

# Inhaloitava typpioksidi akuutin hengitysvajausoireyhtymän hoidossa

Juha Perttilä

## ARDS / ALI

Akuutti hengitysvajausoireyhtymä (ARDS) kuvattiin jo yli 30 vuotta sitten. Sen kehittyminen liittyy vaikeisiin sairauksiin, infektioihin sekä traumaaihin ja se onkin yleensä laajemman, useaan elinjärjestelmään kohdistuvan tautiprosessin yksi ilmentymä. ARDS:ää esiintyy etenkin vaikeassa sepsiksessä (43%:lla tapauksista), vaikeassa traumassa (25%:lla) sekä aspiraation yhteydessä (22%:lla) (1,2).

ARDS-potilailla on alkuvaiheessa ei-kardiogeeninen keuhkopöhö johtuen alveolikapillaarimembraanien permeabiliteettihäiriöstä. Keuhkojen ilmastoitunut osuus on pienentynyt ja se on epähomogeenisesti jakaantunut. Keuhkoissa voidaan todeta laajoja alueita, joissa ventilaatio on vähentynyt tai lähes olematon, eikä näissä osissa virtaava veri hapetu. Valtimoveren happiosapaineen merkittävä väheneminen johtuu pääosin keuhkojen lisääntyneestä oikovirtauksesta. Vasta ARDS:n myöhäisemmässä vaiheessa uhkaa keuhkojen fibrotisoituminen.

ARDS:n yleisyydestä on esitetty hyvinkin ristiriitaisia lukuja, johtuen alkuvaiheen diagnoosikriteerien sekavuudesta. Esimerkiksi Yhdysvalloissa arvioitiin aiemmin esiintyvän vuosittain noin 150 000 ARDS-tapausta. Luku oli ilmeisen yliarvioitu ja nykyisin arviot vaihtelevat 5 000 – 40 000 välillä. Asia on nyt selkiintynyt, kun v. 1992 saatiin kansainvälisen konsensuksen mukaiset määritelmät ARDS:n ja akuutin keuhkovaurion (ALI) kriteereiksi. Akuutti hengitysvajausoireyhtymä on kyseessä silloin, kun 1) tilanne on alkanut akuutisti, 2) röntgenkuvassa näkyy molemminpuoliset keuhkoinfiltraatit, 3) sydänperäinen syy on suljettu pois (PCWP < 18 mmHg) sekä  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mmHg huoli-

matta PEEP-tasosta. ALI:ssa kriteerit ovat muuten samat, paitsi että suhdeluku  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  on  $\leq 300$  mmHg. Kuolleisuus ARDS:ään pysytteli pitkään 60%:ssa, mutta viimeaikoina se näyttäisi laskeneen 40%:n tuntumaan ehkä ARDS:n paremman patofysiologian tuntemuksen ja keuhkoa säästävien ventilaatiostrategioiden kehittymisen myötä (3,4).

## Typpioksidi

Typpioksidi, joka aiemmin oli hyvin tunnettu teollisuuden, autojen ja tupakoinnin tuottamana ympäristön saasteena, on nyt osoittautunut monen fysiologisen ilmiön tärkeäksi välittäjäaineeksi. Yksi merkittävimmistä oli vuoden 1987 havainto, jossa kaasumaisen typpioksidin havaittiin olevan verisuonten edoteelin relaksoivan tekijän (endothelium driven relaxing factor, EDRF) (5). Tästä havainnosta Robert Furchgott, Louis Ignarro ja Ferid Murad saivat vuoden 1998 fysiologian tai lääketieteen Nobelpalkinnon. Typpioksidin vasodilatoivia ominaisuuksia lääketiede oli kuitenkin jo kauan käyttänyt tietämättään hyväkseen mm. lääkitsemällä potilaita nitraateilla.

Elimistöissä typpioksidia syntetisoituu verisuonien endoteelissa L-arginiinista typpioksidinsytetaasin välityksellä. Vapautunut NO puolestaan aktivoi guanylaattisyklaasi-entsyymin, jolloin muodostuu syklistä guanylaattimonofosfaattia (cGMP), joka relaksoi verisuonien sileää lihasta. Verenkierrossa NO inaktivoituu välittömästi sitoutumalla hemoglobiiniin. NO:n puoliintumisaika verenkierrossa on arvioitu olevan vain 111-130 ms. Tämä selittää hyvin, miksi inhalaationa annosteltu NO aiheuttaa vasodilataation hyvin ventiloituilla keuhkon alueilla ilman vaikutuksia systeemisessä verenkierrossa.

NO:lla aikaan saatu keuhkosuonten vasodilataatio lisää verenkiertoa hyvin ventiloituilla alueilla. Tämä kääntää verenvirtausta pois huonosti ventiloituneilta alueilta vähentäen näin oikovirtausta. Tämä ilmiö on selkeästi vastakkainen suonen sisäisesti annosteltujen vasodilataattorien vaikutuksille (nitroglyseriini, natriumnitroprussidi, prostasykliini), jotka non-selektiivisesti dilatoivat keuhkojen verisuonia myös ventiloitumattomilla alueilla lisäten keuhkojen sisäistä oikovirtausta, jolloin valtimoveren happiosapaine laskee edelleen. Niinpä, kun inhaloitava typpioksidi (INO) otettiin lääketieteelliseen käyttöön 1990-luvun vaihteessa, toiveet merkittävästä edistysaskeleesta ARDS:n hoidossa heräsivät.

## INO ja ARDS

Vuonna 1991 ilmestyi ensimmäinen raportti INO:n käytöstä ARDS:n hoidossa (6). Kuitenkin varsinaista innostusta herätti Rossaintin työryhmän julkaisu vuoden 1993 *New England Journal of Medicine* -lehdessä (7). Siinä vertailtiin INO:n (18 ja 36 ppm (parts per million by volume)) ja suonen sisäisesti annetun prostasykliinin vaikutuksia kaasujenvaihtoon ja keuhkoverenkiertoon yhdeksällä ARDS-potilailla. INO laski selektiivisesti keuhkovaltimopainetta, paransi valtimoveren happiosapainetta ja vähensi keuhkojen verenkierron oikovirtausta. Sen sijaan prostasykliini laski keuhkovaltimopaineiden lisäksi systeemiverenpainetta ja vähensi valtimoveren happiosapainetta lisäämällä keuhkojen oikovirtausta. Useat tämän jälkeiset tutkimukset osoittivatkin ARDS-potilaan hapetusarvojen kohentumista sekä lyhyt- että pitkäkestoisissa INO-hoidoissa (8,9). Tämä johtikin hyvin pian hyvin laajaan, lähes rutiinomaiseen, INO:n käytön leviämiseen vaikeiden ARDS-potilaiden hoidossa. Tämä on poikkeuksellista, sillä typpioksidilta puuttui virallinen hyväksyntä lääkinnälliseen käyttöön millään indikaatioilla. Toksikologiset selvitykset olivat vajavaiset. Samoin puuttui näyttö hoidon vaikuttavuudesta potilaan ennusteeseen. Aluksi oli käytössä jopa tekniseen käyttöön valmistettua typpioksidia, joka vasta myöhemmin korvattiin puhtaammalla lääketieteellisiin tarkoituksiin valmistetulla (ja tietysti huomattavasti kalliimmalla) typpioksidilla.

## INO:n annostelu ja monitorointi

INO:ta annostellaan sekoittamalla sitä sisäänhengityskaasuun niin, että siihen saadaan 1 – 40 ppm:n konsentraatio. Toivotun vasteen saamiseksi useimmat potilaat tarvitsevat kuitenkin alle 20 ppm:n pitoisuuksia. Erilaiset kaupalliset sovellutukset, joita Suomessakin on tarjolla ainakin kahteen hengityskonemalliin, ovat nykyisin syrjäyttäneet aiemmin käytössä olleet omat viritelmät. INO vaikuttaa vain noin puolella ARDS-potilaista. Lisäksi tehokkain annos vaihtelee. Tavallisesti annostelu aloitetaan 1 ppm:llä 10 min ajan ja seurataan  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  suhdetta. Tämän jälkeen annosta nostetaan ja säädelään, kunnes tehokkain matalin annos on löydetty. Annosvaste määritetään vähintään kerran vuorokaudessa.

Annostelun aikana monitoroidaan typpioksidin lisäksi typpidioksidipitoisuutta, jolla varmistetaan, ettei NO:n reagoimista hapen kanssa muodostu toksisia määriä typpidioksidia (> 5 ppm). NO:n sitoutuessa hemoglobiiniin muodostuu methemoglobiinia. Pitkittynyt inhalaatio suurella annoksella NO:ia on yksittäisissä tapauksissa aiheuttanut kliinisesti merkittävää methemoglobinemiaa (> 5 %), joten sen päivittäinen seuranta on tarpeen.

## INO:n vaikuttavuus ARDS:ssä

Pettymyksiä seurasi alkuinnostuksen jälkeen. Pian havaittiin useissa eri tutkimuksissa, että typpioksidin vaikuttavuudessa oli suuria yksilökohtaisia eroavuuksia. Noin 30 – 40 %:lla ALI / ARDS potilaista INO:lla ei ollut merkittävää vaikutusta valtimoveren happiosapaineeseen (8,11). Lisäksi vaste saattoi vaihdella samalla potilaalla päivittäin. Merkittäväntä oli kuitenkin se, että vaikka INO paransikin potilaan hapetusarvoja, niin itse tautiprosessiin ja potilaan ennusteeseen tällä ei näyttänyt olevan vaikutusta. Esimerkiksi retrospektiivisen tutkimuksen tulokset (12), jossa selvitettiin ALI/ARDS-potilaiden INO:n vaikutuksia vuosina 1991 – 1994 Ruotsissa ja Norjassa, olivat pettymys. Tutkimukseen sisältyi kaikkiaan 56 yli 18-vuotiasta potilasta, jotka saivat vähintään 4 tuntia INO:a. Hoitoaika vaihteli 5 tunnista 58 vuorokauteen (mediaani 4.2 vrk). Sairaalakuolleisuus näiden potilaiden kohdalla oli kuitenkin 59 % ja puolivuotiskuolleisuus 62 %.

Kuolleisuus ei siis eronnut merkittävästi historiallisista kontrolloista.

Tämän hetken luotettavin julkaistu selvitys INO:nannon vaikuttavuudesta ARDS-potilaan ennusteeseen on Amerikkalainen faasi II:n prospektiivinen, kaksoissokeutettu ja lumekontrolloitu monikeskustutkimus, joka julkaistiin vuonna 1998 *Critical Care Medicine* -lehdessä (13). Siinä selvitettiin INO:n turvallisuutta, fysiologisia vaikutuksia sekä vaikutusta potilaan ennusteeseen 177 alkuvaiheen (< 3 vrk kestänyt) ARDS-potilaalla. Potilaat saivat joko tyyppiä (lumelääke) tai inhaloitavaa typpioksidia eri konsentraatioina (1,25, 5, 20, 40, 80 ppm). Tuloksena todettiin hapetuksen paraneminen (> 20%) neljän tunnin kuluessa 60 %:lla potilaista typpioksidiryhmässä verrattuna 24 %:iin lumelääkeryhmässä. Kuitenkaan ryhmien välillä ei todettu eroa kuolleisuudessa eikä hengityskonehoitoajoissa, ei myöskään komplikaatioissa. Ainoastaan mahdollisesti lievänä viitteenä INO:n hyödyllisyydestä tuli esiin 5 ppm:n INO-ryhmän parempi toipuminen 28 vuorokauden kohdalla (post hoc analyysi). Yhtään positiivisemmalla ei näytä alustavat tulokset vastaavasta eurooppalaisesta faasi III:n tutkimuksestaan (14).

## Tulevaisuuden näkymiä

Kun *Science* lehti vuonna valitsi typpioksidin vuoden 1992 molekyyliksi uskottiin NO:n nopeasti todistavan lääkinnällisen tarpeellisuutensa. Vasta nyt saatiin ensimmäinen virallinen lääketieteellinen indikaatio, kun FDA hyväksyi vuoden vaihteessa INO:n indikaatioksi vastasyntyneiden pulmonaarihypertension. Sen sijaan tilanne ARDS:n kohdalla on avoin. Tähän mennessä tutkimuksissa on osoitettu, että typpioksidi parantaa osalla ARDS-potilaista valtimoveren happiosapainetta vähentämällä keuhkojen oikovirtausta. Kuitenkaan ei ole osoitettu, että INO nopeuttaisi toipumista tai vähentäisi kuolleisuutta. Näin ollen, ennen kuin näin on osoitettu, typpioksidia ei tule käyttää ARDS-potilaiden rutiinihoidossa, vaan sen käytön tulisi rajoittua kliinisiin hyvin kontrolloituihin tutkimuksiin, kunnes sen hyöty tai hyödyttömyys on todistettu.

## Kirjallisuusviitteet

1. Fowler AA, Hamman RF, ym. Adult respiratory distress syndrome: Risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983; 98: 593-597.
2. Hudson LD, Milberg JA, ym. Clinical risks for development of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 293-301.
3. Milberg JA, Daris DR, ym. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1995; 273: 306-309.
4. Hickling KG, Walsh J, ym. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: A prospective study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1568-1578.
5. Ignarro LJ, Buga GM, ym. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is NO. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9265-9269.
6. Falke K, Rossaint R, ym. Inhaled nitric oxide selectively reduces pulmonary hypertension in severe ARDS and improves gas exchange as well as right heart ejection fraction – a case report. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143 (Suppl): A248.
7. Rossaint R, Falke KF, ym. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399-405.
8. Gerlach H, Rossaint R, ym. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 499-502.
9. Bigatello LM, Hurford WE, ym. Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology* 1994; 80: 761-770.
10. Gerlach H, Pappert D, ym. Long-term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1993; 19: 443-449.
11. Wysocki M, Delclaux c, ym. Additive effect on gas exchange of inhaled nitric oxide and intravenous almitrine bismesylate in teh adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1994; 20: 254-259.
12. Luhr O, Nathorst-Westfelt U, ym. A retrospective analysis of nitric oxide inhalation in patients with severe acute lung injury in Sweden and Norway 1991-1994. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1238-1246.
13. Dellinger RP, Zimmerman JL, ym. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Crit Care Med* 1998; 26: 15-23.
14. Lundin S, Smithies M, ym. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury. Preliminary results of a European multicenter study. *Abstr. Intensive Care Med* 1997; 23(Suppl 1): S2.

---

Juha Perttilä, dosentti, osastonylilääkäri  
Anestesiologian ja tehohoidon yksikkö  
TYKS