



väitös

Erika Wilkman

LL (väit), erikoislääkäri
Hyks, ATEK, Meilahden sairaala, teho-osasto
erika.wilkman[at]hus.fi

HEMODYNAMIIKKA KRIITTISESTI SAIRAILLA

Erika Wilkman

Helsingin yliopisto 9.5.2014

Vastaväittäjä

Professori Anders Perner, Rigshospitalet, Kööpenhaminan yliopisto

Esitarkastajat

Dosentti Jouni Ahonen, Turun yliopisto, Hyks
Dosentti Jouni Kurola, Itä-Suomen yliopisto

► Riittävä verenkierto ja kudosten perfuusio ovat keskeisessä asemassa kudosten hapensaannin turvaamisessa. Vakava sairaus, kuten septinen shokki, vakava sepsis tai akuutti haimatulehdus saattavat häiritä hemodynaamisia olosuhteita niin, että kudosten hapensaanti kärsii. Jatkuessaan tämä voi johtaa elinvaurioihin, kuten esimerkiksi akuuttiin munuaisvaurioon (1-3). Tehohoidon kulmakiviin kuuluvat alkuvaiheessa riittävän verenkierron ja perfuusion takaaminen näillä kriittisesti sairailta potilailla, jotta pysyvät elinhäiriöt voidaan estää ja potilaiden ennustetta parantaa. Verenkiertoa tuetaan nesteytyksellä ja verenpainetta

nostavilla vasopessoreilla, sekä sydämen supistuvuutta lisäävillä inotroopeilla pyrkien yleisesti hyväksytyihin verenkierron tavoitearvoihin (4,5).

Tavoitteet

Vahva näyttö sydämen supistuvuutta lisäävien lääkkeiden hyödyistä septisessä shokissa puuttuu. Päinvastoin näyttäisi siltä, että jossain potilasryhmissä etenkin katekoliaamiini-ryhmän inotroopeista voi olla suoranaista haittaa (6,7). Vakavaan akuuttiin haimatulehdukseen liittyvistä hemodynaamisista muutoksista tiedetään edelleen hyvin vähän. Näiden muutosten yhteydestä ennusteeseen

tiedetään vielä vähemmän. Tietoa tarvitaan, jotta voitaisiin määritellä ne optimaaliset verenkierron tavoitearvot, joihin varhaisessa hoidossa tulisi pyrkiä (8). Vaikka septisen AKIn syntymekanismi on monisyinen, sen ehkäisyyn tai parantavaan hoitoon tehollääkärillä ei ole toistaiseksi juurikaan keinoja (9,10). Viime aikoina on kuitenkin saatu lisääntyvästi näyttöä siitä, että vakava sepsistä sairastavilla potilailla aikaisempia suosituksia korkeammalla verenpaineella saattaisi olla suotuisia vaikutuksia akuutin munuaisvaurion (AKI) ehkäisyssä (11,12). Lisäksi liianesteytyksen haitoista kriittisesti sairailta potilailla on saatu lisääntyvästi näyttöä (13). Nestevasteisuuden arviointi saattaa kriittisesti sairailta potilailla olla yllättävän vaikeaa. Staattiset menetelmät, kuten katetrisuuret keskuslaskimopaine ja kiilapaine, ovat arvioinnissa varsin epäluotettavia (14). Toisaalta dynaamisten menetelmien käyttö on usein vaikeaa käytännössä rytmihäiriöiden ja ventilaattorihoiton takia (15). On tarvetta uusille menetelmille, joilla voidaan arvioida, hyötyykö potilas liianesteytyksestä. Tutkimuksen tavoitteena oli vastata näihin edellä mainittuihin kysymyksiin ja haasteisiin.

Väitöskirja ja osatyöt

Hemodynamics in the critically ill. Erika Wilkman. Helsingin yliopisto 2014. ISBN 978-952-10-9834-5
https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/44823/wilkman_dissertation.pdf?sequence=1

I Wilkman E, Kaukonen K-M, Pettilä V, Kuitunen A, Varpula M. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57(4): 431–42.

II Wilkman E, Kaukonen K-M, Pettilä V, Kuitunen A, Varpula M. Early hemodynamic variables and outcome in severe acute pancreatitis. A retrospective single-center cohort study. *Pancreas* 2013; 42(2): 272-8.

III Wilkman E, Kuitunen A, Pettilä V, Varpula M. Fluid responsiveness predicted by elevation of PEEP in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58(1): 27-35.

IV Meri Poukkanen*, Erika Wilkman*, Suvi T Vaara, Ville Pettilä, Kirsi-Maija Kaukonen, Anna-Maija Korhonen, Ari Uusaro, Seppo Hovilehto, Outi Inkinen, Raili Laru-Sompa, Raku Hautamäki, Anne Kuitunen, Sari Karlsson, the FINNAKI Study Group. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Crit Care* 2013; 17(6): R295. *equal contribution

Potilaat ja menetelmät

Tutkimus kattoi yhteensä 1 022 tehohoitopotilasta, joista 440 sairasti septistä shokkia, 423 vakavaa sepsistä ja 159 sairasti vakaavaa akuuttia haimatulehdusta. Aineistona ensimmäisessä takautuvassa tutkimuksessa (osatyö I) oli 420 Meilahden sairaalan teho-osastoilla vuosina 2005-2008 hoidettua septistä shokkia sairastavaa potilasta. Alaryhmänä analysoitiin 252 potilasta, joita oli monitoroitu pulmonaalikatetria käyttäen.

Toisessa takautuvassa tutkimuksessa (osatyö II) tutkittiin 159 Meilahden teho-osastoilla vuosina 2005-2008 hoidettua vakavaa akuuttia pankreatiittia sairastavaa potilasta, alaryhmänä tutkittiin 73:n potilaan ryhmää joilla oli pankreatiittiin liittyneenä verenkierron vajaus. Näiden kahden takautuvan tutkimuksen tiedot kerättiin teho-osastojen potilasrekisteristä ja Tieto Oy:n tietokannasta. Tietoa kuolleisuudesta saatiin myös Väestörekisterikeskuksesta.

Kolmannessa prospektiivisessä osatyössä tutkittiin Meilahden

teho-osastolla kahtakymmentä septistä shokkia sairastavaa potilasta. Tutkimuksessa nostettiin positiivista loppu-uloshengityspainetta (PEEP) ja tarkasteltiin voidaanko PEEP:n noston aikaisia hemodynaamisia muutoksia hyödyntää nestevasteisuuden arvioinnissa. Positiivisena nestevasteena käytettiin 15 % nousua sydämen minuuttivavuudessa vasteena nestebolukselle.

Neljännessä prospektiivisessä havainnoivassa tutkimuksessa (osatyö IV) tutkittiin hemodynaamisten tekijöiden, etenkin keskiverenpaineen (MAP) assosioitumista AKIn syntyyn. Tämä osatyö oli ennalta suunniteltu osa FINNAKI-tutkimusta. Tiedot kerättiin 13 eri teho-osaston yhteistyönä Suomessa 9/2011-1/2012.

Tulokset

Inotrooppien käyttö septisessä shokissa ja inotrooppilääkityksen assosiaatio kuolleisuuteen (osatyö I)

Septisessä shokissa ensimmäisen vuorokauden aikana inotrooppilääkitys oli varsin yleistä ja inotrooppeja sai 44,3 % (186/420) potilaista, useimmiten potilaat saivat dobutamiinia

(90,3 %). Inotrooppeja saaneet potilaat olivat yleensä sairaampia kuin ne potilaat, jotka eivät inotrooppeja saaneet. Inotrooppeja saaneilla potilailla APACHE II-, SAPS II- ja ensimmäisen vuorokauden SOFA-pisteet olivat selvästi muita korkeammat. Keskiverenpaine oli inotrooppia saaneilla selvästi muita matalampi, kun taas keskuslaskimopaine (CVP) $14,9 \pm 3,3$ vs $12,3 \pm 3,3$ mmHg, $P < 0,001$ ja sydämen syke olivat muita korkeammat. Inotrooppia saaneiden potilaiden noradrenaliiniannokset olivat korkeampia $1,08 \pm 1,67$ vs. $0,58 \pm 1,45$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $P < 0,001$ ja he saivat myös useammin sepsiksen hoidon osana kortisonilääkitystä. Lisäksi inotrooppia saaneiden potilaiden laktaattiarvot olivat merkittävästi korkeampia $[4,1 (2,2-6,7)$ mmol/l vs. $2,1 (1,5-3,3)$ mmol/l, $P < 0,001$) ensimmäisen tehohoitovuorokauden aikana. >>

Vaikka septisen AKIn syntymekanismi on monisyinen, sen ehkäisyyn tai parantavaan hoitoon tehollääkärillä ei ole toistaiseksi juurikaan keinoja.



Vasemmalta professori Anders Perner, kustos Klaus Olkkola ja väittelijä Erika Wilkman.

On tarvetta uusille menetelmille, joilla voidaan arvioida, hyötykö potilas lisänesteytyksestä.

Pulmonaalikatetrilla monitoroitujen potilaiden inotrooppilääkityksen aloitukseen liittyi itsenäisesti korkeammat laktaattiarvot ja matalampi sekoittuneen laskimoveren happisaturaatio, sekä matalampi sydämen minuutti-indeksi. Pulmonaalikatetrilla

monitoroiduilla potilailla inotrooppien käyttö oli yleisempää kuin koko potilasjoukolla yleensä (160/252), 63,5 %.

Koko potilasjoukossa tarkasteltaessa monimuuttuja-

analyysissä korkeammat APACHE II-pisteet, korkeampi ikä ja inotrooppilääkitys yhdistyivät itsenäisesti 90-päivän kuolleisuuteen. Tulokset pysyivät muuttumattomina myös kun todennäköisyys saada inotrooppia huomioitiin propensity score-analyysissä käyttäen.

Varhaiset hemodynaamiset muutokset vakavassa akuutissa haimatulehduksessa ja niiden yhteys kuolleisuuteen (osatyö II)

Suurin osa tutkituista haimatulehduspotilaista sai vasopressorilääkitystä (64,2 %). Näillä 73 potilaalla noradrenaliiniannos ylitti 0,1 µg/kg/min tunnin ajan ja he muodostivat verenkiertovajausalaryhmän. Kaiken kaikkiaan inotrooppeja sai 16,4 % koko potilasjoukosta (26/159), useimmiten käytettiin dobutamiinia.

90-päivän kuolleisuus näillä vakavaan akuuttiin haimatulehdukseen sairastuneilla potilailla oli 15,1 %, joista puolet kuolivat taudin varhaisessa vaiheessa, eli kahden

ensimmäisen viikon aikana teholle tulosta. Niillä potilailla, joilla oli verenkiertovajaus, kuolleisuus oli selvästi korkeampi, 26,0 %.

Haimatulehdukseen 90 päivään mennessä

menehtyneet potilaat olivat muita vanhempia, heillä oli korkeammat APACHE II- ja SOFA-pisteet sekä

laktaattiarvot ja he saivat muita useammin vasopressori- sekä inotrooppilääkitystä. Huonoon ennusteeseen liittyivät myös matala keskiverenpaine. Munuaisten alentunut toiminta ja haimatulehdukseen liittynyt kirurginen toimenpide tehohoitajakson aikana liittyi myös huonoon ennusteeseen. Tehohoitoa saaneilla haimatulehduspotilailla korkea keskuslaskimopaine, matala sydämen minuuttitulavuusindeksi, sekä alhainen keskiverenpaine olivat itsenäisiä kuolleisuuteen liittyviä tekijöitä.

Nestevasteisuuden arviointi hyödyn-tämällä nostetun loppu-uloshengityspaineen aikaisia hemodynaamisia muutoksia septisessä shokissa (osatyö III)

Tutkituista 20 potilaasta 30 % olivat nestevasteisia ja näillä potilailla nesteboluksen jälkeen minuuttitulavuus nousi vähintään 15 %. Keskiverenpaineen tai systolisen verenpaineen lasku nostetun loppu-uloshengityspaineen (PEEP) aikana ennusti parhaiten nestevasteisuutta, eli suotuisaa vastetta lisänesteytykselle septisessä shokissa. ROC-analyysin perusteella AUC MAPin muutokselle PEEP-noston aikana oli 0,91 (0,77-1,0). PEEPin noston aikaisilla muutoksilla vasemman kammion loppudiastolisessa pinta-alassa (LVEDA) tai aortan ulosvirtauskanavan nopeus-aikaintegraalissa (VTI Ao) ei nestevasteisuutta voitu ennustaa. Lähtötason keskuslaskimopaineen tai kiilapaineen perusteella, tai näiden muutoksella PEEP noston aikana ei myöskään nestevasteisuutta voitu arvioida. Paras kynnyсарvo keskiverenpaineelle nestevasteisuuden arvioinnissa oli 8 mmHg:n lasku PEEPin noston aikana. Mikäli PEEP-noston yhteydessä tasolta 10 cmH₂O tasolle 20 cmH₂O potilaan mitattu keskiverenpaineen lasku oli vähemmän kuin 8 %, tämä osoitti varsin selvästi, ettei potilas tulisi hyötymään lisänesteytyksestä nostamalla minuuttitulavuuttaan (negatiivinen ennustearvo 100 %).

Munuaisten akuutin vajaatoiminnan yhteys varhaisen vaiheen hemodynaamiikkaan vakavassa sepsiksessä (osatyö IV)

Vakavaa sepsistä sairastaneista potilaista 36,2 % (153/423) kehitti AKIn ensimmäisen viiden tehohoitovuorokauden aikana. Potilailla, joilla kehittyi AKI, oli muita useammin septinen shokki. Heillä oli myös muita useammin diabetes ja krooninen munuaisten vajaatoiminta ja he olivat muita useammin saaneet suonensisäistä varjoainetta ja kolloideja ennen tehohoitajaksoa. Vakavassa sepsiksessä aikapainotettu keskiverenpaine ensimmäisen vuorokauden aikana oli selvästi alhaisempi niillä potilailla, jotka kehittivät akuutin munuaisten vajaatoiminnan ensimmäisen viiden tehovuorokauden aikana, kun niillä, jotka eivät munuaisten vajaatoimintaa kehittäneet (74,4 mmHg ja 78,6 mmHg). Monimuuttuja-analyysissä korkea laktaatti, krooninen munuaisten vajaatoiminta, furosemi-diannos, sekä aikapainotettu MAP olivat itsenäisiä AKIn kehitykseen liittyviä tekijöitä. Keskiverenpaineen paras kynnyсарvo akuutin munuaishäiriön kehittymiselle oli 72,7 mmHg. Alhainen keskiverenpaine tai keskiverenpainetaso alle 73 mmHg olivat itsenäisiä munuaisten vajaatoimintaan liittyviä tekijöitä.

Johtopäätökset

Vaikka sydämen supistuvuutta lisäävillä lääkkeillä on tiettyjä hyödyllisiä vaikutuksia, niillä näyttäisi olevan myös haitallisia ja kuolleisuutta lisääviä vaikutuksia. Tehohoitolääkärin tulisi aina tarkasti punnita näiden lääkkeiden potilaalle aiheuttuvia hyödyt ja haitat. Runsas nesteytys kuuluu vakavaan akuutin haimatulehduksen keskeiseen alkuvaiheen hoitoon, mutta sillä saattaa kuitenkin olla haittavaikutuksia, mikä saattaa selittää korkean keskuslaskimopaineen yhteyden kuolleisuuteen näillä potilailla. Jotta liiallinen nesteytys voidaan tehopotilailla välttää, voidaan mahdollisesti PEEPin noston aikaista verenpaineen muutosta käyttää hyväksi. Näyttäisi siltä, että alhainen verenpainetaso vakavassa sepsiksessä on yhteydessä akuutin munuaistenvajaatoiminnan syntyyn.

Mahdollisesti olisi syytä harkita nykyisiä suosituksia (yli 60-65 mmHg) korkeampia keskiverenpaineen tavoitearvoja munuaisten toiminnan turvaamiseksi. (4,16) ■

Viitteet

1. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013; 369: 1726-34.
2. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369: 840-51.
3. Wilson PG, Manji M, Neoptolemos JP. Acute pancreatitis as a model of sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Suppl A): 51-63.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, ym. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228.
5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, ym. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
6. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, ym. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med* 2011; 37: 290-301.
7. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, ym. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 1717-22.
8. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, ym. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg* 2013; 257: 182-8.
9. Bellomo R, Wan L, Langenberg C, ym. Septic acute kidney injury: the glomerular arterioles. *Contrib Nephrol* 2011; 174: 98-107.
10. Benes J, Chvojka J, Sykora R, ym. Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: an experimental study. *Crit Care* 2011; 15: R256.
11. Badin J, Boulain T, Ehrmann S, ym. Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Crit Care* 2011; 15: R135.
12. Dunser MW, Takala J, Ulmer H, ym. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1225-33.
13. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, ym. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39: 259-65.
14. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Annals of Intensive Care* 2011; 1: 1.
15. Lansdorp B, Lemson J, van Putten MJ, ym. Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice. *Br J Anaesth* 2012; 108: 395-401.
16. Joannidis M, Druml W, Forni LG, ym. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Expert opinion of the Working Group for Nephrology, ESICM. *Intensive Care Med* 2010; 36: 392-411.