

IV Tommila M, Stark C, Jokilampi A, Peltonen V, Penttinen R, Ekholm E. Hemoglobin expression in rat experimental granulation tissue. *J Mol Cell Biol* 2011; 3: 190–6.

#### Viitteet

1. Martin P. Wound healing – aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997; 276: 75–81.
2. Viljanto J, Kulonen E. Correlation of tensile strength and chemical composition in experimental granuloma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1962; 52: 120–6.
3. Viljanto J, Jääskeläinen A. Stimulation of granulation tissue in burns. *Ann Chir Gyn Fenniae* 1973; 62: 18–24.
4. Viljanto J, Raekallio J. Wound healing in children as assessed by the CELLSTIC method. *J Ped Surg* 1976; 11: 43–9.
5. Sequiera Lopez ML, Chernavsky DR, Nomasa T, ym. The embryo makes red blood cell progenitors in every tissue simultaneously with blood vessel morphogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R1126–37.
6. Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, ym. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med* 2009; 15: 42–9.
7. Iyer SS, Co C, Rojas M. Mesenchymal stem cells and inflammatory lung diseases. *Panminerva Med* 2009; 51: 5–16.
8. Liu L, Zeng M, Stamler JS. Hemoglobin induction in mouse macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 6643–7.
9. Setton-Avruj CP, Musolino PL, Salis C, ym. Presence of alpha-globin mRNA and migration of bone marrow cells after sciatic nerve injury suggests their participation in the degeneration/regeneration process. *Exp Neurol* 2007; 203: 568–78.
10. Biagioli M, Pinto M, Cesselli D, ym. Unexpected expression of alpha- and beta-globin in mesencephalic dopaminergic neurons and glial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 15454–9.
11. Richter F, Meurers BH, Zhu C, ym. Neurons express hemoglobin alpha- and beta-chains in rat and human brains. *J Comp Neurol* 2009; 515: 538–47.
12. Grek CL, Newton DA, Spyropoulos DD, Baatz JE. Hypoxia upregulates expression of hemoglobin in alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44: 439–47.

Miretta Tommila  
LT, erikoislääkäri  
TYKS, ATEK-klinikka  
miretta.tommila[at]tyks.fi

# Vasoaktiivisten lääkkeiden vaikutukset systeemiseen ja vatsaonteloalueen verenkiertoon ja aineenvaihduntaan

The effects of vasopressor agents on the systemic and regional hemodynamics and metabolism

Tero Martikainen

Itä-Suomen yliopisto 29.4.2011

Vastaväittäjänä dosentti Juha Perttilä, Turun yliopisto

**S**epsis on maailmanlaajuisesti yksi suurimpia kuolleisuuden aiheuttajia teho-osastoilla.<sup>1</sup> Sen vaikein muoto on septinen sokki, missä verisuonten laajeneminen ja lisääntynyt läpäisevyys nesteelle aiheuttavat verenkierron heikentymisen ja sen myötä hapentarjonnan riittämättömyyden eri vatsaonteloalueen elimille.<sup>2</sup> Sepsikseen liittyy myös yleistynyt tulehdusreaktio, joka voi huonontaa sydämen kykyä supistua tehokkaasti.<sup>3</sup> Hoitamattomina nämä häiriöt voivat johtaa hapenpuutteesta johtuviin elinvarioihin ja pahimmillaan kuolemaan.

Myös aivokuolleen elinluovuttajan verenkierto

on usein riittämätön turvaamaan elinten hapensaantia, mikä saattaa johtaa turhiin elinten menetyksiin.<sup>4</sup> Useat syyt aiheuttavat verenkiertovajauksen aivokuoleman yhteydessä. Näitä ovat esimerkiksi elimistön itsesäätelymekanismien loppuminen, vapautuvien katekoliamiinien aiheuttama sydänlihaskvaurio ja vasopressiinivarastojen ehtyminen.<sup>5,6</sup>

Kriittisessä verenkiertovajauksessa käytetyt vasoaktiiviset lääkkeet parantavat verenpainetta tai sydämen pumppaustehoa, mutta ne saattavat aiheuttaa arvaamattomia ja haitallisia muutoksia vatsaonteloalueen elinten verenkiertoon. Näiden

elinten heikentynyt verenkierto puolestaan saattaa pahimmillaan aiheuttaa monielinvaurion, joka usein johtaa kuolemaan.

## Materiaalit ja menetelmät

Väitöstutkimuksessa selvitettiin usean eri vasoaktiivisen lääkkeen vaikutuksia systeemiseen ja erityisesti vatsaonteloalueen verenkiertoon ja aineenvaihduntaan. Kaikki tutkimukset ovat kokeellisia, koe-eläimenä käytettiin sikaa. Eläimet nukutettiin, minkä jälkeen systeemisen verenkierron monitorointia varten asetettiin suora verenpaineen mittausta ja keuhkovaltimokatetri. Vatsaonteloalueen elinten verenkierron monitorointia varten asetettiin virtausmittarit ylempään suolilievevaltimon, sisusvaltimorungon, maksavaltimon ja porttilaskimon ympärille. Verinäytteen keräämistä ja alueellisen aineenvaihdunnan seurantaan varten kanyloitiin porttilaskimo sekä maksan, paksu- ja ohutsuolen ja mahalaukun laskimot. Tonometrit ja mikrodialyysikapillaarit asetettiin ohut- ja paksusuolen sisälle ja mahalaukkuun. Instrumentoinnin jälkeen eläinten annettiin stabiloitua usean tunnin ajan. Neljässä ensimmäisessä tutkimuksessa aiheutettiin septisen sokin kaltainen verenkiertovajaus endotoksiini-infusiolla. Viidennessä osatyössä instrumentointi oli samankaltainen, joskin suppeampi, ja verenkiertovajaus aiheutettiin induosimalla aivokuolema subduraalitalaan asetetulla, as-teittain täytettävällä balongilla.

Ensimmäisessä tutkimuksessa selvitettiin dopeksamiinin vaikutuksia sekä hypo- että hyperdynaamisessa sokin vaiheessa 14 tunnin ajan. Toisessa tutkimuksessa verrattiin vasopressiinin ja noradrenaliinin eroja verenkiertoon ja aineenvaihduntaan. Kolmannessa osatyössä tutkittiin vasopressiinin ja sen rinnalle yhdistetyn dobutamiinin vaikutuksia. Neljännessä tutkimuksessa arvioitiin adrenaliinin ja noradrenaliinin aiheuttamia muutoksia ja eroja verenkierrossa ja aineenvaihdunnassa. Viidennessä tutkimuksessa vertailtiin dopamiinin ja matala-annoksisen vasopressiinin vaikutusta erityisesti ohutsuolen verenkiertoon.

## Tulokset

Dopeksamiini on pääasiassa intotrooppi ja vasodilataattori, ja sen vuoksi dopeksamiini on ajateltu lisäävän vatsaonteloalueen verenkiertoa.<sup>7,8</sup> Tutkimuksessamme vatsaonteloalueen suhteellinen verenkierto kuitenkin väheni. Hyperdynaamisen verenkierron vaiheessa dopeksamiini vähensi myös

sisusvaltimorungon verenvirtausta ja aiheutti mahalaukun alueella hiilidioksidigradientin nousua ja laktaatin vapautumista. Dopeksamiini ei siis parantanut vatsaonteloalueen verenkiertoa, mutta lisäsi huononsi mahalaukun verenvirtausta (osatyö I)

Vasopressiinin avulla saavutettiin tavoiteltu verenpaineendotoksiinisokissa, mutta se huononsi pienelläkin annoksella sydämen minuuttivirtausta, vähensi hapen tarjontaa ja aiheutti laktaatin vapautumista ohutsuolen alueella (osatyöt II ja III). Kun vasopressiinin rinnalle yhdistettiin dobutamiini, haitallisia muutoksia systeemisessä tai alueellisessa verenkierrossa tai aineenvaihdunnassa ei havaittu (osatyö III).

Adrenaliini ei vaikuttanut haitallisesti vatsaonteloalueen kokonaisverenvirtaukseen. Sen sijaan adrenaliini aiheutti voimakkaan laktaatin vapautumisen verenkiertoon sekä hiilidioksidipitoisuuden ja laktaattigradientin kasvamisen mahalaukun alueella viitaten mahalaukun riittämättömään verenvirtaukseen. Korkea valtimoveren laktaattipitoisuus selittyy kuitenkin pääosin laktaatin vapautumisena muualta kuin vatsaonteloalueen elimistä, eikä välttämättä johdu anaerobisesta aineenvaihdunnasta (osatyö IV).

Noradrenaliinilla saavutettiin tavoiteltu verenpaineendotoksiinisokissa. Sillä ei havaittu olevan haitallisia systeemisiä tai paikallisia vaikutuksia verenkiertoon tai aineenvaihduntaan isoilla-kaan annoksilla millään monitoroidulla alueella (osatyöt II ja IV).

Pieniannoksisella vasopressiinilla saavutettiin tavoiteltu verenpaineendotoksiinisokissa, mutta se vähensi sydämen minuuttivirtausta ja ylempään suolivaltimon verenvirtausta ja hapen tarjontaa. Dopamiinilla taas ei saavutettu tavoiteltua verenpaineendotaksiinia, mutta sen käyttöön ei liittynyt haitallisia vaikutuksia (osatyö V).

## Pohdinta ja johtopäätökset

Sepsiksen ja septisen sokin monimuotoisen patofysiologian vuoksi myös hoidon tulee olla monitahtoisia. Toisin sanoen varhainen diagnoosi, nestehoito, antibiootit, infektion saneeraus ja vasoaktiivinen lääkitys ovat hoidon kulmakiviä. Väitöstutkimuksen perusteella ainoastaan noradrenaliini oli yhtä aikaa tehokas ja turvallinen kudospesuusion turvaamisessa haittaamatta vatsaonteloalueen verenkiertoa. Vaikka dopeksamiini vaikuttaakin olevan profiililtaan lupaava lääke septisen sokin hoi-

dossa, ei se tämän tutkimuksen perusteella paranna vatsaonteloalueen verenkiertoa. Adrenaliini ei puolestaan vaikuta turvalliselta ensisijaiselta lääkkeeltä septisen sokin hoidossa, koska sen käyttöön liittyi haitallisia vaikutuksia erityisesti mahalaukun alueella.

Harmittavan usein septinen sokki kehittyy vaiheeseen, missä katekoliamiineilla ei saada haluttua vastetta verenkiertoon. Näissä tapauksissa kokonaan toisen ryhmän vasoaktiivinen lääke, kuten vasopressiini, saattaa olla hyödyllinen. Tämän väitöstutkimuksen mukaan vasopressiini olikin tehokas verenpaineen hoidossa, mutta yksin käytettynä se huononsi systeemiä ja varsinkin vatsaonteloalueen verenkiertoa. Vasopressiini vaikutti kuitenkin tehokkaalta ja turvalliselta lääkkeeltä kun sen rinnalle yhdistettiin dobutamiini.

Elinluovuttajan hemodynamiikan hoidossa dopamiinia suositellaan ensisijaisena vasoaktiivisena lääkkeenä. Kuitenkin sen teho, osittain dopamiinin poikkeavan annos-vaste-suhteen vuoksi, on usein riittämätön. Vasopressiini vaikuttaa hyödylliseltä sydän<sup>9</sup>- ja keuhkoluovuttajien<sup>10</sup> hemodynamiikan hoidossa. Vasopressiini ei kuitenkaan tutkimuksemme mukaan ole turvallinen, mikäli elinluovuttajalta on tarkoitus siirtää ohutsuolisiirre.

Mahdollisesti lähitulevaisuudessa löydetään uusia työkaluja septisen sokin hoitoon, tai voidaan jopa pysäyttää inflammaatiokaskadi, ettei septisen sokin kaltaista tilaa pääse edes kehittymään. Siihen asti kudospesuun ylläpitämiseksi tarvitaan hyvän muun hoidon lisäksi vasoaktiivisia lääkkeitä. Tämän väitöstutkimuksen mukaan turvallisina lääkkeitä vatsaonteloalueen verenkierron turvaamiseksi on noradrenaliini ja toissijaisena vasopressiinin ja dobutamiinin yhdistelmä. □

Väitöskirja ja osatyöt

Martikainen Tero. The effects of vasopressor agents on the systemic and regional hemodynamics and metabolism. Itä-Suomen yliopisto. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-0401-0>

- I Tenhunen JJ, Martikainen TJ, Uusaro A, Ruokonen E. Dopexamine reverses colonic but not gastric mucosal perfusion defects in lethal endotoxin shock. *Br J Anaesth* 2003; 91: 878–85.
- II Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Uusaro A, Ruokonen E. The effects of vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics and metabolism in endotoxin shock. *Anesth Analg* 2003; 97: 1756–63.
- III Martikainen TJ, Uusaro A, Tenhunen JJ, Ruokonen E. Dobutamine compensates deleterious hemodynamic and metabolic effects of vasopressin in the splanchnic region in endotoxin shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 935–43.
- IV Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Giovannini I, Uusaro A, Ruokonen E. Epinephrine induces tissue perfusion deficit in porcine endotoxin shock: evaluation by regional CO(2) content gradients and lactate-to-pyruvate ratios. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G586–92.
- V Martikainen TJ, Kurola J, Kärjä V, Parviainen I, Ruokonen E. Vasopressor agents after experimental brain death: effects of dopamine and vasopressin on vitality of the small gut. *Transplant Proc* 2010; 42: 2449–56.

Viitteet

1. Christaki E, Opal SM. Is the mortality rate for septic shock really decreasing? *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 580–6.
2. van Haren FM, Sleigh JW, Pickkers P, Van der Hoeven JG. Gastrointestinal perfusion in septic shock. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35: 679–94.
3. Ren J, Wu S. A burning issue: do sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) directly contribute to cardiac dysfunction? *Front Biosci* 2006; 11: 15–22.
4. Salim A, Martin M, Brown C, ym. Complications of brain death: frequency and impact on organ retrieval. *Am Surg* 2006; 72: 377–81.
5. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, ym. Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 2004; 351: 2730–9.
6. Chen JM, Cullinane S, Spanier TB, ym. Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation* 1999; 100(19 Suppl): II244–6.
7. Baguneid MS, Welch M, Bukhari M, ym. A randomized study to evaluate the effect of a perioperative infusion of dopexamine on colonic mucosal ischemia after aortic surgery. *J Vasc Surg* 2001; 33: 758–63.
8. Poeze M, Takala J, Greve JW, Ramsay G. Pre-operative tonometry is predictive for mortality and morbidity in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1272–81.
9. Ullah S, Zabala L, Watkins B, Schmitz ML. Cardiac organ donor management. *Perfusion* 2006; 21: 93–8.
10. Rostron AJ, Avlonitis VS, Cork DM, ym. Hemodynamic resuscitation with arginine vasopressin reduces lung injury after brain death in the transplant donor. *Transplantation* 2008; 85: 597–606.

*Tero Martikainen*

LL (väit.), erikoistuva lääkäri  
KYS, Anestesiologia ja tehohoito  
[tero.martikainen\[a\]kuh.fi](mailto:tero.martikainen[a]kuh.fi)