

Uspešna uporaba teoretično izračunane količine sugamadeksa za prekinitev z vekuronijem povzročenega nevromišičnega bloka

Successful use of theoretically calculated dosage of sugammadex for routine reversal of vecuronium-induced muscle relaxation

Peček Blaž, Damjan Polh, Tea Priman

Splošna bolnišnica Izola,
Oddelek za kirurgijo,
Odsek za anestezijo

Korespondenca/ Correspondence:

Blaž Peček, SB
Izola, Polje 35, Izola,
blazpecek@gmail.com

Ključne besede:

rocuronij, odmerki, TOF,
Bridion, nevromišična
mišična relaksacija

Key words:

rocuronium, TOF, dosage,
muscle relaxation,
Bridion

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2013;
82: 200–4

Prispelo: 24. maj 2012,
Sprejeto: 28. dec. 2012

Izvleček

Izhodišče: Sugamadex (Bridion) je novo zdravilo, ki je namenjeno prekinitvi nevromišičnega bloka. Natančni odmerki za rutinsko prekinitev nevromišičnega bloka, povzročenega z vekuronijem, v literaturi še niso obsežno raziskani.

Bolniki in metode: V članku predstavljamo dva primera bolnic, ki sta potrebovali operacijo v splošni anesteziji. Prekinitev z vekuronijem povzročenega nevromišičnega bloka smo dosegli s sugamadeksom. Odmerka sugamadeksa sta bila prilagojena odmerkoma vekuronija po teoretičnem izračunu in sta bila znatno manjša od tistih, ki jih priporoča proizvajalec. Razpravljamo, zakaj bi ti teoretično izračunani manjši odmerki zadostovali za rutinsko prekinitev z vekuronijem povzročenega nevromišičnega bloka.

Zaključek: Pri obeh bolnicah smo s prilagojenim odmerkom sugamadeksa po teoretičnem izračunu dosegli popolno prekinitev mišičnega bloka, povzročenega z vekuronijem.

Abstract

Background: Sugammadex (Bridion) is a new drug that neutralizes neuromuscular block caused by amniosteroidal muscle relaxants. The data about exact dosage of sugammadex for routine neutralization of neuromuscular block caused by vecuronium is scarce as the number of trails regarding the use of sugammadex to neutralize neuromuscular block caused by vecuronium are very limited.

Patients and methods: In this article we report two patients in whom muscular relaxation was induced by vecuronium for the purpose of general anesthesia for scheduled abdominal surgery. At the end of surgery muscle relaxation was neutralised with sugammadex with vecuronium dose adjusted according to our theoretical calculations. In both cases we used significantly smaller dosages of sugammadex than recommended by the manufacturer. We discuss why would these theoretically calculated dosages be sufficient for routine reversal of vecuronium-induced muscle relaxation.

Conclusion: In both cases we achieved complete reversal of vecuronium induced muscle relaxation with theoretically adjusted dosage of sugammadex.

Uvod

Sugamadeks je novo zdravilo, ki se uporablja za prekinitev nevromišičnega bloka, ki je bil povzročen z mišičnimi relaksanti iz aminosteroidne skupine (vekuronij, rokuronij).¹ Za nevtralizacijo rokuronija z sugamadeksom je bilo v literaturi objavljenih veliko raziskav.²⁻⁹ Raziskave o uporabi vekuronija v povezavi s sugamadeksom pa so manj številne.⁷⁻¹⁰

Prikaz primera

1. Primer

66-letni in 74 kg težki bolnici kategorije ASA-1 (American Society of Anesthesiologists) smo naredili laparoskopsko holecistektomijo v splošni anesteziji. Za uvod v anestezijo smo uporabili fentanil in propofol. Anestezijo smo vzdrževali s sevofluranom in oksidulom. Za mišično relaksacijo smo dali 7 mg vekuronija. Vstavev dihalne cevke je bila opravljena brez težav. Ustrezno globino mišične relaksacije smo nadzorovali z akcelometrom TOF-watch, ki je bil nameščen za spremljanje zgibkov na m. adductor pollicis. Globina mišične relaksacije je bila ves čas operacije pod vrednostjo 2 (dva zaznana zgibka na mišici) lestvice TOF (train of four). Med operacijo nam ni bilo potrebno dodati nobenih vzdrževalnih odmerkov vekuronija. Ob zaključku operacije smo bolnico začeli zbujati, izmerili vrednost TOF, ki je znašala 2, in ji 42 minut po dajanju vekuronija vbrizgali 35 mg sugamadeksa (glej teoretični izračun). Po dveh minutah je akcelometer TOF zaznal 4 zgibke na mišici s tem, da je bil 4. zgibek mišice 64 % velikosti prvega zgloba. Po pretečenih petih minutah od vbrizganja sugamadeksa je vrednost TOF narastla na 94 %. Bolnico smo preko predihavanja s tlačno podporo počasi zbudili in ji odstranili dihalno cevko. Vrednost TOF smo v prebujevalnici spremljali še 20 minut po vbrizganju sugamadeksa z malo bolečo vrednostjo jakosti električnega toka na akcelometru TOF. Vrednost TOF je ves čas nadzora ostala 100 %. Bolnico smo nato v prebujevalnici opazovali še 45 minut in jo nato iz prebujevalnice premestili na oddelek.

2. Primer

32-letna 80 kg težka bolnica kategorije ASA-2 je bila sprejeta v našo ustanovo za načrtovano operacijo tumorja črevesja. Za uvod v anestezijo smo uporabili fentanil in propofol. Anestezijo smo vzdrževali s sevofluranom in oksidulom. Za mišično relaksacijo smo dali 8 mg vekuronija. Vstavev dihalne cevke je bila opravljena brez težav. Ustrezno globino mišične relaksacije smo nadzorovali z akcelometrom TOF-watch, ki je bil nameščen za spremljanje zgibkov na m. adductor pollicis. Globino mišične relaksacije smo vzdrževali z dodatnimi odmerki vekuronija tako, da je v času celotne operacije prejela 12 mg vekuronija. Vrednost TOF med operacijo je bila 2 ali manj, razen v zadnjem delu operacije (približno zadnjih 20 minut), ko je vrednost TOF počasi naraščala, kar pa ni motilo kirurga pri zaključevanju operacije. Ob zaključku operacije smo bolnico pričeli zbujati, pri čemer je vrednost TOF znašala 32 % (4. zgibek mišice je bil 32 % velikosti 1. zgloba, ki smo ga zaznali z akcelometrom TOF). 75 minut po zadnjem vzdrževalnem in 120 minut po prvem odmerku vekuronija smo bolnici vbrizgali sugamadeks v odmerku 35 mg (glej teoretični izračun). Po 2 minutah je bila izmerjena vrednost TOF 44 % in po 6 minut 94 %. Bolnico smo preko predihavanja s tlačno podporo počasi zbudili in ji odstranili dihalno cevko. Vrednost TOF smo v prebujevalnici spremljali še 20 minut po vbrizganju sugamadeksa z malo bolečo vrednostjo jakosti električnega toka na akcelometru TOF. Vrednost TOF je ves čas nadzora ostala 100 %. Bolnico smo nato premestili v enoto intenzivne nege na pooperacijski nadzor, kjer je dihala spontano in brez težav.

Razpravljanje in pregled literature

V obeh prikazanih primerih smo uporabili zdravilo sugamadeks. Je novo zdravilo, namenjeno prekinitvi živčnomišične blokade, povzročene z mišičnimi relaksanti iz aminosteroidne skupine. Deluje kot selektivni vezalec mišičnih relaksantov in je od leta 2008 dovoljena za uporabo v EU.^{1,2} Pred

pojavom zdravila sugamadeks na trgu je bil edini način prekinitve nevromišične blokade dajanje zaviralca acetilholinesteraze, npr. neostigmina. Zaradi delovanja neostigmina na encim acetilholinesterazo se lahko pojavijo muskarinski in nikotinski stranski učinki.¹¹⁻¹⁷ Za ublažitev muskarinskih stranskih učinkov dajemo antiholinergike, npr. atropin, ki pri določenih bolnikih s spremljajočimi boleznimi ravno tako lahko izzovejo neželene stranske učinke. Uporaba neostigmina za prekinitev globokega mišičnega bloka je v primerjavi z sugamadeksom manj primerna izbira, saj lahko pride do t. i. pojava rekurarizacije.¹⁸⁻²¹ Sugamadeks teh težav v priporočenih odmerkih ne povzroča in ga lahko brez zadržkov uporabljamo za prekinitev globokih mišičnih blokov.^{1,3-4,7} Pri nekaterih nevromišičnih boleznih je uporabnost neostigmina omejena. Sugamadeks omejitev nima.²² Sugamadeks je po strukturi ciklodekstrin. Tvori komplekse 1 molekule sugamadeksa z 1 molekul vekuronija ali rokuronija in s tem onemogoči delovanje relaksanta. V tem se razlikuje od neostigmina, ki povzroči, da se molekula mišičnega relaksanta sprost iz receptorja, a ostane aktivna. Vezava molekul sugamadeksa in molekul mišičnega relaksanta poteka v razmerju 1:1.²³ Objavljenih je bilo že veliko raziskav glede uporabe sugamadeksa v povezavi z rokuronijem.²⁻⁸ Proizvajalec sugamadeks priporoča, da je za prekinitve globokega nevromišičnega bloka,* ki je bil povzročen z odmerkom 0,6 mg/kg rokuronija, potrebno vbrizgati bolniku 4 mg/kg sugamadeksa oz. 1,6 molekule sugamadeksa na 1 molekul rokuronija (glej priložen izračun). Za prekinitev plitkega mišičnega bloka,† povzročenega z enkratnim odmerkom 0,6 mg/kg rokuronija, je potrebno bolniku vbrizgati 2 mg/kg sugamadeksa oz. 0,8 molekule sugamadeksa na 1 molekul rokuronija (glej spodnji teoretični izračun).^{2,5-6,8} Po vbrizganju teh odmerkov sugamadeksa pride do povrnitve mišične funkcije v pov-

prečno 1–5 minutah.^{1-2,5-6,8} Raziskav, ki bi preučevale uporabo sugamadeksa v povezavi z vekuronijem, zaenkrat še ni veliko.⁶⁻¹⁰ Iz tistih, ki so že bile opravljene, je razvidno, da sugamadeks učinkovito prekine nevromišični blok, povzročen z vekuronijem.⁶⁻¹⁰ Malo raziskav pa se je osredotočilo na primeren odmerek sugamadeksa, ki bi ga potrebovali za prekinitev z vekuronijem povzročene mišične blokade.^{6,7}

Za vzpostavitev enake globine nevromišičnega bloka je potrebno vbrizgati manjše število molekul vekuronija na kg telesne teže kot rokuronija, in sicer 1×10^{17} molekul vekuronija v primerjavi s približno $6,8 \times 10^{17}$ molekul rokuronija na kg telene teže. (glej teoretični izračun). Ker se ena molekula sugamadeksa veže z eno molekul vekuronija, lahko glede na teoretični izračun sklepamo, da je za prekinitev mišičnega bloka, povzročenega z vekuronijem, potrebno bolniku vbrizgati znatno manjšo količino sugamadeksa. V tem se razlikuje od prekinitve mišičnega bloka, povzročenega z rokuronijem, pri katerem je potrebno vezati večje število mišičnega relaksanta in tako vbrizgati večjo količino sugamadeksa. Potrebno bi bilo opraviti klinično raziskavo, ki bi to hipotezo potrdila ali ovrgla.

* Globok nevromišični blok: ko na akcelorometru zaznamo pri postetanični stimulaciji n. ulnarisa enega ali dva zgibka mišice m. adductor pollicis.

† Plitek nevromišični blok: ko na akcelorometru zaznamo pri stimulaciji n. ulnarisa s štirimi zaporednimi električnimi impulzi dva ali več zgibkov mišice m. adductor pollicis.

Teoretični izračun

Rokuronij

molska masa: 530 g/mol,
standardni odmerek rokuronija 0.6 mg/kg idealne telesne teže

Koliko molov rokuronija vbrizgamo bolniku na kilogram?

$$n = m/M$$

$$0.0006 \text{ g} / 530 \text{ g/mol} = 1.13207547 \times 10^{-6} \text{ mol}$$

Koliko molekul rokuronija vbrizgamo bolniku na kilogram?

$$\text{Št. molekul} = n \times N_A \quad (N_A - \text{Avogadrovo število})$$

$$1.13207547 \times 10^{-6} \text{ mol} \times 6.0221367 \times 10^{23} = 6.8175 \times 10^{17}$$

Vekuronij

molska masa 638 g/mol,
standardni odmerek vekuronija 0.1 mg/kg idealne telesne teže

Koliko molov vekuronija vbrizgamo bolniku na kilogram?

$$n = m/M$$

$$0.0001 \text{ g} / 637 \text{ g/mol} = 1.569858 \times 10^{-7} \text{ mol}$$

Koliko molekul vekuronija vbrizgamo bolniku na kilogram?

$$\text{Št. molekul} = n \times N_A \quad (N_A - \text{Avogadrovo število})$$

$$1.569858 \times 10^{-7} \text{ mol} \times 6.0221367 \times 10^{23} = 9.4539 \times 10^{16} \text{ približno } 1 \times 10^{17}$$

Sugamadeks

molska masa 2178 g/mol, odmerek sugamadeksa ob pojavu T2 2 mg/kg idealne telesne teže

Koliko molov sugamadeksa vbrizgamo bolniku na kilogram?

$$n = m/M$$

$$0.002 \text{ g} / 2178 \text{ g/mol} = 9.1827 \times 10^{-7}$$

Koliko molekul sugamadeksa vbrizgamo bolniku na kilogram pri odmerku 2mg/kg?

$$\text{Št. molekul} = n \times N_A \quad (N_A - \text{Avogadrovo število})$$

$$9.1827 \times 10^{-7} \times 6.0221367 \times 10^{23} = 5.5299 \times 10^{17}$$

Koliko molekul sugamadeksa vbrizgamo bolniku na kilogram pri odmerku 4mg/kg?

$$\text{Št. molekul} = n \times N_A \quad (N_A - \text{Avogadrovo število})$$

$$2 \times 9.1827 \times 10^{-7} \times 6.0221367 \times 10^{23} = 1.1059 \times 10^{18}$$

Razmerje sugamadeksa/rokuronij

$$\text{Če vbrizgamo odmerek 2mg/kg: } 5.5299 \times 10^{17} / 6.8175 \times 10^{17} = 0.8111.$$

$$\text{Če vbrizgamo odmerek 4 mg/kg: } 1.1059 \times 10^{18} / 6.8175 \times 10^{17} = 1.6221.$$

Koliko mg sugamadeksa potrebujemo za nevtralizacijo 0.1 mg vekuronija?

Potrebno je vezati 9.4539×10^{16} molekul vekuronija.

$$n = \text{Št. molekul} / N_A$$

$$9.4539 \times 10^{16} / 6.0221367 \times 10^{23} = 1.5698 \times 10^{-7} \text{ mol}$$

$$m = n \times M$$

$$1.5698 \times 10^{-7} \text{ mol} \times 2.178 \times 10^3 \text{ g/mol} = 3.3419 \times 10^{-4} \text{ g}$$

$$= 0.33 \text{ mg} / 0.1 \text{ mg vekuronija, če želimo da je razmerje sugamadeks : vekuronij enako 1:1.}$$

Za prvi primer smo odmerek sugamadeksa izračunali po naslednjem obrazcu:

$$0.33 \text{ mg sugamadeksa} / 0.1 \text{ mg vekuronija} \times 70 \times 1.6221 = 37.4 \text{ mg}$$

Zaradi lažjega odmerjanja odmerka smo bolnici vbrizgali 35 mg. Ker je bila vrednost TOF ob koncu operacije 2, smo se odločili, da zaradi hitrejše prekinitve nevroiščnega bloka vbrizgamo sugamadeks v razmerju za globoki nevroiščni blok.

Za drugi primer smo odmerek sugamadeksa izračunali po naslednjem obrazcu:

$$0.33 \text{ mg sugamadeksa} / 0.1 \text{ mg vekuronija} \times 120 \times 0.8111 = 32.1 \text{ mg}$$

Zaradi lažjega odmerjanja odmerka smo bolnici vbrizgali 35 mg. Ker je bila vrednost TOF ob koncu operacije 32 % (4. zgibek mišice je bil velikosti 32 % 1. zгиба, ki smo ga zaznali z akcelorometerom TOF), smo se odločili, da vbrizgamo sugamadeks v razmerju za plitki mišični blok.

Literatura:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Bridion (sugamadex), 2010.
2. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, Viby-Mogensen. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugamadex: a dose-finding and safety study. *J. Anesthesiology*. 2006; 104: 667–74.
3. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugamadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology*. 2007; 106: 935–43.
4. 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 sugamadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology*. 2007; 107: 239–44.
5. 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 sugamadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth*. 2008; 100: 622–30.
6. Pühringer FK, Gordon M, Demeyer I, Sparr HJ, Ingimarsson J, Klarin B, van Duijnhoven W, Heeringa M. Sugamadex rapidly reverses moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block during sevoflurane anaesthesia: a dose-response relationship. *Br J Anaesth*. 2010; 105: 610–9.
7. Duvaldestin P, Kuizenga K, Saldien V, Claudius C, Servin F, Klein J, et al. Randomized dose-response study of sugamadex given for the reversal of deep rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular blockade under sevoflurane anaesthesia. *Anesth Analg*. 2010; 110.
8. Suy K, Morias K, Cammu G, Hans P, van Duijnhoven WG, Heeringa M, Demeyer I. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugamadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology*. 2007; 106: 283–8.
9. Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F. Cochrane corner: sugamadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. *Anesth Analg*. 2010; 110: 1239.
10. Staals LM, van Egmond J, Driessen JJ, de Boer HD, van de Pol F, Bom AH. Sugamadex reverses neuromuscular block induced by 3-desacetyl-vecuronium, an active metabolite of vecuronium, in the anaesthetised rhesus monkey. *Eur J Anaesthesiol*. 2011; 28: 265–72.
11. Gottlieb JD, Sweet RB. The antagonism of curare: the cardiac effects of atropine and neostigmine. *Can Anaesth Soc J*. 1963; 10: 114–21.
12. Long G, Marsh HM. The effect on heart rate of neuromuscular blockade reversal by pyridostigmine. *Anaesth Intensive Care*. 1981; 9: 144–6.
13. Arsura EL, Brunner NG, Namba T, Grob D. Adverse cardiovascular effects of anticholinesterase medications. *Am J Med Sci*. 1987; 293: 18–23.
14. Pratt CI. Bronchospasm after neostigmine. *Anaesthesia*. 1988; 43: 248.
15. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2009; 103: 115–29.
16. Ponc RJ, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med*. 1999; 341: 137–41.
17. Law NM, Bharucha AE, Undale AS, Zinsmeister AR. Cholinergic stimulation enhances colonic motor activity, transit, and sensation in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001; 281: 1228–37.
18. Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J. Residual paralysis after emergence from anaesthesia. *Anesthesiology*. 2010; 112: 1013–22.
19. Van den Broek L, Proost JH, Wierda JM. Early and late reversibility of rocuronium bromide. *Eur J Anaesthesiol*. 1994; 11 suppl 9: s128–s32.
20. Bartkowski RR. Incomplete reversal of pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium. *Anesthesia and Analgesia*. 1987; 66: 594–8.
21. Kopman A, Kopman D, Ng J, Zank L. Antagonism of profound cisatracurium and rocuronium block: the role of objective assessment of neuromuscular function. *J Clin Anesth*. 2005; 17: 30–5.
22. Petrun AM, Mekis D, Kamenik M. Successful use of rocuronium and sugamadex in a patient with myasthenia. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27: 917–8.
23. Adam JM, Bennett DJ, Bom A, Clark JK, Feilden H, Hutchinson EJ. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem*. 2002; 45: 1806–16.