

Pauliina Ääri
VASOPRESSIINI SOKIN HOIDOSSA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2023

Pauliina Ääri
VASOPRESSIINI SOKIN HOIDOSSA

Anestesiologia ja tehoahoito

Kevätlukukausi 2023

Vastuuhenkilö: Teijo Saari

Tiivistelmä

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

ÄÄRI, PAULIINA: Vasopressiini sokin hoidossa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 36 s.

Anestesiologia ja tehohoito

Tammikuu 2023

Kirjallisuuskatsauksen aiheena on vasopressiinin merkitys sokin hoidossa. Katsauksen tavoitteena on selvittää, millaisia periaatteita sokin hoitoon yleisesti ottaen liittyy, millaisissa tilanteissa vasopressiini voisi olla hyvä vaihtoehto sokin lääkehoitoon, miten vasopressiinia tulisi käyttää ja onko vasopressiinihoidon havaittu parantavan sokkipotilaan ennustetta.

Katsaukseen on haettu tietoa sekä anestesiologian ja tehohoidon alan englannin- ja suomenkielisistä perusteoksista että tietokantojen PubMed, Embase, Cochrane ja Scopus artikkeleista. Lisäksi lääkkeitä on haettu tietoa Terveysportin lääketietokannasta.

Sokin hoitoon kohdistuvasta tehdystä tutkimuksesta huolimatta tutkimuksen aihe on edelleen ajankohtainen, sillä sokkien ilmaantuvuus teho-osastoilla on korkea, sokin ennuste yhä joissakin tapauksissa erittäin huono ja nykyisten hoitosuosittelujen- ja käytäntöjen taustalla oleva tutkimusnäyttö paikoin heikkoa.

Johdantokappaleessa käydään läpi projektityön taustaa. Toisessa kappaleessa tarkastellaan sokin syntymekanismia, oireita ja löydöksiä, sekä sokin hoidon kannalta tärkeitä patofysiologisia tekijöitä eli sokkiin liittyvät elimistön tapahtumaketjut. Lisäksi luodaan katsaus sokin hoidon periaatteisiin. Sokin hoidon todetaan perustuvan peruselintoimintojen turvaamiseen eli pyrkimykseen säilyttää homeostaasi. Kolmannessa kappaleessa perehdytään sokin hoidossa käytettyihin vasopressoreihin. Vasopressorit, joihin myös vasopressiini lukeutuu, ovat tärkein sokin hoidossa käytettävä lääkeryhmä. Vasopressoreiden käytöllä pyritään riittävän verenpaineen ylläpitämiseen. Yleisimmin käytettyjen vasopressorien sekä vasopressiinin ominaisuuksia tarkastellaan kappaleessa kolme. Neljännessä kappaleessa esitellään yksityiskohtaisesti sokin hoitoon liittyvää, vasopressiinin vaikutuksiin keskittyvää tutkimusta. Viimeisessä kappaleessa pohditaan tutkielmassa esille nousseita tärkeimpiä tuloksia ja arvioidaan projektityötä.

Vasopressiinin käyttö ainoana sokkipotilaan vasopressorina on toistaiseksi harvinaista. Vasopressiinia käytetään vasta, mikäli katekoliamiinit, tavallisimmin noradrenaliini, eivät tehoa tai mikäli halutaan välttää isoja katekoliamiiniannoksia mahdollisesti seuraavia haittavaikutuksia. Tällaisissa tilanteissa vasopressiinin käytön ei voida sanoa olevan yleistä. Vasopressiinilla on ominaisuuksiensa vuoksi kuitenkin paljon potentiaalia erityisesti distributiivisen, eli verisuonten laajenemisesta tai niiden läpäisevyyden lisääntymisestä johtuvan sokin hoidossa.

Asiasanat: sokki, vasopressiini, arginiinivasopressiini, antidiureettinen hormoni

SISÄLLYS

1	Johdanto	1
2	Sokki.....	3
2.1	Syntymekanismit ja epidemiologia.....	3
2.2	Sokin oireet ja eteneminen	5
2.3	Hoidon periaatteet	6
2.4	Vasopressorit sokin hoidon kulmakivenä	8
3	Vasopressoreiden farmakologiaa	9
3.1	Katekoliamiinit.....	9
3.1.1	Dopamiini.....	10
3.1.2	Adrenaliini.....	12
3.1.3	Noradrenaliini	12
3.2	Sympatomimeetit.....	13
3.2.1	Efedriini.....	13
3.2.2	Fenyyliefriini	13
3.3	Vasopressiini.....	14
3.4	Vasopressorisuosituksset.....	15
4	Vasopressiini.....	18
4.1	Vasopressiinitutkimuksesta yleisesti	18
4.2	Vasopressiini septisen sokin hoidossa.....	20
4.2.1	Vasopressiini katekoliamiinin tukena	20
4.2.2	Vasopressiini vs. noradrenaliini	22
4.2.3	Vasopressiinin aloitus ja lopetus	23
4.2.4	Laskeeko vasopressiini rytmihäiriöriskiä?	25
4.2.5	Vasopressiinin käytön epidemiologia	26
4.3	Muita tutkimuksia.....	27
4.3.1	Vasopleeginen sokki ja vasopressiini.....	27
4.3.2	Vasopressorit ja vasopressiini hypovoleemisessa sokissa.....	28
5	Pohdinta	31
5.1	Tärkeimmät tulokset	31
5.2	Tutkielman heikkoudet ja vahvuudet.....	34
5.3	Johtopäätökset	35
	Lähteet.....	37

Kuvat

Kuva 1. Sokin syntymekanismit	4
Kuva 2. Frank-Starlingin laki.	7
Kuva 3. Endogeenisten katekoliamiinien synteesi.	11

1 JOHDANTO

Tämän tutkielman tarkoituksena on selvittää, millainen merkitys vasopressiinilla eli antidiureettisella hormonilla on sokin hoidossa. Tutkimuksen keskiössä ovat kysymykset siitä, millaisia periaatteita sokin hoitoon yleisesti ottaen liittyy, millaisissa tilanteissa vasopressiini voisi olla hyvä vaihtoehto sokin lääkehoitoon, miten vasopressiinia tulisi käyttää ja onko vasopressiinihoidolla havaittu positiivista ennustevaikutusta? Nykyisistä sokin hoitosuosituksista ja -käytännöistä johtuen tutkimuksessa tarkastellaan vasopressiinia pitkälti katekoliamiineihin, erityisesti noradrenaliiniin, vertaillen sekä em. lääkkeiden yhteisvaikutuksia silmällä pitäen.

Verenkiertovajauksella tarkoitetaan tilaa, jossa kudosten hapensaanti on uhattuna verenkierron häiriön vuoksi. Sokki on heikentyneitä hapensaantia ja -kulutusta seuraava verenkiertovajauksen kliininen ilmentymä. (Vincent & De Backer 2013) Sokit ovat teho-osastoilla hyvin yleisiä, sillä noin joka kolmannella tehohoidossa olevista todetaan sokki jossain vaiheessa tehohoitojaksoa (Sakr ym. 2006). Jatkuvasta tutkimuksesta ja hoidon kehittämisestä huolimatta sokkipotilaiden ennusteet jäävät edelleen valitettavan huonoiksi erityisesti septisen sokin tapauksessa. Septiseen sokkiin menehtyy tyypillisesti 40–50 %, joissain tapauksissa jopa 80 % (Jawad ym. 2012).

Sokin hoidossa tärkeää on peruselintoimintojen, kuten hengityksen ja verenkierron, turvaaminen. Tässä apuna ovat suonen sisäisesti annettavat nesteet sekä lääkkeitä verenpainetta nostavat vasopressorit eli verisuonia supistavat lääkkeet ja inotroopit eli sydämen supistumisvireyttä lisäävät lääkkeet. Tämä tutkimus keskittyy edellä mainitun mukaisesti erityisesti vasopressoreihin.

Nykyisten hoitosuosittelujen mukaisesti noradrenaliini on ensilinjan vasopressori sokin hoidossa sokin aiheuttajasta riippumatta. Noradrenaliinilla on myös inotrooppisia vaikutuksia. Noradrenaliinin käyttöä puoltava tutkimusnäyttö ei kuitenkaan muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta ole kovin vahvaa. Noradrenaliinia on kuitenkin tutkittu ja käytetty paljon ja näin ollen sen ominaisuudet sekä haittavaikutukset tunnetaan melko hyvin. Tämä luonnollisesti puoltaa osaltaan noradrenaliinin käyttöä muiden vasopressoreiden sijaan. Ottaen kuitenkin huomioon sokkien suuren ilmaantuvuuden, osittain heikkoon ennustenäyttöön perustuvat hoitosuositukset sekä sen, että sokkipotilaan ennuste on joissakin tapauksissa yhä hyvin heikko, on sokin hoitoa käsittelevä tutkimus edelleen erittäin mielenkiintoista ja jo tehdyistä lukemattomista tutkimuksista huolimatta hyvin tärkeää ja ajankohtaista.

Vasopressiini on endogeeninen eli elimistössä tuotettava hormoni, jolla on nimensä mukaisesti vasopressiivisia eli verisuonia supistavia ja täten verenpainetta nostavia vaikutuksia. Vasopressiinin on ymmärretty olevan potentiaalinen lääke sokin hoidossa jo muutama vuosikymmen sitten, kun sokkitilaan havaittiin liittyvän suhteellista vasopressiinvajetta elimistössä. Tutkimukset vasopressiinin mahdollisuuksista sokin hoidossa ovat viime vuosien aikana kiihtyneet ja haarautuneet useisiin eri suuntiin. Vasopressiini on ajankohtaisesti ainoana lääkkeenä sokinhoidossa erittäin vähäisesti käytetty, usein se otetaan käyttöön vasta kun katekoliamiiniannosta ei voida enää nostaa tai sokkitila ei reagoi katekoliamiinihoitoon. Tällaisenaankaan käyttö ei ole kovin yleistä. Vasopressiinin voidaan kuitenkin ominaisuuksiensa

vuoksi nähdä olevan potentiaalinen lääke laajemminkin käytettynä. Joissakin artikkeleissa, kuten esimerkiksi Ltaief ym. (2022) sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeistä vasopleegista sokkia käsittelevässä kattavassa artikkelissa, on vasopressiini noussut annetuissa hoitosuosituksissa jo noradrenaliinin rinnalle ensisijaiseksi vasopressoriksi.

Tässä tutkielman johdantokappaleessa on esitelty lyhyesti tutkimuskysymyksiä sekä käsitelty tutkimusaiheen valikoitumiseen johtaneita, tutkimusta motivoivia tekijöitä. Tutkielman seuraavassa kappaleessa käydään alkuun läpi hoidon kannalta oleellisimpia asioita itse sokkitilasta, sillä sokin hoitoa ja sen periaatteita ymmärtääkseen on tunnettava sokin syntymiseen johtavia tekijöitä, sokin oireita ja löydöksiä sekä sokkiin oleellisesti liittyvää patofysiologiaa. Sokkitilaan liittyvien asioiden jälkeen esitellään sokin hoidon periaatteita ja lyhyesti myös vasopressoreiden käyttöä sokin hoidossa.

Tutkielman kolmannessa kappaleessa käydään kattavasti läpi tutkimuksen kannalta keskeisten vasopressoreiden, adrenaliinin, noradrenaliinin ja dopamiinin sekä vasopressiinin, käyttäytymistä ja vaikutuksia elimistössä. Kuten vasopressiini, myös adrenaliini, noradrenaliini ja dopamiini ovat endogeenisiä hormoneja ja niiden tuotanto liittyy kiinteästi toisiinsa. Kappaleen toisella puoliskolla esitellään vasopressiini, johon keskitytään hieman muita vasopressoreita yksityiskohtaisemmin tutkimuksen aiheen vuoksi. Kappaleen viimeisessä osiossa tarkastellaan suosituksia siitä, mikä vasopressori tulisi kussakin tilanteessa sokin syy eli etiologia huomioiden valita. Tässä yhteydessä tarkastellaan myös suositusten perustana olevaa tutkimusnäyttöä.

Neljännessä kappaleessa keskiössä ovat vasopressiinia sokin hoidossa tarkastelevat artikkelit, joita on haettu useista eri tietokannoista. Kappaleessa esitellään useita eri aiheisiin keskittyneitä kaksoissokkokeiteita, systemaattisia katsauksia ja meta-analyysyjä. Hyvin suuri osa kaikesta sokin hoitoon liittyvästä vasopressiinitutkimuksesta on keskittynyt septiseen sokkiin ja tämä näkyy myös kappaleen rakenteessa. Vain kappaleen viimeinen kolmannes käsittelee muiden kuin septisen sokin hoitoa. Septisen sokin osalta läpi käydään useita yksityiskohtaisempia tutkimustuloksia vasopressiinihoidon tehokkuudesta ja ennustevaikutuksesta.

Tutkielman viimeisessä kappaleessa kootaan yhteen tutkielmassa esille nousseet tärkeimmät tulokset ja tiivistetään vastaukset johdannon alussa esitettyihin tutkimuskysymyksiin sekä pohditaan itse tutkimusta.

2 SOKKI

Ymmärtääkseen sokin hoidon periaatteita sekä lääkehoidon merkitystä on tiedostettava lääkehoidon kohteena olevan sokin patofysiologiaa ja sokin synnyssä mukana olevien tekijöiden rooleja. Tässä kappaleessa käydään yleisellä tasolla läpi sokkitilan syntymistä ja tilan etenemistä sekä näiden ohella sokin oireita ja löydöksiä.

Sokki ilmenee tyypillisesti hypotensiona eli alhaisena verenpaineena. Verenpaineeseen vaikuttavat sekä sydämen minuuttitulavuus (eng. *cardiac output*) että verisuoniston virtausvastus. Sydämen minuuttitulavuus on sykkeen ja sydämen iskutilavuuden tulo. Verisuoniston virtausvastukseen taas vaikuttavat veren viskositeetti ja suonien läpimitta sekä suoniston kokonaispituus. Verenpaine on siksi solujen hapen saannin kannalta merkittävä tekijä, että tarvitaan riittävä autoregulaatiokynnyksen ylittävä perfuusio- eli virtauspaine, jotta verenkierto jakautuisi tasaisesti elimistön elintärkeisiin kudoksiin. Autoregulaatiokynnyksellä tarkoitetaan sitä matalinta verenpainetasoa, jolla elin vielä kykenee ylläpitämään elimelle riittävää verenkiertoa. Autoregulaatiokynnys vaihtelee elimittäin ja kudoksittain. Vaikka verenpaine ylittäisi autoregulaatiokynnyksen, voi kudoshypoksiaa eli hapenpuutetta kuitenkin syntyä, mikäli veren hemoglobiinin happikyllästeisyys tai hemoglobiinipitoisuus on liian matala. (Alahuhta ym. 2016)

2.1 SYNTYMEKANISMIT JA EPIDEMIOLOGIA

Lukuisat erilaiset tekijät voivat johtaa sokin syntymiseen. Näiden taustalla olevien tekijöiden ymmärtämistä helpottaa sokkien syntymekanismiin pohjautuva luokittelu. Tässä kirjallisuuskatsauksessa sokit jaetaan Alahuhta ym. (2016) pohjaten neljään luokkaan. Sokkityypit ovat sokin aiheuttavan mekanismin mukaisesti luokitellen hypovoleeminen, kardiogeeninen, distributiivinen ja obstruktiivinen. On hyvin tavallista, että sokin taustalla on useita eri tekijöitä, eikä sokin täten voida sanoa selvästi olevan tiettyä tyyppiä. Lisäksi esim. tulehduksellisten piirteiden ilmaantuminen sokin kuvaan tilanteen edetessä on mahdollista ja toisaalta septisessä sokissa verisuonten läpäisevyydestä johtuva hypovolemia on tavallista. (Alahuhta ym. 2016) Käydään seuraavaksi hyvin lyhyesti läpi erityyppisten sokkien syntymekanismeja.

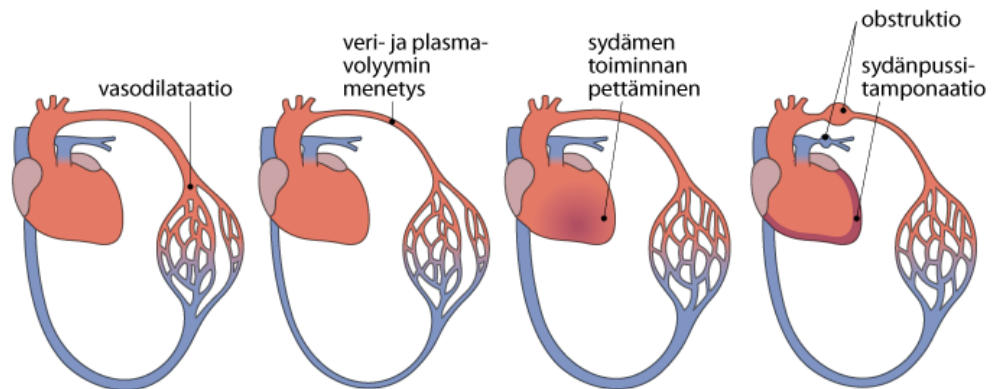
Hypovoleemisessa sokissa verenkierron vajeus syntyy merkittävän verivolyymin menetyksen vuoksi. Hypovolemia johtaa verenpaineen laskuun, kun verivolyyminista on menetetty 15–30 %. Yli 50 %:n verivolyymin menetyks on potentiaalisesti hengenvaarallinen ja vaatii täten välitöntä hoitoa. Aluksi sokki on seurausta nimenomaan hypovolemiasta, myöhemmin tulehduksellinen vaste voi muuttaa verenkiertovajauksen kuvaa. Hypovoleeminen sokki voi olla seurausta joko nesteiden menetyksestä eli dehydraatiosta tai ulkoisesta tai sisäisestä verenvuodosta. Dehydraatiota voivat aiheuttaa oksentelu, ripuli tai kuume. Verenvuotosokki taas voi aiheutua erilaisista vakavista traumaista, aortan aneurysman eli pullistuman puhkeamisesta tai monielinvammoista. (Alahuhta ym. 2016)

Kardiogeenisessa sokissa verenkiertovaje aiheutuu sydämen heikentyneestä pumppaustoiminnasta. Yleisin kardiogeenisen sokin aiheuttaja on sydäninfarkti, joka aiheuttaa noidankehämäisen hemodynamiikan romahtamisen; akuutti sydämen vajaatoiminta heikentää sepelvaltimoiden verenkiertoa entisestään ja vajaatoiminta pahenee. Hemodynaamisen pumppaushäiriön lisäksi taudinkuvaan voi vaikuttaa akuutti tulehdusreaktio sekä sydänlihaksen

ohimenevä lamaantumisen (eng. *stunning*). Sydäninfarktin lisäksi mm. rytmihäiriöt ja akuutit sydänläppien toimintahäiriöt sekä myrkytys ja sydänlihastulehdus voivat johtaa kardiogeeniseen sokkiin. Myös keuhkoemboliaa seuraava sydämen oikean puolen kuormitus voi johtaa oikean puolen pettämiseen ja kardiogeeniseen sokkiin. (Alahuhta ym. 2016)

Distributiivisessa eli vasodilatorisessa sokissa ääreisverenkierron verisuonet laajenevat tai verisuonten läpäisevyys lisääntyy niin, että verenkierto ja nesteet jakautuvat elimistössä metabolisen tarpeen suhteen epätarkoituksenmukaisesti. Distributiivinen sokki rinnastetaan kirjallisuudessa toisinaan septiseen sokkiin. Septinen sokki on distributiivisen sokin yleisin muoto, joka syntyy elimistön laukaistessa voimakkaan tulehdusreaktion (ns. sytokiinimyrsky) tunnistettuaan vieraan molekyylin. Harvinaisempia distributiivisen sokin muotoja ovat anafylaktinen sokki sekä myrkytyksestä tai lisämunuaisytimen lamasta johtuva sokki. Sekä vasopleginen eli verisuonihalvauksesta johtuva, että neurogeeninen eli hermoratojen vauriosta johtuva vasodilataatiota seuraava sokki ovat myös distributiivisia sokkeja. (Alahuhta ym. 2016)

Obstruktiivinen sokki kehittyy, kun verenkierrossa oleva este johtaa sydämen kammioiden täyttymisen estymiseen ja täten pumppaustoiminnan romahtamiseen. Tavallisia obstruktiivisen sokin aiheuttajia ovat esimerkiksi massiivinen keuhkoveritulppa, veren kertyminen sydänpussiin (esimerkiksi aortan dissekaation tai trauman seurauksena) ja jänniteilmarinta. (Alahuhta ym. 2016) Alla oleva kuva on Alahuhta ym. (2016) teoksesta. Kuva kokoaa yhteen erityyppisten sokkien mekanismit.



sokkityyppi	distributiivinen sokki	hypovoleeminen sokki	kardiogeeninen sokki	obstruktiivinen sokki
syntymekanismi	verisuonten laajeneminen ja lisääntynyt läpäisevyys, alentunut ääreisverenkierron vastus, verenkierron epätarkoituksenmukainen jakautuminen	veri- tai plasma-volyymin menetys	sydämen toiminnan pettäminen	verenkierron este tai tukos
mahdollisia syitä	septinen sokki infektiosta pohjalta, vaikea allerginen reaktio, selkäydinvamma, Addisonin kriisi	nesteen menetys, esim. verenvuodon, laajan palovamman, oksentelun tai ripuloinnin vuoksi	pumppaustoimintaa huonontava syy, kuten laaja sydäninfarkti, sydänlihassairaus tai läppäsairaus	sydänpussiin kertynyt neste, jänniteilmarinta tai keuhkoveritulppa

Kuva 1. Sokin syntymekanismit

Epidemiologisesta näkökulmasta voidaan todeta, että sokki on tavallisimmin septinen; hieman yli 60 % kaikista sokeista on septisiä. (De Backer ym. 2010) Septinen sokki on kardiogeenisen sokin

ohella myös kaikkein huonoennusteisin, sillä kuolleisuus on tyypillisesti 40–50 %, joissain tapauksissa jopa 80 %, potilaiden kuolinsyitä tarkastellen (Jawad ym. 2012). Kardiogeeninen ja hypovoleeminen sokki ovat myös yleisiä, kummankin osuus kaikista sokkitapauksista on hieman yli 15 % (De Backer ym. 2010). Akuuteista sepelvaltimotautikohtauspotilaista kardiogeeninen sokki kehittyy 4,6 %:lle ja sokkiin ajautuneista potilaista noin 60 % menehtyy sairaalahoitajakson aikana (Awad ym. 2012). Harvinaisimpia ovat täten obstruktiivinen ja distributiivinen ei-septinen sokki.

2.2 SOKIN OIREET JA ETENEMINEN

Sokin ilmetessä elimistö kykenee kompensoimaan verenkiertovajausta tärkeiden elinten osalta hetkellisesti, mutta tilanteen pitkittyminen johtaa lopulta elinten hypoksiaan ja vaurioitumiseen. Näin ollen sokkiin liittyvät oireet ja löydökset vaihtelevat etiologian ja tilan keston mukaan. Yleisesti ottaen keskeisimpiä löydöksiä ovat potilaan levottomuus, takypnea eli tihentynyt hengitys, takykardia eli sydämen tiheälyöntisyys ja jo mainittu hypotensio eli alhainen verenpaine. Sokkia diagnosoitaessa ja sen vaikeusastetta arvioidessa on pidettävä mielessä, että verenkiertovajeessa elimistö pyrkii turvaamaan aivojen ja sydänlihaksen verenkierron. Näin ollen merkit verenkiertovajeesta näkyvät usein aluksi muualla kuten iholla tai lihaksistossa. Iholla havaittavia hypotension merkkejä ovat kapillaarireaktion hidastuminen, ääreisosien viileneminen ja ihon marmoroituminen, lisäksi lihaksistossa ilmenee lihasheikkoutta. (Alahuhta ym. 2016)

Tässä kappaleessa tarkastellaan sokkitilan etenemistä pääosin Alahuhta ym. (2016) kirjaan pohjaten. Verenkiertovajauksen taudinkulku voidaan jakaa kompensoituun, etenevään ja palautumattomaan vaiheeseen.

Verenkiertovajauksen syntyä välittömästi seuraavassa kompensoivavaiheessa aortan ja karotispoukaman verenpainetta aistivien baroreseptorien sekä sydämen oikean eteisen virtausta aistivien mekanoreseptorien lähettämät signaalit harvenevat ja seurauksena on hermostollisten ja hormonaalisten kompensoitomekanismien aktivoituminen. Reagoinnin tavoitteena on verenkierron suuntaaminen perifeerisistä kapasitanssisuonista elintärkeisiin elimiin kuten aivoihin ja sydämeen.

Kompensoivavaiheessa sympaattinen hermosto aktivoituu ja noradrenaliinia ja adrenaliinia vapautuu verenkiertoon tavallista enemmän, vastaavasti parasympaattisen hermoston signaalit harvenevat. Verenpainetta ja nestetasapainoa säätelevä reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmä aktivoituu ja virtsan eritystä vähentävästi vaikuttavan vasopressiinin vapautuminen kiihtyy hypotension seurauksena. Lisäksi adrenokortikotropiinin ja kortisolin erityks kiihtyvät ja vasokonstriktiota eli verisuonten supistumista aiheuttavan endoteliinin pitoisuudet nousevat. Solujen energiatarjonnan varmistamiseksi verensokeria alentavan insuliinin erityks vähenee ja glykogenolyysi ja lipolyysi kiihtyvät, jotta elimistön glukoosi- ja rasvavarastoja saadaan käyttöön. Kompensoivavaiheessa potilaassa havaittavia kompensoivavasteita ovat mm. perifeerinen vasokonstriktio (tätä seuraavat sokin merkit iholla ja lihaksistossa) ja pulssin kiihtyminen sekä mahdollinen verensokeripitoisuuden kohoaminen. Verenpaine voi etenkin nuorilla potilailla ja verenpainetautia sairastavilla olla kompensoitomekanismien ansiosta pitkään normaali, vaikka potilaalla onkin sokki (Wilkman & Kuitunen 2018).

Etenevässä vaiheessa kompensoitomekanismit jäävät riittämättömiksi ja seurauksena on hypoksia. Täten solujen energiantuotanto muuttuu anaerobiseksi ja energian tuotanto

tehottomammaksi. Tätä seuraavat laktaatin kertyminen ja asidoosi eli happaneminen. Asidoosi vähentää verisuonten katekoliamiiniherkkyyttä ja näin ollen sokkitila pahenee verenpaineen laskun seurauksena. Palautumattomassa vaiheessa elintoiminnot pettävät solujen energiavajeen ja solukuolemien seurauksena. Elinhäiriöitä ilmenee sen mukaan, miten eri elimet sietävät hapen puutetta. Aivot ja munuaiset ovat hyvin herkkiä verenkierron muutoksille ja nopeimmin sokkitila voidaan todeta aivoperfuusion alenemasta seuraavana tajunnan tason laskuna ja sekavuutena sekä munuaisperfuusion alenemasta seuraavana virtsan erityksen vähenemisenä. Palautumattomassa vaiheessa solujen energiavaje johtaa solukuolemiin ja palautumattomaan elinten toiminnan hiipumiseen.

2.3 HOIDON PERIAATTEET

Tässä osiossa käydään läpi sokin hoitoa. Osio pohjautuu kahta ensimmäistä kappaletta lukuun ottamatta pääosin Wilkman & Kuitusen (2018) artikkeliin.

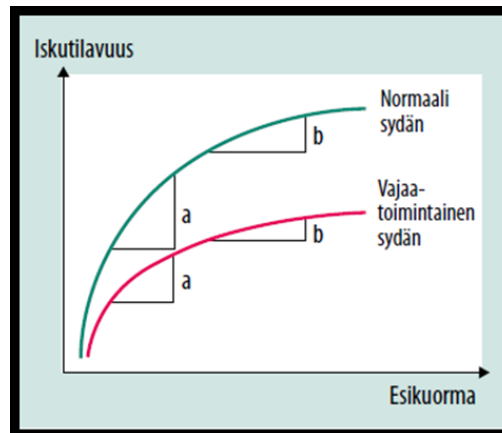
Keskeisimpiä hoitotoimenpiteitä sokin alkuvaiheessa ovat hengitystoiminnan turvaaminen ja hapenpuutteen ehkäisy, verenkierron vakauttaminen ja nestehoito sekä mahdollisen syyn mukaisen hoidon aloittaminen. Hoidon tavoitteena on riittävän kudospesuusion palauttaminen yhtäaikaisen perussyyn hoidon kanssa. Potilaan ennusteen kannalta hoidon ensimmäiset tunnit ovat hyvin ratkaisevia ja aggressiivinen hypotension ja perfuusiovajeen korjaaminen hyvin tärkeää. Obstruktiivinen sokki erottuu periaatteellisesti muista sokeista hieman siten, että sen hoito on aina ensisijaisesti syyn mukaista. (Alahuhta ym. 2016).

Hypotension korjaamisen ja kudospesuusion palauttamisen perusta on tavallisesti hyvä nestehoito. Nestehoidon lisäksi voidaan potilasta tarvittaessa lääkittää vasopressorein ja inotroopein eli verisuonia supistavien ja sydämen supistumisvireyttä parantavien lääkkein. (Alahuhta ym. 2016)

Neste- ja lääkehoidolla tavoiteltavan verenpaineen määrittämiseen ei ole olemassa kokonaisvaltaisia ohjeita, ohjeet vaihtelevat kliinisen käytännön mukaan. Verenkierron itsesäätely, eli autoregulaatio pyrkii pitämään veren tarjonnan vakaana ja riittävänä melko laajalla verenpainealueella. Mekanismin häiriintyminen eli ns. autoregulaatiokynnyks on tärkeimmissä elimissä (vitaalielimet) sydämessä, aivoissa ja munuaisissa ilmeisesti noin 60 mmHg, joten on luonnollista asettaa tavoitetaso tätä korkeammaksi. Optimaalinen tavoitetaso on potilaskohtainen, mutta yleisesti ottaen keskiverenpaine (eng. *mean arterial pressure, MAP*) 65–70 mmHg on tavallisesti riittävä tavoite tärkeimpien elinten perfuusion turvaamiseksi. (Rosenberg ym. 2014) Esim. verenpaineautia sairastavat potilaat hyötyvät kuitenkin ilmeisesti hieman korkeammasta tavoitetasosta autoregulaatiokynnyksen nousun vuoksi. Optimaalisen keskipaineen tason saavuttamisen jälkeen annetut katekoliamiinit nostavat vain katekoliamiinikuormaan liittyvää kuolemanriskiä. (Wilkman & Kuitunen 2018)

Nestehoidon tavoitteena on elimistön hapen tarjonnan eli perfuusion kohentaminen kasvattamalla sydämen pumppaamaa iskutilavuutta ja siten minuuttitulavuutta. Nesteytys on tärkein ensihoidon osa-alue verenkiertovajauksessa ja lähes kaikki sokkipotilaat hyötyvät alkuvaiheen nestehoidosta. (Rosenberg ym. 2014) Tyypillisesti sokkipotilaalle on suositeltu annettavaksi kirkkaita balansoituja suolaliuoksia noin 20 ml/kg muutaman ensimmäisen tunnin aikana. Hoitovaste ja nesteytyksen tarve ovat kuitenkin hyvin yksilöllisiä. (Wilkman & Kuitunen 2018)

Frank-Starlingin lain mukaan sydämen iskutilavuus kasvaa vasemman kammion loppudistolisen volyymin (ns. esitäyttö, eng. *preload*) kasvaessa, sillä sydänlihaksen toiminnallisten yksiköiden eli sarkomeerien venyminen lisää niiden supistuvuutta. Alla oleva kuva Frank-Starlingin käyrästä on Wilkman & Kuitusen (2018) artikkelista.



Kuva 2. Frank-Starlingin laki.

Esitäytön ja iskutilavuuden välinen suhde on potilaskohtainen ja vajaatoimintaisessa sydämessä esikuorman nostolla on pienempi vaikutus iskutilavuuteen kuin normaalissa sydämessä. Nestettä annettaessa esitäyttö nousee ja nestehoitoa pyritään toteuttamaan siinä määrin, että pienikin esikuorman nosto nostaisi sydämen iskutilavuutta merkittävästi. Yllä olevassa kuvassa 2 tämä alue on käyrän a-osa. Käyrän b-osa kuvaa tilannetta, jossa esikuorman nosto ei enää juurikaan vaikuta sydämen iskutilavuuteen. Täten nestehoidosta ei saada enää hyötyä, vaan nesteytyksestä voi päinvastoin olla haittaa nesteen päätyessä suonten ulkopuoliseen tilaan ja kuormittaessa sydäntä. Liiallinen nesteytyks voi ilmetä mm. turvotuksina, heikentyneenä ääreisverenkiertona tai jopa keuhkopöhönä. (Wilkman & Kuitunen 2018) Vaikeassa verenkiertovajauksessa nestehoidon optimointia komplisoi ennestään usein ilmenevä verisuonten läpäisevyyden lisääntyminen, jolloin yhä suurempi osa annetusta nesteestä vuotaa suonten ulkopuoliseen tilaan. (Rosenberg ym. 2014)

Nesteytyksen vasteen seurantaan ei ole absoluuttista parasta mittaria. Aluksi nestehoitoa voi toteuttaa kliinisin perustein, eli potilaan verenpainetta, sykettä ja periferian lämpötilaa seuraamalla ja näissä nesteboluksilla eli nestekerta-annoksilla aikaan saatua muutosta arvioimalla. Sokkitilan pitkittyessä hoitovaihtoehtojen valinta kuitenkin vaikeutuu, sillä nestevasteisuuden seurantaan ei ole olemassa yksittäistä parasta jokaiselle potilaalle sopivaa metodia. Nestevasteisuutta on seurattu tavallisesti täyttökokeilla ja nestevasteisuuden rajana on pidetty minuuttitulavuuden n. 15 %:n nousua puolen tunnin sisällä 200–500 ml:n nesteboluksen antamisesta. Täyttökokeen tulos on kuitenkin hyvin riippuvainen sekä annetusta nesteestä, antoajan pituudesta, että lyhyen mittaushetken minuuttitulavuudesta, eikä nopea nestetäyttö suurena sydämen iskutilavuutta kuin puolella verenkiertovajaus potilaista. (Wilkman & Kuitunen 2018)

Suosittelavin tapa arvioida nestevasteisuutta tehohoidossa on passiivinen alaraajojen nostokoe. Kokeessa makuulla olevan potilaan molemmat jalat nostetaan noin 45 asteen kulmaan, jolloin sydämen laskimopaluuseen vapautuu noin 200–300 ml verta. Mikäli sydämen iskutilavuus ja minuuttitulavuus nousevat on potilas nestevasteinen. Nestevasteisuutta voidaan arvioida myös

dynaamisin menetelmin, mutta menetelmien hankaluuden ja käytännön rajoitteiden vuoksi passiivista alaraajojen nostokoetta käytetään yhä enemmän. Dynaamisesti nestevasteisuutta voidaan arvioida esim. mittaamalla pulssipaineen (systolisen ja diastolisen paineen erotuksen) vaihtelua sisään- ja uloshengityksen välillä ventilaattorihengityksen aikana. Nestehoitoa arvioidessa on muistettava, että nestevasteisuus ei ole koskaan syy nestehoittoon, vaan fysiologinen ilmiö. Nestehoidon tarvetta arvioidessa on siis otettava huomioon myös potilaan perfuusion tilanne ja nestehoidon on perustuttava huoleen riittämättömästä perfuusiosta. (Wilkman & Kuitunen 2018)

Nestehoidon ohella voidaan käyttää lääkehoitona vasopressoreita ja inotroppeja, mikäli pelkkä nestehoito on riittämätöntä. Inotropit ovat sydämen supistumisvireyttä parantavia lääkkeitä. Inotroppeja käytetään, mikäli sokkitilan taustalla on merkittävä sydämen systolisen toiminnan häiriö tai mikäli riittävästä nestehoidosta ja riittävän perfuusiopaineen saavuttamisesta huolimatta edelleen ilmenee merkkejä alentuneesta kudospertuusiosta. Inotroppisen hoidon tavoitteena on sydämen minuuttitilavuuden nostaminen. Inotroppeja ovat esim. levosimendaani, dobutamiini ja milrinoni. Myös joillakin vasopressoreilla, kuten seuraavassa kappaleessa esiteltävillä noradrenaliinilla ja adrenaliinilla, on inotroppisia vaikutuksia. (Alahuhta ym. 2016) Hoitosuosituksukset eivät ota kantaa inotropin valintaan, eikä dobutamiinin tai levosimendaanin ole toistaiseksi osoitettu vähentävän kuolleisuutta sokkipotilailla. (Kuitunen & Wilkman 2018)

2.4 VASOPRESSORIT SOKIN HOIDON KULMAKIVENÄ

Tässä tutkielmassa keskitytään erityisesti vasopressorien merkitykseen sokin hoidossa. Vasopressorit nostavat verenpainetta ja vasopressorihoidon tavoitteena on saavuttaa autoregulaatiokynnyksen ylittävä verenpaine ja riittävä perfuusiopaine tärkeissä kudoksissa. Joillakin vasopressoreilla on myös edellä esiteltyjä inotroppisia vaikutuksia, tässä tutkielmassa tarkasteltavista vasopressoreista tällaisia vaikutuksia on adrenaliinilla, noradrenaliinilla ja dopamiinilla. Nykyisin käytettävät vasopressorit ovat yleisimmin katekoliamiinijohdoksia ja hoitosuosituksen mukaisesti ensisijainen vasopressori on noradrenaliini. (mm. Møller ym. 2016, Rhodes ym. 2016) Koska tämä kirjallisuuskatsaus keskittyy vasopressiiniin, joka on yksi mahdollisista vasopressoreista, käydään vasopressoreita koskevaa tutkimusta läpi yksityiskohtaisesti tulevissa kappaleissa.

3 VASOPRESSOREIDEN FARMAKOLOGIAA

Tässä kappaleessa luodaan katsaus erilaisiin vasopressoreihin ja niiden vaikutuksiin. Tunnetuimpia käsiteltävistä vasopressoreista lienevät noradrenaliini ja adrenaliini. Näiden lisäksi esitellään dopamiini, joka on vielä joitakin vuosia sitten ollut hyvin käytetty vasopressori ja joka noradrenaliinin ja adrenaliinin ohella on endogeeninen katekoliamiini. Endogeenisten katekoliamiinien lisäksi tarkastelussa ovat sympatomimeetit efedriini ja fenyylifriini. Luonnollisesti myös vasopressiini käydään tässä kappaleessa läpi ja tutkimuksen aiheen vuoksi se käsitellään hieman muita vasopressoreita yksityiskohtaisemmin.

Alla olevassa taulukossa on esitetty tiivistetysti tarkastelussa olevien vasopressorien reseptoriselektiivisyydet. Taulukossa esitetyt lääkeaineiden reseptoriselektiivisyydet vaihtelevat lähdekohtaisesti hieman. Reseptoriselektiivisyys vaihtelee erityisesti adrenaliinin ja dopamiinin tapauksessa pitoisuuden mukaan. Myös noradrenaliinin ja vasopressiinin vaikutukset vaihtelevat pitoisuuden muuttuessa.

Lääkeaine	Kohdereseptorit	Selektiivisyys
Noradrenaliini	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	$\alpha_1 = \alpha_2 > \beta_1 > \beta_2$
Adrenaliini	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Vaihtelee pitoisuuden mukaan
Dopamiini	D1, D2, β, α	Vaihtelee pitoisuuden mukaan
Efedriini	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	$\beta > \alpha$
Fenyylifriini	α_1	α_1
Vasopressiini	V_{1a}, V_{1b}, V_2	$V_{1a} = V_{1b} = V_2$

3.1 KATEKOLIAMIINIT

Katekoliamiinit adrenaliini ja noradrenaliini toimivat elimistössä sympaattisen hermoston välittäjäaineina, noradrenaliini on sympaattisen hermoston pääasiallinen välittäjäaine. -Myös dopamiini välittää sympaattisen hermoston vaikutuksia, mutta sen pääasiallinen tehtävä sympaattisessa hermostossa on toimia noradrenaliinin esiasteena. Dopamiini itsessään on hyvin tärkeä välittäjäaine keskushermostossa. (Ruskoaho ym. 2018)

Sympaattisen hermoston toiminta kiihtyy stressi- ja vaaratilanteissa. Tämä kuvaa hyvin sitä, millaisia mekanismeja sympaattisen hermoston toiminta saa välittäjäaineidensa avulla aikaan aktivoimalla erilaisia välittäjäainereseptoreja. Sympaattisen hermoston välittäjäaineiden reseptoreita ovat adrenergiset reseptorit, jotka jaetaan α - ja β -reseptoreihin. α -reseptorit jaetaan edelleen α_1 - ja α_2 -reseptoreihin ja β -reseptorit jaetaan β_1 -, β_2 - ja β_3 -reseptoreihin. (Ruskoaho ym. 2018) Hoidettaessa sokkia katekoliamiinein on tavoitteena siis juuri näiden reseptorien aktivoiminen ja reseptorivaikutusten aikaansaaminen.

α_1 -, β_1 - ja β_2 -reseptoreilla on merkittävä rooli kardiovaskulaarisen järjestelmän säätelyssä ja siten nämä reseptorit ovat vasopressorihoidon näkökulmasta kiinnostavimpia. Sydämen adrenergisista reseptoreista selvästi suurin osa on β_1 -reseptoreja, näiden lisäksi sydämessä on β_2 - ja α_1 -reseptoreja. Sydämen β_1 -reseptoreilla on sydämen supistusvoimaa lisäävä, syketiheyttä

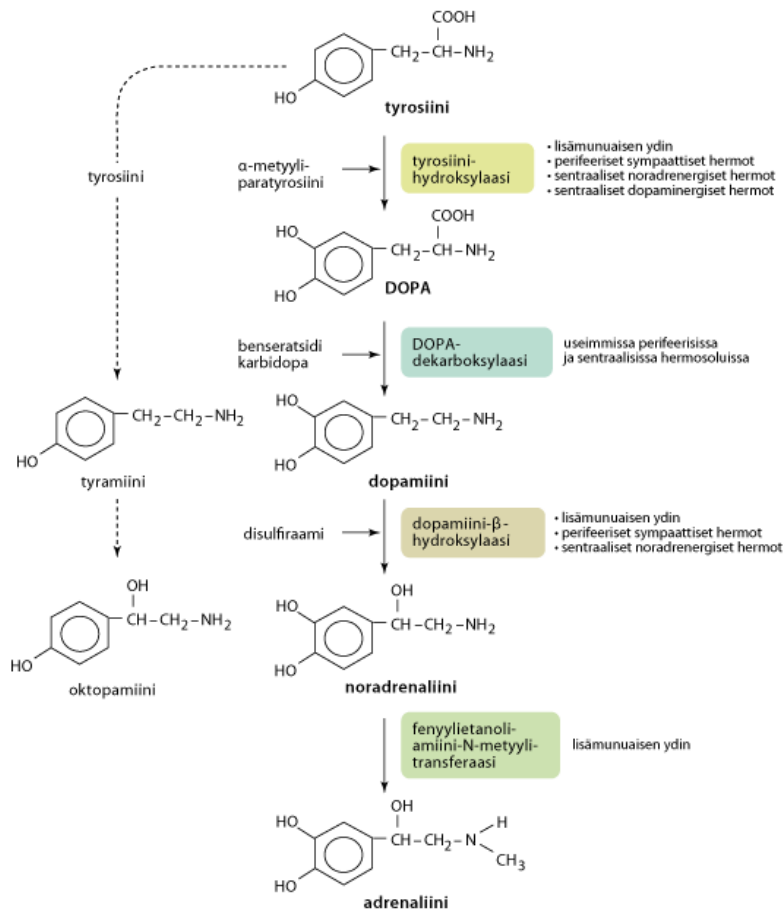
nostava sekä johtoratojen johtumisnopeutta kiihdyttävä vaikutus. Johtonopeuksien kiihtyminen ja palautumisajan lyheneminen sykkeen kiihtyessä saattavat johtaa rytmihäiriöihin, erityisesti katekoliamiinipitoisuuden noustessa ja erityisesti potilailla, joilla on altistavia sydämen johtumisratojen toimintahäiriöitä. Sydämen α_1 -reseptoreilla on sydämen supistusvoimaa lisäävä vaikutus, ja sydämen β_2 -reseptorit vaikuttavat sekä supistusvoimaa lisäten että syketiheyttä nostaen. (Ruskoaho ym. 2018)

Verisuonten seinämien sileissä lihaksissa on α_1 -, α_2 - ja β_2 -reseptoreita, α_2 -reseptoreita on kuitenkin suhteellisesti vähän. α -reseptoreilla on sileää lihasta supistava ja siten vasokonstriktioiva vaikutus. β_2 -reseptoreiden aktivaatiota seuraa päinvastainen reaktio, eli sileän lihaksen relaksaatio ja vasodilataatio eli verisuonten laajeneminen. Adrenergisten reseptorien jakautuminen verisuonistossa vaihtelee sijainnin mukaan siten, että elintärkeiden kudosten, kuten aivojen ja sydämen verisuonten sileässä lihaksessa on enimmäkseen β_2 -reseptoreja. Muualla vallitsevana ovat α_1 -reseptorit. Tämä jako antaa sympaattiselle hermostolle on kriisitilanteessa kyvyn suunnata verenkiertoa elintärkeisiin kudoksiin muiden kudosten kustannuksella. Kriisitilanteessa elintärkeiden kudosten verisuonet laajenevat ja muualla, kuten iholla ja ruuansulatuselimistössä verisuonet supistuvat. (Ruskoaho ym. 2018)

Sydämen ja verisuonten lisäksi adrenergisiä reseptoreita on laajalti erilaisissa sympaattisesti hermotetuissa kudoksissa. Esim. keuhkoputkien sileässä lihaksessa β_2 -reseptorit saavat lihaksen rentoutumisen kautta aikaan keuhkoputkien laajenemisen ja α_1 -reseptorien aktivoituminen maksassa kiihdyttää maksan glukoosin tuotantoa. (Ruskoaho ym. 2018)

3.1.1 Dopamiini

Dopamiini on tärkeä keskushermoston välittäjäaine. Se on sekä adrenaliinin että noradrenaliinin tuotantoketjun esiaste. Seuraavalla sivulla olevassa kuvassa (Kuva 3) on esitetty katekoliamiinien synteesin vaiheet sekä synteesiin osallistuvat entsyymit ja kudokset. Kuva on Ruskoaho ym. (2018) kirjasta.



Kuva 3. Endogeenisten katekoliamiinien synteesi.

Dopamiinin suhteellista reseptoriselektiivisyyttä määrittää merkittävästi dopamiinin annostelu. Matala-annoksisena (0.5–3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) dopamiini kiinnittyy dopaminergisiin D_1 - ja D_2 -reseptoreihin. D_1 -reseptoreita on erityisesti sepelvaltimoissa sekä munuaisten, suoliston ja aivojen valtimoiden sileässä lihaksessa ja D_2 -reseptoreita munuaiskudoksessa ja munuaisten valtimoiden sileässä lihaksessa. Reseptorien aktivoituminen saa vasodilataation kautta aikaan kiihtyneen verenkierron alueella sekä kiihdyttää natriumin eritystä virtsaan ja lisää täten virtsan eritystä. (Overgaard & Dzavík 2008) Näin ollen pieniannoksinen dopamiini saattaa alentaa verenpainetta.

Keskitaso-annoksilla (3–10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) dopamiini sitoutuu heikosti myös erityisesti sydämessä oleviin β_1 -reseptoreihin. Täten sydämen johtoratojen johtonopeus kiihtyy, sydämen supistusvoima lisääntyy ja syketiheys kiihtyy. Korkea-annoksisena (10–20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) dopamiini sitoutuu ensisijaisesti α_1 -reseptoreihin johtaen vasokonstriktioon sekä sydämen supistusvoiman kasvuun. (Overgaard & Dzavík 2008)

Sokin hoidossa käytetty dopamiiniannos on pääsääntöisesti välillä 2–20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Dopamiinin puoliintumisaika plasmassa on n. 2 min. (Dopamiini. Terveysportti. www.terveysportti.fi) Dopamiinia käytettiin aiemmin hyvin yleisesti sokkien hoidossa. Nykyisin sitä ei pidetä enää ensilinjan lääkkeenä, vaan sen on syrjäyttänyt noradrenaliini, jonka on todettu saavaan aikaan paremman verenpainetta nostavan vasteen, olevan ennusteellisesti parempi ja aiheuttavan vähemmän sivuvaikutuksia, kuten takykardioita ja rytmihäiriöitä. (Møller ym. 2016, Rhodes ym. 2016, De Backer ym. 2010) Dopamiini saattaa kuitenkin yksittäisissä tapauksissa

edelleen olla adrenaliinia parempi lääke sokin hoitoon, sillä sopivan suurella annoksella sen vaikutukset muistuttavat adrenaliinia, mutta se vaikuttaa adrenaliinia selektiivisemmin α_1 -reseptoreihin nostamalla verenpainetta tehokkaammin. (Ruskoaho ym. 2018).

3.1.2 Adrenaliini

Vaikka adrenaliini stimuloi kaikkia adrenergisia reseptoreita ja on katekoliamiineista vähiten reseptoriselektiivisin, määrittää myös sen suhteellisia vaikutuksia sen pitoisuus. Pienempinä pitoisuuksina adrenaliini vaikuttaa ensisijaisesti β_1 - ja β_2 -reseptoreiden välityksellä sydämen supistumisvireyttä parantavasti ja johtoratojen toimintaa kiihdyttävästi. Pitoisuuden noustessa affiniteetti eli taipumus kiinnittyä α_1 -reseptoreihin kasvaa ja suuremmilla, sokin hoidossa käytetyillä annoksilla jo dominoi perifeeristä vasokonstriktiota aikaansaaden ja sydämen supistumisvireyttä lisäten, syketeheyttä nostavan vaikutuksen jäädessä vähäisemmäksi. (Overgaard & Dzavík 2008)

Adrenaliinin tavallisin haittavaikutus on takykardia, muita harvinaisempia ovat liiallinen vasokonstriktio ja tästä johtuvat perfuusiohäiriöt, rytmihäiriöt sekä veren sokeri- ja maitohappopitoisuuden nouseminen. (Adrenaliini. Terveysportti. www.terveysportti.fi) Aiemmin adrenaliinia käytettiin melko laajasti sokkien hoidossa sen vasokonstriktioivan ominaisuuden vuoksi. Tämän ominaisuuden todettiin voivan kuitenkin jopa pahentaa perfuusiovajausta esim. suoliston, maksan ja munuaisten alueella, siitähän huolimatta, että sydämen minuuttivolyyymi ja verenpaine nousivat. Näin ollen adrenaliinin käyttö systeemisenä lääkkeenä on vähentynyt. (Ruskoaho ym. 2018)

Anafylaktisen sokin ja muiden vakavien akuuttien yliherkkyysoireiden hoidossa adrenaliinilla on kuitenkin edelleen merkittävä, mahdollisesti potilaan hengen pelastava rooli. Myös sydämenpysähdyksen ensihoidossa elvytyksen yhteydessä adrenaliini on sydämen supistumisvireyttä parantavan ominaisuutensa vuoksi tärkeä lääke. Lisäksi adrenaliinin käyttö paikallistoimenpiteissä on hyvin tavallista, esimerkiksi puudutukseen sekoitettuna adrenaliini supistaa paikallisesti verisuonia ja pitkittää näin puudutteen vaikutusaikaa sekä estää puudutteen systeemistä imeytymistä. On kuitenkin huomattava, että myös paikallisesti käytettynä adrenaliinia imeytyy kudoksista verenkiertoon ja se voi täten vaikuttaa systeemisesti. (Ruskoaho ym. 2018)

Sokin hoidossa adrenaliinia voidaan käyttää sekä jatkuvana tiputuksena eli infuusiona että boluksina eli kerta-annoksina. Boluksena adrenaliinia voidaan antaa 0.05–1 mg suonensisäisesti. Infuusion aloitusannos on tavallisesti 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ja annosta voidaan nostaa vasteen mukaan. (Alahuhta ym. 2016) Annosnostot on tehtävä asteittain, eikä annostasoa 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ aikuisilla pääsääntöisesti ylitetä. Adrenaliinin puoliintumisaika plasmassa on n. 2–3 min. (Adrenaliini. Terveysportti. www.terveysportti.fi)

3.1.3 Noradrenaliini

Noradrenaliini on adrenaliinin tavoin epäselektiivinen, mutta sillä on suurempi affiniteetti α -reseptoreihin kuin β -reseptoreihin ja selvästi suurempi affiniteetti β_1 - kuin β_2 -reseptoreihin. Näin ollen noradrenaliinin vaikutukset muistuttavat suuriannoksista adrenaliinia α_1 -reseptorivaikutuksen ollessa vallitseva; noradrenaliini saa aikaan vasokonstriktion yhtäaikaisen sydämen supistumisvireyden kasvun kanssa ja on täten tehokas verenpainetta ja sydämen iskutilavuutta nostava lääke, joka ei juurikaan vaikuta sydämen syketeheyteen. (Overgaard &

Dzavík 2008) Noradrenaliini onkin tämänhetkisten hoitosuositusten mukaisesti ensilinjan vasopressori akuutin hypotension hoidossa.

Noradrenaliinia käytetään infuusiona, tavallinen aloitusannos on 0.05 µg/kg/min ja annosta nostetaan vasteen mukaan asteittain. Suurin suositeltu annos on 2.5 µg/kg/min ja puoliintumisaika plasmassa n. 2min. Noradrenaliinin yleisimpiä haittavaikutuksia ovat liiallinen vasokonstriktio ja tästä johtuvat perfuusiohäiriöt sekä rytmihäiriöt. (Noradrenaliini. Terveysportti. www.terveysportti.fi.)

3.2 SYMPATOMIMEETIT

Sympatomimeeteillä viitataan lääkeaineisiin, joiden vaikutukset elimistössä vastaavat sympaattisen hermoston välittäjäaineiden, eli edellä mainittujen noradrenaliinin, adrenaliinin ja dopamiinin, vaikutuksia.

3.2.1 Efedriini

Efedriini vaikuttaa sekä suoraan adrenergisia reseptoreja aktivoivasti, että epäsuorasti saamalla ääreishermostossa aikaan noradrenaliinin vapautumista hermopäätteistä sekä estämällä noradrenaliinin poistumista hermoliitoksesta eli synapsista. Epäsuora noradrenaliinivaikutusta lisäävä mekanismi on mekanismeista merkittävämpi suoran reseptorivaikutuksen ollessa toissijaista. (Statler ym. 2022) Adrenergisista reseptoreista efedriini aktivoi ensisijaisesti betareseptoreja. (Efedriini. Terveysportti. www.terveysportti.fi) Täten efedriini vaikuttaa epäsuorasti vasokonstriktiota aikaan saamalla ja sydämen supistumisvireyttä parantamalla erityisesti valtimoverenpainetta nostavasti. Efedriinin oma vasokonstriktiova α -reseptorivaikutus taas kohdistuu ensisijaisesti laskimoihin ja näin ollen se nostaa tehokkaasti verenpainetta kaiken kaikkiaan. Efedriinin oma β -reseptorivaikutus voimistaa epäsuorankin vaikutuksen aikaansaamaa sydämen supistumisvireyden ja syketiheyden kasvua. Sydän- ja verisuonivaikutusten lisäksi efedriini vaikuttaa keuhkoissa keuhkoputkia laajentavasti β_2 -reseptorien välityksellä. (Statler ym. 2022) Keskushermostossa efedriinilla on noradrenaliinia ja dopamiinia vapauttava ja täten keskushermostoa stimuloiva vaikutus. (Ruskoaho ym. 2018)

Efedriinia käytetään pääasiallisesti selkäydin- ja epiduraalipuudutusten sekä yleisanestesioiden eli nukutusten yhteydessä ilmenevän hypotension hoitoon. Ensihoidossa efedriinia voidaan käyttää äkillisesti ilmeneen hypotension hoidossa, mikäli verenpainevastehoitoon ei ole riittävä. Efedriinia käytetään vain boluksina, suonen sisäisesti annettuna suositeltu annos on 2,5–10 mg ja annosta voidaan tarvittaessa toistaa 3–5 min välein 30 mg:n kokonaisannokseen tai 150 mg:n vuorokausiannokseen saakka. Lääkkeen vaikutus alkaa suonen sisäisesti annettuna vaikutusmekanismin vuoksi hieman adrenaliinia ja noradrenaliinia hitaammin, noin 1–2 minuutissa. Puoliintumisaika plasmassa on 3–6 tuntia. Efedriinin tavallisimpia haittavaikutuksia ovat mm. takykardia, rytmihäiriöt, sekavuus, hermostuneisuus ja pahoinvointi. (Efedriini. Terveysportti. www.terveysportti.fi)

3.2.2 Fenyylifriini

Fenyylifriini on α_1 -selektiivinen sympatomimeetti, eli se stimuloi vain α_1 -reseptoreja. Täten fenyylifriini vaikuttaa saaden aikaan voimakasta vasokonstriktiota sekä valtimoissa että laskimoissa. Voimakas vasokonstriktio ja verenpaineen nousu johtaa tavallisesti siihen, että

sydämen syketiheys laskee refleksinomaisesti. Lisäksi verenpaineen nousun seurauksena sydänlihakseen kohdistuva esitäyttö eli *preload* ja jälkikuormitus (eng. *afterload*) kasvavat. Refleksinomainen bradykardia ja kasvava esitäyttö sekä jälkikuorma vaikuttavat toisiinsa ja tämän vuoksi fenyylifriinin vaikutus sydämen minuuttitilavuuteen vaihtelee tilanteittain. Fenyylifriinin annostelu vaikuttaa myös hoidon seurauksiin. (Richards ym. 2022)

Fenyylifriinin käyttöaiheet ovat vastaavat kuin efedriinin. Lääkkeen käyttöä bradykardisilla potilailla ei lähtökohtaisesti suositella edellä mainitun reflektorisen bradykardian vuoksi. Fenyylifriiniä voidaan käyttää sekä laskimoon annettavana boluksena että infuusiona. Boluksena annos on tavallisesti 25–100 µg ja bolus voidaan tarvittaessa antaa useamman kerran. Infuusion tavallinen tiputusnopeus on 0.5–1.4 µg /kg/min. Fenyylifriinin tavallisimpia haittavaikutuksia ovat mm. hermostuneisuus, pahoinvointi ja päänsärky. (Fenyylifriini. Terveysportti. www.terveysportti.fi)

3.3 VASOPRESSIINI

Vasopressiini käydään tässä osiossa tutkimuksen aiheen vuoksi läpi muita vasopressoreita tarkemmin.

Luonnollista vasopressiinia eli arginiinivasopressiinia eli antidiureettista hormonia (ADH) tuotetaan pääosin hypotalamuksessa, josta se kulkeutuu eritettäväksi aivolisäkkeen takalohkoon. Eritystä verenkiertoon stimuloivat kuivuminen eli solunulkoisen nesteen osmolaliteetin kasvaminen (esim. veren natriumpitoisuuden nousu), verenpaineen lasku ja plasmatilavuuden pieneneminen. Osmolaliteettia aistivat osmoreseptorit sijaitsevat hypotalamuksessa, verenpaineen muutosta aistivat baroreseptorit aortan kaaressa ja karotispoukamassa ja plasmatilavuuden muutosta aistivat venytysreseptorit sydämen vasemmassa eteisessä. (Ruskoaho ym. 2018)

Verenpaine ja plasmatilavuus ovat vasopressiinin erityksen toissijaisia säätelijöitä, sillä vasopressiinin vapautumista säätelee normaalisti ensisijaisesti osmolaliteetti ja vasopressiinin tärkein fysiologinen tehtävä on plasman osmolaliteetin säätely. Vasopressiinipitoisuudet plasmassa muuttuvat hyvin herkästi osmolaliteetin muuttuessa, sillä osmolaliteetin fysiologinen säätely on hyvin tarkkaa. (Bankir ym. 2017) Vasopressiinin yksityiskohtaisesta merkityksestä verenpaineen ja verenkierron säätelijänä ei ole vielä konsensusta, mutta sen on todettu toimivan lähinnä muiden verenkierron neurohumoraalisten säätelymekanismien tukijana ja varmistajana. (Treschan ym 2006)

Vasopressiinin ääreisvaikutuksia välittävät V₁- ja V₂-reseptorit. Suhteellisesti pienillä pitoisuuksilla vasopressiinin vaikutukset ovat havaittavissa pääosin munuaisissa, joiden V₂-reseptorit ovat poikkeuksellisen herkkiä vasopressiinille. V₂-reseptorien aktivoituminen munuaisissa kiihdyttää veden takaisinimeytymistä lisäämällä tubuluksen distaaliosan ja kokoojaputken läpäisevyyttä. Täten vasopressiinilla on antidiureettinen eli virtsaneritystä vähentävä vaikutus. (Ruskoaho ym. 2018) Munuaisten lisäksi V₂-reseptoreja on myös endoteelisoluissa eli verisuonen sisäpinnan soluissa, joissa V₂-reseptoriaktivaatio kiihdyttää typpioksidin tuotannon kautta vasodilataatiota. (Bankir ym. 2017).

Matalalla vasopressiinipitoisuudella havaittavat V_1 -reseptorivaikutukset jäävät hyvin vähäisiksi, mutta nousevat esiin pitoisuuden kasvaessa. V_1 -reseptoreita on lukuisissa eri kudoksissa, kuten valtimoiden seinämien sileässä lihaksessa (sepelvaltimot mukaan lukien), munuaisissa, maksassa, aivoissa ja haimassa. Ilmeisin V_1 -aktivaation seuraus on valtimoiden sileän lihaksen supistumista seuraava laaja-alainen vasokonstriktio ja siitä aiheutuva verenpaineen nousu. Vasopressiini supistaa myös mahasuolikanavan sileitä lihaksia (Ruskoaho ym. 2017). Munuaisissa V_1 -aktivaatio stimuloi prostaglandiinituotantoa ja täten lisää vasodilataation kautta munuaisten verenkiertoa. Maksassa vasopressiini tehostaa useita eri aineenvaihduntareittejä, kuten glykogenolyysia ja glukoneogeneesia, joiden aktivoituminen tähtää veren sokeripitoisuuden nousuun. Haimassa vasopressiini stimuloi veren sokeritasoa tasaten joko insuliinin tai glukagonin eritystä. (Bankir ym. 2017)

Edellä mainittujen reseptorivaikutusten lisäksi vasopressiinilla on verta hyydyttävä vaikutus, sillä verihiutaleiden V_1 -aktivaatio johtaa hiutaleiden kerääntymiseen ja endoteelisolujen V_2 -reseptorien aktivoituminen stimuloi hyytymistekijöiden vapautumista (Haslam & Rosson 1972, Mannucci ym. 1975). Lisäksi vasopressiini ja oksitosiini voivat aktivoida ristiin reseptorejaan, joten vasopressiinilla voi olla myös oksitosiinireseptorien välittämiä vaikutuksia (Song & Albers 2018).

Vasopressiini siis nostaa verenpainetta saamalla aikaan vasokonstriktiota sekä vähentämällä virtsan eritystä munuaisissa. Sokin hoidossa käytetyillä annoksilla vaikutus perustuu ensisijaisesti vasokonstriktioon. Vasopressiinilla ei tiettävästi ole inotrooppista vaikutusta. Näin ollen sillä on joko neutraali tai jopa negatiivinen vaikutus sydämen minuuttitulavuuteen, sillä systeemisen verenpaineen ja täten sydämen pumppausvastuksen nousu johtaa siihen, että muuttumattoman minuuttitulavuuden ylläpitämiseksi tulisi myös sydämen pumppausvoiman kasvaa. Vasopressiinin yleisimpiä haittavaikutuksia ovat rytmihäiriöt sekä suoliston, sormien ja sydänlihaksen verenpuute eli iskemia. (Overgaard & Dzavík 2008)

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan n. 15 min. kuluessa suonensisäisen infuusion aloittamisesta ja puoliintumisaika on katekoliamiineja hieman pidempi, n. 10 min. Sokin hoidossa vasopressiinin rooli on toistaiseksi ollut melko pieni, sillä sitä käytetään lähinnä vain katekoliamiineihin reagoimattoman eli refraktorisen distributiivisen (lähinnä septisen) sokin tapauksessa. Näin käytettynä suositeltu aloitusannos on 0.6 IU/h (yksikköä/tunti) ja annosta voidaan nostaa tasolle 1.8 IU/h. Tätä suurempia annoksia suositellaan käytettävän vain hätätilanteissa. (Vasopressiini. Terveysportti. www.terveysportti.fi) Tässä tutkielmassa myöhemmin esille nostettavissa tutkimuksissa, joissa vasopressiinia on käytetty sokin hoidossa ainoana lääkkeenä, ovat maksimiannokset olleet tasoa 0.06 IU/min (yksikköä/ minuutti) eli 3.6 IU/h.

3.4 VASOPRESSORISUOSITUKSET

Noradrenaliini on suositusten mukaan ensilinjan vasopressori niin distributiivisen, kardiogeenisen, hypovolemisen kuin obstruktiivisenkin sokin tapauksessa. (Rhodes ym. 2016, Møller ym. 2016, Van Diepen ym. 2019) Tästä huolimatta eri vasopressoreiden välillä ei ole todettu kovin selviä systemaattisia eroja hoidon tuloksien suhteen, eikä noradrenaliinin käyttöä puoltava näyttö ole yleisesti ottaen vahvaa.

Gamper ym. (2016) julkaisemassa, sokkipotilaiden vasopressorihoitoja vertailevassa systemaattisessa katsauksessa oli mukana kuusi eri vasopressoria; noradrenaliini, adrenaliini, dopamiini, fenyylifriini, vasopressiini ja terlipressiini. Katsaus käsitti 28 erilaista tutkimusta ja 3497 potilasta joista 1773 menehtyi vasopressorihoidon aloittamisen jälkeen. Tutkimuksista noradrenaliini oli mukana 17:ssä, adrenaliini kuudessa, dopamiini yhdeksässä, fenyylifriini kahdessa, vasopressiini kahdeksassa ja terlipressiini seitsemässä. Tutkimuksista 18 käsitteli vain septisestä sokista kärsiviä potilaita.

Katsauksessa kaikkia vasopressoreita ei verrattu ristiin, vaan lääkkeitä ja lääkeyhdistelmistä muodostettiin 12 erilaista vertailua. Esimerksi vasopressiinia verrattiin plaseboon, terlipressiiniin ja noradrenaliiniin tai dopamiiniin. Noradrenaliinia verrattiin kuitenkin kaikkiin muihin vasopressoreihin. Katsauksessa tarkasteltiin ensisijaisesti eroja potilaiden kuolleisuudessa eri vasopressorihoitojen välillä ja toissijaisesti mm. hoitoaikaa teho-osastolla, hoitoaikaa sairaalassa sekä vasopressorihoidon kestoa. Yhdessäkään vertailussa ei ilmennyt tilastollisesti merkitsevää eroa kuolleisuudessa vasopressoreiden välillä. Ainoa ilmennyt tilastollisesti merkitsevä ero oli se, että noradrenaliinilla hoidetuilla potilailla oli vähemmän rytmihäiriöitä kuin dopamiinilla hoidetuilla potilailla. Minkään vasopressorin ei voitu todeta olevan muita merkitsevästi parempi.

Septisen sokin hoidossa noradrenaliinia suositellaan vahvasti ensilinjan vasopressoriksi. Toissijaisesti suositellaan joko vasopressiinia tai adrenaliinia. Dopamiinia suositellaan harkittavaksi vain hyvin tarkasti valikoiduille, esimerkiksi bradykardisille potilaille, sen syketiheyttä nostavan vaikutuksen vuoksi. (Rhodes ym. 2016, Møller ym. 2016) Dopamiinilla lääkinnässä on käytettävä siksi tarkkaa harkintaa, että sen on todettu aiheuttavan rytmihäiriöitä ja olevan ennusteellisesti noradrenaliinia huonompi lääke. (De Backer ym. 2010) Møller ym. (2016) suosittavat noradrenaliinin ensisijaista käyttöä adrenaliinin ja vasopressiinin sijaan siksi, että he arvioivat septiseen sokin hoidossa käytettävien adrenaliinin ja vasopressiinin riskien olevan toistaiseksi huomattavasti pienempiä kuin noradrenaliiniin liittyvien riskien. Rhodes ym. (2016) perustelut olivat samankaltaisia. Tutkijat viittasivat pieneen satunnaistettuun tutkimukseen (Myburg ym. 2008), jonka mukaan adrenaliinilla hoidetuilla sokkipotilailla ilmeni erityisesti hoidon alussa ohimenevää maitohapon aiheuttamaa elimistön happanemista sekä takykardiaa enemmän kuin noradrenaliinilla hoidetuilla. Ennuste-eroa ei tutkimuksessa adrenaliinin ja noradrenaliinin välillä havaittu.

Kardiogeenisen sokin tapauksessa suositukset lääkkeiden käytöstä ovat esim. septiseen sokkiin verraten hieman laveampia. Inotrooppien rooli on suosituksissa muihin sokkityyppeihin nähden luonnollisesti korostunut, mutta vahvoja suosituksia inotroopin valinnasta tai vasopressorin valinnasta tai käytöstä ylipäättään juuri ei ole. (Van Diepen & Thiele 2019) Mainittakoon kuitenkin, että dopamiini ei yleensä sovellu kardiogeenisen sokin hoitoon sen takykardisen vaikutuksen vuoksi. Takykardia lyhentää sydänlihaksessa diastolisen vaiheen eli lepovaiheen kestoa. Diastolisessa vaiheessa sydänlihakselle verta tuovat sepelvaltimot täyttyvät. Täten dopamiini epäsuorasti heikentää sepelvaltimoiden virtausta ja sydämen hapensaantia. (Ruskoaho ym. 2018).

Møller ym. (2016) suosittelivat ensisijaisesti inotrooppien käyttöä todeten, että mikäli vasopressoria tarvitaan, on noradrenaliini parempi kuin dopamiini, koska dopamiini saattaa aiheuttaa rytmihäiriöitä ja on ennusteellisesti parempi (De Backer ym. 2010). Levy ym. (2018)

totesivat, että mikäli verenpaine on matala, lienee noradrenaliini myös adrenaliinia parempi vaihtoehto, sillä adrenaliiniin on todettu liittyvän korkeampi refraktorisen sokin riski. Møller ym. (2016) eivät suosituksessaan erityisesti puoltaneet noradrenaliinin käyttöä adrenaliiniin tai vasopressiiniin nähden. He totesivat kuitenkin, että noradrenaliinin käyttöä puoltaa sitä koskeva laaja tutkimustieto ja muita vasopressoreita kuin noradrenaliinia kardiogeenisen sokin hoidossa käytettäessä tulisi käytön perustua korkealaatuisiin systemaattisiin katsauksiin. Vasopressiinin merkityksestä kardiogeenisen sokin hoidossa ei toistaiseksi juuri löydy tutkimustietoa. Tämä liittyy siihen, ettei vasopressiinilla ole inotrooppisia vaikutuksia eikä se näin lähtökohtaisesti ole houkutteleva tutkimuskohde kardiogeenisen sokin hoitoon liittyen.

Tutkimustietoa sekä hypovolemisen että obstruktiivisen sokin hoitoon liittyvästä vasopressorin valinnasta on saatavilla vähän. Sokin hoitoa käsittelevässä, dopamiinia ja noradrenaliinia vertailevassa De Backer ym. (2010) tutkimuksessa ilmenneen dopamiinin korkeamman rytmihäiriöriskin vuoksi noradrenaliinia suositellaan ensisijaiseksi vasopressoriksi. Vastaava suositus noradrenaliinin ensisijaisuudesta koskee myös distributiivisia ei-septisiä sokkeja. (Møller ym. 2016) Tosin, kuten mainittiin jo tutkielman johdantokappaleessa, Ltaief ym. (2022) totesivat sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeistä vasopleegista sokkia käsittelevässä artikkelissaan, että vasopressiinia voidaan yhdenvertaisesti noradrenaliinin lailla käyttää ensisijaisena vasopressorina vasopleegisen sokin hoidossa ja että em. vasopressoreita voidaan käyttää joko yksin tai rinnakkain.

4 VASOPRESSIINI

Tämän osion perustana ovat artikkelit, joiden haussa käytettyjä tietokantoja olivat PubMed, Embase, Cochrane ja Scopus. Haku rajattiin englanninkielisiin satunnaistettuihin kaksoissokkokeksiin, systemaattisiin katsauksiin, meta-analyyseyhin ja kohorttianalyyseyhin, joissa tutkimuksen kohteena olivat ihmiset.

4.1 VASOPRESSIINITUTKIMUKSESTA YLEISESTI

Koska vasopressiinilla on verenpainetta nostava vaikutus, voisi endogeenisen vasopressiinin pitoisuuden ajatella olevan sokkipotilailla korkea. Pitkittyneestä sokista kärsivillä potilailla on kuitenkin havaittu suhteellista vasopressiinivajetta. Landry ym. (1997) vertailivat vasopressiinitasoa kardiogeenisestä (N =12) ja septisestä (N =19) sokista kärsivillä potilailla ja havaitsivat, että septisestä sokista kärsivillä vasopressiinitasot olivat keskimäärin selvästi matalampia (22.7 ± 2.2 pg/ml vs. 3.1 ± 1.0 pg/ml). Tämän lisäksi Landry ym. totesivat septisen sokin vasopressiini-infuusiohoidon nostavan verenpainetasoja merkittävästi. Landry ym. tutkimuksen jälkeen sokkitilaan liittyvistä plasman vasopressiinipitoisuuden muutoksista on julkaistu huomattava määrä muitakin tutkimuksia, joissa tulokset ovat olleet samankaltaisia. Vasopressiinipitoisuuden on havaittu distribuutivisesta sokista kärsivillä aluksi nousevan, mutta tilanteen pitkittyessä riskin suhteellisen vasopressiinivajeen kehittymiselle olevan huomattava. Esimerkiksi Jochberger ym. (2006) havaitsivat, että teho-osastopotilailla vasopressiinipitoisuus oli 24 tuntia sisäänoton jälkeen selvästi terveitä verrokkeja korkeampi (11.9 ± 20.6 pg/ml vs. 0.92 ± 0.38 pg/ml, $P < 0.001$) ja että hemodynaamisista ongelmista kärsivillä potilailla vasopressiinipitoisuus oli korkeampi, kuin potilailla, joilla hemodynaamisia ongelmia ei ollut (14.1 ± 27.1 pg/ml vs. 8.7 ± 10.8 pg/mL, $P = 0.042$). Tästä huolimatta korrelaatiota hemodynaamisten parametrien ja vasopressiinipitoisuuden välillä ei kuitenkaan ilmennyt. Vasopressiinipitoisuuden havaittiin korreloivan negatiivisesti hoidon keston kanssa (korrelaatiokerroin -0.222 , $P = 0.002$), toisin sanoen pitoisuus pieneni hoidon pidetessä.

Koska vasopressiinin verenpainetta nostava vaikutus perustuu nimenomaan perifeerisen vastuksen nostamiseen laajan vasokonstriktion kautta, voidaan vasopressiinin lähtökohtaisesti nähdä olevan hyvin potentiaalinen lääke vasodilatorisen eli verisuonien laajenemisesta johtuvan sokin hoitoon. Landry ym. tutkimuksen kaltaiset havainnot distributiivisessa sokissa ilmenevästä vasopressiinivajeesta sekä vasopressiini-infuusion kyvystä nostaa verenpainetta vasopressiinivajeesta kärsivillä potilailla tekevätkin vasopressiinista erittäin kiinnostavan jatkotutkimuksen kohteen nimenomaan distributiivista sokkia ajatellen. Muita sokkityyppejä koskeva, vasopressiinia käsittelevä tutkimus on toistaiseksi vähäistä ja vasopressiinin potentiaalini nähdään tällä hetkellä olevan nimenomaan distributiivisen sokin hoidon saralla. Koska distributiivinen sokki ja erityisesti septinen sokki ovat hyvin yleisiä ja kuolleisuus edelleen merkittävää, saattaa vasopressiinilla tulevaisuudessa olla hyvinkin merkittävä rooli sokkien hoidossa.

Distributiivisen sokin hoitoon liittyviä, vasopressiinia käsitteleviä tutkimuksia on tehty paljon ja Landry ym. (1997) tutkimuksen julkaisemisen jälkeen tutkimus on haarautunut useisiin eri suuntiin. Koska noradrenaliinia pidetään sokin hoidon ensilinjan vasopressorina, on hyvin suuri osa

kaikista tutkimuksista vasopressiinia noradrenaliiniin vertailevia. Huomattava osa kaikista tutkimuksista keskittyy vain septiseen sokkiin. Tätä selittävät erityisesti septisen sokin yleisyys sekä sokkiin liittyväksi havaittu suhteellinen vasopressiinvaje. Septisen sokin ohella sydänleikkauksiin liittyvän vasopleegisen sokin hoitoa käsittelevä tutkimus on lisääntynyt viime vuosina. Vasopleeginen eli verisuonihalvauksesta johtuva sokki on septisen sokin jälkeen yksi yleisimmistä distribuutiivisen sokin tyypeistä ja hyvin yleinen sydänleikkauksen komplikaatio, jonka on todettu olevan yhteydessä mm. korkeampaan kuolemanriskiin ja pidempiin sairaalahoitojaksoihin.

Edellä mainittujen tekijöiden lisäksi vasopressiinitutkimukseen ovat motivoineet myös noradrenaliinin käyttöön liittyvät mahdolliset haittavaikutukset. Septisessä sokissa tavallinen MAP-tavoite on 65 mmHg. (Rhodes ym. 2017) Tämän tavoitteen saavuttaminen vain noradrenaliinia käyttäen saattaa vaatia hyvin suuria annoksia ja täten lääkkeen haittavaikutusten, kuten rytmihäiriöiden sekä sydänlihaksen ja suoliston iskemian riski kasvaa. (Laterre ym. 2019) Noradrenaliiniannoksen nosto ei myöskään aina vaikuta verenpainetta nostavasti, eli sokki on refraktorinen. Refraktorinen sokki ilmenee n. 7 %:lla kriittisesti sairaista potilaista ja lyhyen ajan sisällä yli 50 % refraktoriseen sokkiin ajautuneista potilaista menehtyy. (Jentzer ym. 2018) Katekoliamiinien tarvetta vähentävien vasopressoreiden, kuten vasopressiinin käyttö saattaisi mahdollistaa katekoliamiiniannoksen laskun ja täten haittavaikutusten vähenemisen sekä ehkäistä refraktoriseen sokkiin ajautumista ja parantaa refraktoriseen sokkiin ajautuneen potilaan ennustetta.

Vasopressiinitutkimuksen virstanpylväitä ovat olleet suuren otannan satunnaistetut kaksoissokkikokeet. Septisen sokin hoitoon keskittyviä kokeita on tehty kaksi; VASST (eng. *vasopressin and septic shock trial*) ja tätä seurannut VANISH (eng. *vasopressin versus norepinephrine as initial therapy in septic shock*). Sydänleikkaukseen liittyvän vasopleegisen sokin hoidosta on tehty yksi koe; VANCS (eng. *vasopressin versus norepinephrine for the management of shock after cardiac surgery*). Kokeissa ei ole voitu todeta vasopressiinin olevan yksiselitteisesti ennusteellisesti parempi lääke kuin suosituksissa esiintyvän noradrenaliinin, mutta kokeiden tulokset ovat johtaneet lukuisiin erilaisiin jatkotutkimuksiin.

Käydään seuraavaksi läpi tutkimustuloksia yksityiskohtaisemmin tutkimushaaroittain. Seuraavassa kappaleessa käydään ensi laajasti läpi septistä sokkia käsittelevää tutkimusta ja tuon jälkeen suppeammin muita tutkimuksia.

Ensimmäisenä esillä on edellä mainittu VASST, joka tutki vasopressiinin vaikutusta katekoliamiinien tukena septisessä sokissa. Lyhyessä tarkastelussa on myös muutama merkittävimmistä VASST:ia seuranneista jatkotutkimuksista. Tämän jälkeen esittelyssä on VASST:ia seurannut VANISH, joka vertaili vasopressiinia ja noradrenaliinia ensilinjan lääkkeinä. VASST:in VANISH:in läpi käynnin jälkeen ja niiden tuloksia seuraten luodaan sitten katsaus vasopressiinin aloitus- ja lopetusajankohdan merkitykseen. Tämän jälkeen tarkastellaan sitä, onko septisessä sokissa noradrenaliinin rinnalle aloitetulla vasopressiinilla mahdollisesti rytmihäiriöriskiä alentavaa vaikutusta. Viimeisenä septiseen sokkiin liittyvänä aiheena tarkastellaan vasopressiinin käytön yleisyyttä. Muista kuin septistä sokkia käsittelevistä aiheista esille nousevat kappaleen loppupuolella sydänleikkauksen jälkeistä vasopleegista sokkia käsittelevä jo edellä mainittu VANCS sekä hypovolemisen sokin hoitoa koskeva tutkimus.

4.2 VASOPRESSIINI SEPTISEN SOKIN HOIDOSSA

Tässä kappaleessa käydään edellä esitellyn mukaisesti laajalti läpi septisen sokin hoitoa käsittelevää vasopressiinitutkimusta.

4.2.1 Vasopressiini katekoliamiinin tukena

Suurin vasopressiiniin keskittynyt kliininen koe on ollut vuosina 2001–2006 suoritettu VASST (eng. *vasopressin and septic shock trial*), joka tutki katekoliamiinin lisänä käytetyn vasopressiinin vaikutusta septisen sokin hoidossa. Vuonna 2008 Russell ym. julkaisema VASST:ia käsittelevä tutkimus loi pohjan lukuisille uusille tutkimuksille.

VASST oli satunnaistettu kaksoissokkokoe ja siihen osallistui lukuisia terveydenhuollon keskuksia. Tutkimus kattoi 778 potilasta. Tutkimukseen valittiin potilaita, joiden tutkimusta edeltävään lääkitykseen sisältyi minimissään 5 µg/min noradrenaliinia tai ekvivalenttiansos muuta katekoliamiinia. Potilaat ositettiin tutkimusta edeltävän katekoliamiiniannoksen mukaan, sillä potilaiden tilan vakavuuden jakaumien haluttiin olevan eri ryhmissä samankaltaiset ja katekoliamiiniannoksen ajateltiin kuvaavan sokkitilan vakavuutta. Osituksen raja oli 15 µg/min. Täten potilaat, joiden lähtötilanteen noradrenaliiniannos oli välillä 5–14 µg/min kuuluivat lievempien sokkien ositteeseen ja tätä suuremman katekoliamiiniannoksen potilaat vakavien sokkien ositteeseen.

Tutkimuksen potilaat jaettiin kahteen yhtä suureen ryhmään ositettua otantaa käyttäen. Tutkimusryhmistä toiselle määrättiin tutkimusta edeltävän peruskatekoliamiinin lisäksi matala-annoksista vasopressiinia (0,01–0,03 IU/min) ja toiselle noradrenaliinia (5–15 µg/min). Vasopressoreiden annostukset titrattiin potilaskohtaisesti tavoiteverenpaineiden saavuttamiseksi siten, verenpaineen nostamiseksi tavoitteeseen titrattiin ensisijaisesti tutkimusinfuusioita ja peruskatekoliamiinia nostettiin vasta, mikäli tavoiteverenpainetta ei saavutettu maksimi tutkimusinfuusiolla. Tavoiteverenpaineen saavutettaessa titrattiin ensisijaisesti peruskatekoliamiinin annostusta alhaisemmaksi.

Russell ym. (2008) tutkimuksessa ensisijaisena tarkastelun kohteena oli ryhmien välinen ero kuolleisuudessa 28 päivän kuluttua tutkimusinfuusion aloittamisesta. Tämän lisäksi tutkijat tarkastelivat mm. kuolleisuutta 90 päivän kohdalla sekä vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuutta ryhmissä. Kuolleisuudessa tai vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuudessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä.

Vasopressiiniyryhmässä kuolleisuus 28 päivän kohdalla oli 35.4 % ja noradrenaliiniyryhmässä 39.3 % (P =0.26), 90 päivän kohdalla vastaavat luvut olivat 43.9 % ja 49.6 % (P =0.11). Vakavien haittatapahtumien osalta tutkijat totesivat, että vaikka tilastollisesti merkitsevää eroa ilmaantuvuudessa ei ollut, ilmeni noradrenaliiniyryhmässä enemmän sydänpysähdyksiä kuin vasopressiiniyryhmässä (2.1 % ja 0.8 %, P =0.14). Vastaavasti vasopressiiniyryhmässä ilmeni enemmän sormien iskemiaa kuin noradrenaliiniyryhmässä (2.0 % ja 0.5 %, P =0.11). Suhteellinen vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli kummassakin ryhmässä hieman yli 10 %.

Tutkimusryhmien välillä ilmeni muutamia tilastollisesti merkitseviä, mielenkiintoisia eroja. Ryhmien välillä ei ollut eroa keskiverenpaineissa, mutta ensimmäisen neljän tutkimuspäivän ajan syketaajuus vasopressiiniyryhmässä oli selvästi alhaisempi kuin noradrenaliiniyryhmässä. Lisäksi noradrenaliinin kokonaisannos oli vasopressiiniyryhmässä ensimmäisen neljän tutkimuspäivän ajan

selvästi alhaisempi kuin noradrenaliinia saaneiden potilaiden ryhmässä. Täten vasopressiini-infuusion voidaan sanoa mahdollistaneen noradrenaliinin nopeamman annoslaskun. Havainto ei ollut yllättävä, sillä useat tutkimukset olivat havainneet vastaavan aiemminkin.

Hyvin mielenkiintoinen havainto oli, että lievemmästä sokista kärsivien potilaiden joukossa vasopressiinia saaneiden kuolleisuus oli tilastollisesti merkitsevästi alhaisempaa kuin ainoastaan katekoliamiineilla hoidettujen. Alle 15 µg/min tutkimuksen ulkopuolista noradrenaliinia saavien joukossa noradrenaliinilla hoidettujen 28 päivän kuolleisuus oli 35.7 % ja vasopressiinilla hoidettujen 26.5 % (P =0.05), 90 päivän kuolleisuudet olivat vastaavasti 46.1 % ja 35.8 % (P =0.04). Muissa suoritetuissa testeissä ilmeni, että vasopressiinilla saattaisi olla positiivinen ennustevaikutus hoidettaessa sokkipotilaita, joiden plasman laktaattitasot olivat matalat tai potilaita, joita hoidettiin tutkimusta edeltävästi vain yhdellä vasopressorilla. Tutkijat huomauttivat kuitenkin, että edellä mainitut tulokset pitäisi tulkita lähinnä mahdollisiksi uusien tutkimusten aiheiksi, sillä niiden luotettavuus oli kyseenalainen.

Russell ym. (2008) tutkimuksen voidaan sanoa tarkastelleen erityisesti vasopressiinia katekoliamiinien tarvetta vähentävänä lääkkeenä, eikä niinkään refraktorisen sokin hoidossa noradrenaliinin lisänä, sillä tutkimusryhmissä mukana olleiden potilaiden MAP oli alkutilanteessa kummassakin ryhmässä tutkimusta aloitettaessa yli 70 mmHg. Tutkimuksessa ei voitu osoittaa vasopressiinin paremmuutta noradrenaliiniin nähden, mutta toisaalta tutkimus osoitti, ettei vasopressiini ole myöskään ennusteellisesti tai haittavaikutusten näkökulmasta noradrenaliinin lisänä huonompi vaihtoehto kuin pelkkä noradrenaliini septisen sokin hoidossa.

VASST:in datasta julkaistiin Russell ym. (2008) analyysin jälkeen lukuisia muitakin tutkimuksia. Tutkimuksissa ilmenneitä, vasopressiinin käyttöön mahdollisesti liittyviä positiivisia ennustevaikutuksia tarkasteltiin yksityiskohtaisemmin Russell ym. (2017) kirjoittamassa VASST:in dataan perustuvassa retrospektiivisessä analyysissä. Tutkimuksessa tarkasteltiin plasman laktaattitason vaikutusta vasopressiinilla ja noradrenaliinilla hoidettujen ennuste-eroihin. Tuloksena oli, että vertailtaessa potilaita, joiden plasman laktaattitaso lähtötilanteessa oli ≤ 2 mmol/l, oli vasopressiinilla hoidettujen potilaiden kuolemanriski merkittävästi pienempi kuin noradrenaliinilla hoidettujen (P =0.028). Plasman laktaattitason noustessa yli kahden ei vastaavaa positiivista ennustevaikutusta havaittu. Toisin sanoen vasopressiinin positiivinen ennustevaikutus havaittiin vain niillä potilailla, joiden vasopressiinilääkitys aloitettiin jo ennen kuin potilailla voitiin määritelmällisesti todeta septistä sokkia. Nykyisen, yleisesti hyväksytyn määritelmän mukaan septinen sokki todetaan vasta, kun potilaan laktaattitaso on yli 2 mmol/l (Singer ym. 2016).

Toinen VASST:ia seurannut tutkimusten aihe oli vasopressiinin mahdollinen eri elintoimintojen heikkenemiseltä suojaava vaikutus. Vaikutti siltä, että vasopressiinilla saattaisi olla ainakin munuaisia suojaava vaikutus, sillä vasopressiinilla hoidetuilla munuaisvauriot vaikuttivat etenevän vähäisemmin ja dialyysin tarve vähäisempää kuin noradrenaliinilla hoidetuilla. (Gordon ym. 2010) Vasopressiinin oli jo aiemmissa hyvin pienissä tutkimuksissa havaittu lisäävän virtsan tuotantoa vaikeasta septisestä sokista kärsivillä potilailla (mm. Holmes ym. 2001).

Vasopressiinin mahdollista elintoimintoja suojaavaa vaikutusta tutkittiin suuressa kliinisessä VANISH:issa (eng. *vasopressin versus norepinephrine as initial therapy in septic shock*), joka

toteutettiin vuosina 2013–2015). VANISH oli toiseksi suurin vasopressiinin käytön vaikutuksia septisen sokin hoidossa tutkinut koe. Gordon ym. (2016) laativat kokeesta analyysin.

4.2.2 Vasopressiini vs. noradrenaliini

VANISH oli satunnaistettu kaksoissokkokeo, joka toteutettiin 409:llä septisestä sokista kärsivillä potilailla 18:ssa eri tehohoitoyksikössä Iso-Britanniassa. Tarkoituksena oli sekä vertailla vasopressiinin ja noradrenaliinin munuaisvaikutuksia, että tutkia hydrokortisonin vaikutusta yhdistettynä tutkittaviin vasopressoreihin. Täten potilaat jaettiin satunnaisesti neljään yhtä suureen ryhmään, joiden ryhmäkohtaiset lääkitykset olivat vasopressiini + hydrokortisoni, vasopressiini + plasebo, noradrenaliini + hydrokortisoni ja noradrenaliini + plasebo.

VANISH erosi periaatteellisesti VASSTista siten, että tarkasteltavana olivat vasopressiini ja noradrenaliini ensilinjan lääkteinä, eikä vasopressiini vain katekoliamiinien tukena. Tutkimukseen otettiin mukaan vain sellaisia potilaita, joiden tutkimuslääkitys saatettiin aloittaa kuuden tunnin kuluessa sokkitilan eli hypotension kehittymisestä. Tutkimus toteutettiin siten, että tutkimukseen mukaan otettavan potilaan mahdollinen, hetkeä aiemmin hätätilanteessa aloitettu, tutkimuksen ulkopuolinen vasopressorilääkitys vaihdettiin portaittain mahdollisimman nopeasti tutkimusvasopressoriin. Tutkimuksen potilaista 85 % oli jo saanut jotakin vasopressoria, tavallisimmin noradrenaliinia, ennen tutkimuslääkityksen aloittamista.

Vasopressiini-infuusiota titrattiin maksimissaan tasolle 0.06 IU/min ja noradrenaliini-infuusiota tasolle 12 µg/min siten, että MAP-tavoite oli pääsääntöisesti 65–75 mmHg. Kun vasopressorin maksimitaso saavutettiin, annettiin potilaalle lisäksi toista tutkimuslääkettä, eli plaseboa tai hydrokortisonifosfaattia, ennalta määrätyn annosteluprotokollan mukaisesti. Mikäli potilas oli hypotensiivinen vielä toisen tutkimuslääkkeen ensimmäisen annoksen jälkeen, voitiin potilaalle antaa mitä tahansa katekoliamiineja. Potilaan tilan kohetessa mahdolliset tutkimuksen ulkopuoliset katekoliamiinit lopetettiin ensin ja tutkimuksen vasopressiinia tai noradrenaliinia alettiin vähentää vasta kun muut vasopressorit oli jo lopetettu. Hydrokortisonia annettiin ennalta määrätysti viikon ajan, mutta se voitiin lopettaa aiemmin, mikäli potilas toipui sokista nopeammin.

Gordon ym. (2016) tutkimuksen ensisijaisena vertailun kohteena oli se, kuinka monta päivää sokkipotilaat kärsivät vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta 28 päivän sisällä tutkimuksen aloittamisesta. Toissijaisia vertailun kohteita olivat kuolleisuus teho-osastolla, sairaalassa, ja 28 päivän sisällä, munuaisten vajaatoiminnan kesto, munuaiskorvaushoidon taso ja kesto sekä niiden päivien lukumäärä ensimmäisen 28 päivän aikana, joina potilaalla ei ollut minkään elimen vajaatoimintaa.

Vasopressiini- ja noradrenaliiniryhmien tai hydrokortisoni- ja plaseboryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa munuaisten vajaatoiminnan ilmenemisen suhteen, sillä munuaisten normaalitoimintoisten päivien lukumäärän jakauma vaikutti olevan kaikkien ryhmien kesken samanlainen. Tarkasteltaessa sokista selvinneiden ja siihen menehtyneiden osajoukkoja ei todettu lääkkeiden välillä eroja munuaisten vajaatoiminnan ilmenemisessä. Kuolleisuus oli kaikkien aikapisteiden osalta tilastollisesti yhtä suurta vertailtaessa vasopressiinia noradrenaliiniin ja hydrokortisonia plaseboon, eikä vasopressiinin ja kortisonin yhdistelmän voitu todeta tilastollisesti merkitsevästi vaikuttavan kuolleisuuteen. Vasopressiini- ja noradrenaliiniryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ilmenevien elinvajaatoimintojen määrässä tai kestossa.

Ryhmiä välillä ei ollut eroa suonen sisäisesti annettujen nesteiden määrissä, seerumin laktaattitasoissa tai sydämen lyöntitiheydessä. Sen sijaan seerumin kreatiniinitasot olivat hieman alhaisemmat ja virtsan erityys hieman runsaampaa vasopressiiniiryhmässä ensimmäisen seitsemän päivän ajan. Hyvin mielenkiintoinen havainto oli, että dialyysia tarvitsi vasopressiiniiryhmissä selvästi pienempi osa kuin noradrenaliiniiryhmissä; vasopressiiniiryhmissä dialyysia tarvitsi 25.4 % ja noradrenaliiniiryhmissä 35.5 % potilaista (kerroinsuhde eli riskitulosuhde eli *odds ratio* 0.40, 95 % CI 0.20–0.73). Hydrokortisonin ja plasebon suhteen eroa dialyysintarpeessa ei havaittu. Dialyysin aloittamista kokeilun aikana ei kontrolloitu, vaan dialyysi aloitettiin hoitavan lääkärin suosituksesta.

Gordon ym. (2016) tutkimustulosten valossa ei täten voitu varsinaisesti suositella noradrenaliinin korvaamista vasopressiinilla, mutta tutkimuksessa esille noussut vasopressiinin käyttöön liittynyt vähentynyt dialyysin tarve oli kuitenkin mahdollinen vasopressiinin käyttöä puoltava tekijä.

VANISH:ille ja VASST:ille yhteistä oli se, ettei kummassakaan voitu todeta vasopressiinia noradrenaliinia ennusteellisesti paremmaksi lääkkeeksi. Toisaalta kummassakaan ei todettu vasopressiinia ennusteellisesti huonommaksikaan. Nagendran ym. (2019) laativat VANISH:in ja VASST:in datasta sekä kahden muun kokeen datasta potilaskohtaista dataa hyödyntäen meta-analyysin (N =1453). Analyysin tulos oli, ettei vasopressiini vähentänyt septisen sokin hoidossa käytettäessä kuolleisuutta 28 päivän aikana noradrenaliiniin verraten. Vasopressiini vaikutti haittavaikutuksia tarkastellen olevan yhtä turvallinen kuin noradrenaliini, mutta sillä oli erilainen haittavaikutusprofiili kuin noradrenaliinilla. Vasopressiinilla lääkityillä ilmeni enemmän sormien iskemiaa, mutta vähemmän rytmihäiriöitä. Erilaisilla rajatuilla potilasryhmillä (esim. potilailla, joilla laktaattitaso oli alle 2.0 mmol/l) vasopressiinin olisi voinut ajatella olevan edullisia vaikutuksia, mutta näitä ei meta-analyysissä todettu. Vasopressiinin käyttöön näytti VANISH:in tuloksia mukailleen mahdollisesti liittyvän pienempi riski dialyysiin ajautumiseen, vaikka munuaistoiminnassa ei eroja havaittukaan. Näyttö mahdollisesta vasopressiinin dialyysin tarvetta vähentävästä vaikutuksesta oli meta-analyysissä heikkoa ja tulos tulisikin tulkita lähinnä potentiaalisena tulevaisuuden tutkimusaiheena.

VANISH- ja VASST-tutkimustuloksia myötäillen ei vasopressiinilla hoidetuilla, septisestä sokista kärsivillä potilailla ei ole missään muussakaan tutkimuksessa voitu osoittaa olevan parempi ennuste kuin noradrenaliinilla hoidetuilla (Demiselle ym. 2020).

Vasopressiiniin liittyvien, osin ristiriitaisten tulosten, VASST:in vasopressiinin annon viiveen (vasopressiini saatettiin aloittaa vasta 12 tuntia sokin toteamisen jälkeenkin) ja Russell ym. (2017) havaitseman, mataliin laktaattitasoihin liittyvän positiivisen ennustevaikutuksen vuoksi vasopressiinin aloitusajankohdan merkitystä on tutkittu useammassa eri artikkelissa.

Yhteenvetona näistä edellä mainituista artikkeleista voidaan todeta, että vasopressiinilääkityksen aikaisella aloittamisella saattaa olla positiivisia vaikutuksia. Käydään seuraavaksi lyhyesti läpi vasopressiinin aloitusajankohdan merkitystä käsittelevää tutkimusta.

4.2.3 Vasopressiinin aloitus ja lopetus

Kuten aiemmin todettiin, ovat rytmihäiriöt yksi sekä katekoliamiinien että vasopressiinin mahdollisista sivuvaikutuksista. Sokkipotilailla ilmenevien rytmihäiriöiden, erityisesti yleisesti

ilmenevän eteisvärinän on havaittu heikentävän sokkipotilaan ennustetta ja pitkittävän teho- ja sairaalahoidon tarvetta (mm. Meierhenrich ym. 2010, Klein Klouwenberg ym. 2017). Reardon ym. (2014) havaitsivat, septisestä sokista kärsivillä potilailla, joilla vasopressiinihoito aloitettiin katekoliiniamiinihoidon rinnalle alle kuuden tunnin kuluessa katekoliinihoidon aloittamisesta, oli selvästi pienempi rytmihäiriöriski kuin potilailla, joilla vasopressiinihoito aloitettiin 6–48 tunnin kuluessa (37.1 % vs. 62.9 %, $P < 0.001$). Näin ollen varhainen yhdistelmä lääkehoito vaikutti vähentävän rytmihäiriöitä. Kuolleisuudessa tai teho- tai sairaalahoidon kestossa ei ryhmien välillä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Tutkimus oli otokseltaan pieni ($N = 71$) retrospektiivinen katsaus.

Hammond ym. (2019) tutkivat sitä, nopeuttiko neljän tunnin sisällä sokin toteamisesta katekoliinihoidon rinnalle aloitettu vasopressiinihoito MAP-tavoitteeseen pääsyä septisestä sokista kärsivillä potilailla. Mahdolliset erot MAP-tavoitteen saavuttamisessa ovat siksi mielenkiintoisia, että tavoitteen saavuttamisen viivästymisen on havaittu liittyvän kohonneeseen kuolemanriskiin (mm. Bai ym. 2014).

Hammond ym. tutkimuksessa verrokkiryhmän muodostivat ensimmäisen neljän tunnin ajan pelkkiä katekoliiniaineja saaneet potilaat. Verrokkiryhmän potilaistakin 75 % sai vasopressiinia, mutta vasta neljän tunnin jälkeen. Sekä verrokki että tutkimusryhmässä oli 48 potilasta ja tutkimuksessa oli mukana vain potilaita, joilla voitiin Singer ym. (2016) määritelmän mukaisesti todeta septinen sokki. Tutkijat tarkastelivat ensisijaisesti 65 mmHg:n MAP-tavoitteen saavuttamisnopeutta ja sitä, kuinka usein tavoitteeseen pääsyn jälkeen keskiverenpainetta kyettiin ylläpitämään vähintään neljän tunnin ajan ilman lisähoitoja ja -lääkityksiä.

Tutkijat havaitsivat, että aikaisin vasopressiinia saaneet potilaat kykenivät ylläpitämään MAP-tavoitepainetta nopeammin kuin pelkkiä katekoliiniaineja saaneet potilaat (6.2 ± 4.9 tuntia vs. 9.9 ± 9.1 tuntia, $P = 0.0239$). Toinen tilastollisesti merkitsevä ero oli, että SOFA-pisteluku (eng. *sequential organ failure assessment*) oli 72 tunnin kohdalla laskenut sokin lähtötilanteeseen nähden enemmän aikaisin vasopressiinia saaneilla (-4 vs. -1 , $P = 0.012$). SOFA-pistelukua käytetään peruselintoimintojen häiriöiden arvioimiseen ja seurantaan ja korkeampi SOFA-pisteluku viittaa joko vakavampaa tai useampaan elintoimintahäiriöön (Alahuhta ym. 2016). SOFA-pisteluvun noustessa kuolemanriski nousee (Alahuhta ym. 2016).

Hammond ym. havaitsivat myös, että aikaisin vasopressiinia saaneiden sairaalahoidon kesto oli lyhyempi (14 vs. 25 vrk, $P = 0.014$). Tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä ei havaittu tehohoidon kestossa, kuolemanriskissä, noradrenaliinihoidon kestossa, noradrenaliiniannoksessa ensimmäisen 24 tunnin aikana eikä rytmihäiriöiden ilmenemisessä. Tosin rytmihäiriöistä rekisteröitiin vain ne, jotka vaativat hoitoa. Hammond ym. (2018) saivat hyvin yhtäpitäviä tuloksia yllä esiteltyjen tulosten kanssa.

Jeon ym. (2018) tutkivat sitä, onko lopetusjärjestyksellä merkitystä vasopressiinia ja noradrenaliinia yhdessä septisen sokin hoidossa käytettäessä. Prospektiivisessa satunnaistetussa kaksoissokkikokeessa tarkasteltiin septisestä sokista kärsineitä potilaita, joita lääkittiin sekä noradrenaliinilla että vasopressiinilla. Tutkimuksen pääasiallisena tarkastelun kohteena oli hypotension ilmaantuminen tunnin sisällä ensimmäisen lääkkeen lopettamisesta. 38 potilaalta lopetettiin ensin noradrenaliini ja 40 potilaalta vasopressiini. Tutkimuksessa ensimmäistä

vasopressoria alettiin vähentää, mikäli tavoiteltua keskiverenpainetta (MAP 65 mmHg) oli kyetty ylläpitämään kahden tunnin ajan. Annosta vähennettiin kolmanneksella tunnin välein. Koe jouduttiin keskeyttämään, sillä ryhmien välillä ilmeni merkittävää eroa hypotension kehittymisessä. Ryhmässä, jossa noradrenaliini lopetettiin ensin, ilmeni hypotensiota 26 potilaalla (68.4 %:lla). Vasopressiiniiryhmässä hypotensiota ilmeni 9 potilaalla (22.5 %:lla). Ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0.001$). Myös toisen vasopressorin lopettamiseen liittyen ilmeni tilastollisesti merkitsevää eroa ($P = 0.020$). Potilailla, joilta oli ensimmäisenä lopetettu noradrenaliini, ilmeni enemmän hypotensiota myös vasopressiinia lopetettaessa. Noradrenaliiniiryhmässä hypotensiota ilmeni toisen vasopressorin lopettamisen jälkeen hypotensiota 64.5 %:lla, kun vasopressiiniiryhmässä hypotensiota ilmeni vain 25.0 %:lla. Täten vaikutti siltä, että vasopressiinin lopettaminen ensin olisi turvallisempaa. Freebairn ja Hollander (2019) pohtivat kirjeessään erojen olevan todennäköisesti vasopressiinin ja noradrenaliinin erimittaisista puoliintumisajoista johtuvaa. Tutkimuksen tekijät kuitenkin totesivat tämän olevan hyvin epätodennäköistä (Jeon ym. 2019). Tutkijat totesivat alkuperäisessä artikkelissaan aiheen vaativan laajempaa, suuremman otannan tutkimusta.

Song ym. (2021) tutkivat myös noradrenaliini-vasopressinihoidon lopetusjärjestyksen merkitystä. Tutkimus oli otannaltaan huomattavasti Jeon ym. tutkimusta suurempi, sillä siihen osallistui 2035 sokkipotilasta, eikä osallistujia rajattu vain septisestä sokista kärsiviin, joita oli hieman alle puolet kaikista tutkimukseen osallistuneista. Tutkimus oli luonteeltaan retrospektiivinen kohorttianalyysi. Tutkimuksessa vertailtiin ensisijaisesti hypotension kehittymistä ja toissijaisesti akuutin munuaisvaurion sekä rytmihäiriöiden kehittymistä. Vertailuryhmät olivat demografisilta ominaisuuksiltaan ja SOFA-pisteluvuiltaan keskimäärin samankaltaisia, mutta ryhmässä, jossa vasopressiini lopetettiin ensin, oli noradrenaliiniin verraten enemmän perussairauksia, korkeampi sepsiksen insidenssi, enemmän kortikosteroidien käyttöä, enemmän dialyysin tarvetta, matalampi MAP eli keskipaine ja tarve suuremmille noradrenaliiniannoksille. Nämä tekijät huomioitiin tutkimuksessa.

Tutkijoiden (Song ym. 2021) mukaan edellä mainittujen sekoittavien tekijöiden huomioimien jälkeen vasopressiinin lopettamiseen ennen noradrenaliinia liittyi yleisesti ottaen sokkipotilailla merkittävästi korkeampi hypotension riski (riskitulosuhde 4.08, $P < 0.001$) sekä hieman korkeampi 28 päivän aikainen kuolemanriski (riskitulosuhde 1.27, $P < 0.001$). Myös dialyysitarpeen riski näyttäytyi korkeampana (riskitulosuhde 1.68, $P < 0.001$). Samansuuntaisia tuloksia saatiin septistä sokki ja kardiogeenista sokkia erikseen tarkastellen. Täten tutkijat saivat aiempaan Jeon ym. (2018) tutkimukseen nähden vastakkaisia tuloksia. Vaikutti siltä, että noradrenaliini tulisi lopettaa ennen vasopressiinia ja että lopetusjärjestyksellä olisi jopa mahdollisesti vaikutusta kuolleisuuteen.

4.2.4 Laskeeko vasopressiini rytmihäiriöriskiä?

Vasopressiiniin mahdollisesti liittyvän rytmihäiriöitä vähentävän vaikutuksen tutkimiseksi McIntyre ym. (2018) laativat aiheesta kattavan meta-analyysin. Analyysi käsitteli 23 satunnaistettua kliinistä tutkimusta ja 3088 distributiivisesta sokista kärsivää potilasta. Tutkimuksessa mukana olevilla potilailla oli täten todettu joko septinen, neurogeeninen tai anafylaktinen sokki tai kardiovaskulaarisen leikkauksen jälkeinen verisuonihalvaus. Lähes kaikki analyysin sisältämät tutkimukset käsittelivät kuitenkin vain septistä sokkia. Analyysiin sisällytetyistä tutkimuksista

13:ssa käytettiin vasopressiinia, muissa tutkimuksissa käytettiin vasopressiinianalogeja, tavallisimmin selepressiiniä. Tutkimuksista 15 oli sokkouttamattomia.

McIntyre ym. (2018) analyysin tarkoituksena oli ensisijaisesti selvittää, laskiko katekoliamiinilääkityksen rinnalle aloitettu vasopressiinilääkitys eteisvärinän ilmaantuvuutta suhteessa pelkkään katekoliamiinilääkitykseen. Toissijaisesti tutkijat tarkastelivat eroja mm. kuolleisuudessa, dialyysin tarpeessa, kammiooperäisten rytmihäiriöiden ilmenemisessä ja sairaalahoidon kestossa. Tuloksena oli, että vasopressiini vaikutti laskevan eteisvärinän riskiä merkittävästi (riskisuhde eli suhteellinen riski 0.77, 95 % CI 0.67–0.88 ja riskiero -0.06, 95 % CI -0.13–0.01). Absoluuttisesti mitattuna tämä tarkoittaisi sitä, että annettaessa 1000 sokkipotilaalle vasopressiinia ilmeni eteisvärinätapauksia keskimäärin 68 tapausta vähemmän (95 % CI 36–98). Tutkijoiden mukaan edellä mainitut tulokset olivat erittäin luotettavia. Tutkijat tarkastelivat myös eteisvärinäriskiä erikseen septisillä sekä sydänleikkauksesta toipuvilla potilailla ja tulokset olivat kummassakin tapauksessa hyvin samanlaisia kuin edellä esitetyt tulokset.

Tarkasteltaessa kuolleisuutta kaikkien niiden tutkimusten osalta, joissa kuolleisuus oli raportoitu, tulos oli, että vasopressiinia saaneiden kuolemanriski oli alhaisempi (riskisuhde 0.89, 95 % CI 0.82–0.97, $P=0.009$, riskiero -0.04, 95 % CI -0.07–0.00). Rajattaessa tarkastelu vain niihin kahteen tutkimukseen, joiden harhariski oli arvioitu matalaksi, ei kuitenkaan saatu vastaavaa tulosta (riskisuhde 0.96, 95 % CI 0.84–1.11). Dialyysin tarpeen osalta ei kaikkia tutkimuksia tarkasteltaessa ilmennyt selvää tilastollisesti merkitsevää eroa. Rajattaessa tarkastelu vain niihin kahteen tutkimukseen, joiden harhariski oli arvioitu matalaksi, havaittiin kuitenkin dialyysiriskin olevan tilastollisesti merkitsevästi alempi vasopressiinia saaneilla (riskisuhde 0.70, 95 % CI 0.53–0.92). Vasopressiinin käytöllä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää vaikutusta sydänlihaksen vaurioiden tai kammiooperäisten rytmihäiriöiden ilmenemiseen tai sairaala- tai tehohoidon keston. Sen sijaan vasopressiinia käyttäneillä ilmeni tilastollisesti merkitsevästi enemmän sormien iskemiaa (riskisuhde 2.38, 95 % CI 1.37–4.12, riskiero 0.02, 95 % CI -0.01–0.04).

McIntyre ym. (2018) päätyivät tutkimuksessaan siihen, että vasopressiini vähentää noradrenaliiniin yhdistettynä, pelkkään noradrenaliinilääkitykseen verraten selvästi eteisvärinän ilmenemisen riskiä distributiivisesta sokista kärsivillä potilailla. Vasopressiinin ei kuitenkaan voida meta-analyysin perusteella sanoa laskevan sokkipotilaan kuolemanriskiä, sillä tulokset kuolleisuuteen liittyen olivat ristiriitaisia.

4.2.5 Vasopressiinin käytön epidemiologiaa

Vasopressiini on sokin hoidossa varsin uusi lääke ja täten sen käyttökin vaihtelee sekä sairaala- että lääkärikohtaisesti. Vail ym. (2016) tutkivat retrospektiivisesti vasopressiinin käyttöä septisen sokin hoidossa 532 sairaalassa lähes 600 000 aikuispotilaalla Yhdysvalloissa vuosina 2008–2013. Ilmeni, että vain 6.1 % vasopressinilla lääkityistä sai vasopressiinia ainoana vasopressorina. Täten 93.9 % sai vasopressiinia muiden vasopressoreiden ohella. Tutkimuksen seuranta-aikana vasopressiinin käyttö yleisty; aluksi kuukausittain keskimäärin 14.5 % potilaista lääkittiin vasopressiinilla, lopussa vasopressiinia sai 19.6 %, mikä vastaa 8 %:n vuosittaista kasvua ($P<0.001$). Tutkimuksessa havaittiin olevan selviä sairaalakohtaisia eroja vasopressiinin käytössä. Sairaaloissa, joissa vasopressiinia käytettiin suhteellisesti paljon, saivat potilaat vasopressiinia 2,6 kertaa todennäköisemmin kuin sairaaloissa, joissa vasopressiinin käyttö oli suhteellisesti vähäistä. Lisäksi mm. potilaan ikä sekä sokin kliiniset piirteet näyttivät vaikuttavan vasopressiinin käyttöön

siten, että vanhemmille potilaille (>85 v.) vasopressiinia ei annettu yhtä usein kuin nuoremmille (<50 v.) ja potilaille, joilla oli hengitysvaikeutta, annettiin vasopressiinia todennäköisemmin. Valitettavasti edellä esitellyn kaltaista tutkimusta ei ole eurooppalaisella datalla tehty.

4.3 MUITA TUTKIMUKSIA

Edellä käytiin kattavasti läpi septisen sokin hoitoon liittyvää vasopressiinitutkimusta. Muun kaltaiisiin sokkeihin liittyen tutkimusta on huomattavasti vähemmän, sillä vasopressiinin vasopressiinin potentiaalinen nähdään toistaiseksi pääosin olevan septisen sokin hoidossa noradrenaliinin rinnalla. Tässä kappaleessa nostetaan esille muita sokkeja käsitteleviä tärkeimpiä tutkimuksia ja tuloksia. Ensimmäisenä tarkastelussa on vasopleegiseen sokkiin keskittynyt, jo esille noussut VANCS. Toisena käydään läpi hypovolemisen sokin hoitoon liittyvää tutkimusta ja tarkastelussa mukana on myös eläimillä tehtyä tutkimusta, sillä ihmisillä tutkimusta on aiheeseen liittyen tehty toistaiseksi hyvin vähän.

4.3.1 Vasopleeginen sokki ja vasopressiini

Sydänleikkauksen jälkeinen verisuonihalvaus on yleinen leikkauksenaikaista sydän-keuhkokoneen käyttöä seuraava ongelma. Sydän-keuhkokoneeseen sydänleikkauksen aikana joutuneista potilaista 5–25 % kärsii leikkauksen jälkeisestä verisuonihalvauksen aiheuttamasta distributiivisesta sokista eli vasopleegisestä sokista. Leikkauksen jälkeinen vasopleeginen sokki on yhteydessä sairaalahoitojakson pidentymiseen ja kohonneeseen kuolemanriskiin. (Fischer & Levin 2010) Sydän-keuhkokonetta käytettäessä veri on kosketuksissa laitteiston pintoihin sekä ilmaan ja koneen käytön on havaittu altistavan systeemiselle tulehdusreaktiolle (Kirklin 1991). Tämä liittyyne osaltaan vasopleegisen sokin syntymiseen.

Sydänleikkauksen jälkeiseen vasopleegiseen sokkiin on useammassa tutkimuksessa havaittu liittyvän samankaltaista suhteellista vasopressiininivajetta kuin septisestä sokista kärsivillä potilailla (Kunkes ym. 2019). Esim. Jochberger ym. (2009) havaitsivat, että sydänleikkauksen jälkeisestä vasopleegisestä sokista kärsivillä plasman keskimääräiset vasopressiinitasot olivat ensimmäisenä ja toisena leikkauksen jälkeisenä päivänä merkittävästi matalammat ja kolmantena merkittävästi korkeammat, kuin sydänleikkauksen läpikäyneillä potilailla, joilla ei ilmennyt leikkauksen jälkeistä verenkiertovajasta. Kolmantena päivänä ilmeneen vasopressiinitasojen nousun on ehdotettu olevan seurausta pitkittyneestä hypotensiosta ja tätä seuranneesta baroreseptorien aktivoitumisesta (Kunkes ym. 2019).

Hajjar ym. (2017) vertailivat vasopressiinia ja noradrenaliinia sydänleikkauksen jälkeisen, distributiivisen sokin aiheuttavan verisuonihalvauksen hoidossa. Tutkimuksen perustana ollut VANCS (eng. *vasopressin versus norepinephrine for the management of shock after cardiac surgery*) oli satunnaistettu kaksoissokkokoe, johon osallistui 330 sydänleikkauksen jälkeisestä vasopleegisestä sokista kärsivää potilasta. Sokki oli määritelty tilaksi, jossa MAP on vähintään yhden litran nesteytyksestä huolimatta alle 65 mmHg ja sydämen minuuttitulavuus kehon pinta-alaan suhteutettuna $> 2.2 \text{ l/min/m}^2$. Tutkimukseen ei otettu mukaan esimerkiksi aorttaleikkauksessa olleita potilaita tai akuutin sepelvaltimotautikohtauksen vuoksi hoidettuja. Vasopressiiniryhmän (N =149) potilaat saivat vasopressiinia 0.01–0.06 IU/min ja noradrenaliiniryhmän (N =150) potilaat noradrenaliinia 10–60 $\mu\text{g/min}$. Mikäli nämä vasopressorit eivät riittäneet, annettiin potilaille lisäksi tarvittaessa noradrenaliinia. Vasopressiiniryhmästä

noradrenaliinia sai 17 potilasta, noradrenaliniryhmästä 29 potilasta, tilastollisesti merkitsevää eroa lisänoradrenaliinia tarvinneiden määrässä ei todettu ($P = 0.06$)

Tutkijat olivat ensisijaisesti kiinnostuneita mahdollisista ryhmien välisistä eroista kuolleisuudessa ja vakavien komplikaatioiden ilmaantuvuudessa 30 päivän sisällä sydänleikkauksesta. Vakaviksi komplikaatioiksi määriteltiin aivohalvaus, mekaanisen hengitystuen tarve yli 48 tunnin ajaksi, syvä rintalastan haavan infektio, uusintaleikkaus ja akuutti munuaisten vajaatoiminta.

Tuloksena oli, että vasopressiinia saaneiden potilaiden ryhmässä kuoleman ja vakavien komplikaatioiden yhteenlaskettu riski oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuin noradrenaliinia saaneiden ryhmässä (32 % vs. 49 %, hasardisuhde 0.55, 95 % CI 0.38–0.80, $P = 0.0014$). Esimerkiksi akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski oli vasopressiiniryhmässä selvästi alhaisempi kuin noradrenaliiniryhmässä (10.3 % vs. 35.8 %, $P < 0.0001$). Lisäksi eteisvärinän riski oli vasopressiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuin noradrenaliiniryhmässä (63.8 % vs. 82.1 %, $P = 0.0004$). Ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa leikkausta seuraavien 90 päivän kuolleisuudessa eikä sormien iskemian, suolistoiskemian, hyponatremian tai leikkauksen jälkeisten sydäninfarktien ilmaantuvuudessa.

Toissijaisena havaintona oli, että vasopressiinia saaneilla sekä keskimääräinen tehohoitojakson että sairaalahoitojakson pituus oli lyhyempi kuin noradrenaliinia saaneilla. Vasopressiinia saaneiden tehohoitojakson mediaani oli 5 päivää, kun noradrenaliinia saaneilla se oli 6 päivää. Ryhmien välinen ero (eng. *between-group difference*) oli -2.28 päivää (95 % CI -3.94 – -0.62, $P = 0.0071$). Sairaalahoitojakson pituuden mediaani vasopressiiniryhmässä oli 10 päivää, kun noradrenaliiniryhmässä se oli 13 päivää. Ryhmien välinen ero oli -3.66 päivää (95 % CI -6.01 – -1.32, $P = 0.0022$). Havaintona oli myös, että vasopressiiniryhmässä vasopressori-infuusion tarve oli lyhyempi kuin noradrenaliiniryhmässä (34 vs. 57 tuntia, $P = 0.0003$). Lisäksi inotroopin (dobutamiini) tarve oli vasopressiinia saaneilla lyhytaikaisempaa kuin noradrenaliinia saaneilla (40 vs. 54 tuntia, $P = 0.0068$).

Havaintoihinsa pohjaten tutkijat suosittelivat noradrenaliinin sijaan vasopressiinia ensisijaiseksi lääkkeeksi sydänleikkauksen jälkeisen vasopleegisen sokin hoidossa. Hajjar ym. havaintojen käyttökelpoisuus ja yleistettävyyys on kuitenkin kyseenalaistettu (Russell 2017, James & Amour 2018, Jha 2018).

4.3.2 Vasopressorit ja vasopressiini hypovoleemisessa sokissa

Hypovoleemisen sokin hoidossa verenvuodon vähentäminen ja menetetyt veren korvaaminen joko nestein tai verituottein on hyvin olennaista, sillä verivolyymin vähetessä myös laskimopaluu sydämeen vähenee ja tämä saattaa johtaa hemodynamiikan romahtamiseen (Alahuhta ym. 2016). Tutkimuksia vasopressoreiden käytöstä hypovoleemisesta sokista kärsivillä ihmisillä on toistaiseksi tehty vähäisesti, sillä perinteisesti vasopressoreiden potentiaalisten hyötyjen hypovoleemisen sokin hoidossa on nähty olevan potentiaalsiin riskeihin nähden vähäisiä.

Kuten vasopressorisuosituksia käsittelevässä kappaleessa todettiin, on noradrenaliini ensisijainen lääke hypovoleemisen sokin hoidossa, mikäli vasopressoreita käytetään. Boluksina annettavista lääkkeistä adrenaliini on kuitenkin nopeavaikutteisoin. Sympatomimeettiset lääkkeet,

kuten juuri mainitut adrenaliini ja noradrenaliini voivat kuitenkin verenpainetta nostaessaan lisätä vuototaipumusta sekä aiheuttaa jo syntyneiden hyytymien hajoamista. (Alahuhta ym. 2016)

Edellä mainittua potentiaalista hypovoleemista sokkia pahentavaa vaikutusta silmällä pitäen vasopressoreita suositellaan hypovoleemisessa sokissa kokeiltavaksi vasta, mikäli verenvuoto on saatu hallintaan ja verivolyymin riittävästi korjattu, mutta tästä huolimatta verenkierto on riittämätöntä. Toisaalta hätätilanteissa vasopressoreita voidaan käyttää myös, mikäli verenpaine jää riittävästä verivolyymin korjauksesta huolimatta liian alhaiseksi elintärkeiden elinten verenkierron ylläpitämiseen. (Alahuhta ym. 2016)

Hypovoleemisesta sokista kärsiville aivovammapotilaille vasopressoreita tulisi antaa herkästi, sillä verivolyyminkorjauksen ohella annetut vasopressorit saattavat pelkkään volyyminkorjaushoitoon verraten vähentää vammaan liittyvää aivoturvotusta ja auttaa ylläpitämään riittävästä verenpainetta sekundaarisen aivovamman ehkäisemiseksi (Manley ym. 2001).

Vasopressorihoidolla voidaan myös vähentää nestehoidon tarvetta ja täten ehkäistä runsaasta nestehoidosta mahdollisesti johtuvaa akuuttia hengitysvajausoireyhtymää (eng. *acute respiratory distress syndrome, ARDS*) joka voi kriittisesti sairailta johtaa kuolemaan. Lisäksi vatsan alueen vammoissa vasopressoreiden aikaansaama alueen verenkierron väheneminen saattaa vähentää verenhukkaa. (Gupta ym. 2017) Myös vasopressiinilla on suolistossa alueen verenkiertoa vähentävä vaikutus, mutta munuaisiin ja maksaan se vaikuttaa verenkiertoa kiihdyttävästi (Voelckel ym. 2000). Näin ollen vasopressiini saattaisi erityisesti vatsan alueen vammoissa vähentää verenvuotoa.

Hemorragisella sokilla tarkoitetaan verenhukasta johtuvaa hypovoleemista sokkia. Hemorragisen sokin hoidossa ensisijaisia hoitotoimenpiteitä ovat sekä verenvuodon vähentäminen että menetetyin verivolyymin korvaaminen verituottein eli verensiirtoin. Hemorragisesta sokista kärsivillä potilailla vasopressiinin on todettu vähentävän verensiirtojen tarvetta. Sims ym. (2019) kaksoissokkotutkimuksessa (N =100) hemorragisesta sokista kärsivät potilaat jaettiin vasopressiinia ja plaseboa saavien ryhmiin. Näille potilaille oli jo tehty merkittäviä, minimissään kuuden yksikön verensiirtoja 12 tunnin sisällä sattuneesta onnettomuudesta. Vasopressiiniryhmälle (N =49) annettiin verensiirtojen jälkeen aluksi vasopressiinibolus sekä 48 tunnin ajan vasopressiinia 0.04 IU/min. Plaseboryhmä sai luonnollisesti vain plasebolääkettä. Tarkasteltaessa tuloksia 48 tunnin kohdalla havaittiin, että vasopressiinia saaneiden ryhmässä verensiirtoja tarvittiin keskimäärin merkittävästi vähemmän MAP-tavoitteen 65 mmHg saavuttamiseksi. Vasopressiiniryhmässä siirrettyjen veriyksiköiden mediaani vasopressiinin annon jälkeen oli enää 1.4 yksikköä, kun plaseboryhmän mediaani oli 2.9 yksikköä (P =0.01). Lääkityksen jälkeisessä annettujen nesteiden määrässä ei sen sijaan ilmennyt tilastollisesti merkitsevää eroa. Kuolleisuudessa ei havaittu eroa ryhmien välillä ja tutkijat totesivatkin vasopressiinin mahdollisen ennustevaikutuksen vaativan lisätutkimuksia. Vasopressiinin merkityksen voidaan siis toistaiseksi todeta olevan varsin vähäinen tärkeimpien hoitotoimenpiteiden, eli verensiirtojen ja verenvuodon, ohella.

Tutkimusta vasopressiinin vaikutuksista hypovoleemisen sokin hoidossa ihmisillä on tehty hyvin vähän. Joissakin analyysissä vasopressiinin ja vasopressoreiden käyttöön ylipäätään on näyttänyt mahdollisesti liittyvän kohonnut kuolemanriski pelkkään nestehoitoon verraten.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on saatu rohkaisevia tuloksia vasopressiinin vaikutuksista sekä plaseboon että adrenaliiniin verraten. Näissä tutkimuksissa käytetyt vasopressiiniannokset ovat kuitenkin olleet selvästi suurempia kuin ihmisillä käytetyt annokset. Lisäksi tulosten yleistettävyyttä heikentävät merkittävästi lajikohtaiset erot vasopressiinireseptoreissa. (Gupta ym. 2017)

5 POHDINTA

5.1 TÄRKEIMMÄT TULOKSET

Kirjallisuuskatsaus käsitteli vasopressiinin merkitystä sokin hoidossa. Tutkimuksen keskiössä olivat kysymykset siitä, millaisia periaatteita sokin hoitoon yleisesti ottaen liittyy, millaisissa tilanteissa vasopressiini voisi olla hyvä vaihtoehto sokin lääkehoitoon, miten vasopressiinia tulisi käyttää ja onko vasopressiinihoidolla havaittu positiivista ennustevaikutusta?

Sokin hoitoa koskeva tutkimus on edelleen jo lukuisista tehdyistä tutkimuksista huolimatta aiheellista, sillä sokki on teho-osastoilla valitettavan yleinen tila ja sokin ennuste on yhä joissakin tapauksissa erittäin huono, erityisesti septisen sokin kohdalla. Lisäksi nykyisten hoitosuosituksen- ja käytäntöjen perustana oleva näyttö noradrenaliinin ensisijaisuudesta muihin vasopressoreihin nähden on paikoin heikkoa.

Sokki on verenkiertovajauksesta johtuvan elimistön heikentyneen hapensaannin ja -kulutuksen kliininen ilmentymä. Sokki näyttäytyy tyypillisesti alhaisena verenpaineena. Sokit jaetaan syntymekanisminsa mukaan neljään; distributiivinen (jollainen myös septinen sokki on), kardiogeeninen, hypovoleeminen ja obstruktiivinen sokki. Usein sokkitilassa on piirteitä useammasta eri tyypistä. Sokkitiloissa havaitaan yleisimmin olevan septisen sokin piirteitä. Septisiä piirteitä ilmentävän sokin ennuste on myös heikoin; potilaiden kuolinsyitä tarkastellen keskimäärin n. 40–50 %:lla sokki johtaa kuolemaan.

Sokin hoidossa keskeisimpiä hoitotoimenpiteitä ovat peruselintoimintojen ylläpitämiseen liittyvät toimet, kuten hengityksen turvaaminen ja verenkierron vakauttaminen. Tavoitteena on riittävän kudosten hapensaannin varmistaminen ja tavoitteen saavuttamista mittaa yleisimmin keskiverenpaine eli MAP. Tavallisesti 65–70 mmHg on riittävä MAP-tavoite tärkeimpien elinten perfuusion turvaamiseksi. Tämän tavoitteen saavuttamisen ja täten riittävän kudosprefuusion palauttamisen perusta on yleensä hyvä nestehoito. Nestehoidon lisäksi voidaan potilasta tarvittaessa lääkittää vasopressorein ja inotroopein.

Vasopressorit ovat verisuonia supistavia ja täten verenpainetta nostavia lääkkeitä, joista osalla on myös sydämen supistumisvireyttä lisäävä eli inotrooppinen vaikutus. Hoitosuosituksen- ja käytäntöjen mukaisesti noradrenaliini on ensisijainen vasopressori sokin syntymekanismeista riippumatta. Noradrenaliini on tehokkaasti verenpainetta nostava lääke, jonka vaikutus perustuu yhtäaikaiseen vasokonstriktioon ja sydämen supistumisvireyden kohenemiseen. Vasopressiinia on toistaiseksi käytetty lähinnä distributiivisen sokin hoidossa, noradrenaliinin ja muiden katekoliamiinien tarvetta ja täten haittavaikutuksia vähentävänä lääkkeenä sekä katekoliamiineille resistentin sokin hoidossa. Vasopressiinin käyttö on hyvin vaihtelevaa ja eri hoitoyksiköillä on hyvin erilaisia käytäntöjä.

Septisessä sokissa suositus noradrenaliinin ensisijaisuudesta on vahva, pohjaten ensisijaisesti siihen, että muiden vasopressorien haittavaikutuksista ei ole yhtä laajaa ja tarkkaa tutkimustietoa kuin noradrenaliinista. Noradrenaliinin ei ole tutkimuksissa havaittu olevan muita vasopressoreja

ennusteellisesti parempi lääke muutoin kuin dopamiinin nähden. Muiden kuin septisten sokkien osalta perustelut noradrenaliinin ensisijaisuudelle ovat pitkälti samankaltaisia kuin septisen sokin tapauksessakin, mutta suositukset moninaisemmista käytännöistä ja vähäisemmästä tutkimuksesta johtuen heikompia. Noradrenaliinin yleisimpiä haittavaikutuksia ovat vasokonstriktiosta johtuvat perfuusiohäiriöt sekä rytmihäiriöt.

Vasopressiini eli antidiureettinen hormoni on noradrenaliinin tavoin endogeeninen hormoni. Vasopressiinia eritetään pääosin hypotalamuksesta ja elimistössä sen tärkein fysiologinen tehtävä on plasman osmolaliteetin säätely. Vasopressiinilla on myös rooli verenpaineen säätelyssä, mutta sen yksityiskohtaisesta merkityksestä säätelijänä ei ole vielä konsensusta. Sen on todettu toimivan lähinnä muiden verenkierron neurohumoraalisten säätelymekanismien tukijana ja varmistajana. Vasopressiini nostaa verenpainetta saamalla aikaan vasokonstriktiota sekä vähentämällä virtsan eritystä munuaisissa. Sokin hoidossa käytetyillä annoksilla vaikutus perustuu ensisijaisesti vasokonstriktioon. Suositeltu aloitusannos on 0.6 IU/h. Annosta 1.8 IU/h suurempia annoksia suositellaan käytettävän vain hätätilanteissa. Tutkielmassa esille nousseissa tutkimuksissa maksimiannokset ovat olleet tasoa 0.06 IU/min eli 3.6 IU/h. Vasopressiinin yleisimpiä haittavaikutuksia ovat rytmihäiriöt sekä suoliston, sormien ja sydänlihaksen iskemia.

Koska noradrenaliini on selvästi yleisimmin sokin hoidossa käytetty vasopressori, oli hyvin suuri osa tutkielmassa esitellyistä tutkimuksista joko vasopressiinia noradrenaliiniin vertailevia tai noradrenaliinin rinnalla käytetyn vasopressiinin vaikutuksia tutkivia. Tutkimuksissa on haettu vastauksia mm. seuraaviin kysymyksiin: Voidaanko vasopressiinilla hoitaa katekoliamiineille resistenttiä sokkitilaa? Onko noradrenaliini- tai katekoliamiinilääkityksen rinnalle aloitetulla vasopressiinilla ennustevaikutusta tai voidaanko vasopressiinilla vähentää katekoliamiinien haittavaikutuksia? Onko vasopressiini noradrenaliinia tai katekoliamiineja ennusteellisesti parempi lääke sokin hoitoon? Miten noradrenaliini- tai katekoliamiinihoidon haittavaikutukset eroavat vasopressiinin haittavaikutuksista?

Kaikista tutkimuksista suurin osa on keskittynyt septiseen sokkiin. Septisen sokin yleisyyden ja heikon ennusteen lisäksi syitä tähän ovat septisestä sokista kärsivillä potilailla on havaittu suhteellinen vasopressiinvaje sekä todettu vasopressiinin kyky nostaa tehokkaasti verenpainetta näillä potilailla. Vasopressiinitutkimusta on viime vuosina tehty enenevässä määrin myös toisenlaiseen distributiiviseen sokkiin, vasopleegiseen sokkiin, liittyen. Vasopressiinin vaikutuksista hypovolemisen sokin hoidossa on vähäisesti tutkimusta. Kardiogeenisen sokin hoitoon liittyen vasopressiinia ei ole juuri tutkittu. Tämä on luonnollista huomioiden se, että vasopressiinilla ei ole lainkaan inotrooppista vaikutusta ja sillä on voimakas vasokonstriktiovaikutus, joka potentiaalisesti voi ilmetä sydänlihaskemianakin.

Vasopressiinitutkimuksen virstanpylväitä ovat olleet suuren otannan satunnaistetut kaksoissokkokokeet. Septisen sokin hoitoon keskittyviä kokeita on tehty kaksi; VASST, joka tutki vasopressiinia katekoliamiinien tarvetta vähentävänä lääkkeenä, sekä VANISH, joka vertaili noradrenaliinia ja vasopressiinia ensilinjan lääkkeinä. Sydänleikkaukseen liittyvän vasopleegisen sokin hoidosta on tehty yksi koe; VANCS, joka vertaili VANISH:in tavoin noradrenaliinia ja vasopressiinia ensilinjan lääkkeinä.

Noradrenaliinin rinnalla käytetyn, katekoliamiiniannoslaskun mahdollistavan vasopressiinin ei VASST:issa voitu yleisesti todeta vähentävän septisestä sokista kärsivien potilaiden kuolleisuutta, toisin sanoen vasopressiinilla ei ollut positiivista ennustevaikutusta. Toisaalta vasopressiini ei myöskään lisännyt kuolemanriskiä. Lievemmästä sokista kärsivien joukossa vasopressiini näytti mahdollisesti pienentävän hieman kuolemanriskiä ja tarkemmissa tutkimuksissa ilmeni, että potilailla, joiden plasman laktaattitaso lähtötilanteessa oli ≤ 2 mmol/l, olikin vasopressiinia saaneiden potilaiden kuolemanriski merkittävästi pienempi. Tosin nämä potilaat eivät nykyisen määritelmän mukaan täytä yleisesti käytössä olevia septisen sokin kriteerejä, joissa edellytetään laktaattitason olevan vähintään 2 mmol/l. Lääkityksiin liittyvien haittavaikutusten osalta vasopressiinilla ei ollut ilmeistä merkitystä vasopressorilääkityksiin liittyvien haittavaikutusten ilmenemisessä. Pelkkiä katekoliamiineja saavilla ilmeni enemmän rytmihäiriöitä ja vasopressiinia saavilla enemmän sormien iskemiaa toiseen ryhmään verraten, mutta erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

Vertailtaessa noradrenaliinia ja vasopressiinia ensilinjan lääkkeinä VANISH:issa septisen sokin vasopressoreina olivat havainnot hyvin samankaltaisia, kuin edellä. Vasopressiinin ja noradrenaliinin välillä ei ollut ennusteellista eroa, eikä hydrokortisonikaan vaikuttanut kuolemanriskiin. Akuutin munuaisvaurion tai muiden elinvaajaotoimintojen ilmenemisen riski näyttäisi myös olevan vasopressoreita vertaillen sama, eikä tässäkään tapauksessa hydrokortisonihoidolla ollut vaikutusta. Tästä huolimatta dialyysiin joutumisen riski näyttäytyi vasopressiinia saaneilla noradrenaliiniin nähden pienempänä, mikä on mahdollinen vasopressiinin käyttöä puoltava tekijä.

Meta-analyysitasoisessa tutkimuksessa havainnot olivat jokseenkin edellä esitettyjen kaltaisia. Vasopressiinilla ei havaittu olevan ennusteellista eroa noradrenaliinin nähden suuntaan tai toiseen. Haittavaikutusten osalta todettiin kuitenkin, että vasopressiinin haittavaikutusprofiili eroaa noradrenaliinista. Lääkkeitä toisiinsa verraten noradrenaliiniin liittyy korkeampi rytmihäiriöriski ja vasopressiinin korkeampi sormien iskemian riski. Lisäksi vasopressiiniin vaikuttaisi liittyvän noradrenaliinia pienempi dialyysiin ajautumisen riski.

Vasopressiinin rytmihäiriöriskiä alentava vaikutus todettiin myös toisessa meta-analyysissä, jossa noradrenaliinin rinnalle lisätyn vasopressiinin havaittiin vaikuttavan erityisesti eteisvärinän ilmenemisriskiin. Tulos on samankaltainen sekä septisen että vasopleegisen sokin tapauksessa ja tulosta pidettiin erittäin luotettavana. Kyseisessä meta-analyysissä tulokset noradrenaliinin ja vasopressiinin eroavista haittavaikutusprofiileista olivat muutoinkin erittäin yhteneviä aiemmin esitettyjen tulosten kanssa.

Muutamien pienen otannan tutkimusten tarkastelussa vaikutti siltä, että mikäli septisestä sokista kärsivälle potilaalle aloitetaan katekoliamiinin rinnalle vasopressiini, kannattaisi tämä todennäköisesti tehdä pian sokin toteamisen jälkeen. Tarkastelluissa pienissä tutkimuksissa nopeasti aloitettu vasopressiinihoito vaikutti vähentävän rytmihäiriöriskiä sekä nopeuttavan MAP-tavoitteeseen pääsyä ja kuoleman riskiä mittaavien SOFA-pisteiden laskua. Ennustevaikutusta nopealla vasopressiinihoidon aloituksella ei havaittu.

Käytettäessä noradrenaliini-vasopressiini-yhdistelmä-lääkitystä sokin hoidossa olisi tutkielmassa tarkasteltujen tutkimusten mukaan mahdollisesti parempi lopettaa noradrenaliini

ennen vasopressiinia. Pienemmän otannan septistä sokkia koskevan tutkimuksen tulokset antoivat viitteitä vastakkaisesta lopetusjärjestyksestä, mutta huomattavasti suuremman otannan tutkimuksessa vasopressiinista alkavan vasopressorien annoslaskun todettiin liittyvän merkittävämpää hypotension, kuoleman ja dialyysiin joutumisen riskiä.

Sydänleikkauksen jälkeisestä, verisuonihalvauksesta johtuvasta, vasopleegisesta sokista kärsivillä potilailla on septisen sokin tapaan havaittu ilmenevän suhteellisesti matalia vasopressiinitasoja. Vasopleegisen sokin hoitoa koskevassa VANCS:issa vertailtiin vasopressiinia noradrenaliiniin. Tuloksena oli, että vasopressiinia saaneilla oli merkittävästi pienempi vakavien komplikaatioiden yhteenlaskettu riski, kuin noradrenaliinia saaneilla. Esimerkiksi eteisvärinän sekä akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski olivat pienempiä. Tilastollisesti merkitsevää eroa ei ilmennyt kuolleisuudessa eikä sormien iskemian, suolistoiskemian, hyponatremian tai leikkauksen jälkeisten sydäninfarktien ilmaantuvuudessa. Tutkijat suosittelivat löydöksiinsä perustuen vasopressiinia vasopleegisen sokin ensisijaiseksi vasopressoriksi, mutta tulosten yleistettävyyttä ja käyttökelpoisuutta on kyseenalaistettu.

Hypovolemisen sokin hoidossa vasopressorien potentiaalisten hyötyjen on perinteisesti nähty olevan potentiaaliin riskeihin nähden vähäisiä. Hoidon kulmakivenä on menetetyt veren korvaus verituottein ja nestein sekä verenvuodon tyrehtyttäminen. Ihmisiä käsittelevää tutkimusta aiheesta on vähäisesti ja vasopressoreiden rooli hoidossa on vakiintumaton. Vasopressoreita suositellaan lähtökohtaisesti kokeiltavaksi vasta, mikäli verenvuoto on saatu hallintaan ja verivolyyomia riittävästi korjattu, mutta tästä huolimatta verenkierto on riittämätöntä. Hypovolemisen sokista kärsiville aivovammapotilaille vasopressoreita tulisi kuitenkin aivoturvotuksen ja sekundaarisen aivovamman ehkäisemiseksi antaa herkemmin. Vasopressoreiden on hypovolemisen sokin hoidossa käytettynä todettu vähentävän nestehoidon tarvetta ja täten ehkäisevän ARDS:n kehittymistä, sekä mahdollisesti vähentävän verenhukkaa vatsan alueen vammoissa. Hemorragisesta sokista kärsivillä vasopressiinin on todettu vähentävän verensiirtojen tarvetta.

5.2 TUTKIELMAN HEIKKOUEDET JA VAHVUUDET

Tutkielman aihe on sokin yleisyys ja ennuste, sekä kliinisiä käytäntöjä ohjaava osin heikkokin tutkimusnäyttö huomioiden erittäin mielenkiintoinen. Uusilla aiheeseen liittyvillä tutkimustuloksilla voi olla merkittäväkin rooli hoitokäytäntöjen kehittämisessä ja täten hoitotulosten sekä ennusteiden parantamisessa. Tutkielman aihetta käsittelevää tutkimusta on tehty jo jonkin verran, mutta uusille tutkimuksille on kuitenkin edelleen tarvetta. Kliinisen tason tutkimusta vasopressiinista sokin hoidossa on tehty vasta joitakin vuosia. Näin ollen tutkielman aihe voitaneen ajankohtaisuutensa ja potentiaalinsa vuoksi lukea tutkielman vahvuudeksi.

Tutkielma oli muodoltaan kirjallisuuskatsaus. Katsaukseen haettiin tietoa sekä alan perusteoksista että useammasta eri tietokannasta. Artikkelien osalta haku rajattiin satunnaistettuihin kaksoissokkokeiksiin, systemaattisiin katsauksiin, meta-analyyseihin ja kohorttianalyyseihin, jotka tutkivat ihmisiä. Tutkimuksen vahvuuksiksi voidaan täten lukea tiedonhaun laajuus sekä mukana olleiden tutkimusten laatu. Toisaalta jotkin tutkielmassa mukana olleet tutkimukset olivat otannaltaan varsin pieniä, mikä heikentää tulosten yleistettävyyttä ja luotettavuutta.

Tutkielma käsitteli sokin hoitoa perusteista lähtien, mikä ei ole ilmeinen heikkous tai vahvuus. Valittu aiheen rajaus johti kuitenkin siihen, että yksittäiseen ydinaihetta käsittelevään tutkimukseen, erityisesti sen vahvuuksiin ja heikkouksiin, ei tutkielmassa perehdytty kovin syvällisesti. Tämä voidaan yksittäisen artikkelin tarkastelun näkökulmasta lukea heikkoudeksi. Toisaalta aiheen rajaus mahdollisti kattavan katsauksen.

Lääketiede on muihin tieteenaloihin verraten varsin nopeasti kehittyvä tieteen ala ja tämän tutkielman kirjoittamiseen tähtäävä työ on aloitettu jo lähes 3 vuotta sitten. Täten osa tutkielmassa esitellyistä tutkimustuloksista on tutkielman valmistuessa jo useita vuosia vanhoja ja vastaavasti aivan tuoreinta tutkimustietoa tutkielmassa on melko vähäisesti. Tämän voidaan sanoa olevan tutkielman heikkous.

5.3 JOHTOPÄÄTÖKSET

Yleisesti ottaen vasopressorien merkitys sokin hoidossa vaihtelee sokin etiologian mukaan. Vasopressoreita käytetään erityisesti distributiivisen sokin, esimerkiksi septisen sokin hoidossa rutiininomaisesti, mikäli nestehoito näyttäytyy MAP-tavoitetta silmällä pitäen riittämättömänä. Kardiogeenisessä sokissa inotrooppien rooli on luonnollisesti muihin sokkityyppeihin nähden korostunut ja vasopressorihoidon voidaan ajatella jopa olevan toissijaista inotrooppihoitoon nähden. Obstruktiivisen ja hypovoleemisen sokin osalta vasopressorien merkitystä on tutkittu vain vähän. Ensijainen vasopressori on noradrenaliini, jonka käyttöä puoltaa erityisesti se, että noradrenaliinia on tutkittu muita vasopressoreita enemmän.

Vasopressiinin käyttö on toistaiseksi hyvin vaihtelevaa hoitoyksikkö- ja sairaalakohtaisten käytäntöjen mukaisesti. Vasopressiinin potentiaali on erityisesti distributiivisten sokkien hoidon saralla ja vasopressinitutkimukset ovat keskittyneet erityisesti septisen sokin hoitoon. Toistaiseksi vasopressiinia on käytetty lähinnä silloin, kun distributiivisesta sokista kärsivän potilaan MAP-tavoitetta ei saavuteta katekoliamiinien avulla tai kun halutaan laskea katekoliamiiniannosta mahdollisten katekoliamiineista aiheutuvien haittavaikutusten vuoksi. Vasopressiinin ei distributiivisen sokin hoidossa ole todettu noradrenaliinin sijaan tai rinnalla käytettäessä olevan noradrenaliinia ennusteellisesti huonompi lääke, mutta sen haittavaikutusprofiili eroaa noradrenaliinista siten, että vasopressiinia käytettäessä ilmenee enemmän sormien iskemiaa ja vähemmän rytmihäiriöitä. Dialyysiin ajautumisen riski saattaa septisestä sokista kärsivällä potilaalla olla pienempi, mikäli noradrenaliinin sijaan käytetään vasopressiinia. Aloitettaessa vasopressiinia noradrenaliinin rinnalle septisen sokin hoidossa, saattaa olla edullista aloittaa vasopressiinihoito mahdollisimman pian sokkitilan toteamisen jälkeen, sillä nopealla aloituksella saattaa olla rytmihäiriöriskiä vähentävä ja SOFA-riskipisteiden laskua nopeuttava vaikutus. Vasopressorihoidoja vähennettäessä saattaa olla turvallisempaa lopettaa noradrenaliini ensin hypotension uudelleenilmaantumisen, kuoleman ja dialyysiin joutumisen riskin pienentämiseksi. Sydänleikkauksen jälkeisen vasopleegisen sokin hoidossa vasopressiinilla saattaa noradrenaliinin sijaan käytettynä olla vakavien komplikaatioiden riskiä alentava vaikutus, vaikka positiivista ennustevaikutusta ei havaittukaan. Hemorragisesta sokista kärsivällä potilaalla vasopressiini näyttäisi vähentävän verensiirtojen tarvetta, vaikka ennustevaikutusta ei tässä tapauksessa havaittu.

Kaiken kaikkiaan vasopressiinin voidaan siis sanoa olevan potentiaalinen lääke sokin, erityisesti distributiivisen sokin hoitoon, ja septisen sokin hoidon osalta tutkimusta onkin tehty jo jonkin verran. Tutkimustulokset viittaisivat siihen, että vasopressiinin teho eroa noradrenaliinista ennustevaikutukseltaan. Noradrenaliinin asema sokin hoidossa yleisesti ottaen on kuitenkin edelleen vankka, sillä noradrenaliinia koskevaa tutkimusta on huomattavasti vasopressiinia enemmän ja kliinistä kokemusta noradrenaliinin käytöstä selvästi vasopressiinia enemmän. Voidaan sanoa, että vasopressiinia ei toistaiseksi käytetä ainoana vasopressorina, vaan noradrenaliinin ja muiden katekoliamiinien tukena, eikä tällainenkaan käyttö ole kovin yleistä.

Hoitokäytäntöjen muuttamiseksi ja vasopressiinin käytön yleistymisen mahdollistamiseksi tutkimusta on täten edelleen tehtävänä. Tulevia tutkimuskohteita voisivat edelleen olla vasopressiinin vaikutukset septisen sokin ja distributiivisen sokin hoidossa eri näkökulmista, sillä tällä alueella potentiaalia vaikuttaisi eniten olevan. Vasopressiinin käytön yleistymiseksi kattavamman tutkimustiedon kertymisen lisäksi avainasemassa ovat kliiniset kokemukset vasopressiinin käyttöön liittyen. Vasopressiinin käytön yleistymistä edesauttaisi se, että lääkkeen käytöstä olisi jonkinlaista kokemusta ylipäätään. Vasopressiinin tapauksessa avain käytön yleistymiseen vaikuttaisi olevan rooli toissijaisena lääkkeenä distributiivisen sokin hoidossa katekoliamiinien rinnalla. Huomioiden sokin potentiaali kuolemaan johtavana tilana on ymmärrettävää, että hoitokäytäntöjen kehittyminen ja muuttuminen vaatii vakaan tutkimuksellisen ja kliinisiin kokemuksiin nojaavan pohjan.

LÄHTEET

Adrenaliini. Terveysportti, lääketietokanta. www.terveysportti.fi, haettu 23.8.21.

Alahuhta S., Ala-Kokko T., Kiviluoma K. ym. 2016: *Peruselintoimintojen häiriöt ja niiden hoito*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

Awad AA., Anderson FA., Gore JM., ym. 2012: Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes: Insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *American Heart Journal*, 163 (6): 963-971.

Bai X., Yu W., Ji W. ym. 2014: Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Critical Care*, 18 (5): 532.

Bankir L., Bichet DG., Morgenthaler NG. 2017: Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *Journal of Internal Medicine*, 282 (4): 284–297.

De Backer D., Biston P., Devriendt J. ym. 2010: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *New England Journal of Medicine*, 362 (9): 779–89.

Demiselle J., Fage N., Radermacher P., Asfar P 2020: Vasopressin and its analogues in shock states: a review. *Annals of Intensive Care*, 10 (1): 9.

Dopamiini. Terveysportti, lääketietokanta. www.terveysportti.fi, haettu 23.8.21.

Efedriini. Terveysportti, lääketietokanta. www.terveysportti.fi, haettu 29.11.22.

Fenyyliefriini. Terveysportti, lääketietokanta. www.terveysportti.fi, haettu 1.12.22.

Fischer GW., Levin MA. 2010: Vasoplegia during cardiac surgery: current concepts and management. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*, 22 (2): 140–44.

Freebairn R., Hollander B. 2019: Incidence of hypotension according to the discontinuation order of vasopressors: a matter of pharmacokinetics. *Critical Care*, 23 (1): 85.

Gamper G., Havel C., Arrich J. ym. 2016: Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016 (2): CD003709.

Gordon AC., Russell JA., Walley KR. ym. 2010: The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Medicine*, 36 (1): 83–91.

Gordon AC., Mason AJ., Thirunavukkarasu N. ym. 2016: Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock. *Journal of the American Medical Association*, 316 (5): 509–18.

Gupta B., Garg N., Ramachandran R. 2017: Vasopressors: Do they have any role in hemorrhagic shock? *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, 33 (1): 3–8.

Hajjar LA., Vincent JL., Barbosa Gomes Galas FR. ym. 2017: Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 126 (1): 85–93.

- Hammond DA., Cullen J., Painter JT. ym. 2019: Efficacy and safety of the early addition on vasopressin to norepinephrine in septic shock. *Journal of Intensive Care Medicine*, 34 (11-12): 910–16.
- Hammond DA., Ficek OA., Painter JT. ym. 2018: Prospective open-label trial of early concomitant vasopressin and norepinephrine therapy versus initial norepinephrine monotherapy in septic shock. *Pharmacotherapy*, 38 (5): 531–38.
- Haslam RJ., Rosson GM. 1972: Aggregation of human blood platelets by vasopressin. *American Journal of Physiology*, 223 (4): 958–67.
- Holmes CL., Walley KR., Chittock CR. ym. 2001: The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Medicine*, 27 (8): 1416-21.
- James A., Amour J. 2018: Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: a discussion of the level of evidence. *Anesthesiology*, 128 (1): 228.
- Jawad I., Lukšić I., Rafnsson SB. 2012: Assessing available information on the burden of sepsis: Global estimates of incidence, prevalence and mortality. *Journal of Global Health*, 2 (1): 10404.
- Jentzer JC., Vallabhajosyula S., Khanna AK. ym. 2018: Management of refractory vasodilatory shock. *Chest*, 154 (2): 416–26.
- Jeon K., Song JU. Chung CR. ym. 2018: Incidence of hypotension according to the discontinuation order of vasopressors in the management of septic shock: a prospective randomized trial (DOVSS). *Critical Care*, 22 (1): 131.
- Jeon K., Song JU., Suh GY. 2019: Response to “Incidence of hypotension according to the discontinuation order of vasopressors: a matter of pharmacokinetics. *Critical Care*, 23 (1): 137.
- Jha KA. 2018: Use of vasopressin in vasoplegic syndrome with reduced ejection fraction: asking for trouble. *Anesthesiology*, 128 (1): 227.
- Jochberger S., Mayr VD., Luckner G. ym. 2006: Serum vasopressin concentrations in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 34 (2): 293-9.
- Klein Klouwenberg PMC., Frencken JF., Kuipers S. ym. 2017: Incidence, predictors, and outcomes of new-onset atrial fibrillation in critically ill patients with sepsis: a cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195 (2): 205–11.
- Kirklin JK. 1991: Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*, 51 (4): 529-31.
- Kunkes JH., Baker WL., Hammond JA., Gluck J. 2019: Vasopressin therapy in cardiac surgery. *Journal of Cardiac Surgery*, 34 (1): 20-7.
- Landry DW., Levin HR., Gallant EM. ym. 1997: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*, 95 (5): 1122–5.

- Laterre PF., Berry S., Blemings A. 2019: Effect of selepressin vs placebo on ventilator- and vasopressor-free days in patients with septic shock: the SEPSIS-ACT randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*, 322 (15): 1476–85.
- Levy B., Clere-Jehl R., Legras A. ym. 2018: Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 72 (2): 173-82.
- Ltaief Z., Ben-Hamouda N., Rancati V. ym. 2022: Vasoplegic syndrome after cardiopulmonary bypass in cardiovascular surgery: Pathophysiology and management in critical care. *Journal of Clinical Medicine*, 11 (21): 6407.
- Manley G., Knudsson MM., Morabito D. ym. 2001: Hypotension, hypoxia and head injury: Frequency, duration and consequences. *Archives of Surgery*, 136 (10): 1118-23.
- Mannucci PM., Aberg M., Nilsson IM., Robertson B. 1975: Mechanism of plasminogen activator and factor VIII increase after vasoactive drugs. *British Journal of Haematology*, 30 (1): 81–93.
- McIntyre WF., Um KJ., Alhazzani W. ym. 2018: Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock. *Journal of the American Medical Association*, 319 (18): 1889–900.
- Meierhenrich R., Steinhilber C., Eggerman M. ym. 2010: Incidence and prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with septic shock: a prospective observational study. *Critical Care*, 14 (3): R108.
- Møller MH., Claudius C., Junttila E. ym. 2016: Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 60 (10): 1347–66.
- Myburg JA., Higgins A., Jovanovska A. ym. 2008: A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 34 (12): 2226–34.
- Nagendran M., Russell JA., Walley KR. ym. 2019: Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Medicine*, 45 (6): 844–55.
- Noradrenaliini. Terveysportti, lääketietokanta. www.terveysportti.fi, haettu 23.8.21.
- Overgaard C., Dzavík V. 2008: Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation* 118 (10): 1047–56.
- Reardon DP., DeGrado JR., Anger KE., Szumita PM. 2014: Early vasopressin reduces incidence of new onset arrhythmias. *Journal of Critical Care*, 29 (4): 482–85.
- Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. ym. 2016: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Medicine*, 43 (3): 304–77.
- Richards E., Lopez MJ., Maani CV. 2022: Phenylephrine. *StatPearls*. StatPearls publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534801/>, haettu 1.12.22.
- Rosenberg P., Alahuhta S., Lindgren L. ym. 2014: *Anestesiologia ja tehohoito*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

- Russell JA., Walley K., Singer J. ym. 2008: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *New England Journal of Medicine*, 358 (9): 877–87.
- Russell JA. 2017: Vasopressin, norepinephrine, and vasodilatory shock after cardiac surgery: another “VASST” difference? *Anesthesiology*, 126 (1): 9–11.
- Russell JA., Lee T., Singer J. ym. 2017: The septic shock 3.0 definition and trials: a vasopressin and septic shock trial experience. *Critical Care Medicine*, 45 (6): 940–948.
- Ruskoaho H., Hakkola J., Huupponen R. ym. 2018: *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Sakr Y., Reinhart K., Vincent JL. ym. 2006: Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the sepsis occurrence in acutely ill patients (SOAP) study. *Critical Care Medicine*, 34 (3): 589–97.
- Sims CA., Holena D., Kim P. ym. 2019: Effect of low-dose supplementation of arginine vasopressin on need for blood product transfusions in patients with trauma and hemorrhagic shock. *JAMA Surgery*, 154 (11): 994–1003.
- Singer M., Deutschman CS., Seymour CW. ym. 2016: The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*, 315 (8): 801–810.
- Song X., Liu X., Evans KD. ym. 2021: The order of vasopressor discontinuation and incidence of hypotension: a retrospective cohort analysis. *Scientific Reports*, 11 (1): 16680.
- Song Z., Albers HE. 2018: Cross-talk among oxytocin and arginine-vasopressin receptors: Relevance for basic and clinical studies of the brain and periphery. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 51 (1): 14–24.
- Statler AK., Maani CV., Kohli A. 2022: Ephedrine. *StatPearls*. StatPearls publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547661/>, haettu 1.12.22.
- Treschan TA., Peters J., Warltier DC. 2006: The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology*, 105 (3): 599–612.
- Vail EA., Gershengorn HB., Hua M. ym. 2016: Epidemiology of vasopressin use for adults with septic shock. *Annals of the American Thoracic Society*, 13 (10): 1760–67.
- Van Diepen S., Thiele H. 2019: An overview of international cardiogenic shock guidelines and application in clinical practice. *Current Opinion in Critical Care*, 25 (4): 365–70.
- Vasopressiini. Terveysportti, lääketietokanta. www.terveysportti.fi, haettu 23.8.21.
- Vincent JL., De Backer D. 2013: Circulatory shock. *New England Journal of Medicine*, 369 (18): 1726–34.
- Voelckel WG., Lurie KG., Lindner KH. ym. 2000: Vasopressin improves survival after cardiac arrest in hypovolemic shock. *Anesthesia and Analgesia*, 91 (3): 627–34.

Wilkman E., Kuitunen A. 2018: Verenkiertovajauksen monitorointi ja hoito. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, 134 (2): 173–81.