

Vasopressiini – uusi lääke elvytykseen ja tehohoitoon?

Seija Sipola, Päivi Laurila

Vasopressiini eli antidiureettinen hormoni (ADH) on elimistön endogeeninen stressihormoni, jota käytetään diabetes insipiduksen ja ruokatorven vuotavien laskimolaajentumien hoitoon. Viime aikoina tehdyt tutkimukset ovat selvittäneet vasopressiinin käyttömahdollisuuksia sekä elvytyksessä että kriittisesti sairaiden potilaiden tehohoidossa. Tutkimustulokset ovat olleet niin lupaavia, että sekä The American Heart Association että the European Resuscitation Council suositavat aikuispotilaiden kammiovärinän hoitoon joko vasopressiiniä (40 U) tai adrenaliinia (1 mg). Suositus ei koske asystolea tai elektromekaanista dissosiaatiota, eikä sitä suositella käytettäväksi lapsipotilailla, koska kliininen kokemus ja näyttö hoitovasteesta näissä tilanteissa puuttuu. Vasopressiinin käyttöä tehohoidossa on selvitelty mm. septisessä sokissa. Sen on havaittu vaikuttavan septisen potilaan hypotensiota ehkäisevästi, ja tällöin myös muiden vasoaktiivisten lääkkeiden tarve on vähentynyt. Tutkimustulokset ovat olleet tähän asti lupaavia, mutta tarvitaan vielä tutkimuksia laajemmilla potilasmateriaaleilla, jotta saadaan riittävä tietoa vasopressiinin hyödyistä ja haitoista kriittisesti sairaiden potilaiden tehohoidossa.

Vasopressiinin erityis

Vasopressiini on yhdeksästä aminohaposta koostuva nonapeptidi, (arginiinivasopressiini), jonka synteettinen analogi on desmopressiini. Se osallistuu vesitasapainon säätelyyn. Vasopressiini erittyy aivolisäkkeen takalohkosta seerumin osmolaliteetin kasvaessa. Osmoottisen säätelyn ohella eritykseen vaikuttavat veritilavuus, verenpaine ja muut ei-osmoottiset ärsykkeet. Vasopressiinin

puoliintumisaika plasmassa on 5 - 35 minuuttia, joten säätely on nopeaa. Veritilavuudesta ja vallitsevasta verenpaineesta aiheutuva vasopressiinin erityksen säätely on toissijaista osmoottiseen säätelyyn nähden. Veritilavuuden muutokset välittyvät sydämen eteisissä sijaitsevien venymäreseptorien kautta ja verenpainevaikutukset aortan kaaren ja karotissolmukkeen painereseptorien kautta. Ärsykkeet etenevät aivorungon vasomotoriseen keskukseen ja sieltä edelleen hypothalamuksen tumakkeisiin. Äkillisen verenpaineen lasku 5-10 % tai veritilavuuden pienentyminen 8-10 % lisää vallitsevasta plasman osmolaliteetista riippumatta vasopressiinin eritystä volyymikadon kompensoimiseksi. Aivolisäkkeen takalohkossa sijaitsevasta vasopressiinivarastosta on nopeasti vapautettavissa vain 10-20 %. Vasopressiinin erityis jatkuu tasanaisena, mutta huomattavasti pienemmällä annoksella tämän alkuannoksen vapauduttua. (1)

Muita ei-osmoottisia ADH:n eritykseen vaikuttavia tekijöitä ovat kipu, pahoinvointi, hypoglykemia ja hypoksia. Lääkkeistä opiaatit, beta-adrenergiset valmisteet, barbituraatit ja trisykliset antidepressantit lisäävät eritystä kun taas fenytoiini, alkoholi ja alfa-adrenergiset valmisteet vähentävät eritystä. Vasopressiininipitoisuuden säätelyyn vaikuttavat myös veren hiilidioksidi- ja happipaine. Korkea PaCO₂ tai matala PaO₂ stimuloivat kemoreseptoreita ja aiheuttavat näin vasopressiinin erityksen lisääntymisen. (1)

Vasopressiinin vaikutusmekanismit

Vasopressiini supistaa tehokkaasti ihon, luurankolihasen, rasvakudoksen, haiman ja kilpirauhasen verisuonia aktivoimalla V₁-reseptoreita. Verisuonten supistuvuus on vähäisempää mesenteri-

aali-, sepelvaltimo- ja aivoverenkierron alueella. Tätä lääkevastetta mesenteriaalisiin voidaan hyödyntää esim. vuotavien ruokatorven laskimolaajentumien hoidossa. Toisaalta se voi olla haittakin hoidettaessa esimerkiksi septisessä sokissa olevia potilaita, jolloin mesenteriaaliverenkierto voi olla uhattuna. Vasopressiini laskee sydämen syketiheyttä enemmän kuin muut vasopressorit, kuten noradrenaliini, adrenaliini ja dopamiini. Sen on esitetty lisäävän verisuoniston herkkyyttä muille vasopressoreille septisessä sokissa. Joillakin alueilla elimistössä vasopressiini aiheuttaa matalilla annoksilla vasodilataatiota NO-välitteisesti, kuten aivojen alueella circulus Willisissä. Vasopressiinin on havaittu laskevan myös keuhkoverenkierron painetta sekä normaalisti että hapenpuutetilassa. (1)

Vasopressiini säätelee virtsan osmolaliteettia V_2 -reseptorien kautta. Matala-annoksisella vasopressiinihoidolla on todettu diuresin lisääntyminen mm. sydämen vajaatoimintaa tai hepatoreenaalista syndroomaa sairastavilla potilailla. Varsinaisilla pressoriannoksilla on kuitenkin todettu annosriippuvainen munuaisverenkierron, glomerulusfiltraation ja natriumin erityksen lasku. (1)

Vasopressiini kohottaa myös elimistön kortisolipitoisuutta, mikä saattaa olla eduksi septisessä sokissa. Vasopressiini aiheuttaa trombosyyttien aggregaatiota, mikä saattaa olla haitaksi septisillä potilailla. Se vapauttaa myös von Willenbrantin tekijää ja faktori VIIIc:tä. (1)

Vasopressiini elvytyksessä

Menestyksekkäästi elvytetyillä potilailla on todettu olevan veressä korkeammat vasopressiiniipitoisuudet kuin menehtyneillä potilailla (2). Tämä havainto viittaa siihen, että vasopressiiniä vapautuu henkeä uhkaavissa tilanteissa elimistöön. Viime aikoina vasopressiinin hyödyllisyyttä elvytystilanteessa onkin selvitetty useissa tutkimuksissa.

Vasopressiinin annos-vastetta kammiovärinän hoidossa on tutkittu sioilla (3-6). Kolmea eri vasopressiiniannosta (0.2 U, 0.4 U tai 0.8 U/kg) verrattiin 200 mikrog/kg adrenaliiniannokseen. Vasopressiiniannoksella 0.8 U/kg saatiin paras hoitovaste (3). Vitaalielinten verenkierto parani ja vaikutus kesti vasopressiinillä pitempään kuin adrenaliinilla (~4 vs. ~1.5 min) (4). Vasopressiini paransi myös aivojen hapen tarjontaa ja neurologista toipumista (5). Vasopressiinillä hoitetuista selviytyi hengissä useampi koe-eläin kuin adrenaliinilla hoidetuista. Vasopressiini ei aihe-

uttanut bradykardiaa spontaaniverenkierron palautumisen jälkeen.

Toistettujen vasopressiini- ja adrenaliiniannosten vaikutusta koronaarikiertoon on verrattu sioilla. Vasopressiinillä havaittiin koronaariperfuusion paraneminen jokaisen kolmen vasopressiiniannoksen jälkeen (0.4, 0.4 ja 0.8 U/kg), kun vastaavasti adrenaliinilla vaste havaittiin vain ensimmäisen adrenaliiniannoksen jälkeen. Vasopressiinillä hoidetut koe-eläimet elpyivät, kun vastavasti adrenaliiniryhmässä koe-eläimet menehtyivät. (6) Elvytyksen jälkeen vasopressiinin on todettu johtavan korkeampaan verenpaineeseen kuin adrenaliini, mutta toisaalta laskevan sydämen minuuttivolyymia ohimenevän sydäntä lamaavan vaikutuksen vuoksi (7).

Epiduraalipuudutuksen yhteydessä aiheutussa elvytystilanteessa vasopressiini ja adrenaliini aikaansaivat samanlaisen sepelvaltimoiden perfuusiopaineen nousun, mutta systeemistä asidoosia esiintyi vähemmän vasopressiiniä saaneilla (8).

Adrenaliinin ja vasopressiinin yhdistämisestä saatavaa etua elvytyksen hoidossa on myös selvitetty. Siat saivat joko adrenaliinia (45, 200 tai 200 mikrog/kg) tai vasopressiiniä (0.4, 0.8 tai 0.8 U/kg) tai adrenaliini-vasopressiini kombinaatiota (high-dose 45/0.4, 200/0.8 tai 200/0.8, optimal-dose 45/0.4, 45/0.8 tai 45/0.8). Tutkimuksessa todettiin, että sepelvaltimoiden perfuusiopaine oli selvästi parempi molemmissa lääkekombinaatioryhmissä verrattuna vasopressiinin tai adrenaliinin vaikutukseen ainoana lääkkeenä. Spontaani verenkierto tutkimusryhmissä saavutettiin 6/6 high-dose, 6/6 optimal-dose, 0/6 vasopressiini ja 1/6 adrenaliiniryhmässä ($P < 0.05$). (9)

Vasopressiiniä on annosteltu myös sekä endobronkiaalisesti että intraossealisesti. Tutkimuksissa on havaittu, että samalla annoksella vasopressiiniä saadaan yhtäläinen hoitovaste annosteltiinpa se sitten suonensisäisesti, endobronkiaalisesti tai intraossealisesti (10,11).

Vasopressiini tehohoidossa

Septisessä sokissa olevien potilaiden seerumista on todettu kaksivaiheinen vasopressiinin erityys. Sokin alkuvaiheessa veren vasopressiiniipitoisuus nousee voimakkaasti, mutta sokkitilan edetessä pitoisuus laskee matalaksi, ja elimistöön kehittyy vasopressiinin puutostila (1).

Normaalisti ihmisen vasopressiiniipitoisuus on < 4 pg/ml. Landry ja kumppanit totesivat tutki-

muksissaan vasopressiinin plasmapitoisuuksien olevan septisillä sokkipotilailla noin 3.1 pg/ml ja kardiogeenisessä sokissa olevilla potilailla noin 22.7 pg/ml. Vasopressiini-infuusiolla 0.01 U/min saavutettiin 27 pg/ml pitoisuus septisillä potilailla ja 34 pg/ml pitoisuus kardiogeenisessä sokissa olevilla potilailla. Systolinen verenpaine nousi 83 mmHg:stä 115 mmHg:iin. Samassa tutkimuksessa osa potilaista sai vasopressiini-infuusiota annoksella 0.04 U/min, jolloin plasmapitoisuudet nousivat noin 100 pg/ml. Systolinen verenpaine nousi 92 mmHg:stä 146 mmHg:een (59 %) systeeminen verisuonivastuksen nousun myötä. Sydämen minuuttitulavuus laski 12 %. Vaste saatiin alle 15 minuutissa ja katekoliamiinilääkitystä voitiin pienentää ja jopa lopettaa. (12)

Septisillä potilailla tehdyssä retrospektiivisessä tutkimuksessa selvitettiin vasopressiini-infuusion vaikutusta verenpaineeseen ja virtsaneritykseen. Keskiverenpaine kohosi 18 % neljän tunnin infuusion jälkeen ja pysyi vakaalla tasolla koko tutkimuksen ajan (mittausajankohdat 0, 4, 24 ja 48 tuntia). Sydämen minuuttitulavuus laski 11 % neljän tunnin infuusion jälkeen (P=0.03). Virtsaneritys lisääntyi merkittävästi, 79 %, neljän tunnin kohdalla. (13)

Malay kumppaneineen tutki vasopressiinin vaikutusta septisen sokin hoidossa verraten sen vaikutuksia plasebolääkitykseen. Vasopressiiniryhmän potilaiden verenpaine nousi 98:sta 125 mmHg:aan annosteltaessa vasopressiiniä 0.04 U/min. Muiden katekoliamiinien tarve samanaikaisesti väheni. Kaikki vasopressiinillä hoidetut potilaat elivät 24 tunnin kuluttua hoidosta, kun verrokkiryhmässä oli kaksi potilasta menehtynyt refraktoriseen hypotensioon. Vasopressiinin annostelulla ei ollut vaikutusta sydämen lyöntitiheyteen, minuuttitulavuuteen tai/ja keuhkovaltimopaineeseen. Otokoko oli pieni, vain 5/ryhmä, joten tutkimus oli kaiketi suuntaa antava. (14)

Argenziano kumppaneineen tutki vasopressiinin vaikutusta loppuvaiheen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka ajautuivat SIRS:iin ja vasodilatoivaan sokkiin vasemman kammion apupumpun (LVAD) asettamisen jälkeen. Vasopressiini-infuusio nosti nopeasti ja merkittävästi keskiverenpainetta, laski noradrenaliinin tarvetta > 50 % ja lopulta noradrenaliinin annostelu voitiin lopettaa. (15)

Argenziano työtovereineen tutki myös vasopressiinin vaikutuksia ohitusleikatuilla potilailla, joille kehittyi vasodilatoiva sokki. Näillä potilailla eli-

mistön vasopressiinipitoisuudet olivat matalat. (16)

Yhteenveto

Tutkimustulokset vasopressiinin käytöstä edellä kuvatuissa potilasryhmissä ovat olleet lupaavia. Vaikuttaakin siltä, että elimistön vasopressiinipitoisuudella on merkitystä esim. elvytystilanteessa ja septisen sokin hoidossa. Edellä esitetyt tutkimukset osoittavat vasopressiinin nostavan verenpainetta ja vähentävän muiden vasoaktiivisten lääkkeiden tarvetta. Verenpainetta nostava vaikutus välittyi systeemisen verisuonivastuksen nousun myötä. Vasopressiini ei vaikuttanut keuhkovaltimopaineeseen eikä sydämen lyöntitiheyteen, mutta vähensi sydämen minuuttitulavuutta. Elvytetyillä potilailla vasopressiinin vitaalielintoimintoihin kohdistuva vaste kesti pitempään kuin adrenaliiniä saaneilla. Kuolleisuus oli resuskitation jälkeen pienempi vasopressiinillä hoidettujen ryhmässä.

On syytä muistaa, että vaikka tulokset ovatkin lupaavia, on kliininen näyttö vielä varsin niukka. Tähänastiset elvytystä koskevat työt ovat olleet pääsääntöisesti koe-eläinlaboratoriossa suoritettuja. Euroopassa (Saksa, Sveitsi ja Itävalta) on pariaikaa menossa monikeskustutkimus, jossa verrataan vasopressiiniä ja adrenaliiniä elvytyslääkkeenä. Otokoko on laaja, 1500 potilasta ja alustavat tutkimustulokset ovat olleet lupaavia.

Tehohoitopotilaiden tutkimuksissa otoskoot ovat olleet pieniä ja työt yksittäisiä. Sydämen minuuttitulavuuden lasku on selkeä haittatekijä, ja oikean annostelun löytäminen olisi tärkeää ennen lääkkeen rutiininomaista käyttöönottoa. Tämän lisäksi vasopressiinin antidiureettiset vaikutukset on huomioitava varsinkin lääkkeen pitkäaikaisessa annostelussa. Laajempia tutkimuksia vasopressiinin tehosta ja sivuvaikutuksista sekä vaikutusmekanismeista tarvitaan.

Kirjallisuusviitteet

1. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, ym. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120: 989-1002.
2. Lindner KH, Haak T, Keller A, ym. Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. *Heart* 1996; 75: 145-150.
3. Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, ym. Vasopressin improves vital organ blood flow during close-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1995; 91: 215-221.
4. Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW, ym. Vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac arrest with postcountershock pulseless electrical activity in pigs. *Crit Care Med* 1999; 27: 486-492.

5. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, ym. Improved survival and neurological outcome with vasopressin after prolonged resuscitation in pigs. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 527-533.
6. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, ym. Repeated administration of vasopressin, but not epinephrine, maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1999; 99: 1379-1384.
7. Prengel AW, Lindner KH, Keller A, ym. Cardiovascular function during the postresuscitation phase after cardiac arrest in pigs: a comparison of epinephrine versus vasopressin. *Crit Care Med* 1996; 24: 2014-2019.
8. Krismer AC, Hogan QH, Wenzel V, ym. The efficacy of epinephrine or vasopressin for resuscitation during epidural anesthesia. *Anesth Analg* 2001; 93: 737-742.
9. Mayr VD, Wenzel V, Voelckel WG, ym. Developing a vasopressor combination in a pig model of adult asphyxia cardiac arrest. *Circulation* 2001; 104: 1651-1656.
10. Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW, ym. Endobronchial vasopressin improves survival during CPR in pigs. *Anesthesiology* 1997; 86: 1375-1381.
11. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, ym. Intraosseous vasopressin improves coronary perfusion rapidly during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med* 1994; 27: 1565-1569.
12. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, ym. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilatation of septic shock. *Circulation* 1997; 95: 1122-1125.
13. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, ym. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intens Care Med* 2001; 27: 1416-1421.
14. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, ym. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47: 699-703.
15. Argenziano M, Choudhri AE, Oz MC, ym. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation* 1997; 96 (9 Suppl)II: 286-290.
16. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AE, ym. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Sur* 1998; 116: 973-980.

Seija Sipola, LL, sairaalalääkäri
 Päivi Laurila, LL, erikoislääkäri
 Anestesiaklinikka, Oulun yliopistollinen sairaala,
 PL 21
 90029 OYS
 sähköposti: paivi.laurila@oulu.fi



Kuva: "Vanha rakkaus", Mika Mäenpää