

Pakko lukea

Tiukka verensokerikontrolli haitallinen sepsispotilaille – eikä HES-liuoksistakaan ole apua

SAKSALAISET SATUNNAISTIVAT 488 SEPTISEN SOKIN tai vaikean sepsiksen vuoksi tehohoitoon joutunutta potilasta verensokerin hoidon ja 537 potilasta nestehoidon suhteen. Kahdeksantoista tehoastoa osallistui tutkimukseen.

Verensokerin hoidossa tiukan glukoosikontrollin potilaille aloitettiin insuliini-infuusio, kun verensokeri oli yli 6 mmol/l ja hoidon aikana tavoitetaso oli 4,4–6,0 mmol/l. Toisen ryhmän potilaille infuusio aloitettiin, kun verensokeri ylitti 11,1 mmol/l ja tavoitteena oli 10,0–11,1 mmol/l. Verensokeri mitattiin 1–4 tunnin välein.

Tutkimus jouduttiin keskeyttämään ensimmäiseen turva-analyysiin. Tiukkojen verensokerirajojen mukaan hoidetuilla potilailla esiintyi merkittävästi enemmän vaikeita hypoglykemioita (12,1 % vs 2,1 %, $P < 0,001$). Mitään hyötyä 28 vrk:n kuolleisuuden, SOFA-pisteiden alenemisen tai sekundaaristen päätetapahtumien osalta tiukkojen rajojen mukaan hoidettuiden hyväksi ei havaittu. Tiukempaan glukoosikontrolliin liittyi trendi pidempikestoiseen tehohoitoon.

Verensokeri tutkimukseen osallistuneet 488 potilasta ja 49 insuliinihoidon turva-analyysin jälkeen rekrytoitua, liberaalimman insuliinihoidon saanutta potilasta satunnaistettiin nesteresuskitation suhteen. Tavoitteena oli ensimmäisen 96 tunnin ajan CVP ≥ 8 mmHg. Ringerin laktaatti-liuoksella hoidetut saivat tilavuudeltaan 1,32-kertaisesti nesteitä HES-ryhmään verrattuna. HES 10 % liuoksella hoidettaessa HES:n käyttö oli rajattu maksimissaan 20 ml/kg/vrk, keskimäärin potilaat saivat kaikkiaan 70,4 ml/kg. HES-ryhmässä päästiin

tavoitteisiin nopeammin ja CVP oli merkittävästi korkeampi. Kuitenkin HES-ryhmässä oli enemmän akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (34,9 % vs 22,8%, $P=0,002$) ja enemmän tarvetta munuaisten korvaushoitoon (650/3554 eli 18,3 % hoitopäivistä vs 321/3471 9,2 %). HES:llä hoidettujen trombosyyttitaso oli matalampi ja tarve punasolusiirtoihin oli suurempi. Post hoc -analyysissä todettiin suora korrelaatio HES:n kumulatiivisen annoksen, munuaistenkorvaushoidon tarpeen ja 90 päivän kuolleisuuden välillä. (TuK)

Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al N Engl J Med. 2008;358:125–139

Korkea PEEP ja keuhkojen rekrytointitoimenpiteet yhdistettyinä rajoitettuihin kertatilavuuksiin eivät paranna ALI- ja ARDS-potilaiden hoitotulosta

AKUUTTI KEUHKOVAURIO (ACUTE LUNG INJURY, ALI) ja akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (acute respiratory distress syndrome, ARDS) ovat kriittisen sairauden vaikeahoitaisia komplikaatioita. Taustalla voi olla suora keuhkovaurio (esim. pneumonia) tai systeeminen inflammaatio (esim. sepsis). Kyseessä on todennäköisesti heterogeeninen tautiryhmä, jota yhdistää ei-sydänperäinen keuhkoödeema, solutuho, keuhkorakkuloiden kollapsit ja kudostuhon vinoutunut korjaantuminen, joka voi johtaa fibroosiin. Vaikka mekaaninen ventilaatio on välttämätön kaasujen vaihdon ylläpitämiseksi, se voi aiheuttaa keuhkovaurion alveolien toistuvan sulkeutumisen ja avautumisen (atelektotrauma) ja toisaalla keuhkojen ylivenyttymisen välityksellä. Aiemmissa tutkimuksissa on osoitettu, että kuolleisuus vähenee rajoitetuilla kertatila-

vuuksilla (6 ml/kg verrattuna 12 ml/kg). Samassa tutkimuksessa rajoitettiin myös tasannepaine 30 cmH₂O:iin. Tämä on vallitseva käsitys keuhkoja suojaavasta ventilaatiostrategiasta, johon muiden tutkimusten tuloksia verrataan. Kokeellisissa mal- leissa on viitteitä, että atelektotrauma on keskeinen ja mahdollisesti vaikuttaa kuolleisuuteen. Tämä puoltaa keuhkojen avaamista säännöllisillä rekrytointitoimenpiteillä ja korkean loppu-uloshengityspaineen (PEEP) käyttämistä. Optimaalista PEEP- tasoa on haettu tutkimuksissa, mutta tilas- tollisesti merkittävää näyttöä korkeamman PEEP- tason hyödyistä ei ole saatu.

Maaliskuussa 2008 JAMA:ssa julkaistiin ran- domoitu monikeskustutkimus, joka pyrki vas- taamaan kysymykseen. Tutkimuksessa oli muka- na 30 teho-osastoa Kanadassa, Australiassa ja Sau- di-Arabiassa. Tutkimus tehtiin vuosina 2000–2006 ja siinä oli mukana 983 ARDS- kriteerit täyttävää potilasta. Tutkimukseen hyväksytyillä potilailla oli 28 päivän sisällä alkaneet uudet hengitystieoi- reet, tyypillinen bilateraalinen samentunut keuh- kokuvalöydös ja PaO₂/FIO₂ 250 mmHg tai vähem- män mekaanisen ventilaation aikana. Tutkimuk- sesta suljettiin pois potilaat, joilla oli mahdollinen sydänperäinen, korkean verenpaineen aiheuttama keuhkoödeema, alle 48 tuntia ventilaattorihoidos- sa olleet, neuromuskulaarista tai kroonista keuh- kosairautta sairastavat potilaat, raskaana olevat ja suuressa kuoleman vaarassa olevat potilaat (6 kuu- kauden kuolemanriski yli 50 %).

Koeryhmää hoidettiin uuden ”Open Lung”-lä- hestymistavan mukaan: ilmateden tasannepai- neen ylärajana oli 40 cmH₂O ja heille suoritettiin keuhkojen rekrytointitoimenpiteitä. Hoito aloi- tettiin rekrytoinnilla, jonka aikana ilmatiepaine oli 40 cmH₂O ja FIO₂ 1,0 40 sekunnin ajan. Toi- menpide toistettiin aina ventilaattorista irrotta- misen jälkeen, enimmillään neljä kertaa vuoro- kaudessa. PEEP- taso säädettiin FIO₂-tason mu- kaan. Koeryhmässä PEEP oli keskimäärin 14,6 cmH₂O ja kontrolliryhmässä 9,8 cmH₂O. Sekä koe- että kontrolliryhmässä kertatilavuustavoite oli 6 ml/kg (sallittu vaihtelu 4–8 ml/kg). Kont- rolliryhmässä tasannepaine sai olla korkeintaan 30 cmH₂O eikä keuhkojen rekrytointitoimenpi- teitä tehty. Mikäli potilaalla oli hoitoon reagoi- maton hypoksia (PaO₂ alle 7,9 kPa tunnin ajan, kun FIO₂ on 1,0), asidoosi (pH <7,1 yli tunnin) tai barotrauma (pneumothorax tai -mediastinum ja kaksi pleuradreeniä) voitiin potilaalle aloittaa rescue-hoito. Tähän kuuluivat inhaloitava typpi- oksidi, ECMO, korkeataajuusventilaatio, jetven-

tilaatio ja potilaan kääntäminen vatsa-asentoon. Potilaalle voitiin aloittaa painetukiventilaatio sa- moin paine- ja tilavuustavoittein. Vieroitusmah- dollisuus arvioitiin päivittäin ja spontaanihengi- tuskoe tehtiin ennen vieroitusta. Tulokseksi ha- ettiin eroa kuolleisuudessa, barotraumoissa, res- cue-hoitojen käytössä, ventilaattori- ja sairaala- hoidon pituudessa.

Keuhkovaurion yleisimmät syyt olivat sep- sis (47,0 %), pneumonia (44,8 %) ja aspiraatio (19,4 %). Kuolleisuudessa, mekaanisen ventilaati- on ja sairaalahoidon pituudessa ei ollut tilastollis- ta eroa. Rescue -hoitoja tarvittiin vähemmän hoi- toryhmässä. Kontrolliryhmässä oli enemmän hy- poksiaa ja korkeammat sisäänhengityskaasun hap- pifraktiot sekä enemmän kuolemia hoitoon reagoi- mattomaan hypoksiaan. 22,1 %:lla potilaista liittyi rekrytointitoimenpiteeseen vähäinen komplikaatio kuten keskiverenpaineen lasku alle 60 mmHg, happisaturaation lasku alle 85 % tai rytmihäiriöi- tä. Neljä potilasta sai ilmavuodon jo asetettuihin pleuradreeneihin ja kolme sai uuden ilmavuodon rekrytointitoimenpiteen aikana.

Koska lievä tendenssi kuolleisuuden vähene- miseen oli nähtävissä, kirjoittaja arvelee, että jo- ku vielä tunnistamaton alaryhmä voisi hyötyä hei- dän ”open-lung”-konseptistaan. Tähän näkemyk- seen yhtyy pääkirjoitus. Aiemmissä tutkimuk- sissa keuhkojen rekrytointi on jopa huonontanut ennustetta eikä tämäkään tutkimus pysty osoi- tamaan sen hyötyä. Toimenpidettä voitaneen pi- tää varsin kyseenalaisena. Toisaalta, koska mitään haittaakaan ei korkeammasta PEEP-tasosta ole osoitettu olevan tässä eikä aiemmissä tutkimuk- sissa, pääkirjoituksessa ehdotetaan, että PEEP aset- taan mahdollisimman korkeaksi siten, että tasan- nepaine on 28–30 cmH₂O ja kertatilavuus on 6 ml/ kg. (TN)

Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneu- vers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung in- jury and acute respiratory distress syndrome: a randomized con- trolled trial. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al. JAMA. 2008 Feb 13; 299(6): 637–45.

Noradrenaliini-dobutamiini -yhdistelmä verrattuna adrenaliiniin ei vähennä kuolleisuutta septisessä shokissa

KANSAINVÄLISISSÄ OHJEISSA SUOSITETAAN DO- PAMIINIA tai noradrenaliinia ensilinjan lääkkeek- si septisessä shokissa. Adrenaliinia suositetaan po- tilaille, jotka ovat vastanneet huonosti em. lää- keisiin. Pienissä randomoiduissa tutkimuksis-

sa adrenaliinilla on todettu haitallisia vaikutuksia splankniseen verenkiertoon ja happoemästasapainoon noradrenaliiniin verrattuna. Äskettäisessä Cochrane-katsauksessa johtopäätöksenä kuitenkin oli, että todisteita ei ole erosta lyhyen ajan kuolleisuudessa adrenaliinin ja noradrenaliinin välillä.

Annanen ja kumppanien tutkimuksessa verrattiin noradrenaliinin ja dobutamiinin tehokkuutta ja turvallisuutta pelkän adrenaliinin vastaaviin sepsistä shokkia hoidettaessa. Kyseessä oli prospektiivinen, randomoitu, kaksoissokko monikeskustutkimus, joka toteutettiin Ranskassa 19 teho-osastolla 12.10.1999–31.12.2004 välisenä aikana. Tutkimukseen otettiin yli 18-vuotiaita potilaita, joilla oli ollut alle seitsemän päivän ajan todistetusti infektio, vähintään kaksi SIRS:iin viittaavaa löydöstä ja vähintään kaksi hypoperfuusion tai elintoimintahäiriön merkkiä. Lisäksi potilailla oli ollut alle 24 tunnin ajan systolinen verenpaine vähemmän kuin 90 mmHg tai keskiverenpaine vähemmän kuin 70 mmHg, he olivat saaneet vähintään 1000 ml nesteboluksen tai kiilapaine oli 12–18 mmHg ja he tarvitsivat dopamiinia yli 15 µg/kg/min tai adrenaliinia tai noradrenaliinia millä tahansa annoksella. 1591 potilasta arvioitiin tutkimusta ajatellen, heistä 330 randomoitiin 1:1 saamaan joko pelkkää adrenaliinia tai noradrenaliinia sekä dobutamiinia (mikäli tarpeen). Hoitoalgoritmin mukaisesti keskiverenpaine pidettiin yli 70 mmHg noradrenaliinilla tai adrenaliinilla (identtiset sinileimaiset ruiskut) ja sydämen minuuttivirtausindeksi pidettiin yli 2,5 ensisijaisesti riittävällä nestetäytöllä (kiilapaine yli 10 mmHg tai ei merkkejä hypovolemiasta ultraäänessä), tarvittaessa lisättiin noradrenaliiniryhmässä dobutamiini ja adrenaliiniryhmässä plasebo (identtiset valkoleimaiset ruiskut).

Primaarinen päätetapahtuma oli 28 päivän kuolleisuus, jossa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Päivänä 28 adrenaliiniryhmässä oli 64 (40 %) kuolemaa ja noradrenaliini-dobutamiiniryhmässä 58 (34 %) kuolemaa ($p=0,31$, relative risk 0,86, 95 % CI 0,65–1,14). Ryhmien välillä ei ollut myöskään tilastollisesti merkitsevää eroa kuolleisuudessa teholta päästessä (75 [47 %] kuolemaa vs 75 [44 %] kuolemaa, $p=0,69$), sairaalasta päästessä (84 [52 %] vs 82 [49 %], $p=0,51$) ja päivään 90 mennessä (84 [52 %] vs 85 [50 %], $p=0,73$). Hemodynaamisen stabiileetin saavuttamisessa, vasopressoreista viertämisessä, haittavaikutuksissa, kirurgisten toimenpiteiden lukumäärissä tai keskimääräisissä kuluissa potilasta kohti ei myöskään ollut eroa. Seuratuista arvoista tilastollisesti merkitseviä eroja oli ainoastaan valtimoveren pH:ssa, joka oli mata-

lampi adrenaliiniryhmässä neljänä ensimmäisenä päivänä, sekä ensimmäisen päivän valtimoveren laktaattipitoisuudessa, joka oli korkeampi adrenaliiniryhmässä. Nämä metaboliset muutokset ovat hyvin linjassa aiempien tutkimusten kanssa ja niiden arvioitiin johtuvan lihasten Na⁺K⁺-ATPaasin stimulaation aiheuttamasta aerobisesta glykolyysistä eikä kudoshypoksiasta. Adrenaliiniryhmässä potilaat olivat hieman vanhempia kuin noradrenaliini-dobutamiiniryhmässä, mikä olisi voinut suosia noradrenaliini-dobutamiiniryhmää. Muilta osin tutkimusryhmät olivat keskenään samankaltaiset. Kortikosteroideilla ja aktivoitulla proteiini C:llä hoidettujen potilaiden osuudet olivat vertailukelpoiset ryhmien välillä.

Otoskokolaskelma oli perustunut olettamukseen, että kuolleisuus adrenaliiniryhmässä olisi päivänä 28 60 %, kun se olikin 40 %. Lisäksi oletettiin, että päivänä 28 noradrenaliini-dobutamiiniryhmässä absoluuttinen vähenemä kuolleisuudessa olisi 20 % adrenaliiniryhmään verrattuna. Pääkirjoituksessa Mervyn Singer kommentoi, että vaikka otoskokolaskelma olikin perustunut liian suureen oletukseen ennusteen paranemisesta, se että 330 potilaan tutkimuksessa ei tullut selvää eroa ryhmien välille, vakuuttaa hänet siitä, että kumpi tahansa katekolamiini on yhtä hyvä, tai pikemminkin yhtä huono vaihtoehto.

Pitkään jatkunut katekolamiinien käyttö on johtanut hyvin tunnistettujen ja kliinisesti ilmeisten komplikaatioiden (mm. kärkejäsenten iskemia, rytmihäiriöt) sietämiseen. Lisäksi katekolamiineilla on haitallisia vaikutuksia, kuten bakteerikasvun stimulaatio ja negatiiviset vaikutukset immuunisolukantoihin, jotka eivät tule esiin rutiinivälillä, mutta saattavat olla kliinisesti merkittäviä. Liiallinen adrenerginen stimulaatio aiheuttaa myös metabolisia häiriöitä kuten insuliiniresistenssiä ja lihaskataboliaa. Adrenergiseen stimulaatioon liittyen sydämen, joka voi olla deprimoitunut sepsikseen liittyen, työ kasvaa ja lisäksi perifeerinen vasokonstriktio vaikeuttaa tilannetta edelleen.

Singer korostaakin, että septisen shokin hoito on tasapainottelua shokkiin liittyvän kärsineen kudosperefuusion ja eksogeenisten katekolamiinien haittojen välillä. Parempia vaihtoehtoja katekolamiineille kaivataan. Näihin saattavat kuulua esimerkiksi vasopressiini, levosimendaani ja indusoituvat typpioksidisyntaasin inhibiittorit. Yksittäisellä potilaalla on myös määritettävä matalin hyväksyttävä verenpaineen taso liiallisen katekolamiiniannostelun haittojen ehkäisemiseksi. Lisäksi on rajoitettava samanaikaisesti annosteltavia hy-

potensiota (esimerkiksi liiallinen sedatiivien anto) tai suonten hyporeaktiviteettia (etomidaatti) aiheuttavia lääkkeitä. (TiK)

Annane D et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 676–84

Singer M. Catecholamine treatment for shock – equally good or bad? *Lancet* 2007; 370: 636–7

Hydrokortisonihoito septisessä shokissa – näyttö hyödyllisyydestä edelleen epäselvä. Opimme myös, että etomidaattia kannattaa varoa sepsispotilailla

HYDROKORTISONIHOITOA ON KÄYTETTY maasamme varsin laajalti septisessä shokissa verenkierron tukihoidon yhteydessä, vaikka sen hyödyllisyys on osoitettu vain osalla potilaista, joilla on vähäinen plasman kortisolipitoisuuden lisääntyminen ACTH-stimulaation seurauksena. Hydrokortisonin tehosta septisessä shokissa on julkaistu uusi tutkimus NEJM:ssä. Kyseessä on vuosina 2002–05 52:lla teho-osastolla Saksassa, Iso-Britanniassa, Belgiassa, Israelissa ja Portugalissa tehty monikeskustutkimus. Tutkimus on randomisoitu, kaksoissokkoutettu, plasebo-kontrolloitu ja metodologian osalta erittäin hyvin ja huolellisesti tehty, kuten julkaisuforumista voidaan päätellä. Tutkimukseen otettiin 499 potilasta, joilla oli septinen shokki ja vasopressorihoido; 251 potilasta saivat 50 mg hydrokortisonia neljä kertaa vuorokauden aikana viiden vuorokauden ajan ja sen jälkeen kortisonia oli vähennetty kuuden vuorokauden aikana. Toisessa ryhmässä 248 potilasta saivat lumentä. Kaikille potilaille tehtiin ACTH-rasitus-testi. Tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja oli 28 päivän mortaliteetti potilasryhmässä, jolla ei ollut vastetta kortikotropiinitestille. Toissijaisia päätemuuttujia olivat mm. septisen shokin väistymisen teho-osastolla ja teho- ja sairaalajakson kesto.

ACTH-testissä todettiin, että melkein puolella potilaista lisämunuaisen vaste oli patologisen heikko (233/499, 46,7 %). Näistä 125 potilasta saivat hydrokortisonia ja 108 potilasta saivat lumentä. Ryhmien välillä ei ollut eroa kuolleisuudessa: hydrokortisoniryhmässä se oli 39,2 % ja lumentäryhmässä 36,1%. Kuolleisuudessa ei ollut myöskään eroa ryhmien välillä niillä potilailla, joilla ACTH-stimulaatiotestin vaste oli luokiteltu normaaliksi (28,8 % vs 28,7 %, $p=1,00$). Kaiken kaikkiaan kuolleisuus oli varsin korkea: 28 pv kohdalla hydrokortisoniryhmässä se oli 34,3 % ja plasebo-ryhmässä 31,5 %; tilastollista eroa ryhmi-

en välillä ei ollut. Positiiviseksi löydökseksi tutkimuksessa jäi se, että hydrokortisonihoito nopeutti sokin väistymistä riippumatta ACTH-testin tuloksesta. Hydrokortisoniryhmässä ilmaantui kuitenkin enemmän uusia infektioita ja uusia septisiä episodeja sekä hyperglykemiaa ja -natriemia.

Tutkimuksessa todettiin myös, että jos potilas oli saanut etomidaattia ennen randomisointia, oli 28 päivän mortaliteetti tässä ryhmässä korkeampi sellaiseen ryhmään verrattuna, joka ei ollut saanut etomidaattia. Jo yksi annos etomidaattia voi aiheuttaa lisämunuaisen insuffisienssin. Kortisoniryhmässä plasebo-ryhmään verrattuna potilailla ei ollut todettu myöskään enempää lihasheikkoutta. Tutkimuksen johtopäätöksissä todetaan, että hydrokortisonihoito septisessä shokissa ei laskenut 28 päivän mortaliteettia plasebo-ryhmään verrattuna myöskään sellaisessa potilasryhmässä, jolla ei ollut vastetta kortikotropiinitestille. Toisaalta kuitenkin hydrokortisoniryhmässä septisen shokin kesto ja vasopressorin tarve oli lyhyempi plasebo-ryhmään verrattuna. Tämän tutkimuksen jälkeen *Intensive Care Medicine* -lehdessä (Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008; *Intensive Care Medicine* 2008) on julkaistu uusia sepsiksen ja septisen shokin hoitosuosituksia, joissa suositellaan hydrokortisonin käyttöä sellaiselle potilasryhmälle, jolla nesteresuskitaation ja vasopressorihoidon aikana vaste hoidolle on huono (suositus on luokka 2 C). Samalla myös todetaan, että ACTH-stimulaatiotestiä septisen shokin aikana ei suositella (2 B). Hydrokortisonin maksimi vuorokausiannoksen ei pidä ylittää yli 300 mg vuorokaudessa (1 A) ja kortisonihoidosta vieroitus pitää aloittaa heti kun vasopressorille ei ole enää tarvetta. Kortikosteroidihoitoa ei myöskään suositella käytettävän vaikeassa sepsiksessä, jos siihen ei liity sokkia. (TM) □

Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. Charles L. Sprung et al. CORTICUS study group. *N Engl J Med*, 358 (2): 111–124, January 10, 2008.

Tiina Kaskipalo
Erikoislääkäri

Tuija Kokkonen
Erikoislääkäri

Tadeusz Musialowicz
Erikoislääkäri

Timo Nyyssönen
Erikoislääkäri

Kuopion yliopistollinen sairaala
etunimi.sukunimi[a]kuh.fi