



Anesteettien farmakologiaa

Hannu Kokki

Anesthetic Pharmacology: Physiologic Principles and Clinical Practise: A Companion to Miller's Anesthesia. Evers AS, Maze M. 2004, Churchill Livingstone, Hong Kong ISBN 0-443-06579-9

Sain arvosteltavakseni missourilaisen Alex S Eversin ja lontoolaisen Mervyn Mazen toimittaman tuhatsivuisen järkäleen "Anesthetic pharmacology: physiologic principles and clinical practice: a companion to Miller's Anesthesia". Tämän ensimmäisen painoksen kokoaminen on ollut merkittävä ponnistus, ja molemmat toimittajat lähettävätkin esipuheessa kiitokset elinkumppaneilleen pitkämielisyydestä ja kärsivällisyydestä niistä lukuisista öistä ja viikonlopuista, jotka kirjan toimitaminen on vienyt. Tästä herääkin ensimmäinen kysymys. Onko käsikirjaksi tarkoitettun kirjan toimitaminen edelleen oman toimen ohella tehtävää puuhastelua, eikö näin merkittävään projektiin voisi varata normaalia työaika?

Esikirjoituksessa Evers ja Maze mainitsevat saaneensa kannustuksen kirjan toimittamiseen Ronald Milleriltä. Eversin ja Mazen "Anesthetic pharmacology" on tarkoitus täydentää Millerin "Anesthesia"-kirjan sisältöä, ja niinpä kirjan ulkoasu ja rakenne vastaavat Milleristä tuttua tyyliä. Omassa esipuheessaan Miller perustelee erillisen kirjan tarvetta anestesiaalääkärin käyttämien lääkkeiden määrän ja ennen kaikkea käytettyjen lääkkeiden ominaisuuksien nopealla lisääntymisellä viimeisen 20 vuoden aikana. Tiedot vanhoista lääkkeistä ovat tarkentuneet, ja anestesiaalääkärin käyttöön on tullut runsaasti uusia lääkkeitä joiden ominaisuudet ja vaikutusmekanismit eroavat aikaisemmasta. Yleisanestesiologian kirjassa ei voida paneutua syvälle edes keskeisten lääkkeiden vaikutusmekanismeihin ja farmakokinetiikkaan. Samoin lääkkeiden yhteis- ja haittavaikutukset jäävät usein vähälle huomiolle. Millerin näkemykseen on helppo yhtyä. Lääkkeet ovat keskeinen työkalu jokaiselle anestesiologille. Vanhan kliseen mukaisesti jokainen anestesia on kliininen farmakologinen koe, joten anestesiologi on hyvä hallita keskeiset periaatteet lääkkeiden farmakokinetiikasta ja -dynamiikasta.

Eversin ja Mazen "Anesthetic pharmacology"-kirjassa on 54 kappaletta ja kirjoittajia on yhteensä 110. Kirjoittajat ovat tasaisesti eurooppalaisia ja pohjoisamerikkalaisia, ja joukossa on pari australialaista ja japanilaista kirjoittajaa. Kirjoittajina ei ole kuitenkaan yhtään suomalaista. Kertooko tämä suomalaisten anestesiologiain ja farmakologiain vähäisestä kiinnostuksesta perioperatiivisessa hoidossa käytettävien lääkkeiden tutkimiseen, vai onko suomalaisten profiili niin matala, ettei toimittajien haaviin ole tarttunut ketään suomalaista alan asiantuntijaa? Toki kirjallisuusviitteissä on lainattu johtavia suomalaisia CYP-tutkijoita. Samoin dexmedetomidini ja levosimendaani saavat joitakin suomalaisia viitteitä, ja Jussi Kannon työryhmän antikolinergijulkaisut ovat edelleen ajankohtaisia. Muuten suomalaiset tutkimukset jäävät kovin vähälle huomiolle. Muutama pahoinvointi- ja tulehduskipulääketutkimus mainitaan, mutta esimerkiksi ansiokkaita suomalaisia puudute-, opioidi- ja relaksanttitutkimuksia ei ole huomioitu ollenkaan.

Kirjoittajavalinnoista voikin antaa Eversille ja Mazelle pienet nuhteet. Kaikki valinnat eivät ole onnistuneimpia tällaiseen kirjaan. Esimerkiksi tulehduskipulääkekappaleen ovat kirjoittaneet Pfizerin palveluksessa työskentelevä R Hubbard ja Pharmaciaan palveluksessa työskentelevä P Isakson. Kytkökset työnantajaan näkyvät tekstissä. Koksibit, ja nimenomaan selekoksibi, parekoksibi ja valdekoksibi, saavat merkittävän huomion kappaleessa. Kovin vähälle huomiolle kirjoittajat jättävät koksibeihin liittyvät haittavaikutukset. Ja kunnan ennakkomainonnan tapaan parekoksibista kirjoitetaan runsaasti, vaikka tekstin kirjoittamisen aikaan valmisteella ei ollut vielä myyntilupaa. Perinteisistä tulehduskipulääkkeistä ei edes mainita ketoprofeenia, vaikka ketoprofeeni oli sentään pitkään maailman eniten käytetty tulehduskipulääke, ja se on edelleen yleisessä käytössä

monissa maissa. Samoin varsinkin Keski-Euroopassa suosittu meloksikaami ja vanha tulehduskipulääke indometasiini jäävät vaille mainintaa. Selvä puute on myös se, ettei laskimoon annettavaa parasetamolia mainita koko kirjassa.

Esipuheen mukaan kirja on tarkoitettu klinikoille syventämään heidän tietojaan perus- ja molekyyli-farmakologiasta, ja toisaalta tutkijoille syventämään heidän tietojaan lääkkeiden kliinisestä käytöstä ja tuomaan heidän tietoisuuteensa kliiniset tutkimustarpeet. Näiden tavoitteiden täyttämiseksi kirja on jaettu kolmeen osaan. Aluksi kuvataan lyhyesti lääkevaikutusten perusteita (7 kappaletta/120 sivua), sitten niitä fysiologisia tapahtumia, joihin lääkkeillä pyritään vaikuttamaan (15 kappaletta/250 sivua) ja loput 32 kappaletta kuvaavat 600 sivulla lääkkeiden kliinistä farmakologiaa.

Kirjan aluksi farmakokinetiikan ja -dynamiikan perusteet on esitetty lyhyesti ja ytimekkäästi turhia kaunistelematta. Samaa suoraviivaista tyyliä noudattavat muutkin kirjan ensimmäisen osan kappaleet. Tiiviisti, yksinkertaisilla esimerkeillä kuvataan yleiset signaalinmuodostumisen elementit samoin kuin farmakogenetiikan ja -genomiikan vaikutukset lääkehoitoihin. Syvälle ei mennä, mutta lukijalle muodostuu hyvä yleiskuva keskeisistä käsitteistä.

Fysiologiaa käsittelevät kappaleet ovat myös onnistuneita, tieto on ajankohtaista ja ilmaisu selkeää. Keskeisten fysiologisten tapahtumien, reseptorien ja välittäjäaineiden kuvaamiseen on käytetty taulukointia ja kuvia. Värien käyttö on hillittyä, mutta asian ymmärtämistä selkeyttävää. Esimerkiksi Mazen yhdessä Laura Nelsonin kanssa kirjoittamassa unta ja valvetta käsittelevässä kappaleessa kuvat helpottavat ymmärtämään keskushermostossa tapahtuvaa signaalinmuodostusta. Samoin Fiset ja Bushnell onnistuvat seuraavassa kappaleessa kivun fysiologian kuvauksessa hyvin. Kivun perustutkimus on ollut viime vuosina vilkasta, joten Fisetin ja Bushnellin tekstin ja erinomaisten kaavakuvien avulla kivun ja kipuaistimuksen perusteita voi kerrata.

Kliinisen farmakologian kappaleet on pyritty saamaan samanlaiseen formaattiin. Kirjoittajia on pyydetty ensin kuvaamaan lääkkeiden vaikutusmekanismeja ja sitten kliinistä farmakologiaa, haittavaikutuksia ja lääkehoidon toteutusta ja lopuksi annostusta ja annostelureittejä. Tästä haasteesta kirjoittajat ovat selvinneet kovin eritasoisesti. Kun Salinas, Liu ja Scholz kuvaavat puudutteet ja puudutteiden käytön hyvin järjestelmällisesti ja mielenkiintoisesti, seuraavassa Cowien ja Gelbin kirjoittamassa kappaleessa kouristuslääkkeet esitellään kovin lyhyesti ja luettelomaisesti. Kouristusten hoidossa on esi-

tetty diatsepaamin, mutta ei esimerkiksi midatsolamin, käyttöä. Kouristuslääkkeiden annostelureitteinä mainitaan vain laskimo- ja peräsuoliannostelu, mutta esimerkiksi annosteluun limakalvolle ei oteta kantaa. Vielä kun Cowie ja Gelb väittävät, että bentsodiatsepiineilla ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia on lukija varsin hämillään. Kun kolme sivua myöhemmin herrat kirjoittavat vigabatriinin aiheuttavan näkökenttäpuutoksia vain 10 %:lle lääkkeen käyttäjistä, tulee mieleen, ettei tämän kappaleen kirjoittajien motivaatio ole ollut parhaimmillaan.

Heti seuraava kappale neuroprotektiivisista lääkkeistä on taas aivan huippuluokkaa. Jevtovic-Todorovic ja Olney ovat saaneet mahtumaan muutamalle sivulle yhden tämän hetken mielenkiintoisimmista teoreettisista pohdintoista aivojen suojauksesta toisaalta akuutilta vauriolta ja toisaalta krooniselta rappeumalta. Jevtovic-Todorovic ja Olney pohtivat myös yleisesti anestesian aikana käytettävien lääkkeiden vaikutuksia kehittyvään hermo-kudokseen. Tämä kappale oli allekirjoittaneelle eräs kaikista mielenkiintoisimmista.

Inhalaatioanesteetteja käsittelevän kappaleen on kirjoittanut Evers yhdessä Koblinin kanssa. Myös he onnistuvat kohtuullisen hyvin vaativassa tehtävässään. Yllättävää on, ettei kolmanneksi kirjoittajaksi otettu Mazea. Mazen ryhmä on tutkinut xenonia, ja xenon on kuitenkin yksi tämän hetken kiinnostavimmista atomeista anestesiologiassa. Inhalaatioanesteetteja käsittelevässä kappaleessa jäi kaipaamaan arviota kaasujen käytöstä preconditioningissa. Lisäksi kaikkia lastenanestesiologeja olisi tietysti kiinnostanut arvio kaasujen vaikutuksesta heräämisvaiheen agitaatioon. Innokkaana hain lisätietoja kaasujen vaikutuksista munuaisfunktioon, mutta kovin yleisellä tasolla tästä kirjoitettiin. Kokonaisuutena kaasuanesteetit oli hyvä kappale.

Kappale opioideista on C. Steinin ja C. Rosowin kirjoittama. Steinhän on arvostettu opioidi-tutkija, ja tämä näkyy kappaleen tieteellisessä annissa. Valitettavasti tässä kappaleessa, poiketen kirjan muuten runsaasta ja havainnollisesta kuvituksesta ja taulukoinnista, on vain kaksi kuvaa ja kaksi taulukkoa, ja sekä kuvien että taulukoiden anti on kovin vähäinen. Kun vielä petidiini on kirjoitettu meperidiiniksi, eivätkä Stein ja Rosow käsittele remifentaniiliä ollenkaan, eikä oksikodonia mainita koko kirjassa, jää myös opioideista ja niiden käytöstä anestesiologiassa kaipaamaan selkeämpää kuvausta.

Sitten ne pari knoppia, joita kirjasta etsin. Lääkkeiden eri antoreiteille olisi kaivannut omaa kappaletta. Muun muassa limakalvoannostelu jää ko-

vin vähälle huomiolle. Samoin peräsuoleen annostelun ja suuhun annostelun rajoituksia ja etuja ei juurikaan pohdita. Olisi sitä lihasannostelun mielekkyyttäkin voinut pohtia, samoin kuin first pass -metabolialla. Pikkuasiana on ollut mielenkiintoista seurata, kuinka tiedeyhteisö pystyy omaksumaan tiedon, etteivät lidokaiini ja soijaan liuotettu propofoli ole yhteensopivia, ja ettei se lidokaiini ole edes tehokkain propofolin kirvelyn estäjä. Pisteet Harrisonille ja Searille, he sentään kirjoittavat: "mixing 20 mg lidocaine with an ampoule of propofol can destabilize the soya bean emulsion." Vaikka asia on tiedetty jo viisitoista vuotta, meillä Kuopiossakin kuulee vielä silloin tällöin kysymyksen: "lisääkö lidokaiinia?" Jos Harrison ja Sear olisivat lisänneet, että tiopentaali on tehokkain propofoli-kirvelyn vähentäjä, ja vieläpä yhteensopiva soija-emulsion kanssa, olisivat kirjoittajat saaneet allekirjoittaneelta täydet pisteet.

Eversin ja Mazen kirja on koottu niin, että sen voi lukea kannesta kanteen. Jos tämän jaksaa tehdä, on lukijalla kyllä mahtava teoreettinen tuntemus anestesialääkärin työssään törmäämistä lääkkeistä ja lääkehoidoista. Toisaalta kirjan kappaleet ovat itsenäisiä kokonaisuuksia. Jos lukija on kiinnostunut vain jonkin elinjärjestelmän lääkehoidosta tai tietyistä lääkkeistä, voi valikoiva lukija lukea vain nämä kappaleet.

Kuten tämänkin lehden pastoilla on useaan otteeseen viitattu, on lääkkeiden käytössä ja niiden rekisteröinnissä joitakin eroja Euroopan lääkearviointiviraston EMEA:n ja Yhdysvaltain FDA:n välillä. Vaikka Eversin ja Mazen valitsemalla kirjoittajalistalla on paljon eurooppalaisia asiantuntijoita, on kirjan pai-

notus enemmän USA:ssa markkinoilla olevissa lääkkeissä ja amerikkalaisissa hoitokäytännöissä. Eurooppalainen lukija joutuu täydentämään tietojaan muista lähteistä. Tämä puute on tosin vähäinen.

Kirja on nimensä mukaisesti "a companion to Miller's Anesthesia". Moni asia on kuvattu Millerin oppikirjassa perusteellisemmin. Eversin ja Mazen kirjasta erikoistuva lääkäri saa vahvan tieteellisen perustan anestesian aikana käytettäviin lääkkeisiin, mutta oppiakseen lääkkeiden kliinistä käyttöä kyllä se perus-Miller täytyy kuitenkin kaivaa esille. Eversin ja Mazen kirjassa asiat esitetään lyhyesti ja ytimekkäästi, joten saadakseen kirjasta parhaan hyödyn täytyy lukijalla olla jo jonkinlainen käytännön kokemus kliinisestä farmakologiasta.

Kuten Evers ja Maze itsekin kirjan esipuheessa toteavat, ei "Anesthetic pharmacology: physiologic principles and clinical practise" anna valmiita vastauksia kaikkiin mieltä askarruttaviin kysymyksiin. Evers ja Maze kirjoittavat, että kirjan on tarkoitus herättää lukija ajattelemaan lääkehoidon mahdollisuuksia ja toisaalta tunnistamaan niitä alueita, joissa meillä on vielä merkittäviä puutteita sekä tiedoissa että käytettävissä olevissa lääkkeissä. Näissä tavoitteissa kirja onnistuu hyvin. Eversin ja Mazen kirja on hyvä "companion to Miller's Anesthesia", toivottavasti myös suomalaisille anesthesiologeille. Ja tenttiin valmistautuville kollegoille vain tuhat sivua lisää luettavaa?

Hannu Kokki
dosentti
KYS, KY