

Joutaako etomidaatti romukoppaan?

Esa Hammarén

Etomidaatin käytöstä on taitettu peistä laajalti viime aikoina. Kärkevimmät kannanotot ovat ehdottaneet etomidaatin käytön lopettamista ja toiset ovat taas puolittaneet etomidaatin käyttöä potilailla, joilla on epävakaata verenkiertoa. Tässä artikkelissa pohditaan, onko etomidaatin käyttö edelleen perusteltua.

Etomidaatti on imidatsolijohdannainen, joka on lyhytvaikutteinen anestesia-aine ja jota on käytetty anestesian aloituksessa yli 30 vuoden ajan. Etomidaatin vaikutus alkaa nopeasti, herääminen tapahtuu melko ripeästi ja hengityslama on vähäinen. Etomidaattia käytetään erityisesti sokkisilla ja muillakin potilailla, joilla verenkierron heikkenemisen riski on katsottu suurentuneeksi. Etomidaatin etuna muihin anesteetteihin on se, että se ei lamaa juurikaan verenkiertoa. Tämä perustuu siihen, että etomidaatti ei vapautta histamiinia ja se aktivoi α_{2B} -adrenoreseptoreita¹. Tämän takia etomidaatti on hemodynaamisesti hyvin siedetty myös potilailla, joilla kiertävä veritilavuus on alentunut.

Kokeellista taustaa ja väittelyä

Kokeellisessa työssä sioilla on todettu, että vaikeassa verenvuodon aiheuttamassa sokissa etomidaatin farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka muuttuu hyvin vähän². Sokkisilla sioilla verenpaine itseasiassa hieman nousi, kun etomidaattia annettiin kymmenen minuuttia kestäväksi infuusiona. Tämä työ oli osa suuremmasta tutkimussarjasta, jossa tutkittiin anesteettien ja opioidien farmakokinetiikkaa ja -dynamiikkaa verenvuotosokissa. Koesarjaan liittyi myös pääkirjoitus, jossa todettiin, että etomidaatti saattaa olla ”drug of choice”, kun indusoidaan anestesia potilailla, joilla on merkittävä verenvuoto³. Etomidaatin haittavaikutuksena on lisämunuaisen kuorikerroksen toiminnan estäminen, joka aiheutuu mitokondrioissa sijaitsevan 11 b-hydroksylaasi -entsyymien inhibitiosta⁴.

Viime aikoina on käyty kiivasta keskustelua sii-

tä pitäisikö etomidaatin käyttöä kieltää kokonaan. Viime vuonna tästä aiheesta julkaistiin kolme pääkirjoitusta⁵⁻⁷. Intensive Care Medicine ja Anaesthesia -lehdessä otettiin tiukka kanta sen puolesta, että etomidaattia ei tulisi käyttää tehohoito- eikä päivystyspotilailla. Chestin pääkirjoitus päättyi täysin päinvastaiseen johtopäätökseen. Sen mukaan etomidaatti on erittäin hyvä anestesian aloitusaine septisillä potilailla.

Etomidaatti jatkuvana infuusiona

Kun etomidaattia annetaan jatkuvana infuusiona joko sedaatiota tai kirurgista anestesiaa varten, niin lisämunuaisen toiminta heikkenee^{8,9}. Ensimmäisessä työssä todettiin, että kuudella kriittisesti sairaalla monivammapotilaalla etomidaatti-sedaatio heikensi lisämunuaisen toimintaa, joka palautui entiselleen lääkityksen loputtua⁸. Wagnerin ja kumppaneiden työssä raportoituihin, että 20 tuntia kestänyt etomidaatti-infuusio aiheutti lisämunuaisen toiminnan heikkenemisen, joka oli todettavissa vielä neljä vuorokautta sedaation lopettamisen jälkeen⁹. Neljällä potilaalla, joilla etomidaatti-infusiota käytettiin leikkauksen aikana todettiin, että lisämunuaisen lama oli todettavissa neljän tunnin kuluttua leikkauksen päättymisestä.

Jo 1980-luvulla osoitettiin, että etomidaatin annostelu jatkuvana infuusiona lisää monivammapotilaiden kuolleisuutta¹⁰. Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa oli mukana 428 potilasta. Siinä verrattiin saman teho-osaston potilaita vuosilta 1979–1980 ja 1981–1982 ja todettiin, että jälkimmäisenä ajanjaksona kuolleisuus oli tilastollisesti merkittävästi korkeampi (28 % vs 47 %, $p < 0,05$),

vaikka potilaiden ikä, sukupuolijakauma ja vammojen vakavuus olivat verrannollisia. Aikaisempien vuosien aikana sedatiivisena aineena käytettiin bentsodiatsepiineja. Myöhemmin oli siirrytty etomidaatin käyttöön jatkuvana infuusiona. Kuolleisuuden lisääntyminen oli vielä merkittävämpää, kun potilaat jaettiin bentsodiatsepiinilla ja etomidaatilla sedatoituihin (28 % vs 77 %, $p < 0,0005$). Kun potilaiden sedaatioissa palattiin käyttämään bentsodiatsepiinejä, kuolleisuus laski aikaisemmalle tasolle eli 25 %:iin ($n = 12$, $p < 0,01$). Näiden tutkimusten jälkeen etomidaatin käyttö jatkuvana infuusiona on lopetettu.

Etomidaatti kerta-annoksena

Kerta-annos etomidaattia aiheuttaa lyhytaikaisen lisämunuaisen toiminnan heikkenemisen terveillä potilailla^{11,12}. Ei ole voitu osoittaa, että tällä lyhytaikaisella lisämunuaisen toiminnan heikkenemisellä olisi vaikutusta potilaan toipumiseen.

Voidaanko etomidaattia käyttää turvallisesti sairailta ihmisillä? Tutkimustieto tästä on rajallista, mutta muutamia pienehköjä tutkimuksia on tehty. Absalom ja kumppanit julkaisivat kriittisesti sairailta potilailla tehdyn satunnaistetun tutkimuksen, jossa verrattiin etomidaatin ja tiopentaalin vaikutusta lisämunuaisen toimintaa 35 potilaalla¹³. Potilaat tarvitsivat intubaatiota joko laparotomiaa tai mekaanista ventilaatiota varten. Etomidaatti-ryhmän potilailla APACHE II-pistemäärä (mediaani) oli 18,5 ja vastaavasti tiopentaali ryhmässä 17. Potilailta mitattiin seerumin kortisolipitoisuus ennen anestesian aloitusta (lähtötaso), 24 tunnin kuluttua anestesian induktiosta (pre-ACTH) ja puoli tuntia synteettisen ACTH:n antamisen jälkeen (post-ACTH).

Lähtötasossa ja pre-ACTH-arvoissa ei ollut eroa ryhmien välillä. ACTH-rasituskoete aiheutti suuremman nousun seerumin kortisolipitoisuudessa tiopentaali-ryhmässä verrattuna etomidaatti-ryhmään (233 nmol/l vs 137 nmol/l, $p < 0,004$). Kuolleisuudessa ryhmien välillä ei ollut eroa. Sydänkirurgisilla potilailla on todettu, että etomidaatin aiheuttama lisämunuaisen toiminnan heikkeneminen kestää ainakin 24 tuntia¹⁴.

Schenarts ja kumppanit ovat tehneet satunnaistetun tutkimuksen 31 potilaalla, jotka saivat joko etomidaattia tai midatsolaamia päivystyspoliklinikalla intubaatiota varten¹⁵. 10 potilasta sai etomidaattia, 8 potilasta midatsolaamia, ja 13 potilasta jouduttiin jättämään pois tulosten analysoinnista steroidien käytön tai puutteellisten tulosten

takia. Potilaille tehtiin ACTH-rasitus koe 4, 12 ja 24 tunnin kuluttua anestesian aloituksen jälkeen. ACTH-rasitus kokeen vaste oli heikentynyt etomidaattia saaneilla potilailla 4 tunnin kuluttua induktiosta, mutta 12 ja 24 tunnin kuluttua vaste oli molemmissa ryhmissä normaali. Intubaation aiheuttanutta spesifistä indikaatiota ei kerrottu.

Kortisonihoidon vaikutus

Kortisonihoidon vaikutusta etomidaatilla induoituun anestesiaan on tutkittu 20 potilaalla¹⁶. Potilaille tehtiin paksusuolen leikkaus, ja anestesia indusoitiin antamalla 0,2–0,3 mg/kg etomidaattia. Puolelle potilaista annettiin satunnaistetusti joko hydrokortisonia 100 mg 10 tuntia kestävästä infuusiona tai vastaavasti plaseboa. Hemodynamiikassa ja katekoliamiinien tarpeessa ei ollut eroa ryhmien välillä. Sen sijaan plasebo-ryhmässä kortisolipitoisuudet olivat merkittävästi matalampia ja nesteytyksen tarve oli merkittävästi suurempi. Tästä tutkijat tekivät johtopäätöksen, että etomidaatin aiheuttama lisämunuaisen toiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa verisuonten läpäisevyyden lisääntymistä fysiologisen stressin yhteydessä ja tämä saattaa johtaa lisääntyneeseen nesteytyksen tarpeeseen. Lisääkö etomidaatti sitten nesteytyksen tarvetta sepsispotilailla ja onko tämä vaikutus kumottavissa kortisonikorvaushoidolla? Tähän kysymykseen ei ole tutkimukseen perustuvaa vastausta.

Etomidaatilla on vaikutusta kirurgisen stressin aiheuttamaan sytokiinivasteeseen^{17,18}, mutta tämän ilmiön kliininen merkitys on hyvin epäselvä.

Johtopäätökset

Kriittisesti sairailta potilailla anestesian aloitus on erittäin riskialtis tapahtuma. Anestesian aloituksessa esiintyy usein vaikeaa verenpaineen laskua. Anestesian induktion yhteydessä tapahtuvaan potilaan kuolemaan liittyy noin 2/3 potilaista verenkiertoon liittyvä ongelma, yleensä verenpaineen lasku¹⁹. Hyvin usein tämä yleinen anesteettien haittavaikutus on vältettävissä käytettäessä etomidaattia. Etomidaattia käytettäessä tulee pitää mielessä lisämunuaisen vajaatoiminnan mahdollisuus. Kliinisiä merkkejä, jotka viittaavat tällaiseen ovat hyperkalemia, hyponatremia ja matala verenpaine riittävästä nestetäytöstä huolimatta.

Onko sitten niin, että se etu, mikä saavutetaan anestesian aloituksessa menetetään myöhemmin lisämunuaisen laman takia? Erityisesti sepsispo-

tilaat ovat tässä suhteessa vaaravyöhykkeessä, sillä heillä lisämunuaisen lama on yleistä, ja se voi olla yhteydessä lisääntyneeseen kuolleisuuteen^{20,21}. Mikäli lisämunuaisen lamaan viittaavia löydöksiä ilmenee, on syytä aloittaa kortisonikorvaushoito: esimerkiksi hydrokortisoni 100 mg laskimonsisäisesti kolmasti päivässä ja samalla voidaan tehdä ACTH-rasituskoee.

Tarvitaan vielä lisätutkimuksia, joissa selvitetään miten etomidati kerta-annoksena vaikuttaa kapillaarien läpäisevyyteen ja sitä kautta nesteytykseen, immuunivasteeseen ja mahdollisesti kuolleisuuteen. Tutkimukset pitäisi tehdä eri potilasryhmillä. Lisäksi tulisi tutkia kortisonikorvaushoidon vaikutus edellä mainittuihin päätetapahtumiin. Tämän jälkeen voisimme antaa varman vastauksen otsikon kysymykseen. Nykytietämyksen valossa mielestäni etomidatin käyttö kerta-annoksena anestesian aloituksessa on perusteltua potilailla, joilla on epävakaa verenkierto tai suuri verenkiertolaman riski. □

Kirjallisuusviitteet

1. Paris A, Philipp M, Tonner PH, ym. Activation of alpha2B-adrenoceptors mediates the Cardiovascular Effects of Etomidate. *Anesthesiology* 2003; 99: 889–895.
2. Johnson KB, TD, Egan TD, Layman J, ym. The Influence of Hemorrhagic Shock on Etomidate: A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis. *Anesth Analg* 2003; 96: 1360–1368.
3. Shafer SL. Shock Values. *Anesthesiology* 2004; 101: 567–8.
4. Lamberts SW, Bons EG, Bruining HA, de Jong FH. Differential effects of the imidazole derivatives etomidate, ketoconazole and miconazole and of metyrapone on the secretion of cortisol and its precursors by human adrenocortical cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240: 259–264.
5. Annane D. ICU physicians should abandon the use of etomidate. *Intensive Care Med* 2005; 31: 325–326.
6. Morris C, McAlister C. Etomidate for emergency anaesthesia: mad, bad and dangerous to know? *Anaesthesia* 2005; 60: 737–740.
7. Murray H, Marik PE. Etomidate for Endotracheal Intubation in Sepsis: Acknowledging the Good While Accepting the Bad. *Chest* 2005; 127: 707–709.
8. Fellows IW, Bastow MD, Byrne AJ, Allison SP. Adrenocortical suppression in multiply injured patients: a comparison of etomidate treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 1835–1837.
9. Wagner RL, White PF, Kan PB, ym. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Eng J Med* 1984; 310: 1415–1421.
10. Watt I, Ledingham IM. Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit. *Anaesthesia* 1984; 39: 973–981.
11. Allolio B, Dorr H, Stuttmann R, ym. Effect of a single bolus of etomidate upon eight major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol* 1985; 22: 281–286.
12. Wagner RL, White PF. Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients. *Anesthesiology* 1984; 61: 647–651.
13. Absalom A, Pledger D, Kong A. Adrenocortical function in critically ill patients 24 h after a single dose of etomidate. *Anaesthesia* 1999; 54: 861–867.
14. Zurick AM, Sigurdsson H, Koehler LS, ym. Magnitude and time course of perioperative adrenal suppression with single dose etomidate in male adult cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1986; 65: A248.
15. Schenarts CL, Burton JH, Riker RR. Adrenocortical dysfunction following etomidate induction in emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2001; 8: 1–7.
16. Stuttmann R, Allolio B, Becker A, ym. Etomidate versus etomidate and hydrocortisone for anesthesia induction in abdominal surgical interventions. *Anaesthesist* 1988; 37: 576–582.
17. Jameson P, Desborough JP, Bryant AE, Hall GM. The effect of cortisol suppression on interleukin-6 and white blood cell responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 304–308.
18. Nicholson G, Bryant AE, Macdonald IA, Hall GM. Osteocalcin and the hormonal, inflammatory and metabolic response to major orthopaedic surgery. *Anaesthesia* 2002; 57: 319–325.
19. Arbous MS, Grobbee DE, van Kleef JW, ym. Mortality associated with anesthesia: qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia* 2001; 56: 1141–1153.
20. Rivers EP, Gaspari M, Saad GA, ym. Adrenal insufficiency in high risk surgical ICU patients. *Chest* 2001; 119: 889–896.
21. Annane D, Sebille V, Charpentier C, ym. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862–871.

Esa Hammarén
 LT, erikoislääkäri
 HUS, Meilahden sairaala
 esa.hammaren@hus.fi