäjät ja leikkaukseen liittyvä verenvuotovaara	2
1.3 Verihiutaleiden estäjien hyödyt	4
1.4 Tutkimuksen tarkoitus	6
<b>2 AINEISTO JA MENETELMÄT</b>	6
2.1 Hakustrategia	6
2.2 Valintamenetelmä	7
2.3 Potilasaineisto	9
2.4 Tilastolliset menetelmät	10
<b>3 TULOKSET</b>	10
<b>4 POHDINTA</b>	17
<b>5 LÄHTEET</b>	20

# 1 JOHDANTO

## 1.1 Verihiutaleiden toimintaa estävät lääkkeet ohitusleikkauspotilailla

Sepelvaltimoiden ohitusleikkaukskirurgiaan liittyy suurentunut verenvuodon vaara.<sup>1</sup> 2-15 %:lle sepelvaltimoiden ohitusleikkauspotilaista on todettu tulevan leikkauksen jälkeen merkittäviä verenvuotoja lähteestä, määritelmästä ja käytetystä verisuonitukkeumia ehkäisevästä lääkityksestä riippuen.<sup>2,3,4,5,6</sup> Verenvuodosta johtuvia saman hoitajakson uusintaleikkauksia tehdään 1-6 %:lle ohitusleikkauspotilaista.<sup>2,7,8</sup> Yksi merkittävimmistä verenvuodon riskiä nostavista tekijöistä on potilaiden käyttämä verihiutaleiden toimintaa estävä lääkitys, jota käyttävät lähes kaikki sepelvaltimoiden ohitusleikkaukseen tulevat potilaat.<sup>1</sup>

Verihiutaleiden toimintaa estävä lääkitys aloitetaan sepelvaltimotautikohtauksen saaneille sepelvaltimotautikohtausten ja sydäninfarktien ehkäisemiseksi. Asetyyylisalisyylihapo ja mahdollinen yhdistelmähoito klopidogreelin, prasugreelin tai tikagrelolin kanssa ovat tämän lääkehoidon perustana.<sup>9</sup> Ennaltaehkäisevä asetyyylisalisyylihappolääkitys vähentää kuolleisuutta ja sydän- ja aivoinfarktien ilmaantuvuutta, ja se suositellaan aloitettavaksi välittömästi sepelvaltimotautikohtausta epäiltäessä, riippumatta mahdollisesta jatkohoitolinjasta.<sup>10,9</sup> Yhdistelmä­lääkitystä, jossa asetyyylisalisyylihappolääkitys yhdistetään klopidogreeli-, prasugreeli- tai tikagrelolilääkitykseen, suositellaan etenkin korkean vaaran potilaille 12 kuukaudeksi, mikäli vasta-aiheita, kuten aiempia kallonsisäisiä verenvuotoja, ei ole. Korkean vaaran potilaisiin lukeutuvat mm. diabeetikot, munuaisten vajaatoimintaa sairastavat ja toistuvasta rintakivusta kärsivät potilaat.<sup>9</sup>

Asetyyylisalisyylihapon tärkein vaikutusmekanismi on epäselektiivinen syklo-oksigenaasientsyymien (COX-entsyymien) esto. COX-entsyymit katalysoivat arakidonihapon hapetusta prostanoideiksi, jotka säätelevät verihiutaleiden aktivaatiota ja toisiinsa takertumista. Asetyyylisalisyylihapon vaikutuksesta tämä prostanoidien välittämä veren hyytymistä tehostava vaikutus estyy.<sup>11</sup> Prasugreeli ja klopidogreeli estävät palautumattomasti adenosiinidifosfaatin (ADP) sitoutumisen P2Y<sub>12</sub>-reseptoriin verihiutaleissa. Tikagreloli vaikuttaa vastaavalla mekanismilla, mutta palautuvasti. P2Y<sub>12</sub>-reseptorien salpautuminen estää verihiutaleiden

aktivaatiota, toisiinsa takertumista ja edelleen veren hyytymistä. Prasugreelin vaikutus alkaa nopeammin ja on voimakkaampi kuin klopido greelin.<sup>1</sup> Prasugreelistä, klopido greelistä ja tikagrelolista käytetään niiden ADP-reseptoreita salpaavan vaikutuksen vuoksi yhteisnimitystä ADP-estäjät.

## 1.2 Verihiutaleiden estäjät ja leikkaukseen liittyvä verenvuotovaara

Runsas ohitusleikkaukseen liittyvä verenvuoto on itsenäinen riskitekijä leikkauksen jälkeisille komplikaatioille ja haittatapahtumille, kuten saman hoitojakson uusintaleikkauksille, korkeammalle leikkauksen jälkeiselle kuolleisuudelle ja yli kolmen vuorokauden tehohoitoajalle.<sup>6</sup> Samalla hoitojaksolla uusintaleikkaukseen joutuneilla potilailla leikkauksen jälkeinen kuolleisuus on lähes viisi kertaa korkeampaa ja tehohoidon kesto pidentynyt vain kerran leikattuihin verrattuna. Uudelleen leikatuilla potilailla mm. munuaisten vajaatoiminta, infektiot ja suurempi verituotteiden käyttö nostavat kuolleisuutta.<sup>12</sup>

Leikkauksen yhteydessä ja leikkauksen jälkeisten 24 tunnin aikana ohitusleikkauspotilaille siirrettyjen punasolusikoiden määrissä on merkittävää vaihtelua. Yhdysvalloissa vähintään yhden punasoluyksikön siirron on todettu saavan 7,8-92,8 % ohitusleikkauspotilaista.<sup>13</sup> Verenvuodoista johtuvan punasoluvalmisteiden käytön tiedetään heikentävän ohitusleikkauspotilaiden ennustetta. Jo yhden tai kahden ohitusleikkaukseen liittyvän punasoluyksikön siirrot on yhdistetty kohonneeseen kuolleisuuteen ja uudelleenleikkausten riskiin.<sup>14</sup> Suuri punasolujen tarve ( $\geq 5$  yksikköä) ensimmäisen leikkauksen jälkeisen päivän aikana nostaa kuolleisuutta lähes kahdeksankertaisesti.<sup>15</sup> Punasolusiirtojen haitallinen vaikutus ennusteeseen on havaittu myös samalla hoitojaksolla uuteen ohitusleikkaukseen joutuneilla potilailla.<sup>12,14</sup>

Verihiutaleiden toimintaa estävien lääkkeiden yhteys punasolusiirtojen saantiin vaihtelee lääkeainekohtaisesti. Asetyyლისისყილიჰონ vaikutuksesta punasolusiirtojen tarpeeseen on ristiriitaisia tuloksia, mutta vaikuttaa siltä, että asetyლისისყილიჰონ käyttö leikkausta edeltävästi ei merkittävästi lisää riskiä punasolusiirroille, jos käytetään matala-annoksista asetyლისისყილიჰონilääkitystä ( $< 160$  mg/vrk).<sup>8,16,17</sup> Klopido greeliä leikkausta edeltävästi saaneet ovat korkeammassa riskissä punasolusiirroille verrattuna potilaisiin, joilla ei ole käytetty klopido greeliä, mikäli klopido greelin viimeisin annostelu on tapahtunut alle viisi päivää leikkausta

edeltävästi. Mikäli klopidogreelilääkitys vähintään viisi päivää ohitusleikkausta ennen, klopidogreelin riskiä nostava vaikutus häviää<sup>2,18</sup>. Klopidogreeliä ja tikagrelolia saaneiden välillä ei vaikuta olevan eroa leikkauksen yhteydessä annettujen punasolusiirtojen määrissä, mikäli lääkitykset keskeytetään 2-4 päivää ennen leikkausta.<sup>19</sup> Mikäli klopidogreeli ja tikagreloli keskeytetään alle kaksi vuorokautta ennen leikkausta, on punasolusiirtojen määrä todennäköisesti suurempi tikagrelolia käyttäneillä.<sup>20</sup> Prasugreeliä saaneilla punasolusiirrot eivät ole klopidogreeliä saaneisiin verrattuna yleisempiä, mutta verihäiriöiden siirrot ovat prasugreeliä saaneilla selvästi tavallisempia.<sup>20</sup>

Leikkausta edeltävän asetyylisalisyylihapon käytön on todettu lisäävän leikkauksen jälkeistä verenvuotoriskiä.<sup>8,17,21,22</sup> Vuotoriskiä lisäävä vaikutus on suurimmillaan, mikäli lääkitystä jatketaan vielä 48 tunnin sisällä leikkausta edeltävästi; tämä näkyy myös suurempana verihäiriösiirtojen tarpeena.<sup>16</sup> Asetyylisalisyylihapon vuotoriskiä nostavan vaikutuksen on kuitenkin havaittu olevan keskeytysajankohdan lisäksi annosriippuvainen. Alle 160 milligramman päivittäisellä leikkaukseen asti jatkettulla annoksella verenvuotoriskin on havaittu olevan samalla tasolla kuin lumelääkettä saaneilla,<sup>8</sup> kun taas korkeammilla annoksilla vuotoriskin nousu on merkittävää.<sup>17,22</sup> Asetyylisalisyylihappoa latausannoksen leikkausta edeltävästi (300 mg) saaneilla verenvuodon mediaanitulavuus on lumelääkettä saaneisiin verrattuna vain hieman kohonnut, mutta suurten verenvuotojen (yli 750 ml) riski on kohonnut lähes kaksinkertaiseksi.<sup>22</sup> Asetyylisalisyylihapon käyttö leikkausta edeltävästi vaikuttaa lisäävän myös verenvuodosta johtuvien samalla hoitojaksolla tapahtuvien uusintaleikkausten vaaraa, kun käytetään korkeita asetyylisalisyylihappoannoksia (> 160 mg/vrk). Alhaisemmilla annoksilla lumelääkettä ja asetyylisalisyylihappoa saaneilla uusintaleikkausten määrissä ei ole havaittu eroja.<sup>8,17,22</sup>

Yhdistelmä­lääkityksen (asetyylisalisyylihappo + ADP-estäjä) käyttö ohitusleikkaukseen asti lisää leikkauksen jälkeisen vuodon ja saman hoitojakson uusintaleikkausten riskiä asetyylisalisyylihapolla toteutettua monoterapiaa enemmän.<sup>19,20,23</sup> Klopidogreelin vuotoriskiä nostava vaikutus on kohonnut, mikäli viimeinen annostus on tapahtunut alle viisi päivää leikkausta edeltävästi.<sup>18</sup> Asetyylisalisyylihappo-klopidogreeli –yhdistelmähoidetuilla klopidogreelin vuotoriskiä nostava vaikutus alkaa pienentyä, kun lääkitys lopetetaan kaksi vuorokautta leikkausta edeltävästi,<sup>18,19</sup> ja viimeistään viidentenä leikkausta edeltävänä päivänä keskeytetty klopidogreelilääkitys ei enää vaikuta verenvuotoriskiä kohottavasti.<sup>2</sup> Pelkkää leikkaukseen asti

jatkuvaa asetyylisalisyylihiappohoitoa vastaava vuotoriskitaso saavutetaan keskeyttämällä klopidogreeli viisi päivää ennen leikkausta. <sup>23</sup>

ADP-estäjien ja verenvuotoriskien yhteys on, kuten punasolusiirtojenkin kohdalla, merkittävästi lääkityksen keskeytysajankohdasta riippuvaista. Klopidogreeliä ja tikagrelolia käyttäneillä ei vaikuta olevan selkeitä eroja merkittävien ohitusleikkaukseen liittyvien verenvuotojen yleisyydessä, mutta tuloksissa on vaihtelua eri tutkimusten välillä. <sup>19</sup> Merkittävät verenvuotokomplikaatiot (kuten > 1500 ml vuoto 12 leikkauksen jälkeisen tunnin aikana tai verenvuodosta johtuvat uudelleenleikkaukset) vaikuttavat olevan klopidogreeliä käyttäneillä yleisempiä verrattuna tikagrelolia käyttäneisiin, mikäli lääkitykset keskeytetään 2-4 vuorokautta leikkausta edeltävästi. Lisäksi on viitteitä siitä, että tikagrelolia saaneilla verenvuotokomplikaatioiden riski nousi klopidogreeliä saaneisiin verrattuna kaksinkertaiseksi, mikäli molemmat lääkitykset lopetetaan vasta 0-1 vuorokautta leikkausta edeltävästi. <sup>3</sup> Osassa tutkimuksista vastaavaa eroavaisuutta ei ole havaittu. <sup>19</sup> Prasugreelillä hoidetuilla vuotoriski pysyy kuitenkin lääkityksen keskeyttämisajankohdasta huolimatta hieman klopidogreeliä saaneiden riskiä korkeampana. <sup>20</sup> Uudelleenleikkaukset vaikuttavat olevan prasugreeliä saaneilla yleisempiä klopidogreeliä saaneisiin verrattuna. <sup>20</sup>

Verihiutaleiden toimintaa estävien ja muiden veren hyytymiseen vaikuttavien lääkkeiden lisäksi useiden muiden tekijöiden, kuten naissukupuolen, kiireellisen ohitusleikkauksen, alhaisen leikkausta edeltävän hemoglobiinitason, munuaisten vajaatoiminnan, verihiutaleiden toimintahäiriöiden ja uusitun leikkauksen on todettu lisäävän itsenäisesti verenvuodon vaaraa ohitusleikkauspotilailla. <sup>1,22</sup>

### **1.3 Verihiutaleiden estäjien hyödyt**

Asetyylisalisyylihiappoa saaneilla sepelvaltimosiirteet pysyvät auki lumelääkettä saaneisiin verrattuna paremmin. Sydänperäiset kuolemat, sydäninfarktit ja toistuvat uudelleenleikkaukset vaikuttavat olevan asetyylisalisyylihiappoa leikkausta edeltävästi saaneilla harvinaisempia lumelääkettä saaneisiin verrattuna. <sup>22</sup> Asetyylisalisyylihiappoa 12 tuntia ennen leikkausta saaneilla (325 mg annos) ja leikkauksen jälkeen lääkitystä matalammalla hoitoannoksella jatkaneilla siirteistä 93,5 % pysyy auki 60 vuorokauden aikavälillä; lumelääkettä saaneilla vastaava osuus on 85,2 %. <sup>21</sup>

Suojaava vaikutus on havaittu käyttämällä 300-325 mg:n latausannoksia leikkausta edeltävästi.<sup>21 22</sup> Hyvin korkeilla hoitoannoksilla ( $\geq 325$  mg/päivä) verenvuotojen riskin kohoaminen estää suotuisten vaikutuksen ilmenemisen.<sup>17</sup> Toisaalta edulliset vaikutukset häviävät liian alhaisilla (100 mg) latausannoksilla.<sup>16</sup> Leikkaukseen liittyvän kuolleisuuden on havaittu olevan samalla tasolla asetyylisalisyylihappoa ja lumelääkettä saaneilla.<sup>22</sup> Suotuisten vaikutusten vuoksi asetyylisalisyylihapon keskeyttäminen ennen ohitusleikkausta on suositeltavaa vain, mikäli potilaalla on merkittävästi kohonnut vuotoriski esimerkiksi vaikean munuaisten vajaatoiminnan vuoksi; muissa tapauksissa lääkitystä jatketaan keskeytyksettä.<sup>1</sup>

Klopidogreelillä hoidetuilla verenvuodon riski on altistumattomien tasolla, mikäli lääkitys keskeytetään vähintään viisi päivää leikkausta edeltävästi.<sup>18,23</sup> Kun lääkitys lopetetaan viimeistään viidentenä leikkausta edeltävänä päivänä, havaitaan lisäksi suojaava vaikutus sydänperäisten kuolemien, sydänlihaskinfarktien ja samalla hoitojaksolla tehtävien uusintaleikkausten riskin suhteen.<sup>2</sup> Klopidogreelin vuotokomplikaatioita nostavan vaikutuksen vuoksi lääkitys suositellaan keskeytettäväksi viisi päivää leikkausta edeltävästi.<sup>1</sup>

Uuden sukupolven ADP-estäjät laskevat klopidogreeliin verrattuna merkittävästi kuolleisuutta. Kun prasugreeli- ja klopidogreelilääkitys keskeytetään viimeistään yksi päivä ennen leikkausta ja asetyylisalisyylihappoa jatketaan leikkaukseen asti, kokonaiskuolleisuus on keskimäärin 6,4 % ja sydänperäinen kuolleisuus 30 vuorokauden sisällä leikkauksesta 5,2 % alhaisempaa prasugreelillä hoidetuilla. Prasugreelillä hoidetuilla leikkauksen jälkeinen verenvuoto on suurempaa ja siirrettyjen verihiutaleyksiköiden määrä korkeampi klopidogreeliä saaneisiin verrattuna. On myös viitteitä siitä, että prasugreelillä hoidetuilla potilailla välittömät uusintaleikkaukset olisivat klopidogreelillä hoidettuihin potilaisiin verrattuna yleisempiä. Erot kuolleisuudessa selittyvät prasugreelin klopidogreeliä pidemmällä jäännösvaikutuksella ja häviävätkin, jos ADP-estäjiä jatketaan leikkaukseen asti.<sup>20</sup>

Tikagrelolilla on havaittu prasugreelin kaltainen suojaava vaikutus leikkauksen jälkeiseen kuolleisuuteen. Tikagrelolia saaneilla sydänperäinen kuolleisuus ja verenvuodosta johtuva kuolleisuus on alhaisempaa kuin klopidogreeliä saaneilla. Vaikutus on merkittävin, kun tikagrelolitaiklopidogreelilääkitys keskeytetään kahdesta neljään päivää leikkausta edeltävästi.<sup>24</sup>

Prasugreelille suositeltu keskeytysaika on sen klopidogreeliä pidemmän vaikutusajan vuoksi seitsemän vuorokautta. Tikagrelolin vaikutusaika on muita ADP-estäjiä merkittävästi lyhyempi,



joten ohitusleikkaus voidaan suorittaa jo kolme päivää lääkityksen keskeyttämisen jälkeen. <sup>1</sup>

Suosittelut tauotusajat on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Verihiutaleiden toimintaa estävät lääkkeet ja niiden suositellut tauotusajat vuotoriskin vähentämiseksi.

Lääkitys	Suosittelutauotusaika
Asetyyylisalisyylihappo (ASA)	Ei tauoteta
Klopidogreeli + ASA	Klopidogreeli: 5 päivää leikkausta edeltävästi ASA: ei tauoteta
Prasugreeli + ASA	Prasugreeli: 7 päivää leikkausta edeltävästi ASA: ei tauoteta
Tikagreloli + ASA	Tikagreloli: 3 päivää leikkausta edeltävästi ASA: ei tauoteta

## 1.4 Tutkimuksen tarkoitus

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, miten erilaiset verihiutaleiden toimintaa estävä, sepelvaltimoiden ohitusleikkausta edeltävä lääkitys vaikuttaa ohitusleikkaukseen liittyvään verenvuotoon, punasolusiirtojen tarpeeseen ja verenvuodoista johtuviin saman hoitojakson välittömiin uusintaleikkauksiin. Tarkasteltavina lääkkeinä olivat asetyyylisalisyylihappo ja ADP-estäjät klopidogreeli, prasugreeli ja tikagreloli.

## 2 AINEISTO JA MENETELMÄT

### 2.1 Hakustrategia

Aineiston haku suoritettiin käyttämällä seuraavia tietokantoja: Ovid MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily, Ovid MEDLINE and Versions ®. Hakukoneena käytettiin Ovid Technologies Inc:n hakujärjestelmää, johon kirjaututtiin

Tampereen yliopiston opiskelijan henkilökohtaisilla käyttäjätunnuksilla. Haku suoritettiin tammi- ja helmikuun aikana 2018.

Katsauksen aineistoon hyväksyttiin englanniksi julkaistut satunnaistetut, kontrolloidut tutkimukset (randomized controlled studies, RCT) sekä systemaattiset katsaukset (systematic reviews). Haku rajattiin vain aikuisia (yli 18-vuotiaat) aineistonaan käyttäneisiin, vuoden 2000 jälkeen julkaistuihin tutkimuksiin.

Käytetty hakustrategia on eritelty taulukossa 2. Haussa käytettiin sekä MeSH-asiasanoja (esim. Coronary Artery Bypass/) ja avainsanahakua (esim. CABG.mp).

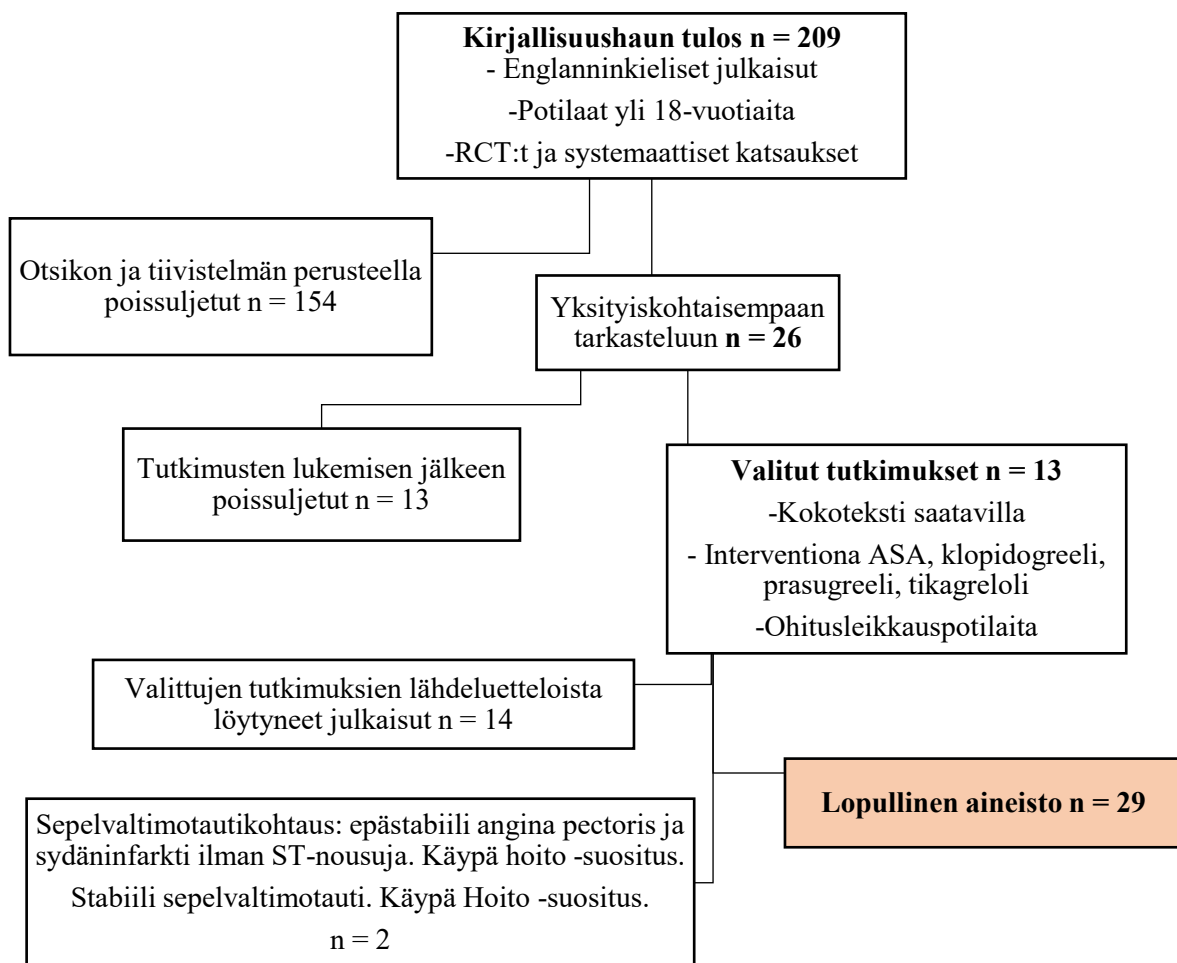
Taulukko 2. *Hakustrategia.*

1 coronary artery bypass.mp	9 bleeding.mp
2 Coronary Artery Bypass/	10 outcome.mp
3 CABG.mp	11 Postoperative Complications/
4 Platelet Aggregation Inhibitors/	12 1 OR 2 OR 3
5 ASPIRIN/	13 4 OR 5 OR 6 OR 7
6 clopidogrel.mp	14 8 OR 9 OR 10 OR 11
7 Prasugrel Hydrochloride	15 12 AND 13 AND 14
8 Hemorrhage/	16 Limit 15 to (english language and yr = "2000-Current" and "all adult (18 plus years)" and (randomized controlled trial or systematic reviews))

## 2.2. Valintamenetelmä

Hausta saatiin tulokseksi kokonaisuudessaan 209 julkaisua. Saaduista tuloksista rajattiin pois aineistosta otsikon ja tiivistelmän perusteella 154 tulosta. Epäoleelliset, kuten perkutaanisia sepelvaltimotoimenpiteitä (PCI) ja leikkauksen jälkeisen lääkityksen vaikutuksia leikkaustuloksiin ja komplikaatoriskeihin käsitelleet, julkaisut hylättiin aineistosta, jolloin yksityiskohtaisempaan tarkasteluun jäi 26 julkaisua. Kaksi julkaisua poissuljettiin, sillä kokotekstiä ei ollut saatavilla. Aineistosta hylättiin edelleen kaksi verihituleiden toimintaa estävän lääkityksen vaikutusta verihituleiden toimintaan, tromboksaanin tuotantoon ja muihin veren hyytymistä mittaaviin tekijöihin keskittyntä julkaisua.

Jäljelle jääneistä julkaisuista rajattiin edelleen neljä julkaisua, jotka käsittelivät muita lääkeaineita kuin asetyylisalisylihappoa, klopidogreeliä, tikagrelolia tai prasugreeliä. Näissä julkaisuissa käsiteltiin asetyylisalisylihapon korvaamista veren hyytymistä ehkäisevillä lääkkeillä (antikoagulantit) ja lyhytvaikutteista, ennen PCI:tä sairaalassa annettavaa ADP-estäjää dipyridamolia. Viimeiseksi aineistosta poistettiin julkaisut, jotka käsittelivät sairaalassa annettavaa, suonensisäistä glykoproteiini IIb/IIIa-lääkitystä (7 julkaisua). Aineistoa täydennettiin haettujen artikkelien lähdeluetteloista löytyneillä julkaisuilla (14 julkaisua) ja kahdella sepelvaltimotautia käsittelevällä Käypä Hoito -suosituksella. Valmis aineisto koostui 29:stä artikkelista. Aineiston valintamenetelmä on esitetty kuviossa 1.



Kuvio 1. Aineiston valinta.

## 2.3. Potilasaineisto

Tutkimus toteutettiin takautuvana rekisteritutkimuksena. Potilasaineistona olivat vuosina 2014-2015 Tays Sydänsairaalassa ohitusleikatut potilaat, yhteensä 461 potilasta. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaat, joille oltiin tehty joko suunniteltu, samalla sairaalahoitajaksoilla kiireellinen tai päivystyksellinen ohitusleikkaus. Potilaat, joille tehtiin ohitusleikkauksen yhteydessä muita, kuten sydänläppiin tai aorttaan liittyviä, toimenpiteitä, poissuljettiin tutkimuksesta.

Aineistoa varten potilaista kerättiin tiedot useasta potilastietojärjestelmästä. Käytettävät potilastietojärjestelmät olivat Uranus Desktop (CGI), Clinisoft (GE), anestesiapöytäkirjat, Kardio-sydäntietojärjestelmä (Cinia) ja Väestörekisterikeskus. Tutkimuspotilaista kerätty aineisto yksilöitiin jokaisen potilaan kohdalla potilaiden sosiaaliturvatunnuksilla. Koottu potilasrekisteri ja tutkimusaineistoa varten kerätyt potilastiedot säilytettiin sähköisessä muodossa Pirkanmaan sairaanhoitopiirin suojatulla palvelimella. Aineistoa käsiteltiin henkilökohtaisilla, salasanasuojatuilla käyttäjätunnuksilla Tays Sydänsairaalan tiloissa. Aineistoa käsitelivät vain tutkimukseen osallistuneet henkilöt, eikä henkilötietoja sisältävää tietoa luovutettu tutkimusryhmän ulkopuolisille. Kerätty aineisto on osa suurempaa tutkimuskokonaisuutta, jolla on Tays Sydänsairaalan tutkimuslupa.

Leikkausta edeltävältä ajalta selvitettiin käytetty verihituleidien toimintaa estävä lääkitys ja sen mahdollinen tauotusaika (< 24 h, 1-5 vrk, > 5 vrk). Lisäksi selvitettiin potilaiden ikä, sukupuoli, painoindeksi, perussairaudet ja sepelvaltimotaudin riskitekijät, kuten sukurasite. Potilaista kerättiin tietoa kuudelta leikkauksen jälkeiseltä vuorokaudelta. Vastetapahtumiksi valittiin leikkauksen aikana ja tehohoitoaikana siirrettyjen punasolulyksiköiden kokonaismäärä, tehohoitoajan kokonaisdreenivuoto ja verenvuodosta johtuvat saman hoitajakson uusintaleikkaukset, joita käytetään useissa verenvuotokriteeristöissä merkittävien verenvuotojen määrittelyyn. Vastetapahtumien valinta ja luokittelu mukailtiin PLATO-, UDPB- ja E-CABG –tutkimusten merkittävien verenvuotojen kriteerien mukaisesti.<sup>5,25,26</sup>

Kriteereissä verenvuodot, joiden hoito vaatii kahden punasolulyksikön siirron, luokitellaan merkittäviksi, mutta myös yhden punasolulyksikön siirrot on yhdistetty kohonneeseen leikkauksen jälkeisten haittatapahtumien riskiin.<sup>14</sup> Näiden kriteerien pohjalta potilaat jaettiin siirrettyjen annettujen punasolulyksiköiden suhteen kahteen ryhmään, 0 yksikköä ja  $\geq 1$  yksikköä saaneet.

Dreenivuodon suhteen eri kriteerit ja tutkimustulokset eroavat toisistaan merkittävästi. UDPB-kriteereissä dreenivuoto katsotaan vaikeaksi, mikäli se on yli 1000 ml ensimmäisten 12 leikkauksen jälkeisten tuntien aikana.<sup>5</sup> Kuitenkin jo yli 500 ml vuoto 24 tunnin aikana leikkauksen jälkeisesti on myös yhdistetty haittatapahtumien kohonneeseen riskiin,<sup>6</sup> ja TIMI-kriteerien mukaisesti yli 2000 ml dreenivuoto 24 tunnin kuluessa leikkauksesta katsotaan erittäin merkittäväksi.<sup>27</sup> Edellä olevien kriteerien pohjalta merkittävän dreenivuodon raja-arvoksi asetettiin 1000 ml tehohoitoajalta.

## 2.4. Tilastolliset menetelmät

Analyysiin valittujen muuttujien jakaumat ja analyysien tulokset on esitetty taulukoissa 4 ja 5. Kaikki muuttujat olivat kategorisia ja niiden arvot on esitetty taulukoissa lukumäärinä ja prosenttiosuuksina vasteen suhteen muuttujaa kohden. Logistinen regressio suoritettiin yksitellen jokaiselle muuttujalle eri päätetapahtumien suhteen. Monimuuttuja-analyysiin käänteisellä valinnalla (backward selection) sisällytettiin muuttujat, jotka olivat yksimuuttuja-analyysissä yhteydessä lisääntyneeseen vuotoriskiin, punasolusiirtoihin ja uusintaleikkauksiin (raja-arvona  $p < 0,1$ ). P-arvoa alle 0,05 pidettiin tilastollisesti merkitsevän tuloksen rajana monimuuttuja-analyysissä. Monimuuttuja-analyysien lopullisena mallina käytettiin käänteistä valintaa kaikkien päätetapahtumien kohdalla. Kaikki analyysit tehtiin SPSS v. 25.0 ohjelmistolla.

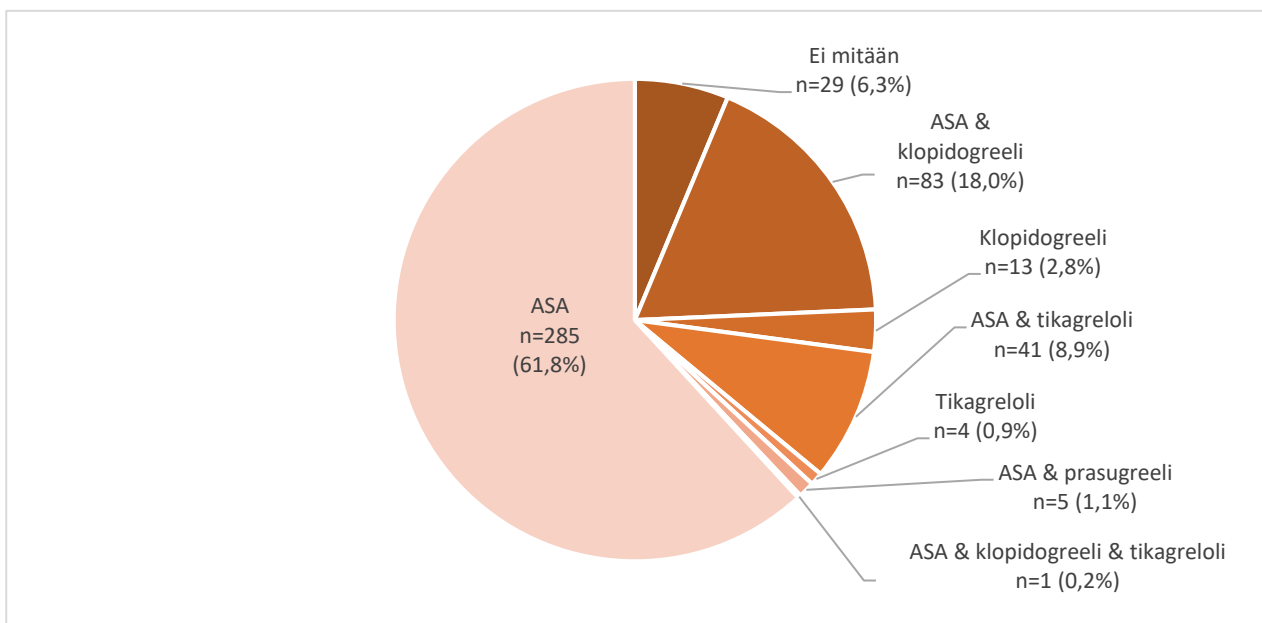
## 3 TULOKSET

Tutkimukseen hyväksyttiin aiemmin kuvattujen poissulkujen jälkeen 461 potilasta. 72 potilasta (15,6 %) sai ohitusleikkauksen yhteydessä tai tehohoitojaksolla vähintään yhden punasoluyksikön siirron. 105 potilaan (22,8 %) dreenivuoto ylitti asetetun raja-arvon 1000 ml tehohoitojakson ajalta. Dreenivuodon mediaanitulavuus oli 690 ml, ja tehohoitoajan mediaani 21,9 tuntia. Viideltä potilaalta ei ollut saatavilla dreenivuodon määrää. Samalla hoitojaksolla uusintaleikkaukseen joutui 9 potilasta (0,2 %).

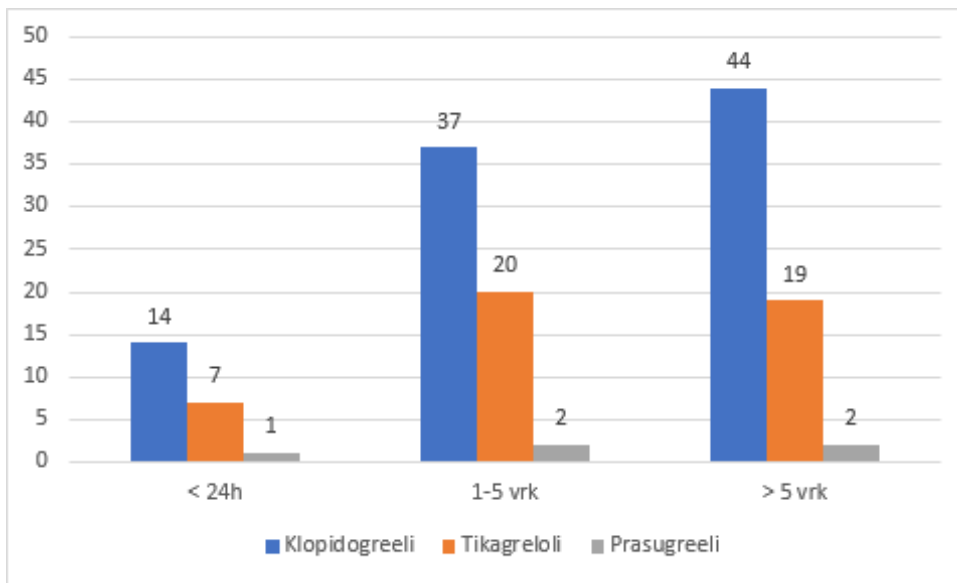
Potilaiden käyttämä verihiihtaleiden toimintaa estävä lääkitys on esitetty kuviossa 2. Yleisin lääkehoito oli asetyylisalisyylihappo-monoterapia, jota käytti 285 potilasta (61,8 %). Yleisin

yhdistelmähoito oli asetyylisalisyylihapon ja klopidogreelin yhdistelmä (n = 83, 18,0 %). 29 potilasta (6,3 %) ei käyttänyt mitään tutkimukseen kuuluvista verihiutaleiden toimintaa estävistä lääkkeistä. Prasugreeli oli käytössä vain viidellä potilaalla yhdistettynä asetyylisalisyylihappohoitoon.

ADP-estäjien tautusajoissa oli klopidogreelin ja tikagrelolin osalta selvää vaihtelua. Klopidogreeliä käyttäneillä yleisin tautusaika oli yli viisi vuorokautta (n = 44, 46,3 %). Tikagrelolia käyttäneillä 1-5 vuorokauden ja yli viiden vuorokauden tautusajat olivat lähes yhtä yleisiä (n<sub>1</sub> = 20, 43,5 %; n<sub>2</sub> = 19, 41,3 %). Tautusaikojen jakaumat on esitetty kuviossa 3.



Kuvio 2. Potilaiden käyttämä verihiutaleiden toimintaa estävä hoito. Prosenttiosuudet on ilmoitettu osuutena koko potilasaineistosta (n = 461). ASA = asetyylisalisyylihapo.



Kuvio 3. Lääkkeiden tauotusaikojen jakaumat lukumäärinä

Taulukossa 3 on esitetty yksi- ja monimuuttuja-analyyseiden tulokset punasolusiirtojen suhteen. Yksimuuttuja-analyyseissä alentunut LVEF (sydämen vasemman kammion ejektiofraktio;  $p = 0,012$ , kun LVEF 30-50 %,  $p = 0,003$ , kun LVEF < 30 %), korkea Euroscore (sydänleikkauspotilaiden leikkauriskien pisteytysjärjestelmä,  $p = 0,034$ ), klopidoogreelin käyttö ( $p = 0,033$ ), trombosyyttien lukumäärä yli  $390 \times 10^9/l$  ( $p = 0,006$ ) ja leikkauksen kiireellisyys ( $p = 0,035$ ) olivat yhteydessä potilaille annettujen punasoluyksiköiden määrään. Monimuuttuja-analyyssiin valittiin näiden muuttujien lisäksi saman hoitojakson perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide ( $p = 0,065$ ) ja aiemmat aivoverenkiertohäiriöt ( $p = 0,065$ ), sillä nämä on yhdistetty useissa tutkimuksissa kohonneeseen verenvuoto- ja edelleen punasolusiirtojen riskiin.<sup>30</sup> Monimuuttuja-analyyseissä lopullisessa mallissa alentunut LVEF (riippumatta aleneman vaikeusasteesta), klopidoogreelin käyttö ja trombosyyttien lukumäärä yli  $390 \times 10^9/l$  leikkausta edeltävästi osoittautuivat olevan yhteydessä lisääntyneeseen punasolusiirtojen käyttöön. Päivystysluontoiseen leikkaukseen liittyi vähäisempi punasolusiirtojen tarve ( $p = 0,025$ , OR 0,279, CI (0,091-0,853)). Merkittävin yhteys punasolusiirtoihin oli potilailla, joilla LVEF oli alle 30% ( $p = 0,010$ , OR 4,662, CI (1,448-15,004)) ja potilailla, joilla veren verihiutalepitoisuus oli kohonnut ( $p = 0,015$ , OR 3,669, CI (1,283-10,492)). Klopidoogreeliä käyttäneet potilaat saivat myös punasolusiirtoja klopidoogreeliä käyttämättömiä potilaita todennäköisemmin ( $p = 0,009$ , OR 2,225, CI (1,226-4,038)). Tässä analyyseissä ei huomioitu klopidoogreelin tauotusaikaa eikä mahdollisia muita samanaikaisia veren hyytymiseen vaikuttavia lääkkeitä, mikä tulee huomioida tuloksia tulkitessa.

Taulukossa 4 on esitetty vastaavasti yksi- ja monimuuttuja-analyysin tulokset tehohoitoajan dreenuuodon suhteen. Yksimuuttuja-analyysissä tilastollisesti merkitsevässä yhteydessä dreenuuodon määrään olivat alentunut LVEF ( $p = 0,028$ , kun  $EF = 30-50\%$  ja  $p < 0,001$ , kun  $EF < 30\%$ ) ja lihavuus ( $p = 0,039$ ). Monimuuttuja-analyysin lopullisessa mallissa merkittävästi alentunut LVEF ( $EF < 30\%$ ) osoittautui liittyvän erittäin voimakkaasti lisääntyneeseen dreenuuotoon ( $p < 0,001$ , OR 10,401, CI (3,136-34,493)), mutta jo kohtalaisesti alentunut LVEF ( $EF = 30-50\%$ ) oli yhteydessä kohonneeseen dreenuuodon määrään ( $p = 0,019$ , OR 1,795, CI (1,103-2,920)). Lihavuus ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) osoittautui liittyvän alhaisempaan dreenuuodon määrään ( $p = 0,040$ , OR 0,561, CI (0,323-0,974)).

Alentuneen sydämen vasemman kammion ejektiofraktion lisäksi prasugreelin käyttö, kun tauotusaikaa ei huomioitu, vaikutti lisäävän verenvuodon riskiä yksimuuttuja-analyysissä ( $p = 0,075$ , OR 5,132, CI (0,846-31,134)). Koska prasugreeliä käyttäneitä potilaita oli vain viisi, prasugreeli jätettiin pois monimuuttuja-analyysistä sattumavirheen korkean todennäköisyyden vuoksi. Lisäksi tarkasteltaessa prasugreeliä käyttäneitä, jotka vuotivat yli asetetun raja-arvon 1000 ml, havaittiin, että jokaisella näistä potilaista ( $n = 3$ ) oli useita verenvuotoriskiä yleisesti nostavia riskitekijöitä. Kahdella potilaalla LVEF oli 30-50 % ja molemmat tupakoivat leikkaukseen asti. Lisäksi toinen potilaista oli yli 65-vuotias ja toiselle tehtiin kiireellinen ohitusleikkaus. Kolmas potilas ei tupakoinut, mutta LVEF oli merkittävästi alentunut ( $< 30\%$ ) ja potilas oli yli 65-vuotias. Nämä tekijät todennäköisesti osaltaan selittävät prasugreeliä käyttäneiden lisääntynyttä verenvuototaipumusta. Prasugreeliä lukuun ottamatta muut tutkitut lääkkeet eivät lisänneet verenvuodon riskiä.

Uusintaleikkauksia oli aineistossa niin vähän, että yksimuuttuja-analyysissä ei noussut esille yhtäkään muuttujaa, joka olisi ollut tilastollisesti merkitsevässä yhteydessä uusintaleikkaurisktiin.

Taulukko 3. Tarkasteltujen muuttujien jakaumat lukumäärinä ja prosentiosuuksina siirrettyjen punasoluyksiköiden suhteen ja yksi- ja monimuuttuja-analyysin tulokset.

n=461	Siirretyt punasolut (U)		Yksimuuttuja-analyysi p (< 0,1)	Monimuuttuja-analyysi p-arvo, OR (CI 95%)
	0 U (n = 389)	$\geq 1$ U (n = 72)		
<b>Ikä</b>				
< 65v.	136 (85,0 %)	24 (15,0 %)		
$\geq 65$ v.	253 (84,1 %)	48 (15,9 %)	0,790	
<b>Sukupuoli</b>				
Nainen	72 (86,7 %)	11 (13,3 %)		
Mies	317 (83,9 %)	61 (16,1 %)	0,513	



<b>LVEF</b>				
> 50 %	283 (87,9 %)	39 (12,1 %)		
30-50 %	98 (78,4 %)	27 (21,6 %)	<b>0,012</b>	<b>0,013; 2,039 (1,159-3,587)</b>
< 30 %	8 (57,1 %)	6 (42,9 %)	<b>0,003</b>	<b>0,010; 4,662 (1,448-15,004)</b>
<b>Euroscore</b>				
< 2	223 (82,9 %)	46 (17,1 %)		
2-5	98 (78,4 %)	27 (21,6 %)	0,956	
> 5	61 (93,8 %)	4 (6,2 %)	<b>0,034</b>	-
<b>Lihavuus</b>				
BMI < 30	279 (83,5 %)	55 (16,5 %)		
BMI ≥ 30	110 (86,6 %)	17 (13,4 %)	0,416	
<b>Tupakointi</b>				
Ei	197 (82,1 %)	43 (17,9 %)		
Kyllä	66 (85,7 %)	11 (14,3 %)	0,462	
Aiemmin	126 (87,5 %)	18 (12,5 %)	0,345	
<b>Aiempi AVH</b>				
Ei	350 (83,3 %)	70 (16,7 %)		
Kyllä	39 (95,1 %)	2 (4,9 %)	<b>0,065</b>	<b>0,091; 0,282 (0,065-1,224)</b>
<b>Verenpainetauti</b>				
Ei	108 (87,8 %)	15 (12,2 %)		
Kyllä	281 (83,1 %)	57 (16,9 %)	0,224	
<b>COPD</b>				
Ei	350 (94,3 %)	65 (15,7 %)		
Kyllä	39 (84,8 %)	7 (15,2 %)	0,937	
<b>ASO</b>				
Ei	350 (83,7 %)	68 (16,3 %)		
Kyllä	39 (90,7 %)	4 (9,3 %)	0,238	
<b>Diabetes</b>				
Ei	264 (84,1 %)	50 (15,9 %)		
Kyllä	125 (85,0 %)	22 (15,0 %)	0,792	
<b>Asetyylihalisyylilihapo</b>				
Ei	40 (87,0 %)	6 (13,0 %)		
Kyllä	349 (84,1 %)	66 (15,9 %)	0,613	
<b>Tikagreloli</b>				
Ei	352 (86,3 %)	63 (15,2 %)		
Kyllä	37 (80,4 %)	9 (19,6 %)	0,439	
<b>Klopidogreeli</b>				
Ei	314 (86,3 %)	50 (13,7 %)		
Kyllä	75 (77,3 %)	22 (22,7 %)	<b>0,033</b>	<b>0,009; 2,225 (1,226-4,038)</b>
<b>Prasugreeli</b>				
Ei	385 (84,4 %)	71 (15,6 %)		
Kyllä	4 (80,0 %)	1 (20,0 %)	0,787	
<b>PCI (sama hoitojakso)</b>				
Ei	379 (85,0 %)	67 (15,0 %)		
Kyllä	10 (66,7 %)	5 (33,3 %)	<b>0,065</b>	0,075; 3,016 (0,896-10,145)
<b>Trombosyyttitaso</b>				
> 360 10 <sup>9</sup> /l	10 (58,8 %)	7 (41,2 %)	<b>0,006</b>	<b>0,015; 3,669 (1,283-10,492)</b>
150-360 10 <sup>9</sup> /l	343 (85,5 %)	58 (14,5 %)		
< 150 10 <sup>9</sup> /l	36 (83,7 %)	7 (16,3 %)	0,749	
<b>Kiireellisyys</b>				
Suunniteltu	198 (93,5 %)	39 (16,5 %)		
Kiireellinen	127 (81,4 %)	29 (40,3 %)	0,584	
Päivystys	64 (94,1 %)	4 (5,6 %)	<b>0,048</b>	<b>0,025; 0,279 (0,091-0,853)</b>
<b>Tekniikka</b>				
OFF-pump	23 (92,0 %)	2 (8,0 %)		
ON-pump	366 (83,9 %)	70 (16,1 %)	0,292	

*LVEF = sydämen vasemman kammion ejektiofraktio. Aiempi AVH = ennen sairaalahoitojaksoa todettu aivoverenkiertohäiriö. ASO = todettu valtimonkovettumistauti. PCI = perkutaaninen sepelvaltimoimenpide. OFF- ja ON-pump = sydän-keuhkokoneen käyttö (OFF-pump = ei, ON-pump = kyllä).*

Taulukko 4. Tarkasteltujen muuttujien jakaumat lukumäärinä ja prosenttiosuuksina dreenivuodon suhteen ja yksi- ja monimuuttuja-analyysin tulokset.

n = 456	Dreenivuoto		Yksimuuttuja-analyysi p (< 0,1)	Monimuuttuja-analyysi p; OR (CI 95%)
	0-999 ml (n = 351)	≥ 1000 ml (n = 105)		
<b>Ikä</b>				
< 65v.	127 (80,9 %)	30 (19,1 %)		
≥ 65v.	224 (74,9 %)	75 (25,1 %)	0,151	
<b>Sukupuoli</b>				
Nainen	59 (73,8 %)	21 (26,3 %)		
Mies	292 (77,7 %)	84 (22,3 %)	0,451	
<b>LVEF</b>				
> 50 %	259 (81,2 %)	60 (18,8 %)		
30-50 %	88 (71,5 %)	35 (28,5 %)	<b>0,028</b>	<b>0,019; 1,795 (1,103-2,920)</b>
< 30 %	4 (28,6 %)	10 (71,4 %)	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001; 10,401 (3,136-34,493)</b>
<b>Euroscore</b>				
< 2	202 (75,9 %)	64 (24,1 %)		
2-5	97 (77,6 %)	28 (22,4 %)	0,718	
> 5	52 (80,0 %)	13 (20,0 %)	0,488	
<b>Lihavuus</b>				
BMI < 30	248 (74,5 %)	85 (25,5 %)		
BMI ≥ 30	103 (83,7 %)	20 (16,3 %)	<b>0,039</b>	<b>0,040; 0,561 (0,323-0,974)</b>
<b>Tupakointi</b>				
Ei	183 (76,6 %)	56 (23,4 %)		
Kyllä	58 (77,3 %)	17 (22,7 %)	0,891	
Aiemmin	110 (77,5 %)	32 (22,5 %)	0,841	
<b>Aiempi AVH</b>				
Ei	318 (76,6 %)	97 (23,4 %)		
Kyllä	33 (80,5 %)	8 (19,5 %)	0,576	
<b>Verenpainetauti</b>				
Ei	97 (78,9 %)	26 (21,1 %)		
Kyllä	254 (76,3 %)	79 (23,7 %)	0,561	
<b>COPD</b>				
Ei	315 (76,8 %)	95 (23,2 %)		
Kyllä	36 (78,3 %)	10 (21,6 %)	0,827	
<b>ASO</b>				
Ei	318 (77,0 %)	95 (23,0 %)		
Kyllä	33 (76,7 %)	10 (23,3 %)	0,970	
<b>Diabetes</b>				
Ei	236 (75,9 %)	75 (24,1 %)		
Kyllä	115 (79,3 %)	30 (20,7 %)	0,419	
<b>Asetyylisalisyylihappo</b>				
Ei	35 (79,5 %)	9 (20,5 %)		
Kyllä	316 (76,7 %)	96 (23,3 %)	0,670	
<b>Tikagreloli</b>				
Ei	312 (76,1 %)	98 (23,9 %)		
Kyllä	39 (94,8 %)	7 (15,2 %)	0,189	
<b>Klopidogreeli</b>				
Ei	276 (76,9 %)	83 (23,1 %)		
Kyllä	75 (77,3 %)	22 (22,7 %)	0,927	
<b>Prasugreeli</b>				
Ei	349 (77,4 %)	102 (22,6 %)		
Kyllä	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)	0,075	
<b>PCI (sama hoitajakso)</b>				
Ei	340 (77,1 %)	101 (22,9 %)		
Kyllä	11 (73,3 %)	4 (26,7 %)	0,734	
<b>Trombosyyttitaso</b>				
> 360 10 <sup>9</sup> /l	11 (68,8 %)	5 (31,3 %)	0,394	
150-360 10 <sup>9</sup> /l	310 (77,9 %)	88 (22,1 %)		

< 150 10 <sup>9</sup> /l	30 (71,4 %)	12 (28,6 %)	0,344	
<b>Kiireellisyys</b>				
Suunniteltu	177 (75,6 %)	57 (24,4 %)		
Kiireellinen	117 (75,5 %)	38 (24,5 %)	0,972	
Päivystys	57 (85,1 %)	10 (14,9 %)	0,105	
<b>Tekniikka</b>				
OFF-pump	21 (84,0 %)	4 (16,0 %)		
ON-pump	330 (76,6 %)	101 (23,4 %)	0,395	

*LVEF = Sydämen vasemman kammion ejektiofraktio. Aiempi AVH = ennen sairaalahoitojaksoa todettu aivoverenkiertohäiriö. ASO = todettu valtimonkovettumistauti. PCI = perkutaaninen sepelvaltimoimenpide. OFF- ja ON-pump = sydän-keuhkokoneen käyttö (OFF-pump = ei, ON-pump = kyllä).*

Lisäksi tarkasteltiin lääkkeiden keskinäisiä eroja yhteyksissä punasolusiiirtoihin; klopidoogreelin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmä osoittautui ennustavan pelkkää asetyylisalisyylihappolääkitystä korkeampaa riskiä punasolusiiirtojen saamiseen ( $p = 0,002$ , OR 2,662, CI (1,454-4,875)).

Tikagrelolin ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmä-lääkitys vaikutti lisäävän klopidoogreelin kaltaisesti punasolusiiirtojen todennäköisyyttä yksimuuttuja-analyyseissä verrattuna asetyylisalisyylihappo-monoterapiaan ( $p = 0,081$ , OR 2,076 (CI 0,913-4,722)). Asetyylisalisyylihappo-monoterapian ei havaittu lisäävän punasolusiiirtojen tarvetta ( $p = 0,184$ , OR 0,519, CI (0,197-1,366)). Prasugreelin kohdalla vastaavia analyysejä ei voitu suorittaa alhaisen potilasmäärän vuoksi. Dreenivuodon määrissä ei havaittu eroja yhdistelmä-lääkitysten ja asetyylisalisyylihappo-monoterapiaa saaneiden välillä. Merkittävät dreenuodot olivat myös yhtä yleisiä potilailla, joilla oli käytössä vain asetyylisalisyylihappo tai ei mitään verihutaleiden toimintaa estävää lääkettä. Lääkeyhdistelmien vertailu on esitetty taulukoissa 5 ja 6.

*Taulukko 5. Lääkkeiden yhteys siirrettyjen punasolulyksiköiden määrään. Punasolulyksiköiden siirtojen jakaumat on esitetty kokonaislukuina ja prosentiosuuksina lääkityksen suhteen. Lääkeaineiden tauotusta ei ole huomioitu.*

Lääkitys	Punasolulyksiköt		p	OR (CI 95 %)
	0 U	≥ 1 U		
<b>Klopidoogreeli + ASA</b>				
Klopidoogreeli + ASA	61 (73,5 %)	22 (26,5 %)	<b>0,002</b>	<b>2,662 (1,454-4,875)</b>
Vain ASA	251 (80,4 %)	34 (11,9 %)		
<b>Tikagreloli + ASA</b>				
Tikagreloli + ASA	32 (78,0 %)	9 (22,0 %)	0,081	2,076 (0,913-4,722)
Vain ASA	251 (88,7 %)	32 (11,3 %)		
<b>ASA</b>				
ASA	251 (88,1 %)	34 (11,9 %)	0,184	0,519 (0,197-1,366)
Ei mitään	23 (79,3 %)	6 (20,7 %)		

*ASA = asetyylisalisyylihappo. Prasugreeliä ei ole esitetty alhaisen potilasmäärän vuoksi.*

Taulukko 6. Lääkkeiden yhteys dreenuuodon määrään. Dreenuuodon jakaumat on esitetty kokonaislukuina ja prosentiosuuksina lääkityksen suhteen. Lääkeaineiden tauotusta ei ole huomioitu.

Lääkitys	Dreenuuoto		p	OR (CI 95 %)
	0-999 ml	≥ 1000 ml		
<b>Klopidogreeli + ASA</b>				
Klopidogreeli + ASA	63 (75,9 %)	20 (24,1 %)	0,949	1,019 (0,574-1,807)
Vain ASA	215 (76,2 %)	67 (23,8 %)		
<b>Tikagreloli + ASA</b>				
Tikagreloli + ASA	35 (85,4 %)	6 (14,6 %)	0,197	0,550 (0,222-1,364)
Vain ASA	215 (76,2 %)	67 (23,8 %)		
<b>ASA</b>				
ASA	215 (76,2 %)	67 (23,8 %)		
Ei mitään	21 (77,8 %)	6 (22,2 %)	0,858	1,091 (0,423-2,814)

ASA = asetyylisalisyylihappo. Prasugreeliä ei ole esitetty alhaisen potilasmäärän vuoksi.

Tikagrelolin ja klopidogreelin tauotusajat eivät olleet yhteydessä siirrettyjen punasolujen määrään, kun vertailukohdaksi asetettiin ADP-estäjän tauotus yli viisi vuorokautta leikkausta edeltävästi. Tikagrelolin keskeytys 1-5 vuorokautta leikkausta edeltävästi vaikutti laskevan punasolusiirtojen riskiä (p = 0,096, OR 0,147, CI 95% (0,015-1,406)). Klopidogreeliä käyttäneillä havaittiin viitteitä yhteydestä lisääntyneeseen dreenuuodon määrään, kun lääkitys keskeytettiin 1-5 vuorokautta ennen leikkausta (p = 0,141, OR 2,236 CI (0,765-6,534)). Alle 24 tuntia ennen leikkausta keskeytetty klopidogreelilääkitys ei ollut yhteydessä lisääntyneeseen dreenuuodon määrään (p = 0,299, OR 2,114 CI (0,515-8,688)). Tikagrelolia käyttäneillä yhteyttä dreenuuodon määrään ei ilmennyt. Prasugreelin tauotusaikoja ei voitu tarkastella alhaisen potilasmäärän vuoksi.

## 4 POHDINTA

Tässä tutkimuksessa sepelvaltimoiden ohitusleikkauspotilaiden tehohoitoajan merkittävät dreenuuodot olivat yhtä yleisiä riippumatta käytetystä leikkausta edeltävästä verihituleiden toimintaa estävästä lääkityksestä. Myös potilailla, joilla ei ollut mitään verihituleiden toimintaa estävää lääkitystä käytössä, merkittävät dreenuuodot olivat samalla tasolla. Suomessa ja Tays Sydänsairaalassa vakiintuneiden hoitokäytäntöjen ja Käypä Hoito –suositusten mukaan sepelvaltimotautipotilaiden asetyylisalisyylihapon hoito- ja latausannokset ovat matalia (100 mg/vrk

ja 250 mg).<sup>28,29</sup> Alhaisilla annoksilla asetyylisalisyylihapon ei ole todettu lisäävän merkittävästi leikkauksen jälkeistä verenvuotoriskiä,<sup>8</sup> mitä tämän tutkimuksen tulokset tukevat.

ADP-estäjiin liittyvää verenvuotoriskin nousua ei ilmennyt tässä tutkimuksessa tarkasteltaessa lääkkeitä yksittäin, yhdistelminä asetyylisalisyylihapon kanssa tai tautusajan suhteen. Prasugreeliä käyttäneillä havaittiin viitteitä kohonneesta drenivuodon määristä, mutta tuloksista ei voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä, sillä lääkitystä käytti vain viisi potilasta. Todennäköisesti tähän tulokseen, etenkin tautusaikojen tarkasteltaessa, vaikuttavat ADP-estäjiä käyttäneiden potilaiden matalahko määrä ja aineiston koostamiseen liittyvät tekijät, sillä ADP-estäjiin liittyvä verenvuotoriskin nousu sepelvaltimoiden ohitusleikkauspotilailla on raportoitu toistuvasti useissa tutkimuksissa.<sup>18,19,20</sup> 1-5 vuorokautta ennen leikkausta ADP-estäjän keskeyttäneiden luokassa tautusajat painottuvat todennäköisesti lähelle viittä vuorokautta, mikä selittäisi osin sen, ettei tautusajoilla tai ADP-estäjän käytöllä ilmennyt yhteyttä verenvuodon määrään. Klopido greelin verenvuotoriskiä nostavan vaikutuksen tiedetään heikentyvän jo kaksi päivää lääkityksen lopettamisesta alkaen,<sup>18</sup> ja viiden vuorokauden jälkeen vaikutus ei ole enää merkittävä.<sup>2</sup> Tikagrelolin vaikutus heikkenee klopido greeliä nopeammin.<sup>1</sup> Luokittelemalla lääkityksen keskeytyksen lyhyemmällä aikavälillä eroavaisuudet drenivuodon määrissä olisi todennäköisesti saatu esille. Alle vuorokauden kuluessa leikkauksesta keskeyttäneitä potilaita oli aineistossa liian alhainen määrä, jotta yhteyttä drenivuodon määrään olisi voitu luotettavasti tutkia.

Tässä tutkimuksessa tarkastelluista verihiutaleiden toimintaa estävistä lääkkeistä ainoastaan ohitusleikkausta edeltävän klopido greelin käytön todettiin olevan yhteydessä potilaiden saamien punasolusiirtojen määriin. Klopido greelin punasolusiirtojen riskiä nostava vaikutus havaittiin tarkasteltaessa lääkitystä käyttäneitä verrattuna potilaisiin, joilla klopido greeliä ei ollut käytössä. Myös klopido greeli-asetyylisalisyylihappo -yhdistelmälääkitystä käyttäneillä havaittiin punasolusiirtojen olevan yleisempiä vain asetyylisalisyylihappoa käyttäneisiin verrattuna. Aiemman tutkimustiedon mukaan klopido greelin punasolusiirtojen riskiä nostava vaikutus kasvaa sitä suuremmaksi, mitä lähempänä sepelvaltimoiden ohitusleikkausta lääkitys keskeytetään, ja vaikutus väistyy, mikäli lääkitys lopetetaan yli viisi vuorokautta ohitusleikkausta ennen.<sup>2,18</sup> Tässä tutkimuksessa ei tätä tautusriippuvaista riskin kasvua saatu esitettyä. Tautusaikojen luokitteluun liittyviä heikkouksia on käsitelty aiemmin yllä. Vastaavanlainen punasolusiirtojen riskiä nostava, aiemmin raportoitu,<sup>19</sup> trendi oli havaittavissa myös asetyylisalisyylihappo-tikagreloli -yhdistelmälääkitystä käyttäneillä potilailla verrattuna asetyylisalisyylihappo-monoterapiaa

saaneisiin. Aiemmassa tutkimustiedossa klopido greeliä ja tikagrelolia käyttäneillä siirrettyjen punasoluyksiköiden määrä on todettu useassa tutkimuksessa samankaltaiseksi, pois lukien tilanteet, joissa ADP-estäjälääkitys keskeytetään vasta alle kaksi vuorokautta ohitusleikkausta edeltävästi.<sup>3,19</sup> Tämän tutkimuksen tulokset tukevat näitä aiempia tuloksia, sillä tikagreloli-asetyyლისისყილიჰაპოლääkitystä käyttäneillä punasolusiirtojen määrät olivat samaa tasoa klopido greeli-asetyyლისისყილიჰაპოლääkitystä käyttäneisiin verrattaessa.

Punasolusiirtojen määrät olivat myös yhtä yleisiä potilailla, joilla oli pelkkä asetyyლისისყილიჰაპოლääkitys tai ei lainkaan verihutaleiden toimintaa estävää lääkitystä käytössä. Tämä tulos tukee aiempaa tutkimustietoa, jonka mukaan matala-annoksinen asetyyლისისყილიჰაპო ei lisää punasolusiirtojen riskiä.<sup>8</sup>

Tutkimuksen kohteena olevien lääkkeiden yhteyttä uusintaleikkauksiin ei saatu luotettavasti tutkittua uusintaleikkausten alhaisen määrän vuoksi. Kirjallisuudessa verenvuodon vuoksi samalla hoitajaksolla tehtyjä uusintaleikkauksia on todettu tehtävän 1-6 %:lle<sup>2,7,8</sup> ohitusleikkauspotilaista, joten Tays Sydänsairaalan uusintaleikkausten määrä on tämän tutkimuksen perusteella kansainvälistä tasoa alhaisempaa.

Klopido greelin leikkausta edeltävän käytön lisäksi tässä tutkimuksessa alentunut sydämen vasemman kammion ejektiofraktio, LVEF, (< 50 %) ja kohonnut veren verihutalemäärä leikkausta edeltävästi (> 360 10<sup>9</sup> /l) olivat yhteydessä lisääntyneeseen punasolusiirteiden käyttöön. Alentuneen LVEF:n punasolusiirtojen riskiä ennustava vaikutus kasvoi sitä voimakkaammaksi, mitä vaikeampi sydämen toiminnanvaja us oli. Päivystysluonteiseen ohitusleikkaukseen liittyi yllättävästi vähäisempi punasolusiirtojen tarve, vaikka yleisesti kirjallisuudessa muut, kuin suunnitellut leikkaukset on yhdistetty korkeampaan vuoto- ja verensiirtoriskiin.<sup>1,2,18</sup> Merkittävän dreenuvuodon riskiä nostaviksi tekijöiksi löydettiin tässä tutkimuksessa alentunut LVEF. Lihavilla (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) esiintyi normaali- tai ylipainoisiin verrattuna vähemmän yli 1000 ml:n dreenuvuotoja. LEVF:n vuotoriskiä nostava vaikutus osoittautui erittäin voimakkaaksi ja, kuten punasolusiirtojen kohdalla, pumppausvaja usuksen vaikeusasteesta riippuvaiseksi.

Tämän tutkimuksen tuloksia tulkitessa on huomioitava aineistoon liittyvät rajoittavat tekijät, joista riittämätöntä ADP-estäjiä käyttäneiden potilaiden määrää on käsitelty yllä. Toisena aineistoon liittyvänä rajoittavana tekijänä voidaan pitää tehohoitoajan dreenuvuotoa. Tehohoitoajan

dreenivuotoa ei ollut saatavilla, kuten useissa verenvuodon vakavuutta arvioivissa kriteereissä, ensimmäisiltä 12:lta tai 24:ltä tehohoitotunnilta, vaan vuoto oli ilmoitettu kokonaisvuodon tilavuutena koko tehohoitajaksolta. Merkittävän verenvuodon rajaksi tässä tutkimuksessa asetettu 1000 ml saattoi siis ylittyä yksittäisten potilaiden kohdalla pitkäaikaisella, tiheällä vuodolla. UDPB-verenvuotokriteereissä verenvuoto katsotaan vaikeaksi, mikäli 1000 millilitran vuoto ylittyy ensimmäisten 12 tehohoitotunnin aikana.<sup>5</sup> On siis mahdollista, että tämän tutkimuksen yli 1000 millilitraa vuotaneiden joukossa on potilaita, joiden verenvuoto ei täytä yleisten merkittävien verenvuotokriteerien vaatimuksia, vaan lukeutuu normaaliin leikkauksen jälkeiseen vuotoon. Toisaalta, kuten aiemmin tässä tutkimuksessa on todettu, jo 500 millilitran vuodot ensimmäisen tehohoitovuorokauden ajalta on aiemmin yhdistetty kohonneisiin komplikaatioiden riskeihin.<sup>6</sup>

Tulokset antavat hyvän kokonaiskäsityksen Tampereen yliopistollisen sairaalan ohitusleikkauspotilaiden käyttämistä verihiutaleiden toimintaan estävästi vaikuttavista lääkityksistä ja suositeltujen ADP-estäjien tauotusaikojen toteutumisesta. Merkittävien verenvuotojen määrä oli korkeampi kuin kansainvälisellä tasolla on raportoitu, mutta tähän tulokseen vaikuttavat merkittävästi verenvuotojen määrittelyyn käytetyt kriteerit. Ohitusleikkausten yhteydessä annettujen punasoluyksiköiden määrissä on kirjallisuudessa todettu olevan erittäin suurta vaihtelua, mutta tässä tutkimuksessa punasolusiirtojen määrät sijoittuivat vaihteluvälin alaosiin. Myös saman hoitojakson uusintaleikkausten määrä oli selvästi kansainvälistä tasoa alhaisempaa.

Klopidogreelin punasolusiirtojen riskiä nostava vaikutus sepelvaltimoiden ohitusleikkauspotilailla on tämän tutkimuksen tulosten ja aiemman tutkimustiedon mukaan selvä, mikä tulee huomioida suunniteltaessa klopidogreeliä käyttävien potilaiden ohitusleikkauksia. Tulevaisuudessa lisätutkimusta suuremmilla potilasjoukoilla tarvitaan etenkin uusimpien ADP-estäjien, prasugreelin ja tikagrelolin, keskinäisten verenvuotoriskiä kohottavien vaikutusten arvioimiseksi.

## 5 LÄHTEET

1. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, et al. 2017 EACTS/EACTA guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* ;32(1):88-120. doi: 10.1053/j.jvca.2017.06.026.

2. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, et al. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: The ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1965-1972. doi: //dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.006.
3. Hansson EC, Rexius H, Dellborg M, Albertsson P, Jeppsson A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in real-life acute coronary syndrome patients treated with clopidogrel or ticagrelor. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(4):699-705. doi: //dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezt662.
4. McLean DS, Sabatine MS, Guo W, McCabe CH, Cannon CP. Benefits and risks of clopidogrel pretreatment before coronary artery bypass grafting in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in CLARITY-TIMI 28. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;24(2):85-91.
5. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, Hofmann A, Karkouti K, Levi M. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.070.
6. Christensen, Michael C., MSc, MPA, DrPH|Dziewior, Frank, MD|Kempel, Angela, MSc|von Heymann, Christian, MD, DEAA. Increased chest tube drainage is independently associated with adverse outcome after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2012;26(1):46-51. doi: 10.1053/j.jvca.2011.09.021.
7. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-2747.
8. Hastings S, Myles P, McIlroy D. Aspirin and coronary artery surgery: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2015;115(3):376-385. doi: //doi.org/10.1093/bja/aev164.
9. Roffi M, Patrono C, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the european society of cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):26-+.
10. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2001;324(7329):71-86.
11. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000;101(10):1206-1218.
12. Ranucci M, Bozzetti G, Ditta A, Cotza M, Carboni G, Ballotta A. Surgical reexploration after cardiac operations: Why a worse outcome? *The Annals of Thoracic Surgery*. 2008;86(5):1557-1562. doi: //doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.07.114.
13. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2010;304(14):1568-1575. doi: 10.1001/jama.2010.1406.



14. Paone G, Likosky DS, Brewer R, et al. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014;97(1):87-94. doi: //doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.07.020.
15. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion*. 2004;44(10):1453-1462. doi: 10.1111/j.1537-2995.2004.04144.x.
16. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Stopping vs. continuing aspirin before coronary artery surgery. *N Engl J Med*. 2016;374(8):728-737.
17. Sun JCJ, Whitlock R, Cheng J, et al. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: A systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1057-1071. doi: //dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn104.
18. Berger JS, Herout PM, Harshaw Q, Steinhubl SR, Frye CB, Becker RC. Bleeding-associated outcomes with preoperative clopidogrel use in on- and off-pump coronary artery bypass. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(1):56-64. doi: //dx.doi.org/10.1007/s11239-012-0694-x.
19. Held C, Åsenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: Results from the PLATO (platelet inhibition and patient outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):672-684. doi: //doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.029.
20. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: Risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(5):388-396. doi: //dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.030.
21. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: Results of a veterans administration cooperative study. *Circulation*. 1988;77(6):1324.
22. Deja MA, Kargul T, Domaradzki W, et al. Effects of preoperative aspirin in coronary artery bypass grafting: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(1):204-209. doi: //dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.04.004.
23. Fox KAA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) trial. *Circulation*. 2004;110(10):1202-1208.
24. Varenhorst C, Alstrom U, Scirica BM, et al. Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(17):1623-1630. doi: //dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.021.
25. Petrou A, Tzimas P, Siminelakis S. Massive bleeding in cardiac surgery. definitions, predictors and challenges. *Hippokratia*. 2016;20(3):179.

26. Biancari F, Ruggieri VG, Perrotti A, et al. European multicenter study on coronary artery bypass grafting (E-CABG registry): Study protocol for a prospective clinical registry and proposal of classification of postoperative complications. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2015;10(1):90. doi: 10.1186/s13019-015-0292-z.
27. 1. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-2015.
28. Stabiili sepelvaltimotauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (viitattu 01.10.2019). Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
29. Sepelvaltimotautikohtaus: epästabiili angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (viitattu 01.10.2019). Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)