



Olli Meretoja

Professori
Helsinki
olli.meretoja@fimnet.fi

Onko jäännösrelaksaatiolla väliä?

Jäännösrelaksaation uhka on muuttanut anestesiakäytäntöjämme erittäin suuresti, mutta ilmiön sallitaan edelleen toteutua neostigmiinin laajan käytön vuoksi.

Jäännösrelaksaatio on ilmiö, jonka merkitystä ei juurikaan arvosteta, mutta joka silti on vaikuttanut anestesiamenetelmien ja –lääkkeiden valintaan erittäin suuresti. Tärkein syy, miksi 1990-luvulla alettiin käyttää vain keskipitkävaikutteisia lihasrelaksantteja (ensin atrakuuri ja vekuroni ja sittemmin sisatrukuuri ja rokuroni) potilailla, jotka ekstuboitiin toimenpiteen jälkeen, oli pitkävaikutteisiin relaksantteihin liittyvä jäännösrelaksaation korkea insidenssi (1-2).

Kun 1990-luvulla todettiin, että myös keskipitkävaikutteisten lihasrelaksanttien käyttöön liittyy suuri jäännösrelaksaation riski (3-6), ryhdyttiin käyttämään anestesiamenetelmiä, joissa lihasrelaksantteja ei lainkaan tarvittu. Näin tänä päivänä lihasrelaksanttien tärkein käyttöindikatio onkin ”vain” intubaation helpottaminen. Kotetan seuraavassa perustella, miksi tämän valinnan rinnalle voisi nykyisin luoda potilaan hoidon kannalta parempia vaihtoehtoja.

Jäännösrelaksaatio ilmiönä

Jäännösrelaksaatio on tapahtuma, jossa potilaan lihasvoima ei ole lihasrelaksanttien käytön jälkeen palautunut riittävästi. Riittävyuden kriteerinä pidettiin 1970-luvulla train-of-four (TOF)-suhdetta 0,70 (7-8). Kahta vuosikymmentä myöhemmin ruotsalainen tutkija Lars Eriksson havaitsi, että nielulihasten koordinaation ja voiman palautumiseen tarvitaan TOF-suhde 0,90, jotta nukutetun potilaan aspiraatoriski ei olisi suurentunut (9-11). Hän totesi myös, että kemoreseptorien välittämän hypoksisen ventilaatiovasteen palautuminen normaaliksi anestesian jälkeen edellyttää samaa 0,90 suhdetta (12-14).

Saattaa tuntua, että on liki saman tekevää, onko TOF-suhde palautunut 0,70:een vai 0,90:een. Tällä näennäisesti pienellä erolla on kuitenkin varsin suuri merkitys, kun lihasrelaksaatiosta toipumisen nopeuttamiseen käytetään

neostigmiinia. Neostigmiini hidastaa asetyylikoliinin hajoamista, jolloin välittäjäaine asetyylikoliinin pitoisuus hermolihaspääteessä kasvaa. Asetyylikoliini on kuitenkin pieni molekyyli, joka diffundoituu kaikkialle solun ulkoiseen nesteeseen, eli sen pitoisuutta ei kyetä nostamaan määräänsä korkeammaksi, vaikka neostigmiinin annosta kasvatettaisiin suuresti (15). Näin neostigmiinilla onkin kattovaikutus, jota ei pystytä ylittämään.

Neostigmiinin vaikutuksesta suuri osa ilmaantuu nopeahkosti ja lopullinen vaikutus hitaahkosti (16-17). Asiaa kuvaa turkulaisen Hanna Illmanin tuore aineisto, jossa potilaat saivat neostigmiinia 50 mg/kg, kun heillä oli havaittavissa kaksi lihasnykäystä TOF-stimulaatiolle rokuronin annon jälkeen (18). Kuvasta 1 näkyy, että neostigmiinin annon jälkeen kesti keskimäärin 7 min kunnes TOF-suhde oli palautunut tasolle 0,70, mutta peräti 13 min kunnes suhde oli 0,90. Kuluu siis liki kaksinkertainen aika, jotta TOF-suhde palautuu tasolle 0,90 verrattuna aikaan, joka tarvitaan suhteen palautumiseen tasolle 0,70. Harva kliinikko odottaa näin kauaa ennen potilaan ekstubaatiota.

Pallealihaksen muita lihaksia nopeamman toipumisen vuoksi potilaat alkavat hengittää anestesian päätyttyä jo kun yleinen lihasvoima on vielä varsin heikko. Heidät ekstuboidaankin usein varsin syvässä relaksaatioissa. Murphy totesi hiljan, että ekstubaatiohetken TOF-suhde oli alle 0,70 lähes 60 %:lla ja alle 0,90 liki 90 %:lla potilaista (19). Aiemmin Meretoja havaitsi, että lapsilla, jotka hengittävät jo aikuisia syvämmässä relaksaatioissa, ekstubaatiohetken TOF-suhde oli keskimäärin 0,50 (20). Varhaisen ekstubaatiokäytännön vuoksi on selvää, että hitaasti toipuvilla potilailla on merkittävää jäännösrelaksaatiota ekstubaatiohetkellä ja vielä heräämään tullessa. Jäännösrelaksaation insidenssi heräämössä onkin peräti 25-40 % jopa sisatrukuuria tai rokuronia käytettäessä (3-6). Näin ollen voisi sanoa, että

neostigmiinin ominaisuuksiin liittyy jäännösrelaksaation korkea esiintyvyys yhtä lailla kuin bradykardia ja verenpaineen lasku tai liman erityys.

Jäännösrelaksaation kliininen merkitys

Tanskalainen työryhmä oli 1990-luvulla uranuurtaja havaitessaan lihasrelaksanttien valinnan vaikuttavan potilaan vakaviin postoperatiivisiin komplikaatioihin. Berg työtovereineen totesi, että etenkin pitkävaikutteisia lihasrelaksantteja käytettäessä TOF-suhde oli usein alle 0,70 potilaan tullessa heräämään (2). Samoilla potilailla oli merkittävästi muita potilaita enemmän postoperatiivisia keuhkokomplikaatioita. Nämä tulokset vaikuttivat ratkaisevasti siihen, että uudet keskipitkävaikutteiset lihasrelaksantit saavuttivat jo 1990-luvun alussa laajan suosion varsin nopeasti. Näin klinikot osoittivat lääkevalinnoillaan, että jäännösrelaksaatio on tapahtuma, jota tulee välttää.

Kun jäännösrelaksaation kriteeri muuttui TOF-suhteeksi 0,90, todettiin ettei neostigmiini kykene poistamaan jäännösrelaksaatiota, vaikka käytettiin keskipitkävaikutteisia lihasrelaksantteja. Lukuisissa tutkimuksissa on havaittu, että jäännösrelaksaation insidenssi on jopa 25–40 %, vaikka lihasrelaksaatiota on monitoroitu perifeerisellä neurostimulaattorilla, relaksanttina on ollut sisatrakuuri tai rokuroni, ja vasta-aineena neostigmiini (3–6, 21–22).

Jäännösrelaksaatioon liittyy useita kliinisesti merkittäviä fysiologisen homeostaasin häiriöitä. Näistä esimerkkeinä ovat mm. ventilaatiovajavuus ja desaturaatio (23–26), nielulihasten heikkous ja aspiraatio (9–11, 27) sekä hypoksisen ventilaatiovasteen heikkous (12–14). Murphy totesi, että objektiivinen lihasrelaksaation monitorointi vähentää jäännösrelaksaation insidenssiä sekä tähän liittyvää saturaatiotason laskua potilasta heräämään kuljetettaessa ja heräämössä oloaikana (23). Esimerkiksi heräämössä olon aikana objektiivisen monitoroinnin ryhmässä happisaturaatio laski alle 93 % tasolle seitsemällä prosentilla potilaita, kun perifeerisen neurostimulaattorin ryhmässä vastaava luku oli peräti 64 %. Jäännösrelaksaatiota oli heräämään tullessa 4 vs. 30 % potilaista objektiivisen vs. subjektiivisen monitoroinnin ryhmässä.

Mielenkiintoinen tuore australialainen kongressiabstrakti analysoi pienellä aineistolla 30 postoperatiivisen vuorokauden keuhkokomplikaatioiden määrän suhdetta ekstubatiovaiheen jäännösrelaksaatioon. Tutkijat havaitsivat, että jopa kolmanneksella potilaista, joiden TOF-suhde oli

ekstubatiohetkellä alle 0,70, todettiin postoperatiivisesti atelektaasia tai pneumoniaa, kun muilla potilailla vastaava insidenssi oli vain 5 % (28). Tutkijat ovat parhaillaan tekemässä perusteellisempaa selvitystä aiheesta (e-mail -viesti tutkijalta), ja mielenkiinnolla joudumme odottamaan tuon työn valmistumista. Tämän kaltaisia outcome-tutkimuksia tarvittaisiin ehdottomasti lisää.

Miten välttää jäännösrelaksaatio?

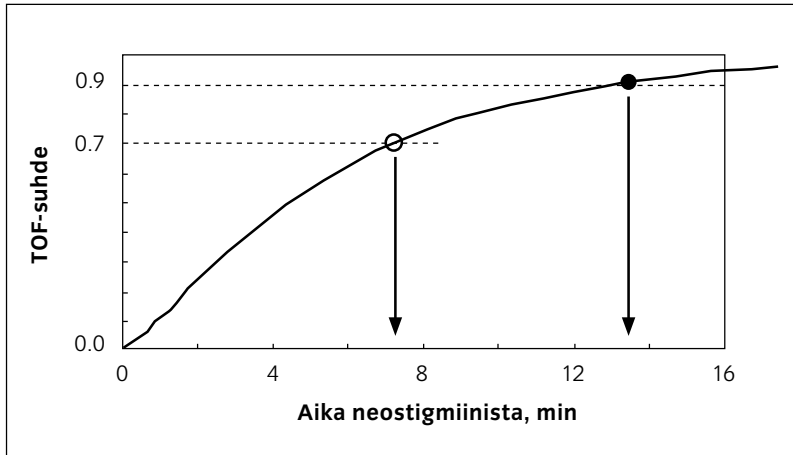
Kuten edellä kuvasin, jäännösrelaksaatio on niin vakava ilmiö, että olemme valinneet esimerkiksi lihasrelaksanttimme sen mukaan, että tapahtumaa ei esiintyisi. Kävi kuitenkin ilmi, ettei jäännösrelaksaatiota voidakaan välttää käytännön työssä, koska neostigmiinin annon jälkeenkin osa potilaista toipuu relaksaatiosta erittäin hitaasti. Tämä on johtanut sellaisten anestesiamenetelmien valintaan, joissa vältetään lihasrelaksanttien käyttöä kokonaan tai liki kokonaan. Lihasrelaksantteja käytetäänkin pääasiassa vain potilaan intubaation helpottamiseen, vaikka niillä olisi huomattavasti muitakin indikaatioita.

Esimerkkinä tilanteesta, jossa emme kerro edes kirurgille lääkevalintaamme, on laparotomiahaavan sulku kun kirurgi pyytää lisää relaksanttia. Sanomme antavamme relaksanttia, mutta todellisuudessa syvennämme anestesiaa ja/tai annamme lisää lyhytvaikutteista opioidia. Syynä tähän käytäntöön on se, että kun emme anna relaksanttia itse laparotomian aikana, on vaikeaa annostella neostigmiinilla kumottavaa määrää relaksanttia aivan leikkauksen lopussa.

Kaikille lääkeaineille on yksilöllinen vaste ja vasteen hajonta. Jo liki 50 vuotta on ollut tiedossa, että vakioannos (mg/kg) lihasrelaksanttia saattaa aiheuttaa osalle potilaita täydellisen 100 % lihasrelaksaation, kun osalle potilaita ei samalla annoksella tule mitään näkyvää vastetta (29). Aiemmin kuvatussa Hanna Illmanin aineistossa verrattiin neostigmiinin ja sugammadeksin vasteiden yksilöllistä vaihtelua (18), jota kuvaava keskihajonta oli sekä neostigmiinilla että sugammadeksilla 40 % keskiarvosta (Kuva 2). Tärkein ero ryhmien välillä oli luonnollisesti vasteaikojen ero: neostigmiinia käytettäessä 40 % potilaista ei saavuttanut 15 minuutissa TOF-suhdetta 0,90, kun sugammadeksilla hitainkin potilas saavutti kyseisen tason 3,5 minuutissa.

Kuluu liki kaksinkertainen aika, jotta TOF-suhde palautuu tasolle 0,90 verrattuna suhteen palautumiseen tasolle 0,70.

>>



Kuva 1. Train-of-four suhteen toipuminen, kun neostigmiiniä on annettu 50 mg/kg kahden lihassupistuksen näkyessä rokuronin käytön jälkeen. TOF-suhde saavuttaa tason 0,70 seitsemässä minuutissa, jonka jälkeen kestää kuusi minuuttia saavuttaa taso 0,90. Kuva on muokattu alkuperäisaineistosta (18).

Edellä kuvattu työ antaa hyvän käsityksen siitä, miten jäännösrelaksaatio ei ole mahdollista, jos antagonistina käytetään sugammadeksiä. Sugammadeksin vaikutuksen nopeutta ja tehokkuutta kuvaa erinomaisesti Cammun työ, jossa vapaaehtoisille annettiin samanaikaisesti, mutta vastakkaisiin käsiin, rokuronia 1.2 mg/kg ja sugammadeksiä 16, 24 tai 32 mg/kg (30). Kaikilla tutkittavilla TOF-suhde pysyi yli 0,90 koko tutkimuksen ajan. Näin ollen sugammadeksi sitoi rokuronin jo matkalla yläonttolaskimosta periferisiin kapillaarisuoniin. Sugammadeksin erittäin vahvan sitomiskyvyn vuoksi potilasta ei ole mahdollista siirtää niin nopeasti heräämään, että siellä olisi vielä jäännösrelaksaatiota olemassa (18). Näin sugammadeksi antaakin mahdollisuuden välttää jäännösrelaksaatiota, vaikka käytämmekin lihasrelaksanttia edistämään kirurgisen toimenpiteen suorittamista ja näin potilaan parhaan mahdollisen hoitotuloksen saavuttamista.

Esimerkkinä tilanteesta, jossa neostigmiinin vaikutus tuntuu olevan poikkeuksellisen hidas, on syvän lihasrelaksaation antagonisaatio. Jones työtovereineen vertasi neostigmiiniä ja sugammadeksiä, kun antagonisoitiin lihasrelaksaatiota tasolla, jolloin oli havaittavissa vain yksi tai kaksi post-tetaanista stimulaatiovastetta (31). Sugammadeksi palautti TOF-suhteen tasolle 0,90 vajaassa kolmessa minuutissa, mutta neostigmiinilla tähän kului aikaa peräti 49 minuuttia. Syy neostigmiinin näennäiseen hitauteen on siinä, että neostigmiinin kattovaikutus estää asetyylikoliinin pitoisuuden ylenmääräisen nostamisen, jolloin lihasvoima alkaa toipua vasta,

kun lihasrelaksanttia on riittävästi poistunut elimistöstä. Tuo kuvattu pitkä toipumisaika johtuu relaksantin hitaasta eliminaatiosta. Työ antaakin selvän kuvan siitä, ettei neostigmiini kykene antagonisoimaan syvää lihasrelaksaatiota, toisin kuin sugammadeksi. Neostigmiiniä ei pidäkään antaa potilaalle ennen kuin TOF-stimulaatiolle saadaan kaksi lihaksen supistusvastetta näkyviin (32).

On ilmeistä, ettei neostigmiiniä nykyiseen tapaan käyttämällä voida välttää jäännösrelaksaatiota. Jokaisella lihasrelaksanttia saavalla potilaalla tulee olla objektiivinen lihasrelaksaation monitorointi, ja heidät tulee ekstuboida vasta kun TOF-suhde on $\geq 0,90$. Neostigmiiniä käytettäessä tähän ei ole mahdollisuutta ilman leikkaustoiminnan merkittävää hidastamista. Näin ainoat keinot välttää jäännösrelaksaatiota ovat joko olla käyttämättä lihasrelaksantteja kokonaan tai antagonisoida lihasrelaksaatio riittävällä annoksella sugammadeksiä.

Yhteenveto

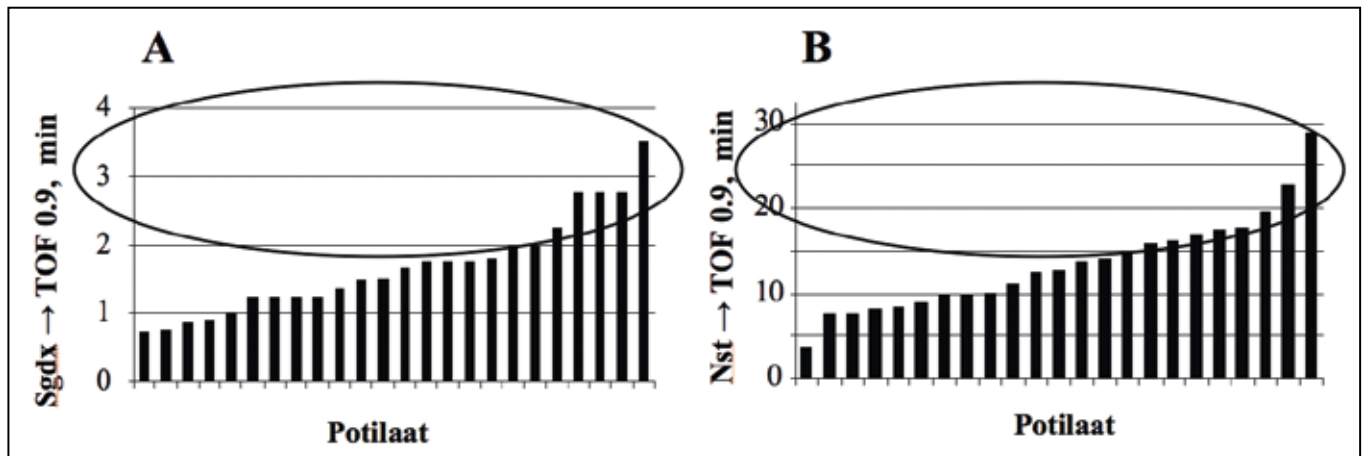
Kliinikot ovat arvostaneet jäännösrelaksaation välttämisen tarvetta menneinä vuosikymmeninä erittäin suuresti. Jäännösrelaksaatioon liittyy paitsi heräämössä todettavat myös postoperatiiviseen toipumiseen vaikuttavat vakavatkin komplikaatiot. Potilaiden yksilöllinen vaste lihasrelaksanteille (ja muillekin lääkeaineille) on varsin vaihteleva ja ennustamaton. Neostigmiinin käyttöön liittyy suuri jäännösrelaksaation riski, jonka syynä on neostigmiinin vaikutusmekanismi ja selkeä kattovaikutus. Jos lihasrelaksantin vasta-aineena käytetään sugammadeksiä, jäännösrelaksaation riski on olematon, ja lihasrelaksantteja voidaan käyttää nykyistä laajemmin indikaatioin potilaan voimien ja kirurgisen leikkaustuloksen optimaaliseen saavuttamiseen.

Sidonaisuus: MSD:n anestesia advisory board jäsen

Viitteet

1. Pedersen T, Viby-Mogensen J, Ringsted C. Anaesthetic practice and postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 812-8.
2. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, ym. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1095-103.
3. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, ym. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2001; 56: 312-8.

On ilmeistä, ettei neostigmiiniä nykyiseen tapaan käyttämällä voida välttää jäännösrelaksaatiota.



Kuva 2. Potilaiden yksilölliset ajat toipua sugammadexin 2 mg/kg (A) ja neostigmiinin 50 mg/kg (B) annon jälkeen train-of-four suhteeseen 0,90, kun vasta-aine on annettu kahden lihassupistuksen näkyessä rokuronin käytön jälkeen. Huomaa erilaiset aika-akselit. Kuva on muokattu alkuperäisaineistosta (18).

- Kim KS, Lew SH, Cho HY, Cheong MA. Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. *Anesth Analg* 2002; 95: 1656-60.
- Baillard C, Gehan G, Reboul-Maty J, ym. Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth* 2000; 84: 394-5.
- 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.
- Ali HH, Utting JE, Gray C. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth* 1970; 42: 967-78.
- Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ. The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth* 1975; 47: 570-4.
- 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.
- Sundman E, Witt H, Olsson R, ym. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans. Pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000; 92: 977-84.
- Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003; 98: 1333-7.
- Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A. Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 710-5.
- Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW. Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology* 1993; 78: 693-9.
- Eriksson LI. Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralyzed man. A new property of muscle relaxants? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1996; 40: 520-3.
- Caldwell JE. Clinical limitations of acetylcholinesterase inhibitors. *J Crit Care* 2009; 24: 21-8.
- Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Lindholm P, ym. Time to peak effect of neostigmine at antagonism of atracurium- or vecuronium-induced neuromuscular block. *J Clin Anesth* 1995; 7: 635-9.
- Meretoja OA. Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children. *Pediatr Anesth* 2010; 20: 591-604.
- Illman HL, Laurila P, Antila H, ym. The duration of residual neuromuscular block after administration of neostigmine or sugammadex at two visible twitches during train-of-four monitoring. *Anesth Analg* 2011; 112: 63-8.
- Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, ym. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg* 2005; 100: 1840-5.
- Meretoja OA, Gebert R. Postoperative neuromuscular block following atracurium or alcuronium in children. *Can J Anaesth* 1990; 37: 743-6.
- Pino RM. Residual neuromuscular blockade: a persistent clinical problem. *Internat Anesthesiology Clin* 2006; 44: 77-90.
- Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2007; 98: 302-16.
- Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, ym. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 2008; 109: 389-98.
- Kopman AF. Undetected residual neuromuscular block has consequences. *Anesthesiology* 2008; 109: 363-4.
- Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, ym. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008; 107: 130-7.
- Kopman AF. Residual neuromuscular block and adverse respiratory events. *Anesth Analg* 2008; 107: 1756.
- D'Honneur G, Lofaso F, Drummond GB, ym. Susceptibility to upper airway obstruction during partial neuromuscular block. *Anesthesiology* 1998; 88: 371-8.
- Ledowski T, O'Dea B, Boas FV, ym. Introduction of sugammadex: Influence on the incidence of residual paralysis at a tertiary teaching hospital. *Anaesth Intens Care* 2011; 39: 963.
- Katz RL. Neuromuscular effects of d-tubocurarine, edrophonium and neostigmine in man. *Anesthesiology* 1967; 28: 327-36.
- Cammu G, De Kam PJ, Demeyer I, ym. Safety and tolerability of single intravenous doses of sugammadex administered simultaneously with rocuronium or vecuronium in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2008; 100: 373-9.
- Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109: 816-24.