

Pakko lukea

Miksi paineluelvytys parantaa defibrilloinnin tehoa?

Kun kammiovärinä on jatkunut yli 4–5 minuuttia, parantaa edeltänyt 90–120 sekunnin paineluelvytys defibrilloinnin tehoa. Sydänpysähdyksen aikaisista fysiologisista tapahtumista saatu uusi tieto asettaa kyseenalaiseksi käsityksen, että syynä olisi pelkästään painelun aikana sydänlihaksen koronaarikierron kautta saamat happi ja energia. Kirjoittajat taustoittavat tässä kommenttityyppisessä artikkelissa mielenkiintoisesti sydänpysähdyksen fysiologiaa ja esittävät hypoteeseja tapahtumien mekanismeista.

Jo ensimmäisten minuuttien aikana sydänpysähdyksen jälkeen normaalin verenkierron palautuminen spontaanisti defibrillaation jälkeen on epätodennäköistä, vaikka pysyvää sydänlihaskvaurioita ei ole vielä tapahtunut. Weisfeldt ja Becker ovat jakaneet sydänpysähdyksen kolmeen vaiheeseen. Ensimmäisessä eli sähköisessä vaiheessa yksin defibrillaatio voi palauttaa verenkierron. Neljän minuutin jälkeen alkaa toinen eli verenkierröllinen vaihe, jolloin tarvitaan painelua ennen kuin defibrillointi tehokkaasti onnistuu. 20–30 minuutin kuluttua alkaa kolmas, metabolinen vaihe, jolloin sydän jää agonaaliseen kontraktiotilaan eikä vastetta defibrillaation enää saada. Defibrilloinnin teho laskee kuitenkin hyvin jyrkästi jo sähköisessä vaiheessa ensimmäisen 10–30 sekunnin aikana eikä tämä voi selittyä pelkästään metabolisten substraattien puutteella vaikkakin pH:n lasku voi olla merkityksellinen.

Sydämen oikean ja vasemman puolen paineet tasaantuvat oletettua hitaammin sydänpysähdyksessä. Siihen kuluu 4–5 minuuttia, kun aiemmin sen arvioitiin kestävän vain 40 sekuntia. Tämä johtunee katekoliaamiinien vapautumisesta ja kapillaarikierron sulkeutumisen aiheuttamasta ti-

lapäisestä valtimopaineen noususta. Sydänpysähdyksen ensimmäisten minuuttien aikana nähdään virtausta kaulavaltimoissa vaikka sydän on pysähtynyt. Myös laskimopaineet nousevat ja verta ahautuu oikeaan kammioon aiheuttaen sen laajenemisen. Tämä puolestaan siirtää sydämen väli-seinää vasemmalle ja pienentää merkittävästi vasemman kammion tilavuutta. Ilmiö on nähty sialla sydänpysähdyksen aikana tehdyissä MRI-tutkimuksissa ja vainajilla. Ensimmäisten 1–4 minuutin aikana vasen kammio lievästi laajenee, jonka jälkeen sen koko alkaa jälleen pienentyä. Vasemman kammion koon pienentyessä kontraktiiteetti on Frank-Starlingin lain mukaan alentunut, koska lihassyiden venytys on vähäisempi. Kun tämä yhdistyy metabolisten syiden aiheuttamaan heikkoon kontraktiiteettiin, ei järjestäytyneenkään sähköinen toiminta aiheuta riittävää verenkiertoa vaan tarvitaan paineluelvytystä.

Jos nämä ilmiöt kehittyvät ensi minuutteina sydänpysähdyksessä, miksi varhainen defibrillaatio palauttaa verenkierron sähköisessä vaiheessa? Kirjoittajat uskovat sen johtuvan defibrillaation aiheuttamasta sydämen supistuksesta. Ultraäänitutkimuksissa havaittu mitraaliläpän avautuminen defibrillaation aikana viittaa siihen, että veri kulkee sydämessä eteenpäin ja helpottaa oikean kammion verentungosta. Kontraktio voi tapahtua tehokkaasti vain alkuvaiheessa, jolloin iskemia ei estä tehokasta kontraktiota.

Kirjoittajat eivät kiellä sitä, etteivätkö metaboliset tekijät olisi merkittäviä, mutta uskovat fysiologisten tapahtumien näyttelevän merkittävää osaa sydänpysähdyksessä. Tämä korostaa paineluelvytyksen merkitystä ennen defibrillointia.

Chamberlain D, Frenneaux M, Steen S, Smith A. Why do chest compression aid delayed defibrillation? Resuscitation 2008; 77: 10–15.

Mahasuolikanavan ja orofarynksin dekontaminaatio tehohoitopotilailla

Selektiivinen mahasuolikanavan dekontaminaatio (SDD) ja selektiivinen orofarynksin dekontaminaatio (SOD) ovat menetelmiä, joilla pyritään estämään infektioiden kehittyminen tehohoidossa. SDD:ssa potilaalle annetaan profylaktista antimikrobia sekä paikallisesti että parenteraalisesti, SOD:ssa pelkästään paikallisesti takanieluun. Hoitojen tarkoitus on valikoida bakteerikanta vähemmän patogeeneiksi. Aiemmin raportoidut tulokset hoitojen tehosta ovat ristiriitaisia.

De Smetin työryhmineen Hollannissa toukokuun 2004 ja heinäkuun 2006 välisenä aikana tekemässä tutkimuksessa oli mukana 13 teho-osastoa. Tutkimuksessa oli mukana 5939 potilasta, joista 1990 oli standardihoitoryhmässä, 1904 SOD-ryhmässä ja 2045 SDD-ryhmässä. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaat, joiden odotettiin olevan intuboituna yli 48 tuntia ja tehohoidossa yli 72 tuntia. Raskaana olevat tai tutkimusantibioteille allergiset suljettiin pois tutkimuksesta. Koska yksilöllinen randomointi olisi voinut vaikuttaa tulokseen ekologisten muutosten kautta, toteutettiin tutkimus vaihtovuoroisena: kuuden kuukauden jaksoissa kaikki värvätyt potilaat saivat saman hoidon (SDD, SOD tai standardihoito), jonka järjestyks oli randomoitu. Kaksoissokkoutusta tutkimuksessa ei ollut. Päätetapahtumana tutkittiin 28 päivän kuolleisuutta. Toissijaisina päätetapahtumina olivat sairaalakuolleisuus, antibioottiresistenssin kehittyminen, mekaanisen ventilaation kesto, tehohoidon pituus, ja sairaalahoidon pituus. Alunperin suunnitelma oli tutkia sairaalakuolleisuutta, mutta 28 päivän kuolleisuus muutettiin myöhemmin päätetapahtumaksi tiedon luotettavuuden takaamiseksi. Standardihoitoryhmässä potilaiden APACHE II-pisteet olivat hieman alhaisemmat, he saivat harvemmin mekaanista ventilaatiota ja olivat useammin kirurgisia potilaita.

SDD-ryhmä sai neljä vuorokautta kefotaksiimia parenteraalisesti sekä paikallisesti tobramysiiniä, kolistiiniä ja amfoterisiini B:tä takanieluun ja mahaan. Samalla hoitavia lääkäreitä kehoitettiin rajoittamaan anaerobeihin vaikuttavien antibioottien käyttöä. Viljelyt trakea-aspiraateista, takanielusta ja peräsuolesta otettiin kaksi kertaa viikossa. SOD-ryhmä sai samoja paikallisantibiootteja takanieluun kuin SDD-ryhmä. Antibioottihoitojen valintaa ei mitenkään rajoitettu. Viljelyt otettiin samalla tapaa kaksi kertaa viikossa. Standardihoitoryhmässä ei näytteitä otettu eikä antibioottien va-

lintaa rajoitettu. Yleiset antibioottihoidon linjaukset eivät muuttuneet missään tehohoitoyksikössä tutkimuksen aikana.

28 päivän kuolleisuus standardihoitoryhmässä oli 27,5 %, SOD-ryhmässä 26,6 % ja SDD-ryhmässä 26,9 %. SDD-ryhmässä OR oli 0,86 (95 % luottamusvälillä CI 0,74–0,99; $p=0,045$) ja SOD-ryhmässä 0,83 (95 % CI 0,72–0,97; $p=0,02$). Kuolleisuuden alenema SDD-ryhmässä oli siis 2,9 % ja SOD-ryhmässä 3,5 %. NNT-luku oli vastaavasti SDD-ryhmälle 34 ja SOD-ryhmälle 29. SDD ja SOD -ryhmissä oli myös suuntaus mekaanisen ventilaation sekä teho- ja sairaalahoidon pituuden lyhenemiseen. Hoitoryhmissä oli standardihoitoryhmää harvinaisempi bakteremialöydös, jonka aiheuttaja oli *St Aureus*, *Pseudomonas* tai enterobakteeri. SDD-ryhmässä peräsuolinäytteistä oli viljeltävissä merkittävästi vähäisemmät määrät gramnegatiivisia bakteereja. Sekä SDD että SOD -ryhmissä nenänielusta oli viljeltävissä merkittävästi vähemmän bakteereja. *Clostridium Difficile* -toksiinin esiintyvyys oli yllättäen hieman yleisempää standardihoitoryhmässä. Antibioottiresistenssin esiintyvyys kokonaisuudessaan oli alle 5 %. Multiresistenttien kantojen esiintyvyys oli 2–2,5 %. Hengitysteissä resistenttejä bakteereita oli yhtä yleisesti SDD ja SOD -ryhmissä, mutta vähemmän standardihoitoryhmässä.

Selektiivinen dekontaminaatio on halpaa eikä näyttäisi merkittävästi lisäävän antibioottiresistenttien bakteerikantojen esiintyvyyttä, ainakaan lyhyessä seurannassa. Myöskään *Clostridium difficile* esiintyvyys ei kasva. Tutkimusasetelma altistaa väärään positiiviseen tulokseen, mutta joka tapauksessa kuolleisuus väheni tilastollisesti merkittävästi. Siihen, kuinka antibioottiresistenssin kävisi pitkällä aikavälillä, ei tämä tutkimus vastaa, ja tämä kysymys askarruttanee klinikoita. Se lienee myös syy siihen, ettei mahasuolikanava dekontaminaatioon yleisesti suhtauduta myönteisesti lupaavista tuloksista huolimatta. Selektiivinen orofarynksin dekontaminaatio näyttäisi olevan yhtä tehokasta ja kliinisessä käytössä se vaikuttaisi houkuttelevammalta vaihtoehdolta kuin parenteraalisen antibiootin profylaktinen käyttö. Kirjoittajat pohtivat, voisiko takanielun dekontaminaation toteuttaa antiseptisellä aineella, kuten klooriheksidiinilla, ja näin välttää antibioottiresistenttien kantojen kehittyminen.

de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, ym. Decontamination of the digestive track and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 20–31.

Deksmedetomidiini verrattuna midatsolaamiin kriittisesti sairaan potilaan sedaatiassa

Tehohoitopotilaan sedaatio on perinteisesti toteutettu GABA-agonistisilla lääkeaineilla, yleisimmin propfolilla ja bentsodiatsepiineilla. Deksmetomidiinin vaikutusmekanismi on erilainen. Se on sentraalinen α 2-adrenoreseptoriagonisti, joka aiheuttaa anksiolyyysin ja sedaation locus ceruleuksen reseptorien kautta, ja analgesian spinaalisten reseptorien välityksellä. Deksmetomidiini vaimentaa stressivasteita ilman merkittävää hengityksen lamautumista. Deksmetomidiini on kehitetty alunperin lyhytaikaiseen, ainoastaan alle 24 tuntia kestävään sedaatioon. Aiemmat tutkimukset ovat antaneet viitteitä siitä, että deksmedetomidiinilla saattaisi olla etuja verrattuna perinteiseen GABA-agonisteilla toteutettuun sedaatioon, erityisesti pitkäaikaisessa sedaatiassa.

Riker työryhmineen organisoivat monikeskustutkimuksen, jossa vertailtiin midatsolaamia ja deksmedetomidiinia tehohoitopotilaan sedaatiassa. Tutkimus oli prospektiivinen, randomoitu ja kaksois-sokkoutettu ja siinä oli mukana oli 68 teho-osastoa viidestä eri maasta. Tutkimus tehtiin maaliskuun 2005 ja syyskuun 2007 välisenä aikana ja siihen hyväksyttiin 375 kirurgista ja sisätautista potilasta, joiden mekaanisen ventilaation kesto oli yli 24 tuntia. Deksmetomidiiniryhmässä oli 244 potilasta ja midatsolaamiryhmässä 122. Sedaation syvyys arvioitiin RASS-asteikolla ja delirium CAM-ICU-asteikolla. Deksmetomidiinin annos oli 0,2–1,4 μ g/kg/h ja midatsolaamin 0,02–0,1 mg/kg/h. Tavoitteena oli sedaatiosyvyys RASS välillä –2–+1. Mikäli tavoitetta näillä annoksilla ei saavutettu, voitiin lisälääkkeeksi antaa midatsolaamiboluksia 0,01–0,05 mg/kg (ad 4 mg/ 8 tuntia) ja kipuun fentanylä 0,5–1,0 μ g/kg. Sekavuuteen voitiin antaa haloperidolia 1–5 mg toistetuksi tarpeen mukaan. Sedaatio jatkui ekstubaatioon asti, ei kuitenkaan yli 30 vuorokautta. Pää tavoite oli selvittää, kuinka suuri osa ajasta oltiin RASS-tavoitteessa (prosentteina). Toissijaisina tavoitteina oli selvittää deliriumin esiintyvyys ja kesto, lisälääkkeiden tarve ja potilaiden hoitoressurssien tarve. Myös mekaanisen ventilaation kesto, tehohoidon pituus ja haittatapahtumien yleisyys selvitettiin.

Sedaatiotavoite saavutettiin molemmissa ryhmissä yhtäläisesti (77,8 % ajasta tavoitteessa deksmedetomidiiniryhmässä ja 75,1 % midatsolaamiryhmässä, ero 2,2 % [95 % CI –3,1 % –7,5 %; $p=0,18$]). Deliriumia esiintyi deksmedetomi-

diiniryhmässä 22,6 % vähemmän (54 % vs. 76,6 % [95 % CI 14–33 %; $p<0,019$]). Deksmetomidiiniryhmän potilaiden aika intuboituna oli 1,9 vuorokautta lyhyempi (3,7 vrk [95 % CI 3,1–4,0] vs. 5,6 vrk [95 % CI 4,6–5,9]). Tehohoitoaika ryhmissä oli yhtä pitkä. Deksmetomidiini aiheutti enemmän bradykardiaa (42,2 % vs. 18,8 %, $p=0,001$), mutta hoitoa niistä vaati merkityksetön osa (4,9 % vs. 0,8 %; $p=0,7$). Toisaalta deksmedetomidiiniryhmässä oli vähemmän hypertensiota ja takykardiaa (18,9 % vs. 29,5 %; $p=0,02$).

Vaikka deksmedetomidiini ei parantanut sedaatiotavoitteessa oloaikaa, sillä on merkittäviä etuja verrattuna perinteiseen GABA-reseptorien kautta tapahtuvaan sedaatioon. Se vähentää deliriumin esiintyvyyttä ja lyhentää ventilaattorihoitoaika. Merkittävässä haittatapahtumissa ei ollut eroa, vaikka bradykardiaa liittyi enemmän deksmedetomidiinin käyttöön. Munuaiskorvaushoidossa olleet potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jotta farmakokineettiset tekijät pystyttiin eliminoimaan ja tämän potilasryhmän soveltuvuus deksmedetomidiinisedaatioon tulee arvioida tulevaisuudessa erikseen. Ruokosen työryhmineen vastikään julkaissama pienempi tutkimus, jossa vertailtiin propofolia ja deksmedetomidiinia, antoi samansuuntaisia tuloksia. Lähivuodet tulevat näyttämään, lunastaako deksmedetomidiini odotukset ihanteellisesta tehohoitosedatiolääkkeestä.

Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, ym. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients; A randomized trial. JAMA 2009; 301: 489–499.

Sydämen vajaatoiminta ja leikkausriski. Onko B-tyypin natriureettinen peptidi diagnostinen läpimurto perioperatiivisen sydäntapahtuman riskin arvioinnissa?

Huhtikuussa 2008 julkaistussa yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa arvioitiin koronaaritautien ja sydämen vajaatoiminnan vaikutusta leikkausriskiin yli 65-vuotiailla potilailla elektiiivisissä toimenpiteissä. 159 327 potilasta arvioitiin tietokannasta. Koronaaritautiseksi tai sydämen vajaatoimintaa sairastavaksi potilas määritettiin ICD-10-numeron perusteella. Sydämen vajaatoimintaa esiintyi aineistossa 18,4 % ja koronaaritautia 34,4 % potilaista. Kumpakaan diagnoosia ei ollut 47,2 %:lla potilaista. Sydämen vajaatoimintaa sairastavat olivat hieman muita vanhempia ja heillä oli enemmän liittännäissairauksia. Päätetapahtumaksi oli mää-

ritelty kuolema tai readmissio 30 vuorokauden sisällä operaatiosta. Kokonaiskuolleisuus sydämen vajaatoimintaryhmässä oli 8 %, koronaaritautisilla 3,1 % ja kontrolliryhmässä 2,4 %. Readmissioita sydämen vajaatoimintaa sairastavilla oli 17,1 %, koronaaritautisilla 10,8 % ja kontrolliryhmällä 8,1 %. Kun taustatekijät tasapainotettiin, oli sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 63 % korkeampi kuolleisuus ja 90 % korkeampi readmissioriski. Myös koronaaritautisen readmissioriski ja kuolleisuus oli kohonnut tilastollisesti merkittävästi, mutta huomattavasti vähemmän kuin sydämen vajaatoimintaa sairastavien. Kun potilaita, joilla oli sekä sydämen vajaatoiminta- että koronaaritautidiagnoosi verrattiin pelkästään vajaatoimintaa sairastaviin, ei merkittävää eroa ennusteissa ollut.

Sydämen vajaatoiminta on siis koronaaritautia merkittävämpi mortaliteetin ja morbiditeetin aiheuttaja iäkkäillä leikkauspotilailla, toisin kuin aiemmin on arvioitu. Tutkimus ei ota kantaa, vaikuttaako sairauden vaikeusaste ennusteeseen. Tämä on todennäköisemmin huomattavasti tärkeämpää kuin pelkkä diagnoosi, kun tuloksia aletaan soveltaa kliinisen käytäntöön. Samoin, onko vajaatoiminta dekompensoitu. Olisiko markkereita, joiden perusteella leikkausriski voitaisiin arvioida tai potilaan tilannetta preoperatiivisesti optimoida?

B-tyyppin natriureettista peptidiä (BNP) ja sen synteisivaiheessa muodostuvaa NT-pro-BNP:iä on käytetty kardiologisilla potilailla vajaatoiminnan vaikeusasteen arviointiin. BNP reagoi sydänlihaksen venytykseen ja toimii siten hyvänä vajaatoimintamarkkerina, mutta sen erityis lisäntyy myös iskeemisissä tilanteissa. BNP on herkempi kuin troponiini I ei-ST-nousu infarktissa (NSTEMI), mutta sen spesifisyys on hyvin huono. BNP reagoi nopeammin muutoksiin ja soveltuu hyvin hoidon seurantaan, kun taas NT-pro-BNP reagoi muutoksiin hitaammin. NT-pro-BNP ennustaa sydäninfarktissa mortaliteettia paremmin kuin troponiini T ja CRP. Todennäköisesti tämä johtuu siitä, että NT-pro-BNP:n vapautuminen ei liity infarktoituneen sydänkudoksen määrään vaan se mittaa sydämen toiminnallista kapasiteettia. NT-pro-BNP ennustaa myös kokonaiskuolleisuuden varsin spesifisesti.

Kun BNP on sisätautisella potilaalla alle 100 pg/ml tai NT-pro-BNP alle 300 pg/ml, on vajaatoiminta epätodennäköinen. Kun BNP on yli 400 pg/ml ja NT-pro-BNP yli 900 pg/ml, on vajaatoiminta todennäköinen. Väliin jää ”harmaa alue”, jossa tulokset eivät ole spesifisiä. Toisaalta naissukupuoli

li ja ikä nostavat BNP:n fysiologista pitoisuutta kuten myös monet tautitilat (esimerkiksi munuaisten vajaatoiminta, keuhkosairaudet, pneumonia, syövä, sepsis, uniapnea ja monet muut taudit).

BNP:iä ja NT-pro-BNP:iä on tutkittu myös perioperatiivisessa käytössä. Jos BNP on yli 40 pg/ml, on potilaalla viisinkertainen riski saada EKG-muutoksia tai troponiiniipäästö postoperatiivisesti. Eri tutkimuksissa on päädytty erilaisiin tuloksiin siitä, mikä olisi merkittävä BNP nousu preoperatiivisesti. BNP 40 pg/ml erottelurajana tuotti optimaalisen tuloksen Cuthbertsonin työssä. Postoperatiivisesti NT-pro-BNP nousu yli 860 pg/ml ennustaa sydäntapahtumaa. Seulontatestinä BNP ja NT-pro-BNP ovat tehottomia ja niiden käyttö tulee suunnata niihin potilaisiin, joilla sydämen vajaatoiminta on todennäköinen. Oireettomat, matkan riskin kirurgiseen toimenpiteeseen menivät potilaat eivät myöskään hyödy testauksesta. Jos BNP on yli 173 pg/ml tai NT-pro-BNP yli 900–1000 pg/ml, nousee perioperatiivinen kuolleisuus merkittävästi. Jos BNP on yli 400 pg/ml tai NT-pro-BNP yli 900 pg/ml, suositellaan operaation siirtämistä ja lääkehoidon optimoimista preoperatiivisesti. Hoidon tavoitteena olisi saada laskemaan BNP alle 200–250 pg/ml tai NT-pro-BNP alle 800–900 pg/ml. Postoperatiivisesti merkittävä nousu on, jos BNP on yli 400 pg/ml tai NT-pro-BNP yli 900 pg/ml.

Nyt, kun sydämen vajaatoiminta on tunnistettu merkittäväksi leikkausriskiä nostavaksi tekijäksi, täytyy näiden potilaiden riskin arviointiin panostaa. Perinteisesti preoperatiivisesti tutkitun ekg:n ennustearvo on huono, kuten monen laboratoriokekeenkin. BNP tarjoaa tässä spesifimmän vaihtoehdon leikkausriskin arviointiin, mutta kliinikon tulee tuntea hyvin siihen vaikuttavat ekstrakardiaaliset tekijät ja kohdentaa testaus oikeisiin potilaisiin.

Rodseth RN. B type natriuretic peptide—a diagnostic breakthrough in peri-operative cardiac risk assessment? *Anaesthesia* 2009; 64: 165–178.

Hammill BG, Curtis LH, Bennet-Guerrero E, O'Connor CM. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 559–567.

Timo Nyyssönen
Erikoislääkäri
Klininen opettaja
KYS
timo.nyyssonen[a]kuh.fi