

Diureettien käyttöön liittyy vaaroja loppuraskauden aikana

Kuvaamme potilastapauksen, jossa synnyttäjällä oli vaikea pre-eklampsia ja jossa virtsan erityksen heikennyttä käytettiin runsaasti furosemiida. Tällä saattoi olla osuutta huonoon obstetriseen lopputulokseen. Tapausselostuksen viestinä on muistuttaa, että diureettien käytössä raskauden aikana on syytä olla varovainen.

Raskauteen liittyvä verenpaineen nousu ja pre-eklampsia aiheuttavat suuria obstetrisia ongelmia. Diureetit ovat jo kauan kuuluneet verenpainetaudin perushoittoon, kun potilas ei ole raskaana. Diureettien anto raskauden aikana oli tavallista 1960–1970-luvuilla raskaushypertension hoidossa, vaikkakaan käytäntö ei perustunut tutkimustietoon. Takavuosina raskauteen liittyvän kohonneen verenpaineen luokittelu tai ryhmittely ei ollut yhtä selväpiirteistä ja pragmaattista kuin nykyisin. Jo pelkkä raskauteen liittyvä turvotus riitti aiheeksi diureettien käytölle. Pian kuitenkin opittiin, että valtaosalla normotensiivisistä naisista oli runsaita turvotuksia raskauden aikana. Toisaalta verenpaineen nousua näytti esiintyvän yhtä usein turvotuksen yhteydessä kuin ilman turvotusta. Myöskään kaikilla pre-eklampsiapotilailla ei todeta turvotuksia. Diureettien käyttö muuttui nopeasti, kun niiden haittavaikutukset tiedostettiin. Opittiin, että pre-eklampsiaan sinänsä liittyi kiertävän veritilavuuden pieneneminen ja istukan verenkierron heikkeneminen; diureetit vain pahensivat näitä haittoja.

Oma potilas

Terveellä 38-vuotiaalla maahanmuuttajataustaisella naisella oli aiemmin ollut viisi säännöllistä, täysiaikaista raskautta ja synnytystä vuosina 1998–2005. Nykyraskauden ensimmäisessä kaikukuvauksessa

todettiin spontaani dikoriaalinen kaksosraskaus, joka tutkimuksen perusteella oli viikolla 17 + 3. Sikiöiden kehitys oli normaalia. Seurantakäynti äitiyspoliklinikkaan sovittiin raskausviikolle 23 + 3. Potilas ei kuitenkaan ilmaantunut vastaanotolle eikä myöskään raskausviikoille 25 + 5 ja 26 + 3 sovituille uusille seurantakäynneille. Neuvolakorttitietojen mukaan raskausviikolla 14 verenpaine oli normaali eikä virtsakokeessa havaittu valkuaista (TAULUKKO). Seurantamittauksessa raskausviikolla 17 + 4 verenpaine oli hieman koholla. Virtsassä todettiin hiukan valkuaista.

Nainen hakeutui synnytyssairaalan päivystykseen raskausviikolla 27 + 2 rasituksen esiintyneiden supistusten ja jalkojen turvotuksen vuoksi. Verenpaine oli tullessa koholla ja virtsassä esiintyi vähän valkuaista. Päänsärkyä, näköhäiriöitä tai ylävatsaoireita potilaalla ei ollut, eikä kliinisessä tutkimuksessa jalkojen turvotuksen lisäksi todettu erityistä. A-sikiö oli takaraivotarjonnassa, ja painoarvio oli 1068 g. B-sikiö oli poikkitalassa ja painoi arviolta 857 g.

Seurantakäynnille potilas tuli kolmen päivän kullutta. Tällöin hänellä oli esiintynyt jo viikon ajan turvotusta alaraajoissa. Lisäksi potilaalla oli kuivaa yskää ja hengenahdistusta. Sikiöt liikkuvat vilkkaasti. Molemmissa säärissä todettiin kohtalainen turvotus. Pohkeet eivät aristaneet, ja Homanin kokeen tulos oli negatiivinen. Keuhkojen kuuntelussa uloshengitysvaihe oli pidentynyt mutta vinkunaa ei kuulunut. Verenpaine oli koholla, ja virtsassä esiintyi valkuaista. Laboratoriovastaukset on esitetty TAULUKOSSA. C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus oli alle 3 mg/l ja D-dimeeripitoisuus 1,5 mg/l. Virtsassä kasvoi *Escherichia coli* (>10⁵/l). Uloshengityksen huippuvirtaus (PEF) oli maksimissaan 280 l/min eli pieni. Alaraajalaskimoiden kaikukuvauksessa ei todettu syvään laskimotukokseen viittaavaa. Potilaalla epäiltiin raskausmyrkytystä ja verenpainelääkitykseksi annettiin labetalolia (100 mg x 3). Keuhkoembolian sulkemiseksi pois pyydettiin spiraali-TT ja sisätautikonсультаatio.

Sisätautiklinikassa otetussa thoraxkuvassa sydän oli kookas ja keuhkoverekkyys kongestiivista, mikä sopi sydämen vajaatoimintaan. Keuhkopusseissa oli nestettä noin 300 ml molemmin puolin. Sydämen kaikukuvauksessa todettiin lievä tai keskivaikea aorttaläppävuoto. Sydämen vajaatoiminnan ja jalkojen turvotusten todennäköisimpänä syynä pidettiin raskausmyrkytystä. Labetaloliannosta suurennettiin

TAULUKKO. Verenpainearvot, laboratoriolöydökset ja furosemidiannokset (mg/vrk) raskausviikkojen mukaan.

Raskaus- viikot	Verenpaine mmHg	U-prot	Virtsamäärä (vrk)	Tromb	ALAT	Krea	Furosemidi- annos
14 + 0	135/85	negatiivinen					
17 + 4	136/97	heikko +					
27 + 2	161/102	heikko +					
27 + 5	174/104	++		158	36	63	
27 + 6	163/99			120	39	70	30 mg
28 + 0	184/103	0,35 g		127			10 mg
28 + 1	175/101			168		72	40 mg
28 + 2	158/97	0,29 g	1 400 ml	182	24	91	10 mg
28 + 3	163/94	0,19 g	1 050 ml	176		87	10 mg
28 + 4	181/100			147–58*	32	77	

U-prot = virtsan valkuaisainepitoisuus (stix –/+++ tai grammaa), Tromb = trombosyttimäärä (10⁹/l), ALAT = alaniiniaminotransferaasi (U/l), Krea = kreatiini (μmol/l)

*Trombosyttimäärä 147 x 10⁹/l aamuyöstä ja 58 x 10⁹/l keisarileikkauksen alkaessa 3,5 tuntia myöhemmin

(200 mg x 3). Sen lisäksi potilaalle annettiin furosemidia 10 mg suoneen boluksina, jos virtsaneritys oli alle 150 ml kolmen tunnin aikana. Potilas saikin furosemidia vuorokauden mittaisen sisätautikonsultaation aikana kolme kertaa (TAULUKKO).

Sydänentsyymiarvot olivat normaalit. Seerumin albumiinipitoisuus oli 23,0 g/l ja uraattipitoisuus 408 μmol/l. Elektrolyyttiarvot ja kilpirauhaskokeiden tulokset olivat normaalit. Kuoppautuvaa turvotusta esiintyi sääriissä polviin asti, ja potilas hengästyti pienessäkin rasituksessa. Happikylläisyys levossa oli 98 % ja puhuessa 92 %. Tuntidiureesi oli heikentynyt (10–40 ml/t). Potilas sai seuraavan vuorokauden kuluessa viisi kertaa furosemidia suoneen, yhteensä 50 mg (TAULUKKO). Virtsatieinfektion hoitoon annettiin pivmesillinaamia. Veren trombosyttimäärä oli 127 x 10⁹/l. Puolen vuorokauden virtsamäärä oli 810 ml, ja valkuaista siinä oli 0,35 g. Potilas palasi synnytyssairaalaan raskausviikolla 28 + 0. Potilaalle annettiin ensimmäinen annos beetametasonia sikiöiden keuhkojen kypsyttämiseksi.

Tullessa sikiöiden vointi oli kaikukuvauksen perusteella hyvä. A-sikiön painoarvio oli 960 g ja B-sikiön 1095 g. Napavaltimoiden verenvirtaus oli jatkuvaa, ja resistenssi-indeksit olivat normaalit (0,64 ja 0,68). Äidin verenpaine oli alkuun koholla, mutta se laski seurannassa. Furosemidin annon myötä virtsaneritys lisääntyi ja hengenahdistus väheni. Sektiosynnytystä suunniteltiin ensimmäisen kerran raskausviikolla 28 + 2. Huomattiin kuitenkin, että toinen annos beetametasonia oli jäänyt antamatta edellisenä päivänä, ja tämä siirsi leikkauspäätöstä. Potilas oli lisäksi hyvävointinen. Sikiöt liikkuivat vilkkaasti ja kardiotokografiat (KTG kahdesti vuorokaudessa) olivat

normaalit. Tavallisimmat laboratoriovastaukset näkyvät TAULUKOSSA. Seerumin albumiinipitoisuus oli 25,1 g/l, laktaattihydrogenaasipitoisuus 273 U/l, haptoglobiinipitoisuus 0,20 g/l, D-dimeeripitoisuus 1,9 mg/l ja kystatiini C:n pitoisuus 1,48 mg/l. Virtsanerityksen parantamiseksi potilaalle annettiin jälleen furosemidia suoneen (10 mg). Raskausviikolla 28 + 3 potilas sai aamuyöstä kymmenennen furosemidiannoksen. Subjekttiivinen vointi oli hyvä mutta virtsankehitys edelleen niukkaa.

Synnytyssalin aamukokouksessa raskaus sovittiin päätettäväksi keisarileikkauksella. Osastokierrolla aamupäivällä potilas voi kuitenkin edelleen hyvin. Sikiöiden sykekäyrät olivat normaalit, ja sikiöt liikkuivat vilkkaasti. Potilaalle tehtiin virtsateiden kaikukuvaus, jossa ei ilmennyt poikkeavaa. Virtsankehitys oli edelleen niukkaa. Sovittiin, että furosemidia ei enää anneta ja että potilasta nesteytetään. Sektiota lykättiin vielä. Sitten diureesi väheni jälleen.

Vuorokauden vaihteessa raskausviikolla 28 + 4 potilaalla esiintyi ensimmäisen kerran ylävatsakipua. Verenpaine oli koholla ja B-trombosyttien määrä hieman vähentynyt. Virtsaneritys oli 10–25 ml/t. Aamuyöstä potilas muuttui tuskaiseksi. Hänelle ilmaantui näköhäiriöitä, ja vatsa oli kauttaaltaan pinkeä ja kipeä, etenkin epigastrium aristi. Alaraajat olivat turvonneet nivustaipeisiin saakka. Sikiöiden sykekäyriä ei saatu rekisteröidyksi KTG:llä, ja kaikukuvauksessa todettiin A-sikiöllä bradykardia. Ablaatioepäilyn takia tehtiin hätäsektiopäätös.

Sektiossa syntyi 775 g painava (–3 SD) tyttövauva ja 1010 g painava (–2 SD) poikavauva. Molempien napavaltimon pH oli 6,65. Toisen lapsen emäsyylimäärä oli –24,9 mmol/l ja toisen –27,3 mmol/l. Molem-

mat saivat Apgarin pisteitä 1–0–0. Lapset menehtyivät pian syntymän jälkeen. Sektion alussa trombosyyttimäärä oli pieni (TAULUKKO) ja hemoglobiinipitoisuus vähimmillään 46 g/l. Sektiossa esiintyi vuotoa 4000 ml, ja synnyttäjät tarvitsi kahdeksan yksikköä punasoluja ja 16 yksikköä verihiutaleita.

Potilaalle kehittyi DIC-oireyhtymä (disseminoitu intravaskulaarinen koagulopatia). D-dimeeripitoisuus oli 128 mg/l, ja hyytymiskelijävajausta korvattiin runsaasti. Potilas siirtyi jatkohoitoon teho-osastolle. Virtsaneritys loppui kokonaan, ja potilaalle aloitettiin jaksottainen hemodialyysi ja päivittäiset plasmanvaihdot. Korkean verenpaineen hoitona käytettiin nitroprussidi- ja labetaloli-infusioita. Veren trombosyyttimäärä väheni arvoon 35–23–20 x 10⁹/l. Seerumin kreatiniinipitoisuus lisääntyi suurimmillaan arvoon 759 µmol/l, alaniiniaminotransferaasipitoisuus arvoon 127 U/l ja laktaattidehydrogenaasipitoisuus arvoon 1674 U/l. Oirekuva sopi HELLP:hen (H = hemolysis, EL = elevated liver enzymes, LP = low platelet count) tai HUS:ään (hemolyttis-ureeminen oireyhtymä).

Potilas ekstuboitiin yhdeksäntenä päivänä toimenpiteen jälkeen. Hoito teho-osastolla jatkui kaksi viikkoa ja tämän jälkeen sisätautiosastolla vielä viisi viikkoa. Jälkitarkastus tehtiin kahden kuukauden kuluttua synnytyksestä, jolloin potilas oli toipunut hyvin. Istukan histologisessa tutkimuksessa havaittiin laajalajaiset iskeemiset muutokset, jotka sopivat viikkoja jatkuneeseen istukan hypoksiaan. Intervilloositiilassa oli hematoomaa, joka näytti liittyvän tuoreeseen istukansisäiseen vuotoon. Perhe ei suostunut lasten ruumiinavaukseen.

Pohdinta

Kyseessä oli perusterveen uudelleensynnyttäjän vaikea pre-eklampsia, johon liittyi oliguria ja anuria. Tilaa hoidettiin furosemidilla: potilas sai lääkettä viiden vuorokauden aikana 100 mg. Istukan vajaatoiminta ilmeni pre-eklampsiana ja sikiöiden kasvuhäiriönä, ja se oli todettavissa istukan histologisessa tutkimuksessa. Loop-diureetti aiheuttaa kiertävän verivolyymien pienenemisen ja istukan verenkierron heikkenemisen (Suonio ym. 1986, Kelly ym. 1993). Tällä oli todennäköisesti osuutta ennenaikeisten kasvuhäiriöisten sikiöiden menehtymiseen. Pre-eklampsian diagnoosi viivästyi keuhkoemboliaepäilyn takia potilaan jouduttua toiseen hoitopaikkaan.

Vaikean pre-eklampsian kriteerit vaihtelevat, mutta yleensä siihen liittyy voimakas verenpaineen nousu (RR ≥ 160/110 mmHg) tai

runsas proteinuria (≥ 5 g/vrk). Tästä seuraa tilanne, jossa korkea hydrostaattinen paine (hypertensio) ”puskee” matalan onkoottisen paineen (pieni seerumin albumiinipitoisuus) vuoksi nestettä verenkierrosta kudoksiin, ihon alle, keuhkoihin ja jopa aivoihin (Erkkola 1989, Kaaja 2011). Potilaalla oli todennäköisesti turvotusta kaikissa kudoksissaan. Vaikean pre-eklampsian diagnoosiin riittää yksistään verenpaineen kohoaminen tasolle, joka tässä tapauksessa todettiin jo 27. raskausviikolla. Vaikeassa pre-eklampsiaa voidaan joskus todeta hemolyyysi, maksan toiminnan muutos ja trombosytopenia eli HELLP-oireyhtymä (Erkkola ym. 1987, Erkkola 1989). HELLP kehittyi tässä tapauksessa vasta aivan loppuvaiheessa. Potilaalla todettiin myös HUS, joka on toinen vaikean pre-eklampsian ilmentymä ja joka johtaa munuaisten vajaatoimintaan. Tämän vuoksi on mahdollista, että perustauti jo sinänsä heikensi obstetrista ennustetta. Tätä tukevat myös istukan PAD:ssä todetut pitkäaikaisen iskemian aiheuttamat muutokset.

Pre-eklampsian patofysiologian ymmärtäminen on keskeisen tärkeätä, vaikka etiologia onkin tuntematon. Plasmavolyymi on pre-eklampsiaa normaalia pienempi. Sydämen minuuttitilavuus on pienentynyt ja perifeerinen vastus lisääntynyt. Tämä johtaa keuhkoverenkierron hydrostaattisen vastuksen kasvamiseen, kiilapaineen nousemiseen ja edelleen keuhkopöhön vaaraan (Gallery ym. 1979, Groenendijk ym. 1984, Bhatia ym. 1987, Cotton ym. 1988). Pre-eklampsian hoidossa verenkierron vastusta pienennetään vasodilataattoreilla, volyymivajaus korvataan ja tarvittaessa käytetään keuhkovaltimokatetria keuhkoverenkierron kiilapaineen seuraamiseksi (Erkkola 1989). Keuhkovaltimokatetrin käyttö auttaa oligurian erotusdiagnoosissa ja hoidon tehon arvioinnissa. Matala kiilapaine viittaa volyymivajeeseen, jota pitää korjata nestehoidolla. Korkea kiilapaine taas viittaa siihen, että vasen kammio saattaa pettää. Silloin tarvitaan nesterajoitusta ja vasodilataattoria. Diureettia joudutaan käyttämään, kun potilaalla todetaan selkeä keuhkopöhö raskauden vaiheesta riippumatta. Keuhkopöhön korjaaminen parantaa äidin happeutumista. Diu-

reettien käytön pitää kuitenkin olla maltillista. Näillä lääkkeillä pahennetaan pre-eklampsian perusongelmia eli pienennetään edelleen verivolyymia ja toisaalta heikennetään kohtu-verenkiertoa. Jos tilanne vaikeutuu niin, että diureettia tarvitaan, raskauden päättäminen on aiheellista.

Diureettien käytöllä aiheutetaan siis sama ilmiö kuin suolan käytön vähentämisellä. Margaret Robinson julkaisi jo vuonna 1958 klassisen satunnaistetun tutkimuksen suolan käytöstä raskauden aikana. Tutkimuksessa 1 019:ää potilasta neuvottiin lisäämään suolaa ravintoonsa ja 1 000:ta kehoitettiin vähentämään sitä. Suolan käyttöä lisänneiden ryhmässä todettiin 38 raskausmyrkytystapausta ja sen käyttöä vähentäneiden ryhmässä 97. Myös raskausturvotuksia, perinataalikuolemia ja verenvuotokomplikaatioita esiintyi vähemmän suolan käyttöä lisänneiden kuin käyttöä välttäneiden keskuudessa. Lisäksi lasten syntymäpainot olivat pienemmät vähän suolaa nauttineiden ryhmässä. Tuoreen Cochrane-katsauksen mukaan diureettien käytöstä pre-

eklampsian estossa ei ole tarpeeksi näyttöä (Churchill ym. 2010).

Tällä tapauselastuksella haluamme korostaa kriittistä harkintaa diureettien käytössä sellaisissa tilanteissa, joissa istukan verenkierto on jo heikentynyt. Istukkatauti sinänsä altisti huonolle lopputulokselle, mutta diureetilla oli istukan toimintaa edelleen heikentävä vaikutus. ■

JORMA PAAVONEN, professori, naistentautien ja synnytysopin erikoislääkäri

MINNA TIKKANEN, LKT, naistentautien ja synnytysopin erikoislääkäri

VEDRAN STEFANOVIC, dosentti, naistentautien ja synnytysopin erikoislääkäri

MIKA NUUTILA, dosentti, naistentautien ja synnytysopin erikoislääkäri
HYKS, naistenklinikka

RISTO KAAJA, professori, sisätautien erikoislääkäri
Satakunnan keskussairaala
ja Turun yliopisto, sisätaudit

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Bhatia RK, Bommoms SF, Saleh AA, ym. Mechanisms for reduced colloid osmotic pressure in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:106–8.
- Churchill D, Beevers GDG, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD004451.
- Cotton DB, Le W, Huhta JC. Hemodynamic profile of severe pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:523–9.
- Erkkola R. Raskauteen liittyvä verenpaineen nousu. *Duodecim* 1989;105:1431–41.

- Kaaja R. Loppuraskauden päänsärky. *Suom Lääkäril* 2011;66:575–6.
- Erkkola R, Ekblad U, Mäenpää J, ym. HELLP-syndrome. *Ann Chir Gynecol* 1987;202 Suppl: 26–8.
- Gallery EDM, Hunyor SN, Györy AZ. Plasma volume contraction: a significant factor in both pregnancy associated hypertension (pre-eclampsia) and chronic hypertension in pregnancy. *Q J Med* 1979;48:593–602.
- Groenendijk R, Trimbos JBMJ, Wallenburg HCS. Hemodynamic measurements in pre-eclampsia; preliminary observations. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:232–6.

- Kelly TF, Moore TR, Brace RA. Hemodynamic and fluid responses to furosemide infusion in the ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:260–8.
- Robinson M. Management of normal pregnancy, labor and puerperium. *Lancet* 1958;178:327.
- Suonio S, Saarikoski K, Tahvanainen K, Pääkkönen A, Olkkonen H. Acute effects of dihydralazine mesylate, furosemide, and metoprolol on maternal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:122–5.

Summary

Diuretics in pregnancy can do harm

We describe a case with severe pre-eclampsia with poor obstetric outcome. This patient developed oliguria and received multiple doses of furosemide which probably contributed to the poor outcome. This case presentation reminds of the risks associated with pre-eclampsia in which both blood volume and utero-placental blood flow are already decreased. This condition was further worsened by diuretics.