Keisarileikkausanestesian aiheuttaman hypotension hoito komplisoituneissa raskauksissa – efedriini vai fenyyliefriini?

Tiina Erkinaro

Oulun yliopisto, 1.9.2006

Vastaväittäjä Dr. Gordon Lyons, St. James´ University Hospital, Leeds, UK

Efedriini on viime aikoihin saakka ollut yleisimmin käytetty vasopressori keisarileikkausanestesian aiheuttaman hypotension hoidossa1 , koska tiineillä lampailla tehdyissä tutkimuksissa sen vaikutukset kohtuvaltimoverenvirtaukseen ja sikiön happo–emästasapainoon ovat olleet muita lääkkeitä edullisemmat.[2,3] Tätä on selitetty efedriinin osittaiseen β-agonismiin pohjautuvalla suotuisalla vaikutuksella sydämen minuuttitilavuuteen.[4] Lisäksi on osoitettu, että kohtuvaltimon herkkyys supistua efedriinin vaikutuksesta vähenee raskauden aikana.[5] Fenyyliefriini on puhdas α-agonisti, jota pyrittiin aiemmin välttämään raskaana olevilla, koska lammastöiden perusteella sen ajateltiin vaikuttavan epäedullisesti kohtuvaltimoverenvirtaukseen.[2,3] Kuitenkin tuoreet ihmisraskauksissa tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että elektiivisen keisarileikkauksen jälkeen napavaltimon pH-arvot ovat korkeammat, jos spinaalipuudutukseen liittyvä hypotensio on hoidettu fenyyliefriinillä efedriinin sijasta.[6,7] Tällä perusteella on esitetty, että fenyyliefriiniä tulisi sittenkin käyttää ensisijaisena vasopressorina keisarileikkausanestesian yhteydessä.

Tiedetään, että efedriini läpäisee istukan.[8] Vaikka fenyyliefriinin ei ole vielä varmasti osoitettu kulkeutuvan istukan läpi, sitä pidetään todennäköisenä. Niinpä efedriinillä ja fenyyliefriinillä voi kohtuvaltimoverenvirtauksen kautta välittyvien vaikutustensa lisäksi olla myös suoraan sikiöön kohdistuvia vaikutuksia. Vastikään on esitetty, että sikiön aineenvaihduntanopeus kiihtyisi efedriinin vaikutuksesta, mikä selittäisi matalammat napavaltimon pH-arvot efedriiniä käytettäessä.[6] Efedriini voi kiihdyttää ja fenyyliefriini puolestaan hidastaa sikiön sydämen syketaajuutta.[9,10] Synnyttäjälle annettu efedriini ja fenyyliefriini voivat muutenkin muokata sikiön verenkierto-olosuhteita[11,12], mutta tästä asiasta tiedetään vielä niukasti.

Efedriiniä ja fenyyliefriiniä on lisäksi verrattu vain normaalien täysiaikaisten raskauksien jälkeen tehtyjen elektiivisten keisarileikkausten yhteydessä. On osoitettu, että täysin normaalinkin alatiesynnytyksen avautumisvaiheen aikana sikiön happiosapaine laskee keskimäärin 25 %:lla.[13] Niinpä aina kun keisarileikkaukseen joudutaan synnytyksen oltua jo käynnissä, sikiön voi ajatella kärsivän ainakin suhteellisesta äkillisestä hapenpuutteesta.

Äkillisen hapenpuutteen aikana sikiön keskeisessä verenkierrossa tapahtuu muutoksia, joiden tarkoituksena on turvata sydämen, aivojen ja lisämunuaisten hapentarjonta.[14] Tällaisissa olosuhteissa sikiön verenkiertovasteet äidin verenpaineen laskulle ja sen lääkehoidolle voivat olla toisenlaiset kuin elektiivisissä keisarileikkauksissa. Koska istukan vajaatoimintaan liittyvä krooninen hapenpuute aiheuttaa niin ikään kompensatorisia, keskeisiä elimiä suojaavia muutoksia sikiön verenkierrossa[15], myös istukan vajaatoiminnasta kärsivän sikiön voisi olettaa reagoivan äidin hypotensioon ja vasopressorihoitoon terveestä sikiöstä poikkeavalla tavalla.

Tutkimuksen tarkoitus

Väitöskirjatyössäni tutkittiin kokeellisessa lammasmallissa sikiön äkillisen hapenpuutteen sekä äidin hypotension ja sen vasopressorihoidon vaikutuksia sikiön ja istukan verenkierto-olosuhteisiin. Tavoitteena oli kerätä uutta tietoa sekä terveen että kokeellisesta istukan vajaatoiminnasta kärsivän sikiön verenkierron säätelymekanismeista näissä syntymän aikana usein kohdattavissa stressitilanteissa. Aiemmista lammastöistä poiketen sikiön ja istukan verenkierto-olosuhteita seurattiin yksityiskohtaisesti sekä jatkuvin suorin mittauksin että samanaikaisilla Doppler-ultraäänitutkimuksilla. Pyrkimyksenä oli myös tunnistaa sikiön verenkierron säätelymekanismien aktivoitumisesta kertovia Doppler-ultraäänimuuttujia, joita voitaisiin jatkossa hyödyntää käytännön potilastyössä ja/tai ihmisraskauksissa tehtävissä jatkotutkimuksissa.

Osatyöt

Sikiöt altistettiin toistuvalle lyhytkestoiselle happiosapaineen laskulle alentamalla ensin äidin sisäänhengitysilman happipitoisuutta ja laskemalla sen jälkeen äidin verenpainetta ja kohtuvaltimoverenvirtausta epiduraalipuudutuksella. Lisäksi osa sikiöistä kärsi kroonisesta hapenpuutteesta istukkaembolisaatiolla aiheutetun istukan verenvirtausvastuksen kohoamisen vuoksi. Äidin verenpaineen lasku hoidettiin satunnaistetusti joko efedriini- tai fenyyliefriiniboluksin.

Tulokset osoittavat, että napavaltimon verenvirtausprofiilin perusteella ei voi tehdä johtopäätöksiä sikiön sydämen toiminnasta[I]. Myöskään sikiön äkillisen hapenpuutteen, äidin hypotension ja sen lääkehoidon aiheuttamia muutoksia istukan verenvirtauksessa ja verenvirtausvastuksessa ei voida kattavasti tunnistaa seuraamalla napa- tai kohtuvaltimon pulsatiliteettia[III,IV].

Lyhytkestoisen hapenpuutteen aikana terveen sikiön sydämen minuuttitilavuus lisääntyi, oikean kammion minuuttitilavuus jakautui uudelleen keuhkoverenkierrosta keskeiseen verenkiertoon ja aortan istmisen alueen eteenpäin suuntautuva verenvirtaus väheni suhteellisesti[II]. Myös äidin hypotension yhteydessä terveen sikiön keuhkoverenkierron pulsatiliteetti lisääntyi, mutta sydämen minuuttitilavuudessa tai aortan istmisen alueen verenvirtausprofiilissa ei tapahtunut muutoksia[V]. Kroonisesta hapenpuutteesta kärsivän sikiön verenkiertovasteet äkilliselle happiosapaineen alenemiselle poikkesivat terveen sikiön vasteista[V], ja toistuva altistus johti sikiön laktaattiasidoosiin[IV].

Efedriinin vaikutukset sekä kohtu- että napavaltimon verenvirtausolosuhteisiin olivat edullisemmat kuin fenyyliefriinin niin normaaliraskaudessa kuin istukan verenkiertovastuksen ollessa koholla[III,IV]. Äidin verenpaineen laskuun liittyvät muutokset sikiön verenkierrossa palautuivat efedriinihoidon aikana sekä terveillä että kroonisesta hapenpuutteesta kärsivillä sikiöillä[V]. Fenyyliefriini ei korjannut sikiön keuhkoverisuonten supistustilaa, ja sydämen vasemman kammion toiminta heikkeni[V]. Lisäksi kokeellisesta istukan vajaatoiminnasta kärsivillä sikiöillä aortan istmisen alueen eteenpäin suuntautuva verenvirtaus jäi alentuneeksi fenyyliefriinihoidosta huolimatta[V]. Kuitenkaan terveiden sikiöiden happo-emästasapainossa ei todettu eroja lääkeaineryhmien välillä[III]. Sen sijaan pitkäaikaisesta hapenpuutteesta kärsivien sikiöiden veren laktaattipitoisuudet kohosivat edelleen, kun äidin hypotension hoitoon käytettiin fenyyliefriiniä[IV].

Johtopäätökset

Istukan verenvirtausvastuksen ollessa koholla sikiön kyky kompensoida äkillistä hapenpuutetta tai äidin verenpaineen laskua ja sen lääkehoitoon mahdollisesti liittyviä epäsuotuisia vaikutuksia on alentunut. Niinpä normaaliraskauksissa tehtyjä vasopressoritutkimuksia ei pitäisi sellaisenaan soveltaa komplisoituneisiin raskauksiin. Tämän väitöskirjatyön perusteella efedriini olisi fenyyliefriiniä parempi komplisoituneen raskauden vasopressorina, mutta lammasmallista saadut tulokset eivät ehkä päde ihmisraskauksissa. Kuitenkin isoja fenyyliefriiniannoksia kannattaisi ehkä

välttää istukan vajaatoiminnan yhteydessä, kunnes asiasta on saatu kliinistä tutkimustietoa. ❐

Väitöskirja ja osatyöt

Tiina Erkinaro: Fetal and placental haemodynamic responses to hypoxaemia, maternal hypotension and vasopressor therapy in a chronic sheep model. Acta Univ. Oul. D 884, 2006

I Acharya G, Erkinaro T, Mäkikallio K, Lappalainen T, Räsänen J. Relationships among Doppler-derived umbilical artery absolute velocities, cardiac function, and placental volume blood flow and resistance in fetal sheep. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 286: H1266–H1272.

II Mäkikallio K, Erkinaro T, Niemi N, Kavasmaa T, Acharya G, Päkkilä M, Räsänen J. Fetal oxygenation and Doppler ultrasonography of cardiovascular hemodynamics in a chronic near-term fetal sheep model. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 542–550.

III Erkinaro T, Mäkikallio K, Kavasmaa T, Alahuhta S, Räsänen J. Effects of ephedrine and phenylephrine on uterine and placental circulations and fetal outcome following fetal hypoxaemia and epidural-induced hypotension in a sheep model. Br J Anaesth 2004; 93: 825–832.

IV Erkinaro T, Kavasmaa T, Päkkilä M, Acharya G, Mäkikallio K, Alahuhta S, Räsänen J. Ephedrine and phenylephrine for the treatment of maternal hypotension in a chronic sheep model of increased placental vascular resistance. Br J Anaesth 2006; 96: 231–237.

V Erkinaro T, Mäkikallio K, Acharya G, Päkkilä M, Kavasmaa T, Huhta JC, Alahuhta S, Räsänen J. Effects of ephedrine and phenylephrine on cardiovascular hemodynamics of near-term fetal sheep exposed to hypoxaemia and maternal hypotension. Submitted.

Saatavana myös pdf-muodossa (http://herkules.oulu.fi/isbn9514281659/).

Kirjallisuutta

1. Burns SM, Cowan CM, Wilkes RG. Prevention and management of hypotension during spinal anaesthesia for elective Caesarean section: a survey of practice. Anaesthesia 2001; 56: 794–798.
2. Sipes SL, Chestnut DH, Vincent RD, Jr., DeBruyn CS, Bleuer SA, Chatterjee P. Which vasopressor should be used to treat hypotension during magnesium sulfate infusion and epidural anesthesia? Anesthesiology 1992; 77: 101–108.
3. McGrath JM, Chestnut DH, Vincent RD, DeBruyn CS, Atkins BL, Poduska DJ, Chatterjee P. Ephedrine remains the vasopressor of choice for treatment of hypotension during ritodrine infusion and epidural anesthesia. Anesthesiology 1994; 80: 1073–1081.
4. Ralston DH, Shnider SM, DeLorimier AA. Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine, and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. Anesthesiology 1974; 40: 354–370.
5. Tong C, Eisenach JC. The vascular mechanism of ephedrine's beneficial effect on uterine perfusion during pregnancy. Anesthesiology 1992; 76: 792–798.
6. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, Desira WR, Ryall DM, Kokri MS. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesthesiology 2002; 97: 1582–1590.
7. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesth Analg 2002; 94: 920–926.
8. Hughes SC, Ward MG, Levinson G, Shnider SM, Wright RG, Gruenke LD, Craig JC. Placental transfer of ephedrine does not affect neonatal outcome. Anesthesiology 1985; 63: 217–219.
9. Wright RG, Shnider SM, Levinson G, Rolbin SH, Parer JT. The effect of maternal administration of ephedrine on fetal heart rate and variability. Obstet Gynecol 1981; 57: 734–738.
10. Thomas DG, Robson SC, Redfern N, Hughes D, Boys RJ. Randomized trial of bolus phenylephrine or ephedrine for maintenance of arterial pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. Br J Anaesth 1996; 76: 61–65.
11. Rasanen J, Alahuhta S, Kangas-Saarela T, Jouppila R, Jouppila P. The effects of ephedrine and etilefrine on uterine and fetal blood flow and on fetal myocardial function during spinal anaesthesia for caesarean section. Int J Obstet Anesth 1991; 1: 3–8.
12. Alahuhta S, Rasanen J, Jouppila P, Jouppila R, Hollmen AI Ephedrine and phenylephrine for avoiding maternal hypotension due to spinal anaesthesia for caesarean section: Effects on uteroplacental and fetal haemodynamics. Int J Obstet Anesth 1991; 1: 129–134.
13. Aarnoudse JG, Huisjes HJ, Oeseburg B, Zijlstra WG. Subcutaneous oxygen tension in the fetal scalp during labour continuous monitoring with a needle electrode. Br J Obstet Gynaecol 1981; 88: 517–524.
14. Block BS, Schlafer DH, Wentworth RA, Kreitzer LA, Nathanielsz PW. Intrauterine asphyxia and the breakdown of physiologic circulatory compensation in fetal sheep. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 1325–1331.
15. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 19: 140–146.

Tiina Erkinaro
OYS
tiina.erkinaro@pp.fimnet.fi