

Lihasselaksantit ja niiden antagonistit yleisanestesian aikana

Studies on neuromuscular blocking agents and their antagonists during anaesthesia

Hanna Ilman

Turun yliopisto 7.5.2011

Vastaväittäjä dosentti Tomi Taivainen, Helsingin yliopisto

Väitöskirja käsittelee lihasrelaksanttien ja niiden vastavaikuttajien kliinistä farmakologiaa ja vaikutuksia anestesian aikana. Tärkeimmät indikaatiot lihasrelaksanteille ovat intubaation ja kirurgisen toimenpiteen läpiviemisen helpottaminen. Tavallisimmin käytetään ei-depolarisoivia, keskipitkävaikutteisia lihasrelaksanteja, kuten rokuronia tai sisatrakuuria. Nämä estävät kompetitiivisesti asetyylikoliinin vaikutuksia hermolihasliitoksessa.¹

Inhalaatioanesteeteilla tiedetään olevan selvä lihasrelaksaatiota voimistava vaikutus.^{2,3} Typpioksiduulin ei ole perinteisesti ajateltu vaikuttavan lihasrelaksaatioon. Eräiden tutkimusten perusteella⁴⁻⁶ typpioksiduuli näyttäisi kuitenkin potentioivan mivakuurin, rokuronin ja vekuronin vaikutuksia annosteltaessa lihasrelaksanttia boluksena. Vaikutusmekanismi on jäänyt epäselväksi. Tämän asian selvittämiseksi tutkittiin väitöskirjatyön kahdessa ensimmäisessä osatyössä (I ja II) typpioksiduulin vaikutuksia kahden sekä molekyyliirakenteeltaan että farmakologisilta ominaisuuksiltaan erilaisen lihasrelaksantin (rokuronin ja sisatrakuurin) annostarpeeseen. Lihasselaksantin bolusanostelun sijasta käytettiin closed loop-tietokoneohjattua infuusiota pyrkien 90 minuutin seuranta-aikana tasaiseen 90 % (T1 = 10 % vertailuarvosta) lihasrelaksaatioon.

Lihasselaksantin poistuessa hermolihasliitoksesta potilas toipuu vähitellen relaksaatiosta. Toipumiseen kuluva aika vaihtelee kuitenkin erittäin suuresti eri potilaiden välillä. Keskipitkävaikutteisia lihasrelaksanteja käytettäessä esiintyy osalla potilaista merkittävää lihasrelaksaatiota vielä jopa tuntien kuluttua yksittäisen induktioannoksen jälkeen.⁷ On osoitettu varsin kiistattomasti, että jälkirelaksaatioon liittyy runsaasti haittoja ja riskejä.⁸⁻¹¹ Mahdollinen jäljellä oleva lihasrelaksaatio on siis syytä kumota vasta-aineella ennen potilaan herättämistä ja ekstubaatiota. Neostigmiinin vaikutusmekanismi perustuu hermolihasliitoksessa asetyylikoliinia hajoittavan asetyylikoliiniesteraasi-entsyymien estoon. Neostigmiinin kattovaikutus saavutetaan, kun olemassa oleva entsyymi on kokonaan estetty, eikä annosta lisäämällä voida enää saada lisätehoa.¹² Syvän lihasrelaksaation kumoamiseksi tämä ei riitä. Neostigmiinin kaltaiset lääkkeet kykenevätkin palauttamaan lihasvoiman täydellisesti ainoastaan mikäli osittaista toipumista on jo tapahtunut. Tällöinkin sen tehossa esiintyy huomattavaa yksilöllistä vaihtelua eri potilaiden välillä ja myös käytetyllä anestesiamenetelmällä on selvä vaikutus neostigmiinin tehoon.¹³ Uusi rokuronille ja vekuronille spesifinen vasta-aine sugammadeksi kykenee kumoamaan lihasrelaksaation nopeasti ja täydellisesti edellyttäen, että annos on oikein

valittu kumoamishetkellä esiintyvän blokin syvyyteen nähden.¹⁴

Ei-depolarisoivan blokin syvyyttä arvioidaan yleisimmin käyttämällä neljän sarja eli TOF (train of four) -stimulaatiota.¹⁵ Menetelmä perustuu peräkkäin annettujen samansuuruisten ärsykkeiden aikaansaamien vasteiden heikkenemiseen osittaisen ei-depolarisoivan blokin aikana. TOF-suhde (T4/T1; TR) kuvaa toipumisen astetta ja nykysuositusten mukaan sen tulee ylittää 0,9 riittävän toipumisen varmistamiseksi.^{9,16} Objektiiivinen lihasrelaksaation monitorointi on välttämätöntä jälki-relaksaation poissulkemiseksi. Silmämääräinen tai käsin tunnustellen (tactile) tehtävä arvio TOF-vasteiden voimakkuudesta ovat menetelminä varsin epäherkkiä. TOF suhteen ollessa > 0,4 on mahdollon erottaa peräkkäin saatujen lihaskontraktioiden mahdollisia voimakkuuseroja.¹⁷⁻¹⁹ On täysin selvää, ettei subjektiivisten menetelmien avulla voida riittävällä varmuudella sulkea pois merkittävääkään jälkirelaksaatiota. Tästä huolimatta käytäntö on vieläkin varsin yleinen^{20,21} ilmeisesti jopa yksiköissä, joissa pätevämpi objektiiivinen laitteisto olisi saatavilla. Erityisen riskialttiina potilaan kannalta voidaan pitää lihasrelaksaation kumoamista jättäminen tai sen kumoamista neostigmiinilla yhdistettynä ei-objektiiiviseen lihasrelaksaation monitorointiin. Osatyössä III selvitettiin ns. potentially unsafe period of recovery -ajanjakson pituutta neostigmiinilla tai sugammadeksilla kumotun rokuronirelaksaation yhteydessä. Väitöskirjatyössä käytetyn määritelmän mukaan termi kuvaa aikaa, joka kuluu siitä hetkestä, kun visuaalisesti arvioituna neljän sarja -vasteen heikkenemistä ei ole enää havaittavissa siihen hetkeen, jolloin objektiiivisella lihasvoiman mittarilla mitataan TOF-suhde 0,90.

Lihasselaksaation ja unensyvyuden välisestä mahdollisesta yhteydestä on ristiriitaista tietoa. Eräiden tutkimusten perusteella lihasrelaksaatio näyttää alentavan EEG:n tulkintaan perustuvien anestesia- ja unensyvyyden mittareiden, bispektraali indeksin (BIS) ja entropian, antamia lukuja. Afferentiaatioteorian mukaan lihasrelaksaatio syventäisi anestesiaa estämällä lihasten venyttymistä aistivilta stretch-reseptoreilta lähtevien tajuntaa stimuloivien signaalien pääsyä aivoihin.²² Toisten mukaan lihasrelaksaatio lähinnä estää otsalihaksista peräisin tulevia EMG-signaaleja aiheuttamasta virheellisistä nousua bispektraali indeksissä.^{23,24} Eräät tutkimukset²⁵ ovat osoittaneet anestesian aikana annettun kipustimuluksen nostavan BIS- ja AEP-lukemia ei-relaksoiduilla potilailla, kun taas relaksoi-

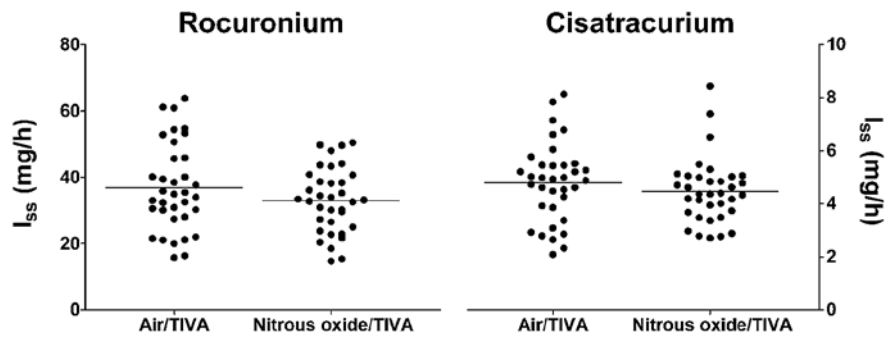
duilla potilailla muutosta unensyvyyttä mittaavissa parametreissa ei nähty. Eroa unen syvyydessä ei-relaksoitujen ja relaksoitujen välillä ei sen sijaan nähty, mikäli kipustimulusta ei annettu. Nämä löydökset ovat ajateltu tukevan afferentiaatioteoriaa. Neostigmiinin käyttö on myös yhdistetty anestesian keventymiseen eli arousal-ilmioon.²⁶ Neljännessä osatyössä tutkittiin sugammadeksin mahdollista vaikutusta anestesia- ja unensyvyyteen propofoliremifentaniili-anestesian aikana. Anestesia- ja unensyvyyden mittareina käytettiin bispektraali-indeksiä sekä entropiaa.

Aineisto ja menetelmät

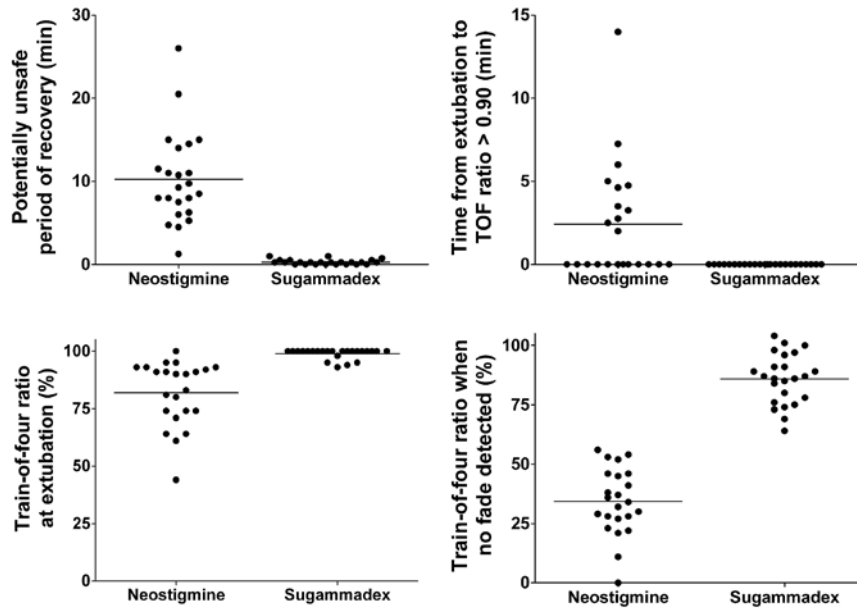
Osatyöt I–IV tehtiin Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2006–2010. Osatyö III tehtiin osittain myös Oulun yliopistollisessa sairaalassa. Osatutkimuksilla oli VSSHP:n eettisen toimikunnan ja Fimean (Läkelaitoksen) hyväksynät. Aineisto koostui elektiiiviseen yleisanestesiassa tehtävään toimenpiteeseen tulevista potilaista, joilta oli saatu kirjallinen suostumus osallistumiselle. Poissulkukriteerejä olivat merkittävä maksan, munuaisten tai sydämen vajaatoiminta, merkittävä hengityssairaus, obeositeetti (BMI > 32,5), yliherkyys jollekin tutkimuslääkkeelle sekä lääkitys, joka voisi vaikuttaa hermolihasliitoksen toimintaan.

Osatöihin I ja II rekrytoitiin kumpaankin seitsemänkymmentä vapaaehtoista (ikä 18–75 vuotta; ASA I–III) naista ja miestä. Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään. Kaikki saivat laskimonsisäisen anestesian (TIVA) propofolilla ja remifentaniililla. Molemmissa tutkimuksissa tutkimusryhmä (n=35) sai typpioksiduulia hapen kanssa ja kontrolliryhmä (n=35) sai happi-ilmaseosta. Lihasselaksantin (osatyössä I rokuroni; osatyössä II sisat-rakuuri) annosteluun käytettiin standardoidun induktioannoksen jälkeen tietokoneohjattua infuusiota, kunnes 90 minuutin tutkimusaika oli tullut täyteen. Lihasselaksaatio pidettiin infuusion avulla 90 %:n tasolla. Lihasselaksaation monitorointi tapahtui Relaxograph®-mittarin (Datex, Helsinki) avulla käyttäen elektromyografiaa TOF-menetelmällä. Kumulatiivinen lihasrelaksantin annos kirjattiin ja steady state -vaiheen infuusionopeus laskettiin kaikilla potilailla. Ryhmien väliset erot laskettiin käyttäen Studentin t-testiä ja Chin neliötestiä.

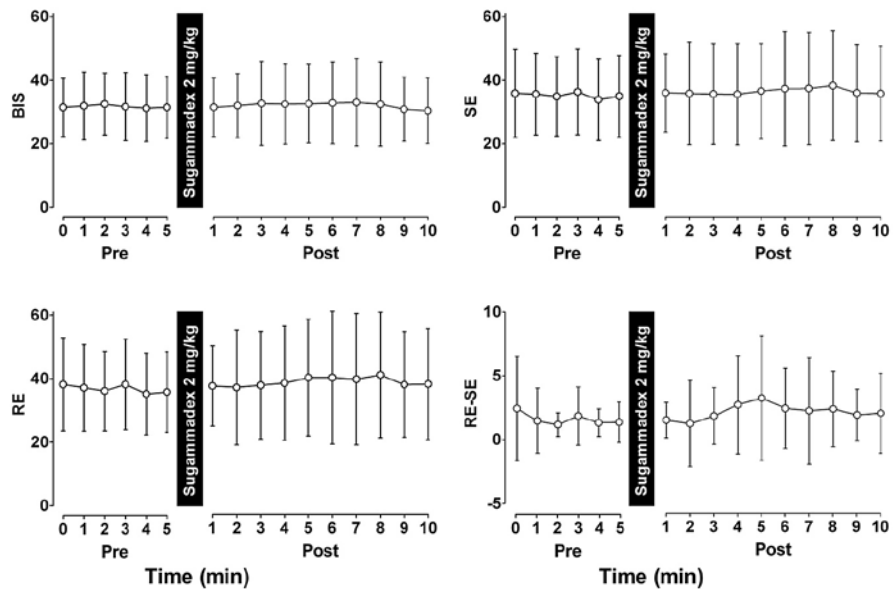
Osatyöhön III rekrytoitiin viisikymmentä potilasta. Anestesia- ja unensyvyyden mittareina oli balansoitu anestesia inhalaatioanesteetilla (sevo- tai desfluraani), opioidilla ja rokuronilla. Anestesiasta vastaava lää-



Osatyöt I ja II. Rokuronin (I) ja sisatracuurin (II) infuusionopeudet (I_{ss}) steady state -vaiheessa yksittäisillä potilailla. Horisontaalinen viiva kuvastaa kunkin tutkimusryhmän keskiarvoa.



Osatyö IV. Bispektraali indeksin (BIS), state entropian (SE), response entropian (RE) sekä (RE-SE) -erotuksen keskiarvot (mean, SD) ennen sugammadexin 2 mg/kg antoa ja 10 minuuttia sen jälkeen.



Osatyö III. Potentially unsafe period of recovery -jakson kesto (min); TR ekstubaatiohetkellä; TR visuaalisen faden häviämisaikana; ekstubaatiosta ad TR > 0,90 kuluva aika (min). Pisteen kuvastavat yksittäisten potilaiden arvoja ja horisontaaliset viivat keskiarvoja (mean values).

käri arvioi lihasrelaksaation syvyyttä ainoastaan visuaalisesti. Samaa lihasrelaksaation mittaustulosta (TOF-Watch®, Organon Inc.; akselografia) käyttämällä saadut objektiiviset TOF-arvot tallennettiin koko seuranta-ajalta. Toimenpiteen loputtua, kahden ensimmäisen TOF-vasteen (T1 ja T2) tultua visuaalisesti arvioituna näkyville, annettiin vasta-aine (sugammadeksi tai neostigmiini randomoidusti ja sokkoutetusti). T3 ja T4 ilmenemisaikakohtat sekä silmämääräisen faden häviämisaikakohta kirjattiin. Objektiivista TOF-seuranta jatkettiin, kunnes TOF oli > 0,9 kolmasti. Kirjattiin kunkin potilaan objektiivisesti mitatut TOF-suhteet sinä hetkenä, 1) kun visuaalinen fade eli vasteen heikkeneminen on hävinnyt ja 2) ekstubatiohetkellä. Laskettiin kulunut aika faden häviämisestä ja toisaalta vasta-aineen antamisesta, kunnes TOF- suhde oli palautunut ad 0,7, 0,8 ja 0,9. Viimeksi mainittu aika (faden häviäminen -> TOF = 0,9) eli ns. potentially unsafe period of recovery on tutkimuksen kannalta tärkein tulos. Statiistikkaan käytettiin Mann-Whitneyn testiä ja Chin neliötestiä.

Kaikki osatyön IV kolmekymmentä potilasta nukutettiin laskimonsisäisesti annosteltavan propofolin ja remifentaniilin avulla. Potilaat saivat lihasrelaksaatioon rocuronia. Kaikilla potilailla monitoroitiin lihasrelaksaatiota elektromyografiaa käyttävällä Datex ElectroSensor® (Datex, Helsinki) mittarilla käyttäen TOF-seuranta. Unensyvyyttä seurattiin bispektraali- indekseillä ja entropialla. Monitoroidut arvot tallennettiin DatexCollect®-ohjelman (Datex, Helsinki) avulla tulosten laske- miseksi. Leikkauksen päätyttyä jatkettiin edelleen anestesiaa ja viiden minuutin kuluttua kumotiin (T1–T2 näkyvillä) lihasrelaksaatio sugamma- deksilla 2 mg/kg. Tämän jälkeen monitoroitiin bi- spektraali indeksiä ja entropiaa vielä kymmenen minuutin ajan. Verrattiin lähtötasoja (sugamma- deksin antohetkellä mitattuina) seurantavaiheen aikana saatujen mittausten keskiarvoihin. Stati- tiikassa käytettiin varianssianalyysia (SYSTAT® for Windows).

Tulokset ja johtopäätökset

Kummassakaan osatyössä (I ja II) ryhmien välillä ei todettu merkitsevää eroa steady state vaiheessa infusoidun relaksantin (osatyössä I rocuroni; osa- työssä II sisatrakuuri) tarpeessa. Näin ollen typpi- oksiduulilla ei katsota olevan lihasrelaksaatiota po- tentoivaa vaikutusta.

Potentially unsafe period of recovery -jakso (ai-

ka visuaalisen faden häviämisestä ad TR > 0,9) oli erittäin merkitsevästi pidempi neostigmiinia saa- neilla potilailla ($P < 0,001$). Neostigmiiniryhmäs- sä nähtiin myös varsin laajaa vaihtelua tämän jak- son pituudessa, joka oli $10,3 \pm 5,5$ (1,3–26,0) min.

Osatyö IV osoitti, ettei rocuronilla aikaansaa- dun keskisyvän lihasrelaksaation nopea kumoami- nen sugammadeksilla ole vaikutusta anestesia- syvyyttä kuvaaviin BIS ja entropia-arvoihin. □

Väitöskirja ja osatyöt:

Illman Hanna. Studies on neuromuscular blocking drugs and their antagonists during anaesthesia. Turun Yliopisto 2011. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-29-4597-9>

- I. Illman H, Antila H, Olkkola K. Quantitation of the effect of nitrous oxide on rocuronium infusion requirements using closed-loop feedback control. *Anesthesiology* 2008; 108: 388–391.
- II. Illman H, Antila H, Olkkola K. Effect of nitrous oxide on cisatracurium infusion demands: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology* 2010; 10: 14.
- III. Illman H, Laurila P, Antila H, Meretoja O, Alahuhta S, Olkkola K. Duration of residual neuromuscular block after administration of neostigmine or sugammadex at two visible twitches during train of four monitoring. *Anesth Analg* 2011; 112: 63–68.
- IV. Illman H, Antila H, Olkkola K. Reversal of neuromuscular blockade by sugammadex does not affect EEG derived indices of depth of anesthesia. *J Clin Monit Comput* 2010; 24: 371–376.

Viitteet

1. Jonsson Fagerlund M, Dabrowski M, Eriksson LI. Pharmacological characteristics of the inhibition of nondepolarizing neuromuscular blocking agents at human adult muscle nicotinic acetylcholine receptor. *Anesthesiology* 2009; 110: 1244–52.
2. Olkkola KT, Tammisto T. Quantifying the interaction of rocuronium (Org 9426) with etomidate, fentanyl, midazolam, propofol, thiopental, and isoflurane using closed-loop feedback control of rocuronium infusion. *Anesth Analg* 1994; 78: 691–6.
3. Hemmerling TM, Schuettler J, Schwilden H. Desflurane reduces the effective therapeutic infusion rate (ETI) of cisatracurium more than isoflurane, sevoflurane, or propofol. *Can J Anaesth* 2001; 48: 532–7.
4. Plaud B, Debaene B, Donati F. Duration of anesthesia before muscle relaxant injection influences level of paralysis. *Anesthesiology* 2002; 97: 616–21.
5. Kopman AF, Chin WA, Moe J, Malik R. The effect of nitrous oxide on the dose-response relationship of rocuronium. *Anesth Analg* 2005; 100: 1343–7.
6. Fiset P, Balendran P, Bevan DR, Donati F. Nitrous oxide potentiates vecuronium neuromuscular blockade in humans. *Can J Anaesth* 1991; 38: 866–9.
7. Debaene B, Plaud B, dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98: 1042–8.
8. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, ym. The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 9–15.
9. Eriksson LI. Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants? *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 520–3.
10. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 765–71.
11. Sundman E, Witt H, Olsson R, ym. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction



Kustos Klaus Olkkola, Hanna Illman ja vastaväittäjä Tomi Taivainen.

- in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000; 92: 977–84.
12. Bartkowski RR. Incomplete reversal of pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium. *Anesth Analg* 1987; 66: 594–8.
 13. Kim KS, Cheong MA, Lee HJ, Lee JM. Tactile assessment for the reversibility of rocuronium-induced neuromuscular blockade during propofol or sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 99: 1080–5.
 14. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, ym. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2007; 107: 239–44.
 15. Ali HH, Utting JE, Gray TC. Quantitative assessment of residual antidepolarizing block. I–II. *Br J Anaesth* 1971; 43: 473–85.
 16. Eriksson Li, Sundman E, Olsson R, ym. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 1035–43.
 17. Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, ym. Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of-four. *Anesthesiology* 1989; 70: 578–81.
 18. Kopman AF, Kopman DJ, Ng J, Zank LM. Antagonism of profound cisatracurium and rocuronium block: the role of objective assessment of neuromuscular function. *J Clin Anesth* 2005; 17: 30–5.
 19. Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, ym. Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology* 1985; 63: 440–3.
 20. Fuchs-Buder T, Fink H, Hofmockel R, ym. Application of neuromuscular monitoring in Germany. *Anaesthesist* 2008; 57: 908–14.
 21. Sorgenfrei IF, Viby-Mogensen J, Swiatek FA. Does evidence lead to a change in clinical practice? Danish anaesthetists' and nurse anaesthetists' clinical practice and knowledge of postoperative residual curarization. *Ugeskr Laeger* 2005; 167: 3878–82.
 22. Lanier WL, Izzo PA, Milde JH, Sharbrough FW. The cerebral and systemic effects of movement in response to a noxious stimulus in lightly anesthetized dogs. Possible modulation of cerebral function by muscle afferents. *Anesthesiology* 1994; 80: 392–401.
 23. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology* 2000; 92: 1485–7.
 24. Messner M, Beese U, Romstock J, Dinkel M, Tschaikowsky K. The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg* 2003; 97: 488–91.
 25. Ekman A, Stalberg E, Sundman E, ym. The effect of neuromuscular block and noxious stimulation on hypnosis monitoring during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2007; 105: 688–95.
 26. Vasella FC, Frascarolo P, Spahn DR, Magnusson L. Antagonism of neuromuscular blockade but not muscle relaxation affects depth of anaesthesia. *Br J Anesth* 2005; 94: 742–7.

Hanna Illman
 LT, erikoislääkäri
 TYKS, ATEK-klinikka
 hanna.illman[at]tyks.fi