

Alzheimer-lääke donepetsiilin ja lihasrelaksantti rokuronibromidin yhteisvaikutus

Rokuronibromidi on yleisanestesiassa lihasjännityden vähentämiseen käytettävä lääke, joka estää hermo-lihasliitoksen kolinergista neurotransmittia. Alzheimerin taudin hoitoon käytetty donepetsiili puolestaan estää asetyylikoliinin hajoamista. Kuvaamme tapauksen, jossa donepetsiili mitä ilmeisimmin heikensi rokuronibromidilla aikaansaattua lihasrelaksaatiota. Interaktio voi heikentää intubaatio- ja leikkausolosuhteita, joten anestesiologin on hyvä tietää tästä mahdollisuudesta. Antikoliiniesteraasilääkitykseen on suositeltu 2–4 viikon taukoa ennen yleisanestesiaa. Hyvää tutkimustietoa asiasta ei kuitenkaan toistaiseksi ole.

Kolinergisen hermoston toiminnan vähentymistä pidetään osasyynä Alzheimerin taudille tyypilliseen kognitiivisten toimintojen heikkenemiseen. Donepetsiili on lievän ja keskivaikean Alzheimerin taudin hoitoon käytetty lääkeaine. Se estää asetyylikoliiniesteraasia, joka on kolinergisen hermoston välittäjäaineena toimivaa asetyylikoliinia pilkkova entsyymi.

Rokuronibromidi on yleisanestesiassa lihasjännityden vähentämiseen käytetty lääke. Sen vaikutusmekanismina on hermo-lihasliitoksen asetyylikoliinireseptorin ei-depolarisoiva salpaus.

Kuvaamme potilastapauksen, jossa donepetsiilin käyttöön liittyi poikkeuksellisen huono vaste rokuronibromidiin.

Potilastapaus

Seitsemänkymmentäyksivuotiaan miehen (pituus 175 cm, paino 68 kg) ainoa pitkäaikaissairaus oli lievä Alzheimerin tauti. Lääkityksenä tähän oli donepetsiili (10 mg/vrk).

Mieheltä oli leikattu nivustyrä 33 vuotta aiemmin, mutta tauti uusiutui ja päädyttiin uuteen leikkaukseen. Toimenpide tehtiin yleisanestesiassa tähyystekniikalla TEPP-tyyppisesti (totally extraperitoneal preperitoneal approach). Anestesian aikana lihasrelaksaation syvyyttä valvottiin TOF-menetelmällä (train-of-four stimulation). Siinä stimuloidaan kynnärhermoa ranteen proksimaalipuolelta transkutaanisella sähköärsykkeellä ja mitataan seurauksena olevan liikevasteen voimakkuus. Mittarina käytetään neljännen vasteen suhdetta ensimmäiseen (Olkkola 2006).

Anestesiainduktiossa annettiin laskimoon 0,2 mg glykopyrrolaattia, 150 µg fentanylä, 130 mg propofolia ja 35 mg rokuronibromidia. Potilas nukahhti nopeasti, mutta lihasrelaksaatio kehittyi hitaasti. Kolmen minuutin kuluttua TOF-mittari näytti edelleen 90 %:n tasoa neljännelle vasteelle. Annettiin 15 mg:n lisäannos rokuronibromidia, ja potilas intuboitui pian tämän jälkeen, vaikkei lihasrelaksaatio vielä ollutkaan täydellinen. Vasta yhdeksän minuutin kuluttua ensimmäisestä rokuronibromidiannoksesta TOF-mittaus osoitti kaikkien lihasvasteiden hävonneen.

Yleisanestesiaa jatkettiin inhaloitavalla sevofluraanilla. Hyvien leikkausolosuhteiden saavuttamiseksi annettiin lisäannoksia rokuronibromidia. Lääkkeen tarve oli suuri: lihasrelaksaation ylläpitäminen edellytti 10 mg:n lisäannosta noin 15 minuutin välein.

Anestesian lopettamisen yhteydessä annettiin laskimoon vasta-ainetta lihasrelaksaation kumoamiseksi: neostigmiinia 2,5 mg ja glykopyrrolaattia 0,5 mg. Vaste oli hyvin nopea, ja lihasrelaksaatio kumoutui (TOF-mittauksen tulos lisääntyi nollatasolta yli 90 %:n tasolle) kolmessa minuutissa.

Pohdinta

Kun anestesiainduktion yhteydessä annetaan rokuronibromidia laskimoon noin 0,6 mg/kg, saadaan lähes poikkeuksetta aikaan syvä lihasrelaksaatio 60 sekunnin kuluessa (Pharmaca Fennica 2011). Potilaallamme relaksaatio kehittyi lisäannoksesta huolimatta huomattavasti hitaammin. Relaksaation säilyttämiseksi annettiin tavallista enemmän rokuronibromi-

din lisäannoksia. Niistä huolimatta relaksaatio kumoutui anestesiaa lopetettaessa hyvin nopeasti.

Asetylikoliini toimii välittäjäaineena sekä kolinergisessa hermostossa että hermo-lihasliitoksessa. Näin ollen kolinergista neurotransmissiota tehostamaan tarkoitettuna donepetsiiliin ja asetyylikoliinin vaikutuksia hermo-lihasliitoksessa estävän rokuronibromidin yhteisvaikutus on periaatteessa mahdollinen. Kuvaamassamme tapauksessa donepetsiili mitä ilmeisimmin heikensi rokuronibromidin vaikutusta.

Atrakuuri on lihasrelaksantti, jolla on sama vaikutusmekanismi kuin rokuronibromidilla. Vaste atrakuuriin voi olla tavallista huonompi donepetsiilia käyttävillä potilailla (Baruah ym. 2008). On mahdollista, että kaikki kolinergista neurotransmissiota tehostavat lääkkeet (donepetsiili, rivastigmiini, galantamiini) voivat muuttaa lihasrelaksanttien vaikutusta. Depolarisoivan suksametonin vaikutus voi tehostua ja johtaa siten pitkittyneeseen lihasrelaksa-

atioon, ja ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutus saattaa puolestaan heikentyä (Crowe ja Collins 2003, Bhardwaj ym. 2011).

Lopuksi

Heikko lihasrelaksaatio vaikeuttaa intubatiota ja huonontaa leikkausolosuhteita. Anestesiologien on siten hyvä tietää kuvatuskaltaisen yhteisvaikutuksen mahdollisuudesta. Kirjallisuudessa esitetään 2–4 viikon taukoa antikoliiniesteraasilääkitykseen ennen yleisanestesiaa (Baruah ym. 2008), mutta kaivattua tutkimustietoa asiasta ei toistaiseksi ole saatavilla. ■

LAURI PAUTOLA, LL, erikoistuva lääkäri
Pohjois-Karjalan keskussairaala, kirurgian klinikka

MATTI REINIKAINEN, LL, erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Pohjois-Karjalan keskussairaala, anestesiologian ja leikkaustoiminnan sekä tehohoidon klinikka

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Baruah J, Easby J, Kessell G. Effects of acetylcholinesterase inhibitor therapy for Alzheimer's disease on neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2008;100:420.
- Bhardwaj A, Dharmavaram S, Wadhawan S, Sethi A, Bhadoria. Donepezil:

A cause of inadequate muscle relaxation and delayed neuromuscular recovery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27:247–8.

- Crowe S, Collins L. Suxamethonium and donepezil: a cause of prolonged paralysis. *Anesthesiology* 2003;98:574–5.

- Olkkola K. Lihasrelaksantit. Kirjassa: Rosenberg P, Alahuhta S, Lindgren L, Olkkola K, Takkunen O, toim. *Anestesiologia ja tehohoito*. Helsinki: Kustannus oy Duodecim 2006, s. 140–55.
- Pharmaca Fennica. Esmeron, valmisteyhteenveto: Lääketietokeskus oy 2011.

Summary

Interaction of donepezil with rocuronium

Rocuronium bromide is a muscle relaxant used in general anesthesia, inhibiting cholinergic neurotransmission of neuromuscular junction. Donepezil used for the treatment of Alzheimer's disease inhibits decomposition of acetylcholine. We describe a case in which donepezil most obviously weakened the muscle relaxation induced by rocuronium. Because the interaction may impair intubation and surgery conditions, anesthesiologists should be aware of it. Prior to general anesthesia, a 2–4-week pause in anticholinesterase medication has been recommended. So far, reliable scientific data on the subject is lacking.