



**Heikki Antila**

Dosentti, vt. osastonylilääkäri  
TYKS, ATEK-klinikka  
heikki.antila@tyks.fi

# Uudet lihasrelaksantit

Huolimatta vuosikymmeniä kestäneestä kehitys- ja tutkimustyöstä, täysin optimaalista lihasrelaksanttia ei vielä ole keksitty.

**R**elaksantit ovat keksimisestään lähtien kuuluneet anestesiologien peruslääkkeisiin. Niitä on aiemmin käytetty runsaasti ja joskus kritiikittömästäkin kiinnittämättä paljoakaan huomiota niiden haittavaikutuksiin. Relaksanttien vaikutuksen suurta yksilöllistä vaihtelua ei alkuun tiedostettu, ja ennen objektiivisen monitoroinnin käyttöönottoa sen arviointiin ei oikeastaan ollut edes mahdollisuuksia.

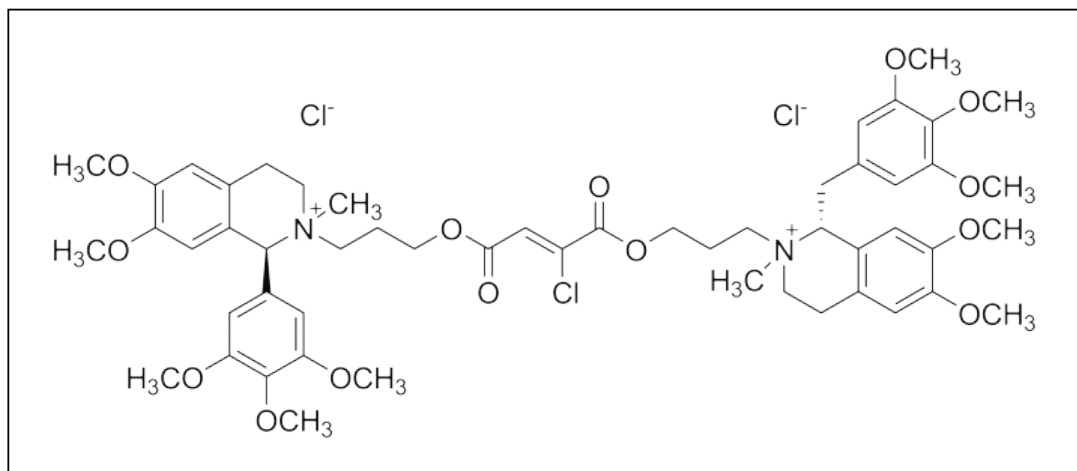
Kliinisessä käytössä on aina ollut tarvetta nopealle relaksantille, jonka vaikutuksen kesto on lyhyt ja loppuu ennustettavasti. Näitä ominaisuuksia tarvitaan rutiiniluonteisissakin anestesoissa, mutta erityisesti nopean induktion sekä yllättäen todetun vaikean ilmatien yhteydessä. Näihin tilanteisiin vaikutusprofiililtaan paras vaihtoehto on edelleenkin suksameton, jonka käyttö on kuitenkin pyritty minimoimaan sen hyvin tunnettujen ja potentiaalisesti vaarallisten haittavaikutuksien takia. Lihasselaksanttien historian aikana on kehitetty useampiakin yhdisteitä, joilla on pyritty vastaamaan tähän tarpeeseen. Tulokset ovat kuitenkin jääneet vaatimattomiksi.

Sugammadexin tulo markkinoille muutti jossain määrin asetelmaa. Sen ansiosta

lihasrelaksaatio on mahdollista kumota nopeasti ja ennustettavasti koska tahansa. Se pystyy kuitenkin kumoamaan vaikutusmekanisminsa johdosta ainoastaan aminosteroidirakenteisia relaksantteja, ja betsyyli-isokinolonirakenteisia relaksantteja se ei kykene sitomaan ollenkaan. Lääkevaikutuksen alkamisen kanssa sugammadexilla ei luonnollisesti ole mitään tekemistä. Tällä hetkellä sugammadexia ei ole rekisteröity kliniseen käyttöön Yhdysvalloissa.

Lihasselaksanttien vaikutuksen monitorointiin on alettu kiinnittää huomattavasti enemmän huomiota objektiivisen monitoroinnin yleistyessä. Aikaisempiin käytäntöihin suhteutettuna suhteellisen vähäinenkin jälkirelaksaatio tiedetään haitalliseksi ja lisää komplikaatoriskejä. Nykykäsitöksen mukaan potilasta ei pitäisi ryhtyä herättämään, ennen kuin TOF% on palautunut yli 90 prosenttiin. Tämä on yleisimmin käytettyjen relaksanttien kohdalla suhteellisen tiukka vaatimus varsinkin syvää relaksaatiota vaativissa lyhyissä toimenpiteissä. Luonnollista on, että lääketieteellisyys edelleenkin hakee vaikutusprofiililtaan nykyistä paremmin toimivia relaksantteja, joiden vaikutus alkaa ja päättyy nopeasti ja ennustettavasti.

**Potilasta ei pitäisi ryhtyä herättämään, ennen kuin TOF% on palautunut yli 90 prosenttiin.**



Kuva 1. Gantakuuri

Kehitystyö onkin johtanut uusien fumaraa-tirakenteisten relaksanttien syntyyn. Vaikka itse yhdisteet ja niiden ominaisuudet on tunnettu toistakymmentä vuotta (1), niiden kliiniset käyttömahdollisuudet alkavat vasta nyt tulla yleisempään tietoisuuteen (2). Fumaraattipohjaisten lihasrelaksanttien vaikutusmekanismi on sama kuin perinteisilläkin relaksanteilla. Niille on kuitenkin ainutlaatuista perinteisistä relaksanteista täysin poikkeava inaktivaatiomekanismi, joka tarjoaa mielenkiintoisen mahdollisuuden hallita paljon aikaisempaa tehokkaammin relaksaation kestoa.

Kaikki tässä esiteltävät aineet ovat kemialliselta rakenteeltaan isokinoliini-diesteriyhdisteitä, joissa on sentraalinen kaksoissidos kahden hiiliatomin välillä (alkeeni/olefiininen sidos). Vaikutuksen inaktivoituminen perustuu kemiallisen hajoamisen lisäksi l-kysteiinin kiinnittymiseen tähän sidokseen. Kysteiinin adduktiosta seuraa vaikuttavan aineen molekyyliarakenteen muutos, jolloin se ei enää kykene kiinnittymään postjunktionaaliseen asetyylikoliiniinireseptoriin (3). Tämä saattaa jatkossa mahdollistaa eksogeenisen l-kysteiinin käytön fumaraa-tirakenteisten relaksanttien vasta-aineena. Kysteiinin suotuisa vaikutus on todettu eläinkokeissa (4), mutta kliiniset tutkimukset vapaahoitoisilla koehenkilöillä ovat vasta käynnistymässä (5).

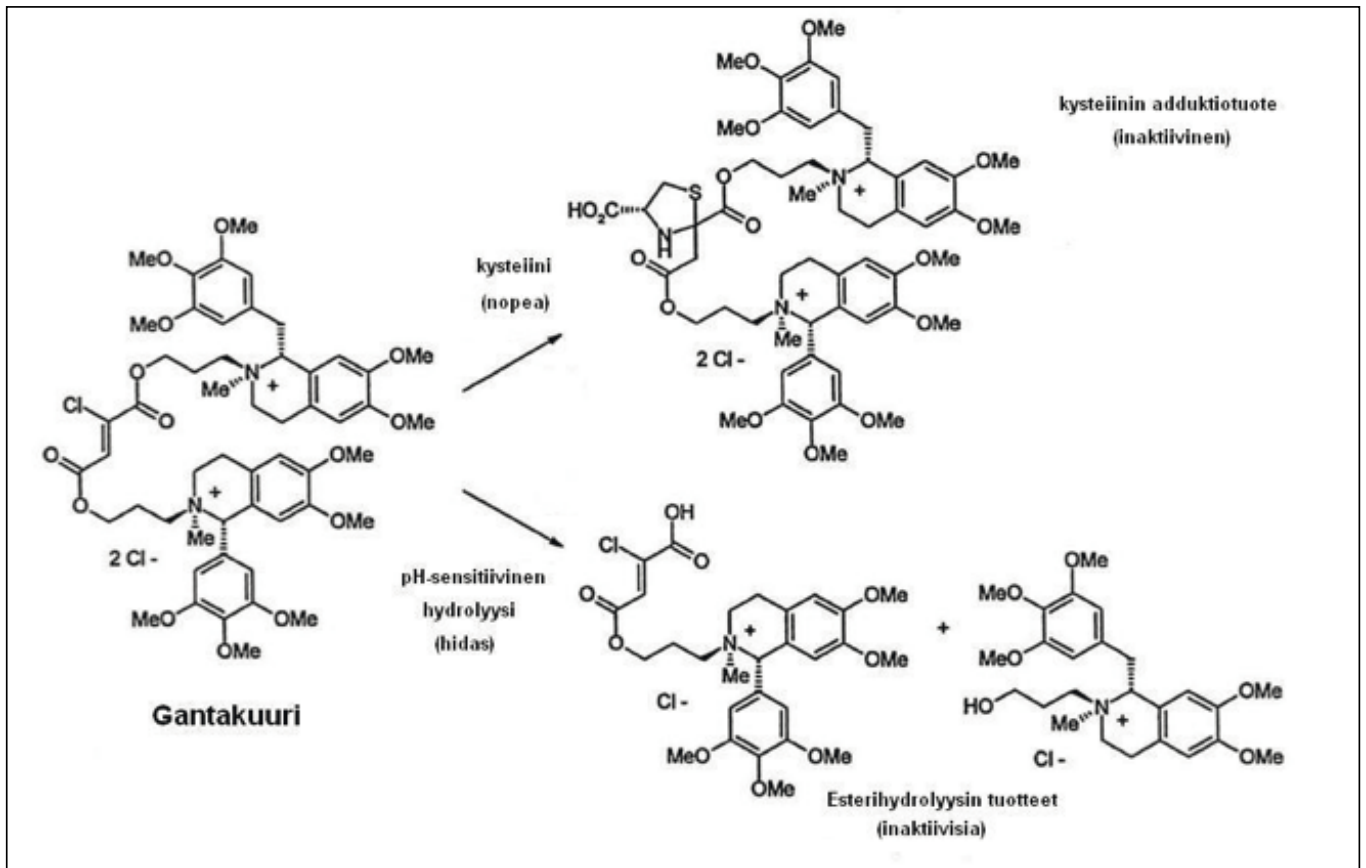
### Gantakuuri (AV430A, GW280430A)

Gantakuuri on relaksantteina käytettävistä uusista yhdisteistä ensimmäiseksi kehitetty. Se on rakenteeltaan epäsymmetrinen  $\alpha$ -kloorifumaraatti, jossa on sekä l-bentsyyli- että l-fenyylitetrahydroi-sokinoliiniryhmät samassa molekyylissä (Kuva 1).

Gantakuuri esiintyy ainoastaan yhtenä isomeerinä, jossa bentsyyli-isokinoliiniryhmä noudattaa R-trans-stereokemiallista rakennetta ja fenyylisokinoliiniryhmä puolestaan S-trans-rakennetta. Aine ei ole stabiili vesiliuoksena, joten se täytyy liuottaa ennen käyttöä.

Gantakuuri inaktivoituu kahta munuaisten ja maksan toiminnasta riippumatonta reittiä pitkin. Nopeampi näistä vaatii kysteiiniä, joka on yleisenä luonnossa esiintyvä, ei-essentielli aminohappo. Reaktiossa kysteiini tarttuu gantakuurin sentraaliseen kaksoissidokseen ja korvaa siinä sijaitsevan klooriatomin muodostaen heterosyklisen renkaan yhdisteen kvaternaaristen päiden välille. Lopputuloksena syntyvä yhdiste ei stereokemiallisen rakenteensa johdosta enää kykene sitoutumaan asetyylikoliiniinireseptoreihin, joten sillä ei ole merkittävää vaikutusta hermo-lihasliitoksen toimintaan. Toinen, hitaampi reitti tapahtuu klooriatomin vieressä sijaitsevan esterisidoksen pH-sensitiivisen hydrolysoitumisen kautta. Kyseessä on ei-entsymaattinen reaktio (Kuva 2).

Farmakodynamiikaltaan gantakuuri laske-taan ultralyhytvaikutteisiin lihasrelaksantteihin. Koe-eläintöissä vaikutuksen alku on todettu nopeammaksi kuin mivakuurilla ja lähes yhtä nopeaksi kuin suksametoniilla. Gantakuurin ED95 ihmisillä on 0,19 mg/kg. Vaikutuksen alkamis aika on annosriippuvainen ja vaihtelee 1,3:sta 2 minuuttiin. Vaikutuksen kesto on 4,7-10,1 minuutin välillä ja riippuu samoin annoksen suuruudesta. Lihasvoiman palautumisnopeus ei kuitenkaan ole annosriippuvainen. Palautumisajat 5%-95% ja 25%-75% eivät hidastu annosta suurennettaessa (6). Antikoliiniesteraasit kumoavat gantakuurin vaikutuksen kuten muillakin nondepolarisoivilla >>



Kuva 2. Gantakuurin degradaatio- ja inaktivaatioreitit. Modifioitu Savarese ym. 2004 (6).

relaksanteilla. Neostigmiinin maksimivaikutus saavutetaan kuitenkin hitaammin kuin gantakuurin vaikutus häviää spontaanisti, joten neostigmiinin annosta ei käytännössä saada hyötyä.

Pienillä annoksilla gantakuuri on hyvin siedetty. Isompia annoksia (> 3 x ED95) käytettäessä on todettu ohimenevää pulssitason nousua sekä eläimillä (6) että ihmisillä (7). Rhesusapinoilla annokset yli 50 x ED95 aiheuttivat todennäköisesti histamiinin vapautumisesta johtuvaa hypotensiota ja takykardiaa, joihin liittyi tyypillisesti kasvojen alueen eryteemaa. Muutokset olivat kuitenkin lyhytaikaisia ja menivät spontaanisti ohi 2-5 minuutissa (6). Tavallisesti käytettävillä annoksilla gantakuuri ei ihmisillä vapautta histamiinia. Histamiinin vapautumista on kuitenkin vapaaehtoistoissa todettu yli 2,5 x ED95 annoksilla. Yli nelinkertaiset annokset ED95-tasoon verrattuna aiheuttavat myös ihmisellä ohimenevää takykardiaa (max. 24% lähtöarvosta)

**Gantakuurin vaikutusprofiili on lähellä suksametonia.**

ja hypotensiota (max. 34 % lähtöarvosta) (7). Koe-eläimillä gantakuuria käytettäessä ei ole todettu muskariinireseptorivälitteistä hengitysteiden silien lihaskudoksen supistumista ja siitä aiheutuvaa ilmatiepaineiden nousua (8).

### CW002

CW002 muistuttaa sekä rakenteeltaan että inaktivaatiomekanismeiltaan läheisesti gantakuuria, mutta siltä puuttuu fumaraattisidoksen viereinen klooriatomi. Kysteiinin adduktioon fumaraattisidokseen tapahtuu kuitenkin hitaammin kuin gantakuurilla, ja tästä syystä se luokitellaan vaikutusprofiililtaan lähinnä keskipitkävaikutteiseksi.

Koe-eläimistöissä CW002 on osoittautunut noin kaksi kertaa tehokkaammaksi kuin gantakuuri. Sen vaikutuksen alku on hyvin nopea. Rhesusapinoilla 100 % relaksaatio on saatu yhdessä minuutissa käytettäessä kolminkertaista ED95-annosta (2). Täydellinen palautuminen (TOF% > 95 %)

saavutetaan spontaanisti noin 30 minuutissa. Vaikutuksen kesto saatiin lyhenemään 47 minuutista 3,7 minuuttiin antamalla koirille kysteiniä 50 mg/kg minuutin kuluttua CW002:n antamisesta (4). Eksogeenisen kysteiniin annolla on saatu tehokkaampi ja laadultaan parempi lääkevaikutuksen häviäminen kuin antikolinesteraaseilla (3).

Kliinisesti tavallisesti käytetyillä annoksilla CW002 ei ole aiheuttanut merkittäviä kardiovaskulaarisia sivuvaikutuksia koe-eläimillä. Hyvin suurilla (> 25 x ED95) annoksilla on koirille saatu verenpaineen laskua, joka on nähtävästi anosriippuvaista. Tätäkin suuremmilla annoksilla (> 50 x ED95) myös systeeminen verisuonivastus ja sydämen minuuttitilavuus laskevat. Nämä kardiovaskulaariset sivuvaikutukset eivät ilmeisesti kuitenkaan liity histamiinin vapautumiseen (5). CW002, samoin kuin gantakuurikaan, ei vaikuta ilmasteiden muskariinireseptoreihin ja aiheuta tällä mekanismilla bronkuskonstriktiota (8).

## CW011

CW011 on uusista relaksanteista viimeisimmin kehitettyjä, ja siitä on toistaiseksi vain vähän tutkimustietoa. Vaikutuksen kestoaltaan se laskeaan keskipitkävaikutteiseksi, ja farmakologisesti se käyttäytyy gantakuurin ja CW002:n tapaan. Relaksaation kesto 4-5-kertaista ED95-annosta käytettäessä on noin puolet kisatrukurin vaikutusajasta mutta noin kolme kertaa pidempi kuin gantakuurin vaikutus (3).

## Yhteenveto

Uudet fumaratirakenteiset relaksantit tarjoavat ainutlaatuisen, kysteiniin adduktioon perustuvan inaktivaatiomekanisminsa johdosta mielenkiintoisen ja kauan kaivatun vaihtoehdon perinteisille hermo-lihasliitoksen salpaajille ja vasta-aineille. Gantakuurin vaikutusprofiili on lähellä suksame-tonia, ja myös keskipitkävaikutteisten CW002:n ja CW011:n vaikutus on koe-eläimillä saatu kumoutumaan tehokkaasti ja ennustettavasti luonnossa esiintyvää ei-essentiellää aminohappoa, kysteiniä käyttämällä. Sivuvaikutuksia fumarateilla näyttäisi alustavien tutkimusten perusteella olevan vähän. Tulevaisuus tulee näyttämään, saadaanko näistä aineista käyttökelpoinen ja tarpeellinen lisä anestesiolelele lääkevalikoimaan. ■

## Viitteet

1. Boros EE, Bigham EC, Boswell GE, ym. Bis- and mixed-tetrahydroisoquinolinium chlorofumarates: New ultra-short-acting nondepolarizing neuromuscular blockers. *J Med Chem* 1999; 42: 206-9.
2. Lien CA, Savard P, Belmont M, ym. Fumarates: Unique nondepolarizing neuromuscular blocking agents that are antagonized by cysteine. *J Crit Care* 2009; 24: 50-7.
3. Savarese JJ, McGilvra JD, Sunaga H, ym. Rapid chemical antagonism of neuromuscular blockade by L-cysteine adduction to and inactivation of the olefinic (double-bonded) isoquinolinium diester compounds gantacurium (AV430A), CW 002, and CW 011. *Anesthesiology* 2010; 113: 58-73.
4. Heerd PM, Malhotra JK, Pan PY, ym. Pharmacodynamics and cardiopulmonary side effects of CW002, a cysteine-reversible neuromuscular blocking drug in dogs. *Anesthesiology* 2010; 112: 910-6.
5. Lien CA. Development and potential clinical impact of ultra-short acting neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth* 2011; 107 Suppl 1: i60-i71.
6. Savarese JJ, Belmont MR, Hashim MA, ym. Preclinical pharmacology of GW280430A (AV430A) in the Rhesus monkey and in the cat. A comparison with mivacurium. *Anesthesiology* 2004; 100: 835-45.
7. Belmont MR, Lien CA, Tjan J, ym. Clinical pharmacology of GW280430A in humans. *Anesthesiology* 2004; 100: 768-73.
8. Sunaga H, Zhang Y, Savarese JJ, Emala CW. Airway smooth muscle constriction in guinea pigs. Gantacurium and CW002 do not potentiate muscarinic receptor-mediated airway smooth muscle constriction in guinea pigs. *Anesthesiology* 2010; 112: 892-9.