Markus Skrifvars

Onko adrenaliinista hyötyä elvytyksessä?

Adrenaliini annettuna yhden milligramman annoksena laskimoon on ollut käytössä ensisijaisena elvytyslääkkeenä 1950-luvulta lähtien (1). Adrenaliini stimuloi sydämen ja verisuonten alfa- ja beetareseptoreita ja tihentää sydämen syketaajuutta, lisää pumppausvoimaa ja nostaa verenpainetta. Sydämen käynnistymisen edellytys sydänpysähdyksen aikana on sepelvaltimovirtaus, joka on usein vähäinen ja jopa käänteinen, koska sydämen oikea puoli täyttyy laskimopaluun vuoksi ja vasen puoli tyhjenee (2). Antamalla potilaalle tehokasta painantaelvytystä voidaan parantaa sepelvaltimovirtausta, jolloin sydämellä on edellytys käynnistyä. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että adrenaliini lisää sepelvaltimovirtausta elvytyksen aikana (2–4).

Adrenaliinilla on myös haitallisia vaikutuksia, kuten rytmihäiriöalttiuden lisääntyminen ja aivokudoksen mikroverenkierron häiriintyminen (5,6). Hapenpuutteesta johtuva aivovaurio on tavallisin sydämenpysähdyspotilaiden kuolinsyy, joten adrenaliinin vaikutukset aivojen verenkiertoon ovat huolestuttavia (7). Suuret Japanissa suoritetut rekisteritutkimukset ovat osoittaneet, että elvytyksen aikana annettu adrenaliini ei paranna pitkäaikaisselviämistä (8,9). Koska adrenaliini on ollut osa hoitosuosituksia, on sen tutkiminen satunnaistetussa asetelmassa ollut vaikeata. Yksi australialainen ja yksi norjalainen tutkimus herättivät kielteistä julkisuutta, ja yksi tutkimuksista jouduttiin ensihoitajien vastustuksen vuoksi keskeyttämään (10,11).

Heinäkuussa 2018 julkaistiin PARAMEDIC-2-tutkimus, jonka tarkoitus oli antaa vastaus kysymykseen siitä, parantaako adrenaliini selviytymistä sairaalan ulkopuolisessa elvytyksessä (12). Isossa-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa yli 8 000 sydämenpysähdyspotilasta satunnaistettiin saamaan joko adrenaliinia tai lumelääkettä joko laskimoon tai luunsisäisesti. Tutkimuksessa yritettiin huomioida hyvä eettinen tutkimustapa. Kuten yleensä hätätilapotilasta koskevissa tutkimuksissa, potilaalta tai omaisilta ei voitu pyytää suostumusta tutkimukseen osallistumisesta, vaan suostumus pyydettiin jälkikäteen. Kuolleiden potilaiden omaisilta ei pyydetty lupaa tutkimukseen osallistumisesta, koska oli odotettavissa, että menehtyneen potilaan omaiset saattaisivat suhtautua herkemmin kielteisesti tutkimukseen ja tämä voisi vääristää tuloksia. Tutkimusryhmä tiedotti tutkimuksesta, ja tutkimusalueen asukkaille annettiin mahdollisuus ennalta kieltää osallistumisensa tutkimukseen sydänpysähdyksen sattuessa.

Tutkimuksen päätulos oli, että adrenaliinin käyttö verrattuna lumelääkkeeseen lisää merkitsevästi todennäköisyyttä, että potilas selviää elossa sairaalaan ja että hän on elossa kuukauden kuluttua. Ryhmien välinen absoluuttinen ero sairaalaan selviytymisessä oli 16 %, jolloin kuusi potilasta pitää hoitaa, jotta yksi hyötyy (NNT). Sairaalasta selviytymisessä ero oli kutistunut 0,9 prosenttiin, jolloin NNT-luku on jopa 112, eikä neurologisesti hyvin toipuneiden osalta ero ollut enää merkitsevä (NNT-luku 333). Vaikuttaa siis siltä, että osa adrenaliinia saaneista potilaista oli kärsinyt hapenpuutteesta, mikä johti huonoon neurologiseen toipumiseen.

Luonnollisesti tulokset herättävät kysymyksen siitä, pitäisikö adrenaliinin käyttö lopettaa, kun se ei lisää neurologisesti hyvin toipuneiden määrää. Tutkimustuloksia tarkasteltaessa on kuitenkin tunnistettavissa tulosten yleistettävyyttä kyseenalaistavia seikkoja, joista tärkein on tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden huono selviytyminen ylipäänsä. Tutkimusta suunniteltaessa tutkijat päättivät, että he yrittäisivät löytää 25 %:n suhteellisen eron adrenalii-

nin ja lumelääkkeen välille. Tutkijat arvioivat, että noin 6 % lumeryhmän potilaista olisi elossa kuukauden kuluttua sydämenpysähdyksestä, jolloin 8 000 potilaan tutkimus riittäisi osoittamaan yli 1,5 %:n absoluuttisen eron (25 %:n suhteellinen ero). Väliaika-analyysin perusteella todettiin selviämisen olevan huonompi, jolloin olisi edellytetty otoskoon kasvattamista 24 000 potilaaseen. Tämän vuoksi haettua hyötyä muutettiin kesken tutkimuksen (haluttiin osoittaa 1 %:n absoluuttinen ero ryhmien välillä, NNT-luku alle 100). Huomattavaa on, että Suomessa adrenaliinia saaneiden potilaiden sairaalasta selviäminen on ollut noin 13 % (13).

Toinen huomioitava seikka on se, että sairaalaan asti selvinneistä potilaista vain 25 % otettiin jatkohoitoon teho-osastolle. Joko potilaita on kuljetettu sairaalaan elvyttäen tai hoitoja on lopetettu hyvin aktiivisesti päivystyspoliklinikoissa, mikä ainakaan Suomessa ei ole tässä mittakaavassa tavallista (13,14). Myös pitkä viive adenaliinin antamiseen voi selittää tehottomuuden (15). PARAMEDIC-2-tutkimuksessa sydänpysähdyksestä oli kulunut keskimäärin 22 minuuttia ensimmäiseen lääkeannokseen. Vastaava luku on Helsingin ensihoitoyksikössä keskimäärin 17 minuuttia (Ari Salo, henkilökohtainen tiedonanto).

Pitäisikö adrenaliinin käyttö lopettaa elvytyksessä? Mielestäni vastaus siihen on yksiselitteisesti ei. Tutkimus osoittaa, että adrenaliini lisää verenkierron palautumista. On oletettavaa, että hyöty on suurempi, jos adrenaliini annettaisiin nopeammin, kuten yleensä on tilanne sairaalassa. On kuitenkin syytä huomioida adrenaliinin vaatimaton vaikutus sekundaariselviytymiseen sairaalan ulkopuolisessa ensihoidossa ja pyrittävä kohdentamaan hoito potilaisiin, joilla on kohtalainen toipumisennuste. Tämän tyyppinen hoidon kohdentaminen on hyvä perinne sydänpysähdyksen hoidossa Suomessa, ja se on yksi selitys sille, miksi sydämenpysähdyksen hoitotulokset ovat Suomessa kansainvälisesti katsottuna hyviä (13,14,16). ■

MARKUS SKRIFVARS, ensihoitolääketieteen professori
FCICM (Fellow of the college of Intensive Care Medicine) ja
EDIC (European Diploma of Intensive Care)
Helsingin yliopisto ja HUS Akuutti

SIDONNAISUUDET
Luentopalkkio (Orion Pharma, INVOS Covidien, Axis-Shield, BARD), tutkimusyhteistyö (GE Healthcare)

KIRJALLISUUTTA

1. Paradis NA, Martin GB, Rosenberg J, ym. The effect of standard- and high-dose epinephrine on coronary perfusion pressure during prolonged cardiopulmonary resuscitation. JAMA 1991;265:1139–44.
2. Steen S, Liao Q, Pierre L, Paskevicius A, ym. The critical importance of minimal delay between chest compressions and subsequent defibrillation: a haemodynamic explanation. Resuscitation 2003;58:249–58.
3. Hardig BM, Gotberg M, Rundgren M, ym. Physiologic effect of repeated adrenaline (epinephrine) doses during cardiopulmonary resuscitation in the cath lab setting: a randomised porcine study. Resuscitation 2016;101:77–83.
4. Pytte M, Kramer-Johansen J, Eilevstjonn J, ym. Haemodynamic effects of adrenaline (epinephrine) depend on chest compression quality during cardiopulmonary resuscitation in pigs. Resuscitation 2006;71:369–78.
5. Ristagno G, Tang W, Huang L, ym. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. Crit Care Med 2009;37:1408–15.
6. Fries M, Weil MH, Chang YT, ym. Microcirculation during cardiac arrest and resuscitation. Crit Care Med 2006;34(Suppl 12):S454–7.
7. Laver S, Farrow C, Turner D, ym. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. Intensive Care Med 2004;30:2126–8.
8. Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, ym. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. JAMA 2012;307:1161–8.
9. Nakahara S, Tomio J, Takahashi H, ym. Evaluation of pre-hospital administration of adrenaline (epinephrine) by emergency medical services for patients with out of hospital cardiac arrest in Japan: controlled propensity matched retrospective cohort study. BMJ 2013;347:f6829.
10. Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, ym. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Resuscitation 2011;82:1138–43.
11. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, ym. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. JAMA 2009;302:2222–9.
12. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, Quinn T, ym. A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 2018;379:711–21.
13. Hiltunen P, Kuisma M, Silfvast T, ym. Regional variation and outcome of out-of-hospital cardiac arrest (ohca) in Finland – the Finnresusci study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2012;20:80.
14. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, ym. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. Intensive Care Med 2013;39:826–37.
15. Ewy GA, Bobrow BJ, Chikani V, ym. The time dependent association of adrenaline administration and survival from out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 2015;96:180–5.
16. Skrifvars MB, Väyrynen T, Kuisma M, ym. Comparison of Helsinki and European Resuscitation Council "do not attempt to resuscitate" guidelines, and a termination of resuscitation clinical prediction rule for out-of-hospital cardiac arrest patients found in asystole or pulseless electrical activity. Resuscitation 2010;81:679–84.