

Perifeeriset lihasrelaksantit

Perifeeriset lihasrelaksantit ovat aineita, jotka halvaannuttavat luurankolihakset estämällä hermo-lihasliitoksen toimintaa. Niitä käytetään yleisanestesian aikana helpottamaan leikkausten suoritusta sekä joskus hengityskonehoidon aikana.

Lihasselaksanttien vaikutustapa

Hermo-lihasliitoksen toiminta

Hermo-lihasliitos välittää motorisen hermon aktiopotentiaalin välittäjäaineensa, asetyylikoliinin, avulla kemiallisesti lihassoluun, jossa impulssi kulkee jälleen sähköisessä muodossa (kuva13-1). Hermoimpulssi saa asetyylikoliinia sisältävät rakkulat kulkeutumaan hermopäätteen pinnalle ja purkautumaan hermopäätteen ja lihassolun pinnan väliseen synapsirakoon. Hermopäätteen kohdalla olevaa aluetta lihassolun pinnassa kutsutaan motoriseksi päätelevykksi. Siinä on kolinergisiä reseptoreita, joihin asetyylikoliini kiinnittyy. Reseptorien muodostamat ionikanavat aukeavat ja päästävät ioneja kanavien läpi. Tästä seuraa lihassolun depolarisaatio, jolloin solukalvon sähköinen potentiaali muuttuu -90 mV:sta lähelle nollaa.

Depolarisaatio saa aikaan solunsisäisiä biokemiallisia reaktioita, lähinnä kalsiumin mobilisaatiota. Siitä seuraa lihaksen supistuvien elementtien toiminta ja lihaksen supistus. Yksi motorisen neuronin aksoni haarautuu useaan lihassoluun muodostaen näiden kanssa motorisen yksikön, joka stimuloituu yhtäaikaisesti. Näin usean lihassolun yhtäaikainen depolarisaatio saa aikaan lihaksen supistumisen. Hermo-lihasliitoksen raossa oleva asetyylikoliiniesteraasi hajottaa nopeasti sinne joutuneen asetyylikoliinin.

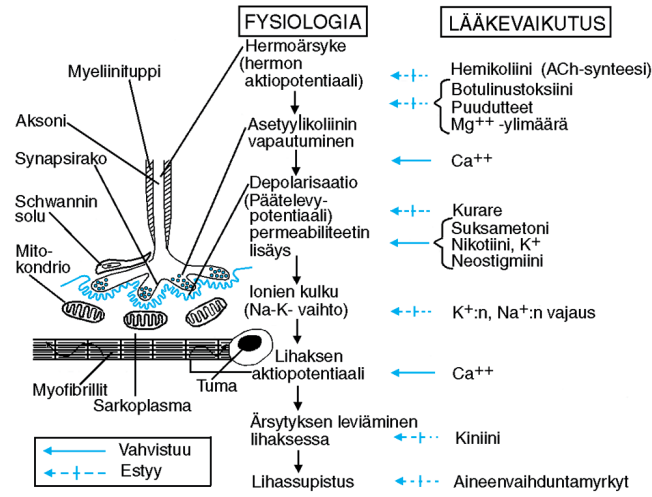
Asetyylikoliinin synteesi ja vapautuminen

Asetyylikoliini syntyy hermopäätteessä koliinista ja asetyylikoentsyymi A:sta koliiniasetyyylitransferaasin vaikutuksesta. Koliinia

Historiaa

Etelä-Amerikan intiaanit ovat käyttäneet kurarea nuolimyrkkinä jo ammoisista ajoista lähtien. Nuolen kärkeen siveltynä myrky aiheuttaa kuoleman, joka johtuu hengitysilhasten halvaantumisesta. Kurare-nuolimyrkkyä saatiin mm. *Chondrodendron*-kasvilajeista. Eurooppaan kurare tuotiin 1700-luvulla ja Claude Bernard osoitti sen vaikuttavan hermo-lihasliitokseen (1857), mutta hoidollista käyttöä sille alettiin etsiä vasta 1900-luvulla. Griffith ja Johnson käyttivät kurarea ensimmäisen kerran anestesiologiassa 1942. Lihasselaksanttien käyttö muutti ratkaisevasti yleisanestesian käyttömahdollisuuksia ja edisti myös muiden tieteenalojen, kuten farmakologian ja fysiologian, tutkimusta.

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autokoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

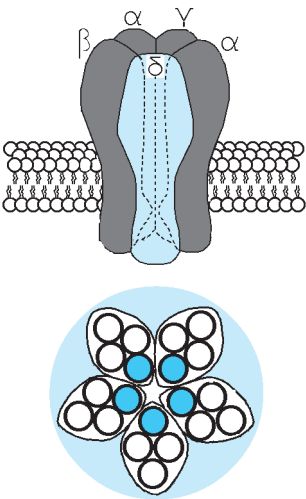


Kuva 13-1. Hermo-lihasliitos ja motori- nen päätelevy. Eri lääkeaineiden farmakologisten vaikutusten paikat suhteessa fysiologiseen toimintaan ja anatomiseen rakenteeseen.

kuljettaa hermopäätteeseen solukalvon aktiivinen kuljetusmekanismi synapsiraosta, johon sitä tulee plasmasta sekä hajoavasta asetyylikoliinista. Asetylikoliinia syntyy mitokondrioissa. Asetylikoliinin synteesi voidaan estää hemikoliinilla, joka estää koliinin kuljetusta hermopäätteeseen. Seurauksena on impulssin kulun estyminen hermo-lihasliitoksessa.

Asetylikoliinia vapautuu rakkuloista jatkuvasti ilman motorisen hermon aktiopotentiaalia. Näin motoriseen pätelevyyn muodostuu pieniä, 1–2 mV:n suuruisia depolarisaatiopotentiaaleja (MEPP = miniature end plate potential), jotka eivät riitä saamaan aikaan lihas-solun supistusta. Tällaisen pienen motorisen pätelevyyn potentiaal- in aikaansaamiseksi tarvitaan noin 5 000 asetylikoliinimolekyyliä eli yksi kvantti (ks. luku 10). Hermoimpulssi vapauttaa noin 200 kvant- tia asetylikoliinia. Tämä määrä tuottaa riittävän suuren pätelevypot- entiaal- in (EPP = end plate potential) lihas-solun supistumisen käyn- nistämiseksi.

Asetylikoliinin vapautumista säätelee hermopäätteen kalsiumpi- toisuus. Jotta kalsiumia pääsee virtaamaan sisään hermopäätteeseen kalsiumkanavia myöten, tarvitaan syklistä AMP:ta, jota muodostuu hermon aktiopotentiaal- in vaikutuksesta. Kalsiumin sisäänvirtausta voidaan vahvistaa tietyillä lääkeaineilla, kuten 4-aminopyridiinillä, jolloin asetylikoliinin vapautuminen lisääntyy.



Kuva 13-2. Hermo-lihasliitoksen koliner- gininen reseptori solun lipidikalvossa. Ylä- kuvassa sivulta katsoen ja alakuvassa poikkileikkaus solukalvon suuntaisesti.

Postjunktioaliset kolinergiset reseptorit

Asetylikoliinin nikotiinireseptorit sijaitsevat motori- sen pätelevy- n poimujen harjoissa, joissa niitä on runsaasti, noin viisi miljoonaa yhdessä hermo-lihasliitoksessa (kuva 13-1). Reseptorit koostu-

13. Perifeeriset lihasrelaksantit, gangliosalpaajat

vat viidestä proteiiniolosasesta (kaksi α -osasta, β -, γ -, δ -osat), joiden keskellä on kanava (kuva 13-2). Normaalisti osasten keskellä oleva kanava on kiinni. Asetyylikoliini sitoutuu α -osasiin. Kun kumpaankin α -osaseen kiinnittyy asetyylikoliinimolekyyli, kanava aukeaa noin 1 ms:n ajaksi, jona aikana natrium- ja kalsiumionit virtaavat lihassoluun ja kaliumionit ulos lihassolusta. Tämän seurauksena solukalvopotentiaali vähenee normaalipotentialista (-90 mV) lähelle nollaa eli aiheutuu depolarisaatio. Depolarisaatioaalto leviää lihassolun kalvolla eteenpäin aukaisten natriumkanavia ja saaden aikaan lihassolun sisäisten reaktioiden kautta myofilamenttien supistumisen.

Asetyylikoliinin pitää sitoutua kumpaankin α -osaseen, ennen kuin reseptorikanava aukeaa (kuva 13-3). Asetyylikoliiniesteraasi hajottaa asetyylikoliinin hyvin tehokkaasti, niin että reseptorikanavan sulkeuduttua käytännöllisesti katsoen kaikki synapsiraossa oleva asetyylikoliini on hajonnut.

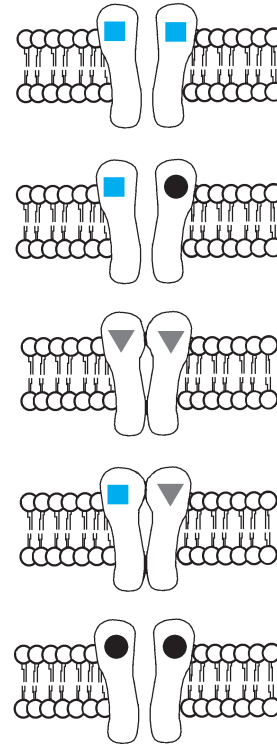
Asetyylikoliinin nikotiinireseptoreita on hermo-lihasliitoksen lisäksi myös autonomisen hermon ganglioissa ja keskushermostossa. Näiden ns. neuronaalisten nikotiinireseptorien alayksikkörakenne eroaa jossakin määrin hermo-lihasliitoksen nikotiinireseptorien rakenteesta, mikä selittää lihasrelaksanttien kohtalaisen selektiivisen vaikutuksen.

Hermosto-lihasliitoksen salpauksen tyypit

Hermosto-lihasliitoksen salpaus voidaan saada aikaan vaikuttamalla useaan eri kohtaan impulssin kulkuun hermosta lihassoluun (kuva 13-1). Perifeeriset lihasrelaksantit jaetaan vaikutusmekanisminsa perusteella nondepolarisoiviin ja depolarisoiviin lihasrelaksantteihin.

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit, joista historiallisena esimerkkinä on (+)-tubokurariini, sitoutuvat hermosto-lihasliitoksen asetyylikoliinin nikotiinireseptorin α -osasiin kuten asetyylikoliini ja estävät reseptorikanavan aukeamisen sekä sitä seuraavan depolarisaation (kuva 13-3). Tubokurariini estää reseptorikanavan aukeamisen, vaikka vain yksi molekyyli sitä sitoutuisi toiseen reseptorin osaseen. Tubokurariinin vaikutusmekanismi on asetyylikoliinin kilpailuva esto. Tubokurariinin aiheuttama lihasrelaksaatio voidaan lopettaa lisäämällä synapsiraossa olevan asetyylikoliinin määrää antamalla potilaalle asetyylikoliiniesteraasin estäjää, esim. neostigmiinia. Tällöin lisääntynyt asetyylikoliinimäärä valtaa reseptorien sitoutumispäikat tubokurariinilta ja normaali lihastoiminta palautuu.

Depolarisoivat lihasrelaksantit ovat nikotiinireseptorien agonisteja. Ne muistuttavat kemialliselta rakenteeltaan asetyylikoliinia. Esimerkki depolarisoivasta lihasrelaksantista on suksametoni. Kun agonisti (asetyylikoliini tai suksametoni) kiinnittyy asetyylikoliinin nikotiinireseptoriin, reseptorikanava aukeaa ja ionien vaihdon jäl-

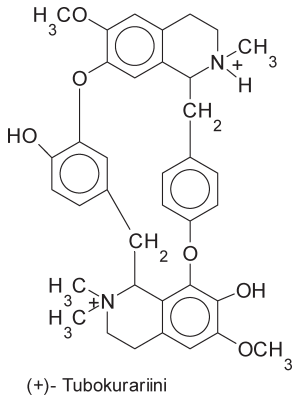


Kuva 13-3. Kolinergisen reseptorin α -osaset solukalvolla. ■ Asetyylikoliini-molekyyli, ▼ nondepolarisoiva lihasrelaksantti-molekyyli ja ● depolarisoiva lihasrelaksanttimolekyyli.

• *nondepolarisoivat lihasrelaksantit*

• *depolarisoivat lihasrelaksantit*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit



keen seuraa depolarisaatio. Toiseen α -osaseen voi myös kiinnittyä asetyylikoliini ja toiseen suksametoni (kuva 13-3). Kanava sulkeutuu noin 1 ms:n kuluttua niin suksametonin kuin asetyylikoliininkin kiinnittymisen jälkeen.

Asetyylikoliini hajoo asetyylikoliiniesteraasin vaikutuksesta. Asetyylikoliiniesteraasi ei sen sijaan hajota suksametonia. Sitä hajottaa plasman pseudokoliiniesteraasi. Näin ollen suksametoni häviää synapsiraosta hitaammin kuin asetyylikoliini ja se voi kiinnittyä uudelleen reseptoreihin. Näin sama reseptorikanava saa aikaan uuden depolarisaation. Lukuisten reseptorien depolarisaatiosta seuraa pidentynyt depolarisaatio lihassolun kalvolla. Depolarisaatio on riittävän suuri aiheuttamaan lihassupistuksen. Lihaskuitu kuitenkin sopeutuu pidentyneeseen depolarisaatioon, ja lihassolun kalvo palaa pian lepotentiaaliin, jonka seurauksena lihas relaksoituu.

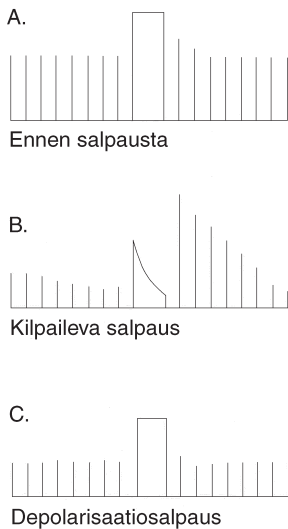
Muita hermo-lihasliitoksen toimintaan vaikuttavia seikkoja

Kolinergiset reseptorit eivät aina pysty reagoimaan agonisteihin avaamalla ionikanavaa, vaikka agonisti kiinnittyy normaalisti reseptoriin. Reseptorin sanotaan olevan tällöin desensitoitunut. Desensitisaation mekanismeja ei täysin tunneta. Normaalistikin osa reseptoreista on desensitisaatiotilassa. Mikäli näitä normaalisti reagoimattomia reseptoreita on paljon, hermo-lihasliitoksen toiminta häiriintyy ja seurauksena on ainakin jonkinasteinen lihastoiminnan häiriö.

Eräät lääkeaineet saattavat aiheuttaa asetyylikoliinireseptorien desensitisaatiota. Näitä ovat inhalaatioanesteesitit, tietyt antibiootit kuten polymyksiini B, alkoholit, barbituraatit, puudutteet ja antikoliiniesteraasit. Kolinergisten reseptorien kanavat saattavat joskus tukkeutua lääkeainemolekyylien sulkiessa kanavan suun tai avoimen kanavan syvemmältäkin. Mm. eräiden antibioottien, kinidiinin, trisyklisten masennuslääkkeiden, naltreksonin ja naloksonin ajatellaan estävän tällä mekanismilla hermo-lihasliitoksen toimintaa. Sekä nondepolarisoivat että depolarisoivat lihasrelaksantit saattavat tukkia reseptorikanavia. Yleensä tällöin lääkeainepitoisuudet ovat suuria. Nondepolarisoivan lihasrelaksantin vaikutus on tällöin vaikeasti kumottavissa koliiniesteraasin estäjällä.

Lihaskrelaksanttien vaikutukset

Kun riittävän monen hermo-lihasliitoksen toiminta on estynyt, joko osittain tai täysin, lihasten supistuskky heikkenee tai sammuu. Osittaisessa lihasrelaksaatioissa potilas tuntee lihasvoiman huono-



Kuva 13-4. Hermon ärsytyksen aiheuttama vaste peukalon lähentäjälihakissa. Nondepolarisoivassa salpauksessa (kuva B) peräkkäiset ärsykkeet (lyhyen ärsyksen aiheuttamat lihaksen supistukset näkyvät piikkeinä) ja etenkin tetaaninen ärsytys (jatkuvan nopeataajuuden tetaanisen ärsyksen vaikutus näkyy jatkuvana supistuksena) aiheuttavat vaimenevan vasteen, mutta tetaanisen ärsytyksen jälkeen vaste on korostunut. Normaalisti (kuva A) tai depolarisoivan salpauksen jälkeen (kuva C) tällaista vaimenemista ei tapahdu. Vaaka-akselina aika.

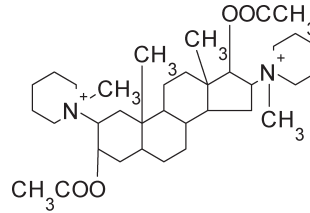
13. Perifeeriset lihasrelaksantit, ganglionsalpaajat

nemisen yleisenä heikkoutena, raajojen liikkeiden holtittomuutena ja silmälihasten toiminnan häiriintymisestä johtuvina näkövaikeuksina. Täydellinen lihasrelaksaatio aiheuttaa täydellisen velttohalvauksen, joka kohdistuu myös hengitysilhaksiin, joiden toiminnan loppuminen aiheuttaa hengityspysähdyksen ja hoitamattomana nopean kuoleman.

Lihassetrelaksaatio voidaan todeta paitsi subjektiivisesti, myös objektiivisilla mittauksilla. Relaksaatiota voidaan mitata stimuloimalla sopivaa hermoa (esim. ulnaarihermoa ranteessa) ja mittaamalla sen hermottamien lihasten toimintaa (esim. ulnaarihermon aikaansaamaa 4. ja 5. sormen koukistuksen voimakkuutta) tai rekisteröimällä elektromyografiaa sen hermottamalta alueelta (kuva 13-4). Relaksaatio alkaa nopeimmin pienten lihasten alueelta, kuten silmien, kasvojen, nielun ja sormien lihaksista, ja leviää sitten raajojen ja vartalon lihaksiin ja vasta viimeiseksi hengitysilhaksiin. Erot lihasryhmien välillä eivät kuitenkaan ole kovin selvät. Reseptoreista vähintään 33–50 %:n täytyy olla nondepolarisoivan relaksantin valtaamia, ennen kuin relaksaatiovaikutus näkyy mittauksissa.

Sekä nondepolarisoivien että depolarisoivien relaksanttien vaikutus etenee edellä kuvatulla tavalla. Kuitenkin näiden erityyppisten lääkkeiden vaikutuksessa on nähtävissä selviä eroja. Depolarisaatio-salpaus alkaa nopeasti (noin yhdessä minuutissa); tosin viime aikoina on kehitetty myös nondepolarisoivia relaksanteja, joiden vaikutus alkaa nopeasti. Motoristen päätelevyjen pidentynyt depolarisaatio saa aikaan aluksi lihassyiden epäsynkronista supistumista, joka nähdään potilaassa lihasten värinä (ns. faskikulaatio). Näistä voimakkaista lihassupistuksista saattaa seurata lihaskipuja, jotka muistuttavat harjoittamattomassa lihaksessa rasituksen jälkeen esiintyviä kipuja. Lihassupistukset vapauttavat lihassoluista kaliumia, joskus jopa vaarallisen paljon, sekä solunsisäisiä entsyymejä. Nondepolarisoivat relaksantit eivät aiheuta tällaisia haittavaikutuksia.

Nondepolarisaatiosalpaus on kumottavissa lisäämällä asetyylikoliiniin määrää hermo-lihasliitoksen synapsiraossa siten, että estetään koliiniesteraasin toiminta esim. neostigmiinilla. Lisääntynyt asetyylikoliini pystyy kilpailemaan reseptorien sitoutumispaikoista ja syrjäyttämään lihasrelaksantin niistä. Koliiniesteraasin estäjät vaikuttavat myös presynaptisesti lisäten vapautuvan asetyylikoliinin määrää. Täydellisen nondepolarisaatiosalpauksen kumoaminen on vaikeata, koska relaksanttimolekyyliä on ylen määrin kilpailemassa reseptorien sitoutumispaikoista.



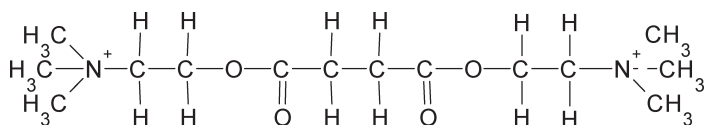
Pankuroni

- o relaksaatiojärjestys

- blokkien erot

- o nopeus

- o antagonismi



Suksametoni

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

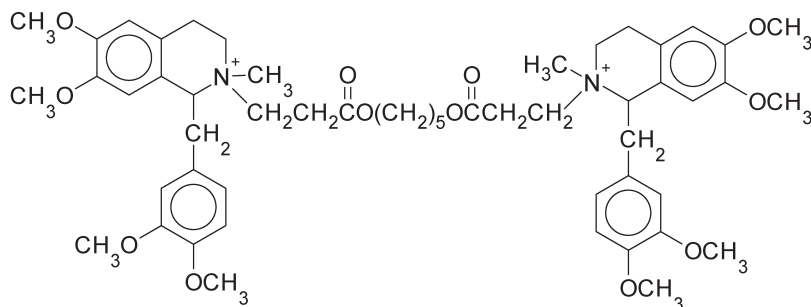
Depolarisaatiosalpausta ei voi kumota, vaan se häviää lääkeaineen metaboloiduttua. Depolarisaatiosalpaus muuttaa joskus luonnettaan, varsinkin jos relaksanttia annetaan toistuvasti tai infuusiona. Muodostuu ns. kaksoissalpaus (dual-block), jonka ensimmäinen vaihe on normaali depolarisaatiosalpaus. Kaksoissalpauksen toisen vaiheen syntymekanismista ei olla varmoja, mutta todennäköisesti siihen vaikuttaa desensitisaatioilmiö ja reseptorikanavien tukkeutuminen depolarisoivalla lihasrelaksantilla. Koliiniesteraasin estäjät saattavat kumota toisen vaiheen kaksoissalpausta, mutta vaikutus on kuitenkin arvaamaton.

Haittavaikutukset

- *histamiinin vapautuminen*

Useat lihasrelaksantit vapauttavat histamiinia syöttösoluista. Tämä voi aiheuttaa tyypillisiä histamiinin vaikutuksia, kuten ihon punoitusta, verenpaineen laskua, keuhkoputkien supistumista ja syljenvuotoa. (+)-Tubokurariini vapauttaa histamiinia jo hoitoannoksina, joten tällaisia sivuvaikutuksia saattaa esiintyä kurarea käytettäessä. Yleensä ne ovat merkityksettömiä, mutta herkistyneillä potilailla anafylaktisen reaktion ja sokin mahdollisuus on olemassa. Myös atrakuuri, sisatrakuuri, mivakuuri ja suksametoni vapauttavat merkittävästi histamiinia. Muita Suomessa käytössä olevia lihasrelaksantteja annettaessa histamiinin vapautuminen on vähäistä.

Lihasrelaksantit saattavat aiheuttaa verenpaineen laskua ja takykardiaa sekä altistaa sydäntä rytmihäiriöille (taulukko 13-1). Verenpaineen lasku johtuu etupäässä histamiinin vapautumisesta. Se on näin voimakkainta niiden relaksanttien vaikutuksesta, jotka vapauttavat eniten histamiinia. Eräät relaksantit, etenkin pankuroni, tiheivät sydämen sykettä. Tämä johtuu etupäässä sen vagolyttisestä vaikutuksesta sydämessä asetyylikoliinin muskariinireseptorien salpauksen seurauksena, mutta ilmeisesti pankuroni myös vapauttaa



Atrakuuri

13. Perifeeriset lihasrelaksantit, gangliosalpaajat

noradrenaliinia. Suksametonin aiheuttaa asetyylikoliinin kaltaisen vaikutuksen sydämeen hidastaen lyöntitiheyttä. Erityisen selvänä tämä näkyy lapsilla, joilla suksametonin annon jälkeen saattaa esiintyä vaarallistakin bradykardiaa. Tämän estämiseksi lapsille on syytä antaa antikolinergisiä (atropiinia tai glykopyrronia) ennen suksametonin antamista. Pankuroni saattaa herkistää sydämen muiden aineiden, kuten halotaanin ja trisyklisten masennuslääkkeiden, aiheuttamille rytmihäiriöille.

Lihaskrelaksantit voivat vaikuttaa autonomisen hermoston kolinergisiin nikotiini- ja muskariinireseptoreihin, asetyylikoliinin tapaisesti, mikä selittää niiden verenkiertoelimistöön kohdistuvia vaikutuksia. Onneksi autonomisten ganglioiden nikotiini- ja muskariinireseptorivaikutusten aikaansaamiseen tarvitaan huomattavasti suurempia annoksia relaksanttia kuin lihasrelaksaatioon eivätkä ne estä näiden lääkkeiden käyttöä (taulukko 13-1). Esimerkiksi sympaattisten ganglioiden salpaukseen tarvitaan (+)-tubokurariinia noin 50 kertaa niin suuri annos kuin hermo-lihasliitoksen salpaukseen. Depolarisoivat relaksantit, kuten suksametonin, yleensä stimuloivat autonomisen hermoston reseptoreita, kun taas nondepolarisoivat relaksantit salpaavat niitä.

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit läpäisevät huonosti veri-aivoesteeseen ja niitä pääsee vain vähän keskushermostoon. Selvästi havaittavaa keskushermostovaikutusta niillä ei ole.

- *vaikutukset autonomiseen hermostoon ja keskushermostoon*

Depolarisoivien relaksanttien haittavaikutukset

Edellä esitettyjen haittavaikutusten lisäksi depolarisoivilla lihasrelaksanteilla on joitakin niille tyypillisiä sivuvaikutuksia. Niistä ehkä tärkein on hyperkalemia. Depolarisoivien relaksanttien aiheuttamat lihassupistelut vapauttavat kaliumia, myoglobiinia ja solunsisäisiä entsyymejä soluväliinesteseen. Tällä ei normaalisti ole kliinistä merkitystä, mutta hermo-lihassairauksia sairastavilla sekä palo-, ruhje- ja hermovammojen (denervaatio) jälkeen nämä lihasrelaksantit saattavat aiheuttaa jopa kuolemaan johtavaa plasman kaliumpitoisuuden suurenemista. Myös uremiassa, jossa plasman kaliumpitoisuus on jo suurentunut, vähäisempikin kaliumpitoisuuden kasvu saattaa aiheuttaa komplikaatioita. Joillekin hermo-lihassairauksia sairastaville potilaille suksametonin on aiheuttanut kohtalokkaita hyperkalemia-tilanteita. Koska lapsilla tällaiset lihassairaudet saattavat olla piileviä, jotkut lääkärit pitävät suksametonin rutiinina antoa lapsille vasta-aiheisena.

Denervaatiotiloissa, kuten palo- ja ruhjevammoissa, lihassolun pinnalle alkaa ilmaantua ns. ekstrasynaptisia kolinergisia reseptoreita, jotka poikkeavat normaaleista postsynaptisista reseptoreista mm. siten, että agonistien kiinnittyessä niihin ionikanavat py-

- *hyperkalemia*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkkeineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Taulukko 13-1. Lihasselaksanttien sivuvaikutuksia.

Relaksantti	Syke	Sydämen minuuttivirtaus	Histamiinin vapautuminen	Kaliumin vapautuminen
Nondepolarisoivat				
(+) -tubokurariini	-	↓	++	-
atrakuuri	-(↓)	-	+(+)	-
mivakuuri	-	-	++	-
pankuroni	↑	-(↑)	-	-
rokuroni	-	-	-	-
sisatrakuuri	-	-	+	-
vekuroni	-	-	-	-
Depolarisoivat				
suksametonii	↓	↑↓	++	++

- ei vaikutusta, ↑ nostaa, ↓ laskee, + lisää

syvät auki normaalia pidempään. Näin ollen depolarisaatio on pitempi ja kaliumia vapautuu runsaammin lihassoluista. Depolarisoivia lihasrelaksantteja ei saa antaa tällaisille vammapotilaille kahteen kuukauteen vamman jälkeen.

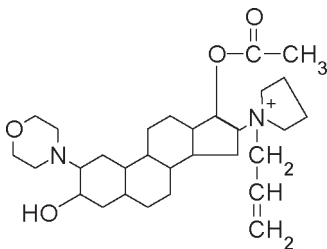
- *silmänpaine*

Depolarisoivat lihasrelaksantit aiheuttavat silmänsisäisen paineen kohoamisen, mikä johtuneen silmälihasten pitkäkestoisesta depolarisaatiosta. Kuitenkin suksametonii voi käyttää silmäleikkauksissa, ellei silmässä ole penetroivaa vammaa.

- *hypertermia*

Suksametonii voi aiheuttaessaan lihassupistuksia joskus harvoin laukaista ns. malignin hypertermiareaktion, johon liittyy voimakas lämpötilan kohoaminen, lihaskouristukset ja usein kuolemaan johtava metabolinen tapahtumasarja. Kyseessä on erittäin harvinainen komplikaatio.

Muita depolarisoivien lihasrelaksanttien sivuvaikutuksia ovat mm. mahalaukun paineen nousu, jonka vuoksi potilas saattaa oksentaa. Siitä voi seurata mahansisällön regurgitoituminen hengitysteihin. Depolarisoivien relaksanttien sivuvaikutuksia voidaan osittain estää antamalla etukäteen pieni annos nondepolarisoivaa relaksanttia (ns. prekurarisaatio).



Rokuroni

- *käytössä olevat aineet*

Lihasselaksanttien klinistä farmakologiaa

Lihasselaksantteja käytetään relaksoimaan poikkijuovaisia lihaksia, mikä helpottaa suuresti kirurgisten toimenpiteiden suorittamista erityisesti vatsaontelon alueella. Koska lihasrelaksantit lamaavat hengityksen ja ovat siten potentiaalisesti vaarallisia, niiden käyttö vaatii riittävää harjaantumista ja kokemusta sekä asianmukaista välineistöä. Suomessa tällä hetkellä käytössä olevat nondepolarisoivat lihasrelaksantit ovat atrakuuri, mivakuuri, pankuroni, rokuroni, si-

13. Perifeeriset lihasrelaksantit, ganglionsalpaajat

Taulukko 13-2. Lihasrelaksanttien keskimääräiset kerta-annokset aikuisille (80 – 90 %:n relaksaatio sormien lihaksissa) ja vaikutusajat.

Aine	Annos (mg/kg)	Kesto (min.)
Nondepolarisoivat		
(+) -tubokurariini	0,20 – 0,40	50
atrakuuri	0,40 – 0,50	25
mivakuuri	0,15 – 0,25	15
pankuroni	0,07 – 0,10	50
rokuroni	0,30 – 0,40	35
sisatrakuuri	0,10 – 0,40	30
vekuroni	0,07 – 0,14	25
Depolarisoivat		
suksametonit	0,70 – 1,00	5

Valmisteita

Pancuronii bromidum, pankuronibromidi (Pavulon®)
Vecuronii bromidum, vekuronibromidi (Norcuron®)
Atracurii besylas, atrakuuribesylaatti (Atracurium Alpharma®, Atracurium Faulding®, Tracrium®)
Suxamethonii chloridum, suksametonikloridi (Sukolin®)
Mivacurii chloridum, mivakuurikloridi (Mivacron®)
Rocuronii bromidum, rokuronibromidi (Esmeron®)
Cisatracurii besylas, sisatrakuuribesylaatti (Nimbex®)

satrakuuri ja vekuroni. Kurare ei ole enää kliinisessä käytössä, koska uudemmilla nondepolarisoivilla relaksanteilla on parempia ominaisuuksia. Suksametonit on ainoa käytössä oleva depolarisoiva lihasrelaksantti.

Kaikki lihasrelaksantit ovat vesiliukoisia, mikä johtuu niiden kationiluonteesta. Relaksantit ovat kvaternaarisia ammoniumyhdisteitä, joiden rakenne muistuttaa tältä osin asetyylikoliinimolekyyliä, minkä vuoksi lihasrelaksantit sitoutuvat kolinergisiin reseptoreihin. Atrakuuri, sisatrakuuri ja mivakuuri ovat bentsyyli-isokinoliinin biskvaternaarisia diesterijohdoksia. Pankuroni, rokuroni ja vekuroni ovat puolestaan biskvaternaarisia steroidiyhdisteitä. Vesiliukoisuudesta seuraa myös lihasrelaksanttien erittyminen glomerulussuodokseen ja huono reabsorptio munuaistiehyissä. Niinpä nämä aineet metaboloituvat maksassa vain vähäisessä määrin. Samoin vesiliukoisuus estää lihasrelaksanttien pääsyn merkittävässä määrin biologisten kalvojen kuten veri-aivoesteen ja istukan läpi.

Lihasrelaksanttien jakaantumistilavuus on 80–140 ml/kg eli vain vähän suurempi kuin veren tilavuus. Ne poistuvat nopeasti plasmasta ja jakaantuvat soluvälinesteeseen. Ne myös sitoutuvat useisiin kudoksiin, mm. munuaisiin, maksaan ja pernaan, kolinergisten reseptorien lisäksi. Mikäli ruumiin nestemäärä on pienentynyt kuivumisen takia, relaksanttien vaikutus voimistuu.

Taulukossa 13-2 on esitetty lihasrelaksanttien annokset ja vaikutusajat. Nondepolarisoiva relaksaatio loppuu, kun asetyylikoliinimolekyylit valtaavat reseptorien sitoutumisaikkoja relaksantilta. Mitä heikompi relaksantin affiniteetti reseptoreihin on ja mitä enemmän asetyylikoliinia vapautuu synapsirakoon, sitä lyhyempi on relaksantin vaikutus. Kerta-annoksen vaikutuksen kesto ei välttämättä ole olennaisesti vaikuta lääkkeen metabolia tai erittyminen virtsaan.

- *eliminaatio*
- *jakaantuminen*
- *relaksaation päätyminen*
- *eliminaatio ei tärkeä*

Perifeeriseen hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, autakoidit, anti-inflammatoriset analgeetit

Relaksaation poistuessa lihasvoima alkaa jo palautua, kun vielä suuri osa reseptoreista on salpautunut. Sen tähden pieni uusinta-annos, noin 25 % alkuperäisestä, riittää uusimaan relaksaation, kun pitkissä leikkauksissa tarvitaan relaksaation jatkamista. Kun relaksantin kokonaisannos kasvaa, sen pitoisuus soluvälinesteessä myös kasvaa eikä relaksantin uudelleenjakautuminen vaikuta merkittävästi relaksaation kestoon kuten ensimmäisen annoksen jälkeen. Relaksaation kestoon ja asteeseen vaikuttavat lääkkeen pitoisuus plasmassa ja lääkkeen poistuminen plasmasta. Relaksantit metaboloituvat vain osittain maksassa, ja ne poistuvat suurelta osin munuaisten kautta.

- *metabolia*

Nondepolarisoivista relaksanteista pankuronista metaboloituu 15–40 % ja vekuronista 30–40 %. Osa metaboliiteista on farmakologisesti aktiivisia. (+)-Tubokurariini hajoaa elimistössä ainoastaan jonkin verran. Atrakuuri ja sisatrakuuri hajoavat elimistössä ilman elimistön entsyymien vaikutusta ns. Hofmannin eliminaation kautta sekä elimistön epäspesifisten esteraasien hajottamana. Näin ollen mm. maksa- ja munuaissairaudet eivät vaikuta näiden relaksanttien eliminaatioon. Plasman pseudokoliiniesteraasi hajottaa mivakuurin, ja ainoastaan 4–8 % erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Mivakuuri muistuttaa siten suksametonia. Sen vaikutus alkaa kuitenkin hitaammin ja kestää pidempään kuin suksametonin.

Nondepolarisoivan lihasrelaksantin antagonismi

Nondepolarisoivien relaksanttien aiheuttama lihasrelaksaatio voidaan kumota lisäämällä asetyylikoliinin määrää synapsiraossa. Tämä saadaan aikaan asetyylikoliiniesteraasin estäjillä. Käytännössä ehkä eniten käytetty lääke on neostigmiini. Myös muita estäjiä, kuten edrofonia, voidaan käyttää. Täydellisen lihasrelaksaation (yli 90 % reseptoreista salvattu) kumoaminen ei onnistu. Tällaisessa tapauksessa on syytä odottaa relaksantin poistumista elimistöstä. Neostigmiinin vaikutus alkaa 5–10 minuutissa, joskin lihasvoima palaa täydellisesti vasta myöhemmin. Koliiniesteraasin estäjät aiheuttavat muskariinireseptorien epäsuoran stimulaation vuoksi sivuvaikutuksia (bradykardia, keuhkoputkien supistus), joita estetään samanaikaisella antikolinergien (atropiini, glykopyrrolaatti) annolla. Asidoosi, hypokalemia ja eräät antibiootit (mm. neomyysiini, streptomysiini, gentamysiini ja klindamysiini) vaikeuttavat lihasrelaksaation kumoamista neostigmiinilla.

Depolarisoivat lihasrelaksantit

- *suksametonin*
 - *eliminaatio ei tärkeä*

Suksametonin on ainoa nykyään kliinisessä käytössä oleva depolarisoiva lihasrelaksantti. Se kiinnittyy heikosti reseptoreihin. Plasman pseudokoliiniesteraasi hajottaa suksametonin suksinyylimonokoliiniksi ja koliiniksi. Suksinyylimonokoliinilla on vielä jonkin verran lihasrelaksaatiovaikutusta, ja se hajoaa sittemmin meripihkahapoksi ja koliiniksi. Suksametonin hajoaa plasmassa osittain jo ennen kiinnittymistään reseptoreihin. Reseptoreista irtoamisen jälkeen pseudokoliiniesteraasin pitoisuus hermo-lihasliitoksen synapsiraossa määrää sen, kuinka nopeasti suksametonin hajoaa ja kuinka

13. Perifeeriset lihasrelaksantit, ganglionsalpaajat

nopeasti lihasrelaksaatio päättyy. Pseudokoliiniesteraasi syntetisoidaan maksassa. Joillakin ihmisillä on perinnöllisesti epänormaalia pseudokoliiniesteraasia. Mikäli potilas on poikkeavan pseudokoliiniesteraasin suhteen heterotsygootti (2–4 % väestöstä), suksametonin vaikutus pitenee muutamaksi kymmeneksi minuutiksi, homotsygooteilla (0,04 % väestöstä) vaikutus pitenee useaksi tunniksi. Jos tällainen pidentynyt relaksaatio sattuu, potilasta on pidettävä hengityskoneessa, kunnes relaksaatio päättyy. Potilaalle voidaan myös antaa pseudokoliiniesteraasia jääplasmassa tai konsentroituna pseudokoliiniesteraasivalmisteena, ja näin voidaan saada relaksaatio loppumaan.

Suksametonin aiheuttaa nopeasti täydellisen relaksaation, joka myös häviää nopeasti muutamassa minuutissa. Nopeasti alkava relaksaatiota tarvitaan mm. intubaatiota varten yleisanestesiaa aloitettaessa. Vaikka nondepolarisoivia lihasrelaksantteja on kehitetty sellaisiksi, että myös niiden vaikutus alkaisi nopeasti, suksametonin em. ominaisuuksia ei ole millään nondepolarisoivalla relaksantilla. Kuitenkin sivuvaikutusten takia suksametonin käyttö on usein asetettu kyseenalaiseksi, varsinkin lasten lääkityksessä.

o *poikkeava pseudokoliiniesteraasi*

Seppo Kaukinen

