

Lihasselaksaatio ja sen kumoamismahdollisuudet

Olli A Meretoja

Vaikka lihasrelaksantit ovat yksi yleisanestesian kulmakivistä ja jäännösrelaksaation riskit ovat suuret, monet anestesiologit vain harvoin monitoroivat lihasrelaksaatiota. Klassinen vasta-aine neostigmiini ei kykene kumoamaan syvää relaksaatiota ja se on verraten hidas myös kohtuullisen relaksaation kumoajana. Näistä syistä lihasrelaksantteja käytettyneen valtaosin vain intubaation helpottamiseen. Tämä katsaus kuvaa lihasrelaksaation ja sen kumoamisen nykytietämystä ja pyrkii antamaan kliinikolle uusia ajatuksia lihasrelaksanttien todellisesta arvosta balansoidun anestesian osana.

Poikkijuovainen lihas supistuu kun hermoimpulssi vapauttaa riittävästi presynaptisten hermopäätteiden vesikkeleihin varastoitunutta välittäjäainetta, asetyylikoliinia (ACh). Hermolihasliitoksen nikotiinireseptorien toiminta ja hermoimpulssin kulkeutuminen ovat hyvin tunnettuja¹. ACh-molekyylit kiinnittyvät postsynaptisella lihassäikeen kalvolla sijaitsevan ruusukkeen muotoisen reseptorin α -alaysiköihin. Nuorilla imeväisillä nämä nikotiinireseptorit ($2\alpha\beta\delta\gamma$) sijaitsevat hajallaan koko lihassäikeen alueella, mutta kasvun myötä hermolihaspäätteen ulkopuolella sijaitsevat reseptorit häviävät reseptorin saadessa aikuismuotonsa ($2\alpha\beta\delta\epsilon$).

Kun ACh-molekyylit sitoutuvat molempiin reseptorin α -alaysiköihin, ionikanava aukeaa ja natrium ja kalsium virtaavat lihassoluun kaliumin virratessa sieltä ulos. Lihassäie supistuu, jos riittävä määrä ionikanavia aukeaa samanaikaisesti. Asetyylikoliini sitoutuu myös hermopäätteen presynaptisiin reseptoreihin, jotka säätelevät varastoituneiden ACh-molekyylien mobilisaatiota, jotta niitä voisi vapautua hermon uudelleen stimuloitua^{2,3}. Asetyylikoliinieraasi metaboloituu nopeasti (muutamassa millisekunnissa) synaptisessa raossa olevat ACh-molekyylit ja ionikanava sulkeutuu α -alaysiköiden vapauduttua ACh-sidoksista⁴.

Non-depolarisoivat lihasrelaksantit kilpailevat ACh-molekyylien kanssa, estävät niiden sitoutumisen α -alaysiköihin ja sitoutuvat myös presynaptisiin reseptoreihin vähentäen toistuvien hermostimulaatioiden vapauttamien ACh-molekyylien määrää⁵. ACh- ja lihasrelaksanttimolekyylien suhteelliset pitoisuudet ja affiniteetit säätelevät ionikanavien aukeamisen tai sulkeutumisen. Jos kilpailu suosii relaksantteja, ionikanava ei aukea, eikä lihas supistu hermoärsytyksestä huolimatta. Motorisen hermon stimulaatio voi olla spontaani (tahdonalainen) tai ulkoinen (esim. neurostimulaatorilla aiheutettu).

Lihasselaksaation monitorointitekniikoista

Helpon tekniikan vuoksi lihasrelaksaation monitoroimiseen on yleensä käytetty adductor pollicis-lihasta. Hiljan Lee ym. osoittivat tämän lihasvas-teen korreloivan hyvin intubaatio-olosuhteisiin⁶. Relaksanttien tasapainottumisaika on kurkunpään lihaksissa ja palleassa lyhyempi kuin käsilihaksissa ja siksi hengitysilhaksissa vaikutus ilmaantuu nopeasti, mutta vaikutus on lyhytkestoinen verrattuna esim. adductor pollicis-lihakseen⁷.

Ulkoisella hermon stimulaatiolla on selvä vai-

kutus vapautuvan ACh:n määrään. Tetaaninen stimulaatio (50 Hz 5 s) vapauttaa enemmän ACh-molekyylejä kuin mikään muu stimulaatiotapa. Double burst -stimulaatio (kaksi 2–3 nopean stimulaation sarjaa) vapauttaa enemmän ACh kuin perinteinen train-of-four (TOF) -stimulaatio (neljä 0,5 s välein olevaa stimulaatiota), mikä puolestaan vapauttaa enemmän ACh kuin yksittäinen stimulaatio. Mitä enemmän ACh-molekyylejä ulkoisella stimulaatiolla vapautuu, sitä suurempi on havaittavan lihassupistuksen todennäköisyys.

Syvän lihasrelaksaation aikana TOF-stimulaatio ei kykene lisäämään ACh:n määrää riittävästi kilpailemaan lihasrelaksanttipitoisuuden kanssa. Tällöin tetaaninen stimulaatio saattaa kohottaa ACh-pitoisuuden sellaiseksi, että toistuvien yksittäisten hermostimulaatioiden vaste kyetään havaitsemaan ja laskemaan ns. post-tetaanisten vasteiden lukumäärä^{8–10}.

Lihasselaksanttien indikaatioita

Tärkein lihasrelaksanttien indikaatio on intubaation edistäminen. Tähän tarkoitukseen käytetään verraten suurta relaksanttiannosta, jotta vaikutuksen alkaminen olisi mahdollisimman nopea^{11,12}. Tarpeettoman suuren relaksanttiannoksen selkeää haitta on pitkittynyt vaikutuksen kesto ilman, että intubaatio-olosuhteet enää paranisivat¹³.

Toinen lihasrelaksanttien indikaatioalue on velttojen ja liikkumattomien lihasten aikaan saaminen parantamaan kirurgisia olosuhteita. Erityisesti laparotomiat ja laparoskopiat, vatsanpeitteen sulkua, laaja ortopedia, neurokirurgia, sisäkorva- ja silmäkirurgia jne. ovat tällaisia toimenpidealueita. Kuitenkin tämä indikaatioalue on aikaa myöten kaventunut pääasiassa sen vuoksi, ettei ole ollut hyviä lääkkeitä mahdollistamaan luotettavaa ja ajallisesti riittävästi kontrolloitavaa lihasrelaksaatiota¹⁴. Kliinikot ovatkin aiheellisesti pelänneet jäännöselaksaation riskejä. Sugammadeksi saattaa muuttaa tämän indikaatioalueen ajattelutapaa.

Kolmas lihasrelaksanttien indikaatioalue on larynksspasmin hoito. Jos 100 % happi positiivisella painehengityksellä ei normalisoi spasmia, lääkkeellinen hoito saattaa olla tarpeen. Perinteisesti pieni suksinylykoliinin annos ilman intubaatiota on ollut hyvä tapa hoitaa vaikea spasmi^{15–17}. Myös suonensisäinen lidokaiini ja anestesian syventäminen suonensisäisillä anesteeteilla saattaa hoitaa spasmin^{15,16}.

Farmakologisen antagonisaation tärkeys

Jos lihasrelaksaatiota ei kumota toimenpiteen lopussa farmakologisesti, on odotettava spontaania lihasrelaksaatiosta toipumista ennen kuin potilaan voi ekstuboida. Spontaani lihasrelaksaatiosta toipuminen on hidas ja yksilöllisesti hyvin vaihtelevan kestoinen tapahtuma jopa keskipitkävaikutteisilla lihasrelaksanteilla^{18,19}. Vaste-eroissa lihasrelaksanttien aikaominaisuuksille (vaikutuksen alkamisnopeus, vaikutuksen kesto, aika täyteen toipumiseen jne.) on noin 25 % keskihajonta riippumatta siitä, mitä relaksanttia on käytetty²⁰. Tämä verraten laaja yksilöllinen hajonta on osa ihmisen fysiologiaa.

Normaalijakauma osoittaa, että 95 % yksilöllisistä vasteista tapahtuu keskiarvon \pm kahden keskihajonnan alueella. Jos jonkin relaksantin keskimääräinen vaikutuksen kesto on 40 min, on tämä kesto 95 %:lla yksilöitä jossakin 20 ja 60 min välillä. Yksilöllistä vasteaikaa ei voi mitenkään ennakoita ennen relaksantin antoa, vaan vasta kun ensimmäiset yksilöllisestä vasteesta ovat jo näkyvillä^{21,22}. Tämän kaltainen ennustamattomuus estää esim. nopeassa päiväkirurgiassa lihasrelaksanttien käytön, jos luotetaan spontaanin lihasvoiman palautumiseen.

Jäännöselaksaation riskit ovat suuret ja niihin lukeutuu myös vakavia komplikaatioita^{23–28}. Kun TOF-stimulaatio keksittiin kolmannes vuosisatana sitten, meille opetettiin, että TOF-suhde (neljännen lihassupistuksen voimakkuuden suhde ensimmäiseen lihassupistukseen) 0,70 edustaa riittävää lihasvoiman palautumista relaksantin käytön jälkeen²⁹. Myöhemmin havaittiin, että nielulihasten kontrolloimiseen ja aspiraation välttämiseen sekä normaaliin hypoksiseen ventilaatiovasteeseen tarvitaan TOF-suhde 0,90^{30–34}. Tämän vuoksi vain liki täysi lihasrelaksaatiosta toipuminen takaa potilasturvallisuuden, kun osana balansoitua anestesiaa käytetään non-depolarisoivaa lihasrelaksanttia^{35–38}.

Jos luotamme lihasrelaksaation klinisiin merkkeihin ekstubaatiohetkeä arvioidessamme, potilas on tuolloin vielä merkittävästi relaksoitunut, vaikka käytämme perinteisiä vasta-aineita^{35–37}. Perifeerinen neurostimulaattorikaan ei mahdollista TOF-suhteen aleneman (fade) toteamista jos suhde on vähintään 0,40³⁹. Loogisesti tämän seurauksena kun kliinikot käyttävät perifeeristä neurostimulaattoria, TOF-suhde onkin ekstubaatiohetkellä vain 0,50 tai 0,67 riippumatta siitä, onko käytet-

ty keskipitkä- vai pitkävaikutteista lihasrelaksant-
tia^{35,36}.

Jännösrelaksaation insidensi heräämössä on suuri jopa keskipitkävaikutteisia relaksanteja käytettäessä. Yksittäisen tai toistuvien atrakuuri-, vekuroni- tai rokuroniannoston jälkeen TOF-suhde oli heräämössä alle 0,70 jopa 20–50 %:lla potilais-
ta^{40–43} ja 45–55 %:lla se oli alle 0,90^{41,43}. Näin korkeat esiintyvyydet aiheuttavat mm. aktiivihoidon vaativaa ylähengitysteiden ahtaumaa ja vakavaakin hypoksiaa^{25,37}.

Tuntuu oudolta, etteivät edellä kuvatut tulokset aiheuta klinikoissa nykyistä vahvempaa tarvetta monitoroida objektiivisesti lihasrelaksaatiota. Tuore brittianalyysi osoitti, etteivät useimmat kliinikot koskaan monitoroi lihasrelaksaatiota⁴⁴. Saman analyysin mukaan jopa 75 % klinikoista piti riittävän TOF-suhteen tasona ekstubaatiohetkellä 0,70 ja vain neljännes klinikoista tiesi oikean arvon olevan 0,90. Yllä olevat tulokset osoittavat, kuinka huonosti tunnistamme edes merkittävän lihasrelaksaation olemassa olon. Tutkimus osoittaa myös tarpeen käyttää reaaliaikaisen TOF-suhteen näyttävää objektiivista lihasrelaksaation monitoria aina kun relaksanteja käytetään.

Antagonisaation perusfarmakologiaa

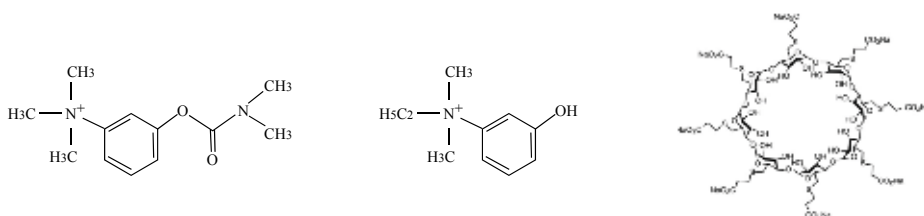
Kirurgisen lihasrelaksaation kesto on noin 25–45 min ja aika täydelliseen spontaaniin lihasvoiman palautumiseen runsas tunti kun käytetään 1,5-kertaista ED₉₅ annosta keskipitkävaikutteista lihasrelaksanttia suonensisäisen anestesian aikana⁴⁵. Höyrystyvät anesteetit voimistavat ja pitkittävät relaksanttien vaikutusta ajan funktiona niin, että maksimipotentiaatio ilmaantuu noin tunnin inhaatioanestesian jälkeen^{46,47}. Spontaaniin toipumisen aikana lihasrelaksanttimolekyylit poistuvat elimistöstä joko metabolian tai spontaanin hajoamisen seurauksena, tai ne erittyvät muuttumattomi-

na virtsaan. Näillä tapahtumilla ei ole mitään vaikutusta ACh-pitoisuuteen hermolihaspääätteessä. ACh voittaa kilpailun relaksanttimolekyylien suhteen sitoutumisessa reseptorien α -alayksiköihin kun relaksanttipitoisuus on laskenut riittävän matalaksi.

Antikoliiniesteraasit (esim. neostigmiini ja edrofonon) sitoutuvat asetyylikoliiniesteraasi (AChE)-molekyyliin ja estävät entsyymiä pilkkomasta ACh⁴. Tämän seurauksena ACh-pitoisuus lisääntyy toistuvien hermoärsytysten aikana. Kuitenkin ylimäärä suhteellisen pienikokoisia ACh-molekyyliä diffundoituu hermolihaspäätteen ulkopuolelle tai siirtyy presynaptiseen hermopääteeseen, eikä ACh-pitoisuus nouse kovinkaan korkeaksi⁴. Näin ollen antikoliiniesteraaseilla on kattovaikutus, jota ei voida tehostaa antamalla lisää antikoliiniesteraasia (48). Eri antikoliiniesteraaseilla on erilainen sitoutumiskapasiteetti ja affiniteetti AChE:iin ja siksi niillä on eritehoinen ja -kestoinen vaikutus.

Neostigmiinilla on kaksi sitomispaikkaa AChE-molekyyliin: kvaternaarinen tyyppi sitoutuu entsyymiin negatiivisesti varattuun anionipäähän ja neostigmiinin pitkä häntä muodostaa kovalenttisen sidoksen entsyymiin esteraasipäähän (Kuva 1)⁴⁹. Kuvattu kaksoissidos on stabiili ja johtaa neostigmiinin hitaaseen hydrolyysiin, jona aikana ACh-pitoisuus pysyy korkeana. Lyhythäntäinen edrofonon sitoo entsyymiin ainoastaan anionipäästä, mistä seuraa neostigmiiniin verrattuna lyhytkestoinen ja matalamman maksimitehon omaava vaikutus^{50–56}. Antikoliiniesteraaseilla ei ole mitään vaikutusta itse lihasrelaksanttimolekyyliin, jotka eliminoituvat elimistöstä omien farmakokineettisten profiilinsa mukaisesti.

Sugammadeksi muodostuu kahdeksasta renkaan muotoon asettuneesta sokerimolekyylistä. Sillä on täysin antikoliiniesteraaseista poikkeava vaikutusmekanismi. Sugammadeksi on luotu sitomaan rokuronimolekyyli oman rengasrakenteen-



Kuva 1. Neostigmiinin (vasemmalla), edrofonon (keskellä) ja sugammadeksin (oikealla) molekyyli-
rakenteet. Neostigmiini inhiboi AChE sekä anioni- että kovalenttisisidoksilla kun edrofonon muodostaa vain anionisisidoksen. Sugammadeksi sitoo itseensä liki palautumattomasti aktiiviset rokuronon- ja vekurononmolekyylit.

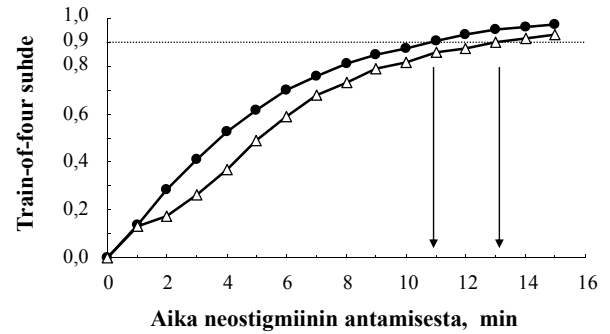
sa sisään mahdollisimman tiukkaan⁵⁷. Muodostuva kompleksi on farmakologisesti inaktiivi ja se erittyy muuttumattomana virtsaan⁵⁸. Sugammadexin affiniteetti rokurooniin ja vekurooniin on erittäin suuri ja johtaa nopeaan vaikutuksen ilmaantumiseen⁵⁹. Jos sugammadexin annos on riittävä, niin jo parissa minuutissa liki kaikki rokurooni- ja vekuronimolekyylit tulevat sidotuiksi ja menettävät farmakologisen tehonsa. Sugammadexilla ei ole mitään vaikutusta ACh-molekyyleihin tai AChE-entsyymiin ja lihasvoiman palautumisen jälkeen hermolihaspäätte toimii jälleen normaalisti.

Antikoliiniesteraasien kliiniset vaikutukset

Koska antikoliiniesteraaseilla on epäsuora vaikutusmekanismi ja ne kykenevät lisäämään ACh-pitoisuuden vain suhteelliseen maksimiin, ne eivät kykene antagonisoimaan syvää relaksaatiota, jonka aiheuttaa korkea relaksanttipitoisuus^{35,51,60-63}. Antikoliiniesteraasien kattovaikutus tulee esiin lähellä relaksanttipitoisuutta, mikä tarvitaan kirurgisen relaksaation aikaan saamiseen^{64,65}. Täten on jopa luonnollista olettaa, että kaikkien antikoliiniesteraasien käyttöön liittyy suhteellisen usein jäännösrelaksaation riski jopa kun käytetään keskipitkävaikutteisia relaksanteja^{35,37,61,65-71}.

Neostigmiini on pitkään ollut klassinen relaksaation antagonisti. Kuitenkin sen vaikutus ilmaantuu suhteellisen hitaasti jopa kun antagonisoidaan verraten pinnallista relaksaatiota. Esim. Kirkegaard-Nielsen ym. havaitsivat, että lapsilla ja teineillä kestää 11 ja 13 min saavuttaa TOF-suhde 0,90, kun 90-prosenttista atrakuurilla indusoidaan lihasrelaksaatiota antagonisoitiin neostigmiiniansiannoksella 50 µg/kg (Kuva 2)⁷². Kirkegaard ym. osoittivat kisatrukuria käyttäen aikuisilla, että aika neostigmiinin antamisesta TOF-suhteen palautumiseen arvoon 0,90 kestää 25 ± 10 min, jos antagonisti annetaan yhden TOF-vasteen ilmaantumishetkellä ja 17 ± 6 min, jos odotetaan kunnes on havaittu neljä TOF-vastetta⁷³. Yksikään syvemmästä relaksaatiosotasosta antagonisoitu potilas ei saavuttanut TOF-suhdetta 0,90 kymmenessä minuutissa ja vain harva pinnallisemmasta relaksaatiosotasosta antagonisoitu saavutti sen mainitussa ajassa.

Edellä kuvatut ajat ovat niin pitkiä, että harva klinikko odottaa näin kauaa ennen ekstubaatiota ja potilaan siirtoa heräämöhön. Seurauksena on merkittävä jäännösrelaksaation insidenssi heräämössä^{68,69}. Tutkimukset osoittavatkin miten hidas-



Kuva 2. TOF-suhteen palautuminen kun atrakuurilla aiheutettu 90 % lihasrelaksaatio antagonisoidaan neostigmiinilla 50 µg/kg lapsilla (mustat ympyrät) ja teineillä (avoimet kolmiot). Kuva on uudelleen piirretty julkaisijan ystävällisellä luvalla⁷².

ta ja vaikeaa on saavuttaa nykykriteerien mukais- ta TOF-suhdetta kun käytetään antikoliiniesteraa- sia. Yleisestikin antikoliiniesteraasien kyky palaut- ta lihasvoima tavoitetasoon on sitä pienempi mitä syvempi relaksaatio on vasta-aineiden antohetkel- lä⁷⁴.

Jos lihasrelaksaatio kumotaan varhain, jo en- si toipumisen merkkien ilmaannuttua, klinikk- o saattaa ajautua ojasta allikkoon. Antikoliinies- teraasi kohottaa ACh-pitoisuuden suhteelliseen maksimiinsa ja saattaa palauttaa TOF-suhteen sel- laiseksi, että sormin tunnusteltavat vasteet vaikut- tavat yhtä suurilta. Kuitenkin, koska emme kykene tunnustelemalla havaitsemaan TOF-suhteen ale- nemiaa kun suhde on ylittänyt arvon 0,40³⁹, saa- tamme kuvitella potilaan toipuneen täydellises- ti jäännösrelaksaatiosta, vaikka hänellä on vahvakin jäännösrelaksaatio. Aikaa, mikä kuluu siitä kun emme kykene havaitsemaan fadea siihen, kunnes TOF-suhde on todellisuudessa 0,90, voidaan kut- sua toipumisen riskiajaksi⁷⁵. Tämä aika on pisin silloin kun relaksaatio antagonisoidaan tarpeetto- man varhaisessa toipumisvaiheessa⁷⁵.

Tuoreen tutkimuksen mukaan murto-osa neos- tigmiinin normaaliannoksesta kykenee antagoni- soimaan lievän lihasrelaksaation⁷⁶. Tutkimukses- sa potilailla oli TOF-suhde 0,40 tai 0,60 ja he saivat neostigmiinia 20–30 µg/kg. TOF-suhde palautui arvoon 0,90 parissa minuutissa laskimonsisäisen anestesian aikana⁷⁶. Kuvatun asteista TOF-suhteen alenemaa ei sormin kykene havaitsemaan ja siksi onkin erittäin tärkeää monitoroida lihasrelaksa- tiota objektiivisesti niin, että reaaliaikainen TOF- suhde saadaan näkyviin, aina kun se on mahdol- lista.

Neostigmiini on verraten tehoton antagonisoi-

maan mivakuurin aiheuttamaa lihasrelaksaatiota, koska se inhiboi myös plasman koliiniesteraasia, joka normaalisti pilkkoo mivakuurin⁷⁷. Edrofonilla on heikompi vaikutus plasman koliiniesteraasiin ja siksi se on neostigmiinia tehokkaampi mivakuurin antagonistiksi^{75,77}. Bevan ym. havaitsivat selvän eron kyseisillä antagonisteilla⁷⁷. Nykytietämyksen mukainen vaatimus liki täydellisen lihasrelaksaatiosta toipumisen suhteen puoltaa edrofonin käyttöä mivakuurin aiheuttaman lihasrelaksaation antagonistina.

Antikoliiniesteraasit inhiboivat AChE-molekyyliä kaikkialla elimistössä, ei ainoastaan hermolihaspäänteen nikotiinireseptoreissa. Neostigmiinin muskariinireseptorien kautta välittyviin vaikutuksiin sisältyvät mm. bradykardia, verenpaineen lasku, syljen erityksen lisääntyminen, suoliston liikkeiden lisääntyminen ja bronkospasmi⁷⁸. Näiden häirtavaikutusten minimoimiseen tarvitaan antimuskariini-lääkkeitä kuten atropiinia tai glykopyrrolaattia. Näiden tunnetut sivuvaikutukset ovat lukuisat ja onkin usein vaikeaa titrata yksilöllisesti oikea tasapaino neostigmiinin ja glykopyrrolaatin välille. Tämän vuoksi käytetään valmista seossuhdetta, jonka seurauksena osalle potilaista aiheutuu mm. sydämen syke- ja sykevaihtelumuutoksia sekä barorefleksin herkistymistä^{79,80}.

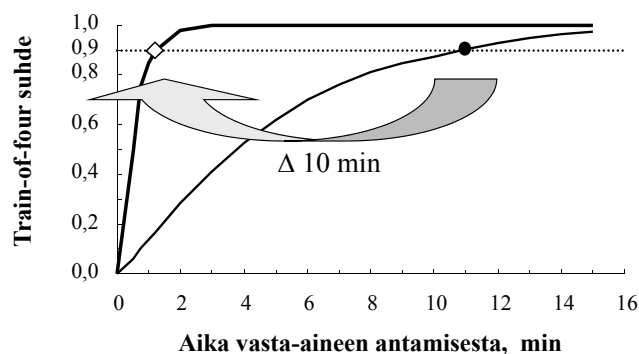
Sugammadexin kliiniset vaikutukset

Sugammadexilla on donitsin kaltainen rengasrakenne ja sen kyky kapseloida sisäänsä rokuroni ja vekuroni on hyvin voimakas (Kuva 1)^{38,59,78,81-84}. Cammu ym. osoittivat tämän sitoutumisnopeuden selkeästi antamalla vapaaehtoisten vastakkaisiin käsiin samanaikaisesti joko rokuronia 1,2 mg/kg

tai vekuronia 0,1 mg/kg ja sugammadexia 16, 20 tai 32 mg/kg⁸⁵. Kaikilla vapaaehtoisilla TOF-suhde säilyi yli 0,90 koko tutkimuksen ajan. Jos sugammadexin sitomiskyky olisi ollut heikompi, tutkitaville olisi ilmaantunut objektiivisesti mitattavissa olevaa lihasrelaksaatiota suuren relaksanttiannoksen jälkeen. Näin ei kuitenkaan tapahtunut.

Jo ensimmäinen sugammadexin kliininen tutkimus osoitti, että rokuroniannoksella 0,6 mg/kg aiheutettu lihasrelaksaatio voidaan kumota täydellisesti 3 min kuluttua relaksanttiannoksesta nopeudella, johon ei koskaan aiemmin oltu ylletty⁸⁶. Seuraavat annos-vastetutkimukset osoittivat, että jos sugammadexi 2 mg/kg annetaan kahden TOF-vasteen ilmaannuttua rokuroniannoksen jälkeen, täydellinen lihasvoiman palautuminen kestää vain 1,3 min⁸⁷⁻⁹¹. Suurempi sugammadexin annos ei tehosta vaikutusta, koska jo annos 2 mg/kg sitoo itseensä liki kaikki vapaat rokuronimolekyylit. Kuvattu sugammadexilla aikaan saatu lihasrelaksaation toipumisnopeus on lähes 10 min nopeampi kuin vastaavan syvyisen relaksaation antagonisaatio neostigmiinilla (Kuva 3).

Poiketen antikoliiniesteraaseista, sugammadexi kykenee antagonisoimaan myös syvän lihasrelaksaation⁹²⁻⁹⁴. Kun sugammadexia annetaan 16 mg/kg 3 min rokuroniannoksen 1,0 tai 1,2 mg/kg jälkeen, TOF-suhde palautuu alle 2 minuutissa tasolle 0,90^{92,93}. Nämä tutkimukset osoittavat, että jos rokuronimolekyylien määrä elimistössä on suuri, tarvitaan myös suuri sugammadexin annos sitomaan kaikki relaksanttimolekyylit. Jos sugammadexia annetaan vain murto-osa tarvittavasta annoksesta, saattaa seurauksena olla lihasrelaksaation syveneminen hetkellisen osittaisen toipumisen jälkeen. Näin esim. Duvaldestin ym. totesivat, kun



Kuva 3. TOF-suhteen palautuminen kun rokuroni antagonisoidaan sugammadexilla 2 mg/kg (avoin timantti) tai atrakuuri antagonisoidaan neostigmiinilla 50 µg/kg (mustat ympyrät). Kuva on hahmotettu alkuperäisjulkaisuista^{72,91}.

he antoivat sugammadeksiä vain 0,5 tai 1 mg/kg antagonistisoidessaan 0,9 mg/kg rokuroniannoksella aiheutetun syvän relaksaation post-tetanisen luvun ollessa vain 1–2⁹⁵. Tässä tilanteessa tarvittava annos olisi ollut 4 mg/kg. Sugammadeksilla ei ole kattovaikutusta, vaan sen annos määräytyy relaksanttiannoksen mukaisesti ja vaikutus on aina erittäin nopea.

Laaja monikeskustutkimus vertasi sugammadeksin ja suksinyylikoliinin nopeuksia toisiinsa. Puolet tutkittavista sai rokuronia 1,2 mg/kg ja 3 min myöhemmin sugammadeksiä 16 mg/kg toisen ryhmän saadessa suksinyylikoliinia 1,0 mg/kg⁹⁶. Rokuroni-sugammadeksi oli merkittävästi suksinyylikoliinia nopeampi lihasvoiman palauttajana, vaikka edellisessä ryhmässä oli odotettu kolme minuuttia ennen antagonistin antamista. Ajat lihasvoiman 10 % palautumiseen olivat 4,4 vs. 7,1 min ja 90 % palautumiseen 6,2 vs. 10,9 min. Tulos antaa aiheutta miettiä suksinyylikoliinin asemaa kliinisessä anestesiologiassa.

Useampi tutkimus on verrannut eri vasta-aineiden käyttöä lihasrelaksaation antagonistisoinnissa. Sacan ym. vertasivat rokuronilla aiheutetun 90 % lihasrelaksaation antagonistisointia 2 mg/kg sugammadeksilla, 70 µg/kg neostigmiinilla tai 1 mg/kg edrofonilla⁹⁷. Aika TOF-suhteen palauttamiseen tasolle 0,90 oli sugammadeksi-ryhmässä monta kertaa lyhyempi kuin antikoliiniesteraasi-ryhmissä. Kaikki sugammadeksiä saaneet saavuttivat säädetyn TOF-suhteen 5 minuutissa kun vain yksi 20:stä neostigmiinia saaneista eikä kukaan edrofonina saaneista yltänyt tälle tasolle.

Sugammadeksin 2 mg/kg ja neostigmiinin 50 µg/kg tehoa antagonistisoida vekuronilla aiheutettu ja ylläpidetty lihasrelaksaatio verrattiin kun antagonistisointi tapahtui kahden TOF-vasteen ilmaannuttua toimenpiteen lopulla⁹⁸. Sugammadeksi palautti TOF-suhteen tasolle 0,90 huomattavasti neostigmiinia nopeammin (2,7 vs. 17,9 min). Sugammadeksi antagonisoi myös rokuronilla aiheutetun lihasrelaksaation nopeammin kuin mitä neostigmiini kykenee antagonistisoimaan cisatrukuurilla aiheutetun lihasrelaksaation⁹⁹. Vasta-aineet annettiin kun kaksi TOF-vastetta tuli havaittaviksi. Aika TOF-suhteen palautumiseen tasolle 0,90 oli merkittävästi lyhyempi sugammadeksi-ryhmässä (1,9 vs. 9,0 min).

Tutkimus, jossa syvä rokuronilla aiheutettu lihasrelaksaatio antagonistisoitiin joko 4 mg/kg sugammadeksilla tai 70 µg/kg neostigmiinilla, osoitti selkeästi antikoliiniesteraasien vajavuuden syvän relaksaation kumoajana⁹⁴. Vasta-aineet annettiin

kun havaittiin 1–2 post-tetanista vastetta. TOF-suhde 0,90 saavutettiin sugammadeksi-ryhmässä 2,8 minuutissa ja neostigmiini-ryhmässä vasta 49 minuutin kuluttua. Tämä erittäin pitkä aika sopii hyvin malliin, jossa neostigmiini kykenee kohottamaan ACh-pitoisuuden tietylle tasolle, mutta sen riittämättömyyden vuoksi tarvitaan rokuronin spontaania eliminaatiota ennen kuin kohotettu ACh-pitoisuus kykenee kilpailemaan relaksanttipitoisuuden kanssa. Kuvatut kolme tutkimusta osoittavat, että sugammadeksi on antikoliiniesteraaseja tehokkaampi antagonistisoimaan tavanomainen tai syvä lihasrelaksaatio.

Sugammadeksilla ei ole mitään vaikutusta AChE-entsyymiin tai ACh-pitoisuuteen, ei myöskään nikotiini- tai muskariinireseptoreihin. Sugammadeksi ei vaikuta sydämen lyöntitiheyteen tai korjattuun QT-aikaan, eikä liioin verenpaineeseen. Jännösrelaksaatiota ei ole ilmaantunut, jos sugammadeksin annos on ollut riittävä. Sugammadeksin sitomiskyky muihin lääke- tai endogeenisiin molekyyliin on osoittanut, että jotkin antibiootit (toremifeeni ja fusidiinihappo) saattavat syrjäyttää rokuronin sugammadeksi-sidoksestaan ja näin viivyttaa lihasrelaksaatiosta toipumista¹⁰⁰. Sugammadeksi saattaa sitoa itseensä fraktion oraalisista ehkäisytableteista, mitkä sisältävät progestogeenia tai estrogeenejä, mikä johtaa alentuneeseen pillerin tehoon. Vaikutuksen suuruus vastaa yhtä ottamatta jäänyttä ehkäisytablettiä¹⁰⁰.

Lihasselaksaation kumoamisen farmakoekonomiaa

Sugammadeksin verraten korkea hinta (tukku- myyntihinta 2 ml ampullalle, jossa 100 mg/ml on 74 €) on hyvin tiedostettu asia. Perinteisten anestesian aikana käytettävien lääkeaineiden hinnat ovat erittäin matalat. Esimerkiksi aikuisen intubaatioannos rokuronia maksaa alle 6 € ja neostigmiini-glykopyrrolaattiannos alle 2 €. Jos sugammadeksin hintaa verrataan johonkin leikkauksen yhteydessä käytettävään kirurgiseen instrumentaatioon, on hinta erittäin matala. Joka tapauksessa on kyettävä vastaamaan kysymykseen ”Mitä saamme maksamallamme hinnalla?”

Suomessa äskettäin tehdyn sairaaloiden leikkaussalien kustannuslaskennan mukaisesti yksi leikkaustunti vastaa 20–28 työtunnin kustannusta^{101,102}. Osa tunneista on sihteerien, osa hoitajien tai lääkärin tekemiä. Laskelmat osoittivat edelleen, että yksi leikkausminuutti maksaa eri sairaaloissa 13–17 €¹⁰¹. Sugammadeksi antagonisoi kes-

kipitkävaiikutteisella lihasrelaksantilla aiheutetun tavanomaisen lihasrelaksaation 10 min nopeammin kuin neostigmiini^{72,91}. Jos tämä säästynyt aika kyetään käyttämään johonkin tehokkaaseen työskentelyyn, on sugammadeksi säästännyt hintansa jo välittömästi. Mainittu tehokas työskentely voi tarkoittaa esim. lisäpotilaan leikkaamista jossakin salissa, vähentynyttä ilta- ja yötyön määrää tai lisäajan varaamista hallinnollisiin tehtäviin tai koulutukseen. Tällainen 10 min ajallinen säästö potilasta kohden saattaa kumuloitua leikkaustoiminnan uudenlaiseksi toimintakulttuuriksi.

Kuvatun lisäksi sugammadeksi poistaa kaikki mahdolliseen jäännösrelaksaatioon ja sen aiheuttamien komplikaatioiden hoitoon liittyvät kustannukset.^{24,25,37,103} Objektiivisesti analysoidun jäännösrelaksaation insidensi jopa keskipitkävaiikutteisia lihasrelaksanteja käytettäessä on huomattavan korkea^{68,69}. Tuoreetkin ulkomaiset raportit kuitenkin esittävät, etteivät kliinikot tunnista näitä riskitekijöitä, vaikka potilasturvallisuuden vuoksi niihin puuttuminen olisi aivan keskeistä hyvän hoitotuloksen saavuttamisen kannalta^{25,37,44}. Potilaan lihasrelaksaatiota tulisikin aina monitoroida objektiiivisesti niin, että reaaliaikaista TOF-suhdetta voidaan seurata²⁹. Vain jos tämä ei ole mahdollista, on turvauduttava perifeerisen neurostimulaattorin antamaan informaatioon sen rajoitukset huomioiden³⁹.

Toinen farmakoekonominen aihekenttä on hoidettavalle potilaalle yksilöllisesti sopivan anestesiaimenetelmän valinnan mahdollisuuksien pohtiminen. Lihasrelaksanttien suhteen olemme eläneet pakkopaidassa, koska emme ole voineet yksilöllisesti säätää lihasrelaksaatiota ja sen kumoamista vaihtuvien leikkaustilanteiden mukaisesti. Asiaa kuvaa hyvin esim. kirurgin pyytämä lisärelaksaatio vatsaontelon seinämän sulkemisen aikana. Vaikka lihasrelaksantti olisi juuri oikea lääke tähän tarkoitukseen, emme useinkaan anna tätä lääkettä tietessämme, ettemme kykene antagonisoimaan jäännösrelaksaatiota heti haavan sulkemisen jälkeen¹⁴. Näin annammekin usein lisää höyrystyvää tai suonensisäistä anesteettia tai opioidia ja potilaan herääminen omatoimiseen hengitykseen saattaa tämän vuoksi pitkittyä. Sugammadeksi avaa tältä osin selkeästi uusia toimintamahdollisuuksia.

Sugammadeksin käyttö minimoi myös potilaan yksilöllisen reaktioherkkyyden arviointitarpeen lihasrelaksanttien vasteen suhteen. Ei ole juuri merkitystä kestääkö hoidettavan potilaan kirurginen relaksaatio 20 vai 60 min vakioannoksen jälkeen, koska voimme antagonisoida rokuronin tai ve-

kuronin vaikutukset milloin haluamme. Tämä tuo uusia mahdollisuuksia käyttää lihasrelaksanteja osana balansoitua anestesiaa^{104,105}. Sugammadeksi antaakin meille modernin mahdollisuuden ajatella balansoidun anestesian kolmea kulmakiveä (uni- amnesia, analgesia ja lihasrelaksaatio) ja rakentaa yksilöllinen anestesia näiden kulmakivien varaan.

Kliinisiä tilanteita, missä tulevaisuudessa voidaan käyttää nykyistä totuttua tapaa useammin lihasrelaksanteja ovat päiväkirurgia, ontelokirurgiset toimenpiteet, laaja ortopedia, vatsanpeitteiden sulku, tietyt silmä- ja sisäkorvatoimenpiteet, neurokirurgia jne. Sugammadeksi saattaa systematisoida myös leikkaussalin logistiikkaa kun potilaan herättämiseen ja siirtoon leikkaussalista heräämään kuluva aikaa voidaan ennustaa aiempaa tarkemmin.

Yhteenveto

Lihasrelaksantit ovat oleellinen osa balansoitua anestesiaa. Viime vuosikymmenten turvalliseksi tavaksi on tullut käyttää vain lyhyt- tai keskipitkävaiikutteisia relaksanteja rutiinitoimenpiteissä. Tämä on mahdollistanut lihasrelaksanttien käytön ja niiden säätelyn aiempaa paremmin. Kuitenkin antikoliiniesteraasien rajallisten ominaisuuksien vuoksi kasvavaksi ongelmaksi on tullut jäännösrelaksaation olemassa olo ja sen aiheuttamien komplikaatioiden runsaskin esiintyvyys. Tämän vuoksi lihasrelaksanteja on alettu käyttää yhä useammin ainoastaan intubaation helpottamiseen, ei niinkään kirurgisten olosuhteiden optimointiin. Potilasturvallisuuden kannalta olisi tärkeää hallita lihasrelaksanttien ja niiden antagonistien käyttö mahdollisimman laajalti.

Sugammadeksi on tuonut lukuisia etuja klassiseen neostigmiiniin verrattuna. Sillä ei ole antikoliiniesteraasien tai antikoliinien reseptorivälitteisiä sivuvaikutuksia ja se kykenee antagonisoimaan minkä tahansa syvyisen rokuronilla tai vekuronilla aiheutetun lihasrelaksaation parissa minuutissa. Sugammadeksi saattaa myös avata uusia ovia kun ajatella potilaan yksilöllisesti tarvitsemaa anestesiaa kirurgian eri vaiheissa. Avoin farmakoekonominen ajattelu voi avartaa näkemyksiämme kun mietimme lihasrelaksanttien ja niiden antagonistien asianmukaista käyttöä potilaillemme. □

Viitteet

1. Hughes BW, Kusner LL, Kaminski HJ. Molecular architecture of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve* 2006; 33: 445–461.
2. Rizzoli SO, Betz WJ. The structural organization of the readily

- releasable pool of synaptic vesicles. *Science* 2004; 303: 2037–2039.
3. Sudhof TC. The synaptic vesicle cycle. *Ann u Rev Neurosci* 2004; 27: 509–547.
 4. Caldwell JE. Clinical limitations of acetylcholinesterase inhibitors. *J Crit Care* 2009; 24: 21–28.
 5. Jonsson M, Gurley D, Dabrowski M, Larsson O, Johnson EC, Eriksson LI. Distinct pharmacologic properties of neuromuscular blocking agents on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors: a possible explanation for the train-of-four fade. *Anesthesiology* 2006; 105: 521–533.
 6. Lee HJ, Kim KS, Jeong JS, Cheong MA, Shim JC. Comparison of the adductor pollicis, orbicularis oculi, and corrugator supercilii as indicators of adequacy of muscle relaxation for tracheal intubation. *Br J Anaesth* 2009; 102: 869–874.
 7. Bragg P, Fisher DM, Shi J, Donati F, Meistelman C, Lau M, Sheiner LB. Comparison of twitch depression of the adductor pollicis and the respiratory muscles pharmacodynamic modeling without plasma concentrations. *Anesthesiology* 1994; 80: 310–319.
 8. Bonsu AK, Viby-Mogensen J, Fernando PU, Muchhal K, Tamilarasan A, Lambourne A. Relationship of post-tetanic count and train-of-four response during intense neuromuscular blockade caused by atracurium. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1089–1092.
 9. Eriksson LI, Lennmarken C, Staun P, Viby-Mogensen J. Use of post-tetanic count in assessment of a repetitive vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1990; 65: 487–493.
 10. Gwinnutt CL, Meakin G. Use of the post-tetanic count to monitor recovery from intense neuromuscular blockade in children. *Br J Anaesth* 1988; 61: 547–550.
 11. Bevan DR. Neuromuscular blocking drugs: onset and intubation. *J Clin Anesth* 1997; 9(6 Suppl): 36S–39S.
 12. Nava-Ocampo AA, Velazquez-Armenta Y, Moyao-Garcia D, Salmeron J. Meta-analysis of the differences in the time to onset of action between rocuronium and vecuronium. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 125–130.
 13. Eikermann M, Hunkemoller I, Peine L, Armbruster W, Stegen B, Husing J, Peters J. Optimal rocuronium dose for intubation during inhalation induction with sevoflurane in children. *Br J Anaesth* 2002; 89: 277–281.
 14. Erkola O, Rautoma P, Meretoja OA. Mivacurium when preceded by pancuronium becomes a long-acting muscle relaxant. *Anesthesiology* 1996; 84: 562–565.
 15. Al-Alami AA, Ayoub CM, Baraka AS. Laryngospasm: review of different prevention and treatment modalities. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 281–288.
 16. Black AE. Laryngospasm in pediatric practice. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 279–280.
 17. Rawicz M, Brandom BW, Wolf A. The place of suxamethonium in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2009; 19: 561–570.
 18. Brandom BW, Meretoja OA, Simhi E, Taivainen T, Wolfe SR, Woelfel SK, Gronert BJ, Cook DR. Age related variability in the effects of mivacurium in paediatric surgical patients. *Can J Anaesth* 1998; 45: 410–416.
 19. Brandom BW, Fine GF. Neuromuscular blocking drugs in pediatric anesthesia. *Anesthesiology Clin North Am* 2002; 20: 45–58.
 20. Meretoja OA. Neuromuscular blocking agents in paediatric patients: influence of age on the response. *Anaesth Intensive Care* 1990; 18: 440–448.
 21. Baykara N, Woelfel S, Fine GF, Solak M, Toker K, Brandom BW. Predicting recovery from deep neuromuscular block by rocuronium in children and adults. *J Clin Anesth* 2002; 14: 214–217.
 22. Meretoja OA. Is vecuronium a long-acting neuromuscular blocking agent in neonates and infants? *Br J Anaesth* 1989; 62: 184–187.
 23. Pedersen T, Viby-Mogensen J, Ringsted C. Anaesthetic practice and postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 812–818.
 24. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, Krintel JJ. 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: 1095–1103.
 25. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008; 107: 130–137.
 26. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, Werner FM, Grobbee DE. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology* 2005; 102: 257–268.
 27. Kopman AF. Undetected residual neuromuscular block has consequences. *Anesthesiology* 2008; 109: 363–364.
 28. Kopman AF. Residual neuromuscular block and adverse respiratory events. *Anesth Analg* 2008; 107: 1756.
 29. 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: 570–574.
 30. Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A. Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 710–715.
 31. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW. Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology* 1993; 78: 693–699.
 32. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylenstierna R. 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: 1035–1043.
 33. 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: 765–771.
 34. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000; 92: 977–984.
 35. Meretoja OA, Gebert R. Postoperative neuromuscular block following atracurium or alcuronium in children. *Can J Anaesth* 1990; 37: 743–746.
 36. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg* 2005; 100: 1840–1845.
 37. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 2008; 109: 389–398.
 38. Srivastara A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2009; 103: 115–129.
 39. Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jorgensen B. Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology* 1985; 63: 440–443.
 40. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2001; 56: 312–318.
 41. Kim KS, Lew SH, Cho HY, Cheong MA. Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. *Anesth Analg* 2002; 95: 1656–1660.

42. Baillard C, Gehan G, Reboul-Maty J, Larmignat P, Samama CM, Cupa M. Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth* 2000; 84: 394–395.
43. 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: 1042–1048.
44. Grayling M, Sweeney BP. Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia* 2007; 62: 806–809.
45. Meretoja OA. Muscle relaxants in children. In: Bissonnette B, Dalens BJ, eds. *Pediatric anesthesia, principles & practice*. New York: McGraw-Hill, 2002; 278–302.
46. Meretoja OA, Wirtavuori K, Taivainen T, Olkkola KT. Time course of potentiation of mi-vacurium by halothane and isoflurane in children. *Br J Anaesth* 1996; 76:235–238.
47. Woloszczuk-Gebicka B. Mivacurium infusion requirement and spontaneous recovery of neuromuscular transmission in children anaesthetized with nitrous oxide and fentanyl, halothane, isoflurane or sevoflurane. *Paediatr Anaesth* 2002; 12:511–518, 2002.
48. Abdulatif M, Mowafi H, Al-Ghamdi A, El-Sanabary M. Dose-response relationships for neostigmine antagonism of rocuronium-induced neuromuscular block in children and adults. *Br J Anaesth* 1996; 77: 710–715.
49. Barber HE, Calvey TN, Muir KT. The relationship between the pharmacokinetics, cholinesterase inhibition and facilitation of twitch tension of the quaternary ammonium anticholinesterase drugs, neostigmine, pyridostigmine, edrophonium and 3-hydroxyphenyltrimethylammonium. *Br J Pharmacol* 1979; 66: 525–530.
50. Meakin G, Sweet PT, Bevan JC, Bevan DR. Neostigmine and edrophonium as antagonists of pancuronium in infants and children. *Anesthesiology* 1983; 59: 316–321.
51. Bartkowski RR. Incomplete reversal of pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium. *Anesth Analg* 1987; 66: 594–598.
52. Donati F, Smith CE, Bevan DR. Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine as antagonists of moderate and profound atracurium blockade. *Anesth Analg* 1989; 68: 13–19.
53. Smith CE, Donati F, Bevan DR. Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine as antagonists of atracurium and vecuronium neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1989; 71: 37–43.
54. Naguib M, Abdulatif M, Al-Ghamdi A. Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine antagonism of rocuronium bromide (ORG 9426)-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1993; 79: 739–745.
55. Naguib M, Abdulatif M, Al-Ghamdi A, Hamo I, Nouheid R. Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine antagonism of mivacurium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1993; 71: 709–714.
56. Naguib M, Riad W. Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine antagonism of atracurium and cisatracurium-induced neuromuscular block. *Can J Anaesth* 2000; 47: 1074–1081.
57. Bom A, Clark JK, Palin R. New approaches to reversal of neuromuscular block. *Curr Opin Drug Discov Dev* 2002; 5: 793–800.
58. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, Velik-Salchner C, Wierda JM. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2007; 106: 935–943.
59. Bom A, Hope F, Rutherford S, Thomson K. Preclinical pharmacology of sugammadex. *J Crit Care* 2009; 24: 29–35.
60. Beemer GH, Bjorksten AR, Dawson PJ, Dawson RJ, Heenan PJ, Robertson BA. Determinants of the reversal time of competitive neuromuscular block by anticholinesterases. *Br J Anaesth* 1991; 66: 469–475.
61. Bevan JC, Collins L, Fowler C, Kahwaji R, Rosen HD, Smith MF, de Scheepers LD, Stephenson CA, Bevan DR. Early and late reversal of rocuronium and vecuronium with neostigmine in adults and children. *Anesth Analg* 1999; 89: 333–339.
62. Cronnelly R, Morris RB, Miller RD. Edrophonium: duration of action and atropine requirement in humans during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1982; 57: 261–266.
63. Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Lindholm P, Severinsen IK, Bulow K. Time to peak effect of neostigmine at antagonism of atracurium- or vecuronium-induced neuromuscular block. *J Clin Anesth* 1995; 7: 635–639.
64. Magorian TT, Lynam DP, Caldwell JE, Miller RD. Can early administration of neostigmine, in single or repeated doses, alter the course of neuromuscular recovery from a vecuronium-induced neuromuscular blockade?. *Anesthesiology* 1990; 73: 410–414.
65. Pino RM. Residual neuromuscular blockade: a persistent clinical problem. *Internat Anesthesiology Clin* 2006; 44: 77–90.
66. Bevan DR, Smith CE, Donati F. Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology* 1988; 69: 272–276.
67. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2007; 98: 302–316.
68. Ansermino JM, Sanderson PM, Bevan JC, Bevan DR. Acceleromyography improves detection of residual neuromuscular blockade in children. *Can J Anaesth*. 1996; 43: 589–594.
69. Hunter JM. Is it always necessary to antagonize residual neuromuscular block? Do children differ from adults?. *Br J Anaesth* 1996; 77: 707–709.
70. Meistelman C, Debaene B, d'Hollander A, Donati F, Saint-Maurice C. Importance of the level of paralysis recovery for a rapid antagonism of vecuronium with neostigmine in children during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 97–99.
71. Gwinnutt CL, Walker RW, Meakin G. Antagonism of intense atracurium-induced neuromuscular block in children. *Br J Anaesth* 1991; 67:13–16.
72. Kirkegaard-Nielsen H, Meretoja OA, Wirtavuori K. Reversal of atracurium-induced neuromuscular block in paediatric patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 906–911.
73. Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE. Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology* 2002; 96: 45–50.
74. Beemer GH, Goonetilleke PH, Bjorksten AR. The maximum depth of an atracurium neuromuscular block antagonized by edrophonium to effect adequate recovery. *Anesthesiology* 1995; 82: 852–858.
75. Brandom BW, Taiwo OO, Woelfel SK, Schon H, Gronert BJ, Cook DR. Spontaneous versus edrophonium-induced recovery from paralysis with mivacurium. *Anesth Analg* 1996; 82: 999–1002.
76. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Alla F, Grandjean A, Wuthrich Y, Donati F. Antagonism of low degrees of atracurium-induced neuromuscular blockade: dose-effect relationship for neostigmine. *Anesthesiology* 2010; 112: 34–40.
77. Bevan JC, Tousignant C, Stephenson C, Blackman L, Reimer E, Smith MF, Bevan DR. Dose responses for neostigmine and edrophonium as antagonists of mivacurium in adults and children. *Anesthesiology* 1996; 84: 354–361.
78. Hunter JM, Flockton EA. The doughnut and the hole: a new pharmacological concept for anaesthetists. *Br J Anaesth* 2006; 97: 123–126.
79. Cozantitis DA, Dundee JW, Merrett JD, Jones CJ, Mirakhur RK. Evaluation of glycopyrrolate and atropine as adjuncts to reversal of non-depolarizing neuromuscular blocking agents in a "true-to-life" situation. *Br J Anaesth* 1980; 52: 85–89.
80. van Vlymen JM, Parlow JL. The effects of reversal of neuromuscular blockade on autonomic control in the

- perioperative period. *Anesth Analg* 1997; 84: 148–154.
81. Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F. Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (4): CD007362.
 82. Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, Van Egmond J, Feilden H, MacLean EJ, Muir AW, Palin R, Rees DC, Zhang MQ. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed* 2002; 41: 266–270.
 83. Adam JM, Bennett DJ, Bom A, Clark JK, Feilden H, Hutchinson EJ, Palin R, Prosser A, Rees DC, Rosair GM, Stevenson D, Tarver GJ, Zhang MQ. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships. *J Medicinal Chem* 2002; 45: 1806–1816.
 84. Ploeger BA, Smeets J, Strougo A, Drenth HJ, Ruigt G, Houwing N, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for the reversal of neuromuscular blockade by sugammadex. *Anesthesiology* 2009; 110: 95–105.
 85. Cammu G, De Kam PJ, Demeyer I, Decoopman M, Peeters PA, Smeets JM, Foubert L. Safety and tolerability of single intravenous doses of sugammadex administered simultaneously with rocuronium or vecuronium in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2008; 100: 373–379.
 86. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005; 103: 695–703.
 87. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, Viby-Mogensen J. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2006; 104: 667–674.
 88. Eleveld DJ, Kuizenga K, Proost JH, Wierda JM. A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium-induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. *Anesth Analg* 2007; 104: 582–584.
 89. Groudine SB, Soto R, Lien C, Drover D, Roberts K. A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, Sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg* 2007; 104: 555–562.
 90. Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, Moppett I, Adams J, Hermens Y. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2006; 96: 36–43.
 91. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, Stoddart PA, van Kuijk JHM, Hermens Y, Mirakhur RK. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009; 110: 284–294.
 92. Pühringer FK, Rex C, Sielenkamper AW, Claudius C, Larsen PB, Prins ME, Eikermann M, Khuenl-Brady KS. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology* 2008; 109: 188–197.
 93. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, Kerckamp H, Heeringa M, Klimek M. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2007; 107: 239–244.
 94. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109: 816–824.
 95. Duvaldestin P, Kuizenga K, Saldien V, Claudius C, Servin F, Klein J, Debaene B, Heeringa M. A randomized, dose-response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2010; 110: 74–82.
 96. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009; 110: 1020–1025.
 97. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg* 2007; 104: 569–574.
 98. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JJ, Rietbergen H, Alvarez-Gomez JA. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010; 110: 64–73.
 99. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhur RK, Aguilera L, Giunta FG, Meistelman C, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth* 2008; 100: 622–630.
 100. http://www.terveysportti.fi/terveysportti/laakkeet.koti?p_tyyppi=&p_hakuehto=&p_valilehti=&p_valmiste_id=&p_atc_koodi=
 101. Torkki P, Peltokorpi A, Alho A, Aitamurto J, Hynynen M, Sjöberg J, Tapper A-M, Vuorinen J, Seitsalo S. Leikkaustoiminnan tehokkuutta tulisi mitata panos-tuotosuhteen avulla. *Suom Lääkäril* 2007; 62: 3765–3768.
 102. Hari T, Jousela I, Marjamaa R, Niskanen M, Nivalainen J, Pajarinen J, Pere P, Valta P, Hynynen M. Leikkaustoiminnan tehokkuuden mittarit. *Sitra julkaisuja, Helsinki* 2008 ([http://www.sitra.fi/julkaisut/muut/HUS %20Leikkaustoiminnan %20mittarit %20Tiivistelmä.pdf?download=Lataa+pdf](http://www.sitra.fi/julkaisut/muut/HUS%20Leikkaustoiminnan%20mittarit%20Tiivistelmä.pdf?download=Lataa+pdf))
 103. Brull SJ. Patient safety revisited: reliability is paramount. *Anesth Analg* 2009; 108: 702–703.
 104. Miller RD. Sugammadex: an opportunity to change the practice of anesthesiology? *Anesth Analg* 2007; 104: 477–478.
 105. Meretoja OA. Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children. *Pediatr Anesth* 2010; 20: 591–604.

Olli A Meretoja

dosentti

LNS, anestesiaosasto, Hyks

olli.meretoja[a]hus.fi

Kirjoittaja on MSD:n anestesia-asiantuntijajärjestyksen jäsen ja osallistunut mm. lasten kansainvälisiin kisatrukurin, mivakuurin, rokuronin ja sugammadexin rekisteröintitutkimuksiin.