

SUGAMMADEX: ПАТОФИЗИОЛОГИЧНО НОВА КОНЦЕПЦИЯ ЗА АНТАГОНИЗИРАНЕ НА НЕРВНО-МУСКУЛНИЯ БЛОК

Д-р Вилиян Платиканов, дм

КАИЛ, УМБАЛ “Света Марина”, Варна

РЕЗЮМЕ

Авторът представя основните характеристики на нова коренно различна концепция за директно антагонизиране на мускулни релаксанти. Коментирани са исторически данни за употреба на холин-естеразни инхибитори, тяхното съвременно приложение с анализ на положителните им черти и недостатъци. Основно внимание се обръща на качествено нов начин за антагонизиране на нервно-мускулният блок, чрез захващане на мускулни релаксанти, отстраняване от рецепторите и физическото им елиминиране от организма. Анализът е подкрепен от някои последни научни съобщения.

Ключови думи: нервно-мускулен блок, сугамадекс.

SUGAMMADEX: A PATHOPHYSIOLOGICALLY NEW CONCEPT FOR REVERSAL OF NEURO – MUSCULAR BLOCK

V. Platikanov

SUMMARY

The author presents a new antagonist for reversal of neuro-muscular block. There is the history of NMB and ACE inhibitors commented, their use in the present time with positive and negative characteristics. Mainly is the new concept for reversal of neuro-muscular block analysed and properties of sugammadex described. A few recent scientific articles concerning the topic are commented.

Key words: neuro-muscular block, sugammadex

Въведение

В днешно време все още най-разпространеният вид обща анестезия се осъществява чрез балансирано комбиниране на различни фармакологични агенти. Основните групи медикаменти, осигуряващи необходимите характеристики, са 3:

1. Хипнотици, за т.н. анестетичен сън
2. Обезболяващи, с основни представители опиоидни агонисти
3. Мускулни релаксанти, за осигуряване на оптимални условия за дейност в хирургичното поле.

Разбира се, идеалният вариант е да има идеални мощни анестетици и идеални мощни техни антагонисти. По този начин винаги за пациентите ще бъдат създадени идеални условия при липса на заплахи за увреждане или странични действия. Както обаче всеки анестезиолог знае, идеалните неща в анестезиологията винаги са някъде в бъдещето.

В настоящата статия ще коментираме само един компонент на балансираната обща анестезия – мускулната релаксация и по-конкретно възможностите ни за реакция при необходимост от възстановяване на нервно мускулното предаване.

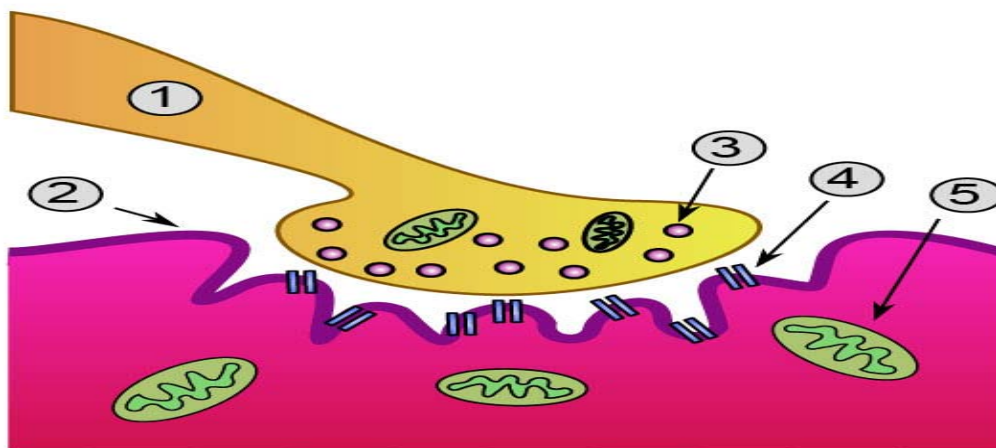
Мускулната релаксация е важен компонент на общата анестезия и лечението на някои пациенти в интензивните отделения и клиники. Нейните основи са някъде в древността. Известен факт е, че древните индианци от Южна Америка са ползвали екстракт от *Strychnos toxifera* (curare) или *Chondrodendron tomentosum*, при лов и военни спорове. За първи път в литературата сър Уилям Ралей споменава за стрела-отрова през 1596 г (19), в своя книга за особеностите на Гвиана. Сър Бенджамин Броди през 1811-1812 година доказва, че въпросният алкалоид може и да не убива животните и възстановяването им да е пълно, ако те се поддържат с изкуствено дишане. През 1914 г Хенри Дейл описва физиологичните ефекти на ацетилхолина, а близо 25 години по-късно пак той декларира, че ацетилхолинът е отговорен за нервно-мускулното предаване и действието му може да бъде блокирано от кураре (6). Науката и практиката напредват постепенно и се стига до 1942 г, когато Грифит и Джонсън използват за първи път мускулен релаксант в анестетичния комплекс (8). Още тогава Грифит формулира важното заключение, че мускулният релаксант прави мускулно отпускане, а не анестезия, т.е. на него не може да се разчита за сън, обезболяване или амнезия. Приложението на релаксантите се разраства с бързи темпове през периода 1950 – 1960 г, но заедно с това нарастват и смъртните случаи, които се дължат на тях по една или друга причина. Постепенно се променят разбиранията за скорост на начало на тяхното действие и продължителност, отношение и повлияване на фармакодинамиката им, търсят се нови молекули за действие и начини за антагонизирането им.

Физиология на нервно-мускулното предаване

Участъкът, в който се съединяват мотоневронът и мускулната клетка, се нарича мионеврален синапс. Клетъчните мембрани на нервната клетка и миоцита са разделени от тясна цепка, с размер около 20 nm, обозначаваема като синаптична цепка. Когато акционният потенциал деполаризира крайната част на нерва, навлизане на Ca йони в невронната цитоплазма води до свързване на резервоарните мехурчета с пресинаптичната мембрана и последващо освобождаване на ацетилхолин в синаптичното пространство. Този ацетилхолин преминава към постсинаптичната мембрана и тук се свързва със специфичните \dot{N} – холинергични рецептори. Активирането им се последва от отваряне на йонни канали, при което Ca и Na навлизат в миоцита, а K излиза навън, генерирайки по този начин моторен потенциал(16). Разпукването на единични резервоарни за ацетилхолин мехурчета води до активиране на единични рецептори, с последствие генериране на миниатюрен потенциал, който до голяма степен е отговорен за т.н. мускулен тонус. Активирането на голям брой рецептори от много ацетолхолин ще генерира мощен импулс, деполаризиране на цялата мембрана от мионевралния синапс. Отварят се много Na канали и се формира акционен потенциал, разпространяващ се по дължината на миоцитната мембрана и Т-тубулната система и освобождаващ от саркоплазмения ретикулум Ca интрацелуларно, който от своя страна води до приплъзване на актина и миозина: осъществява се мускулна контракция. Количеството освободен ацетилхолин и актививраните от него рецептори обичайно далеч надвишават необходимия минимум за осигуряване на акционен потенциал. Специфичният ензим ацетилхолинестераза, който е разположен по постсинаптичната мембрана, бързо разгражда освободения ацелхолин. Рецепторните йонни канали се затварят и мембраната се реполаризира. По този начин акционен потенциал вече не може да се поддържа, Na канали по мускулната мембрана се затварят, Ca се прибира в саркоплазмения ретикулум и мускулната клетка се отпуска(16).

На фигура1 е представен мионевралния синапс, с най-важните негови структури.

Фиг.1 Мионеврален синапс



1. неврон
2. следсинаптична мембрана
3. резервоарни везикули за АХ
4. холинергични рецептори
5. миоцитен саркоплазмен ретикулум

Патофизиология на нервно – мускулното блокиране

Основен механизъм е невъзможност за стимулиране на ацетил-холиновите рецептори, по деполаризиращ или недеполаризиращ начин, следствие на което мускулът не се контрахира.

Патофизиология на възстановяване на нервно – мускулното предаване

Основен механизъм е отстраняване на деполаризиращото или недеполаризиращо блокиращо действие на фармакологичният агент “миорелаксант”, следствие на което се възстановява нормалното нервно-мускулно предаване, описано по-горе. Характерен феномен, който може да се наблюдава при възстановяването, е възвръщане на нервно-мускулният блок, т.н. в анестезиологията “рекураризация”. Причини за нея могат да бъдат високи дози релаксант, ниски дози антагонист, състояние на организма и редица хронични заболявания, водещи до недостатъчен метаболизъм или елиминация на релаксанта, собствени характеристики на релаксанти и антагонисти, грешки при антагонизирането и др.

Антагонизиране на нервно – мускулният блок (НМБ)

Елиминацията на миорелаксантите се осъществява чрез биотрансформация и екскреция, а скоростта, с която се извършва този процес, представлява техният клирънс. Процесът се благоприятства и от натрупването на ацетилхолин, който конкурентивно създава възможност за нормално активиране на рецепторите в постсинаптичната мембрана и развиване на акционен потенциал. Той се натрупва, поради обратимо блокиране на ацетилхолинестеразата.

Деполаризиращите миорелаксанти нямат специфичен антагонист, тъй като за да се възстанови предаването на импулса е необходимо агентът просто да бъде разграден и

рецепторите освободени за действие. Условен техен антагонист са недеполяризиращите миорелаксанти, разбира се без клинично приложение. До преди няколко години основните антагонисти на недеполяризиращите релаксанти бяха само инхибиторите на ацетилхолин естеразата (АХЕ). Ефектът, който те осигуряват, е конкурентно изместване на релаксанта – чрез блокиране на АХЕ се увеличава количеството ацетилхолин в мионевралния синапс, той измества релаксанта от рецепторите, което заедно с биотрансформацията му, благоприятства възстановяване на нормалния физиологичен механизъм. Повишеното ниво ацетолхолин се отразява обаче не само на активизацията на N - холинорецепторите, но и на М – холинорецепторите. Това води до редица мускаринови ефекти, които често са нежелани и дори вредни за пациентите:

- кардиоваскуларни реакции – брадикардия поради вагусово активизиране, с потенциал да доведе до сърдечно спиране,
- белодробни реакции – бронхоспазм, повишена бронхиална секреция;
- мозъчни реакции – възбуда, изменения в ЕЕГ
- гастро-интестинални реакции – повишена перисталтична активност, повишена жлезна секреция, гадене, повръщане и др. (16)
- задълбочаване на някои невро-дегенеративни заболявания.

За недопускане на тези реакции често се налага допълнителна медикация, най-често с атропин.

Използването на АХЕ инхибитори има и други неудачи, свързани с късно настъпващ ефект, влияние от анестетици и други медикаменти, плаващ ефект с възможност за неговото изчерпване и др.

Възстановяването от НМБ се провежда чрез прилагане на АХЕ инхибитори, като neostigmine, pyridostigmine, или edrophonium. Те са колкото ефективни, толкова и с ограничения. Нещо повече, използването на тези средства може да не доведе до напълно избягване на появата на резидуална блокада, дори при прилагането им във високи дози. Това е установено, дори при прилагането на интермедиерно-действащи НМБ, чието мониториране понякога се спестява, поради понижената честота на остатъчен НМБ, асоциирано с употребата им. Спонтанното възстановяване зависи от конкретния приложен НМБ (10,18).

В ежедневната ни практика като анестезиолози, ние се сблъскваме с редица предизвикателства, които понякога дори стават източници на конфликти между екипите – крайно неприятен, напрегнат и изморяващ допълнително факт. Необходимо е точно определяне на проблемите, за да могат те да бъдат решени. Представям някои от тях:

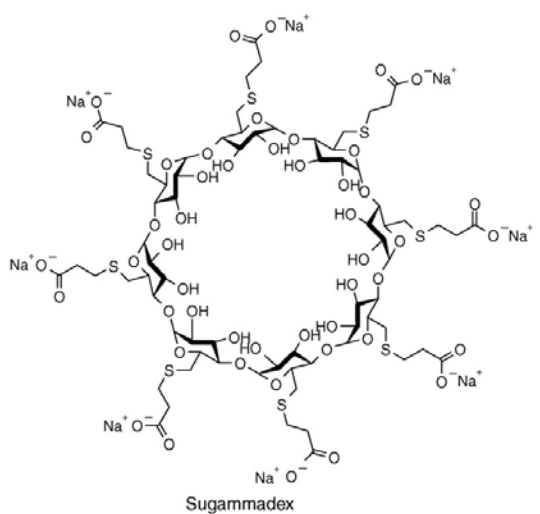
- Какво точно означава "оптимални хирургични условия"
- Кой ги определя и доколко те са обективна или субективна величина.
- Какви са ползите от поддържането на оптимален за съответната хирургична процедура блок и фармакологичното му възстановяване (ползи за пациента, ползи за хирурга, ползи за анестезиолога)
- Проблемите, с които се сблъсква хирургичният екип, когато НМБ не е оптимален
- Проблемите, с които се сблъсква анестезиологичният екип, когато НМБ не е оптимален
- Необходимост от допълнителен блок – кога, защо, последствията му.
- Вероятност от рекураризация в условия на липса на Отделения / стаи за следанестезионно възстановяване
- Липса или висока цена на някои от медикаментите.

Споделените проблеми са само една част от предизвикателствата, стоящи пред анестезиолозите в съвременна България. Върху тях може много да се разсъждава и спекулира, в добрият и лошият смисъл на думата. В следващите редове ще се спра само върху една малка част от тях.

Поради описаните затруднения и недостатъци на рутинното възстановяване на нервно-мускулното предаване, фармакологичните търсения в тази област не спират. Резултат от последните години, е наличие на качествено нова възможност за възстановяване на пациентите от индуциран с rocuronium bromide и vecuronium НМБ – синтезиран е конкретен антагонист **sugammadex sodium (BRIDION®)**. Той е модифициран гама-циклодекстрин, който селективно се свързва с миорелаксанта, осигурява химичната му “енкапсулация” и така формирания комплекс, който е фармакологично неактивен, се отделя с урината. Sugammadex действа по механизъм, който позволява ефективно и бързо възстановяване от умерен или дълбок нервно-мускулен блок, индуцирани от rocuronium или vecuronium (1).

Основни характеристики на SUGAMMADEX (БРИДИОН)

Sugammadex (BRIDION) е модифициран гама-циклодекстрин – първият селективен релаксант-свързващ агент, индициран за възвръщане от недеполяриращ невромускулен блок.



Неговият механизъм на действие се различава коренно от този на досега използваните антагонисти, като неостигмин и едрофониум. В Европейският съюз той се препоръчва за употреба при възстановяване на нервно-мускулно предаване – дълбок и умерен блок при възрастни и стари пациенти и умерен блок при деца (2 – 17 г), предизвикани от rocuronium и vecuronium. Той е разрешен за употреба също в Япония, Нова Зеландия, Австралия, Исландия и Норвегия. Поносимостта му е добра. Механизмът на действие е инкапсулиране в плазмата на релаксанта в съотношение 1:1 – 1 молекула БРИДИОН свързва 1 молекула релаксант. Резултат е неактивен комплекс, който се елиминира по начин, по който се елиминира sugammadex, т.е. с урината. Подтисната бъбречна функция забавя елиминацията на комплекса, поради което прилагането в такива условия не се препоръчва. Интересна информация получаваме от Briere et al. (5), които са интубирали по спешност с rocuronium пациент с хиперкалемия поради остра бъбречна недостатъчност и необходимост от оперативна интервенция. Извършена е

успешна декураризация със sugammadex, обща доза 12 мг/кг, поставени на 3 порции през 30 минути.

Елиминационният полуживот на BRIDION е 1.8 часа. Ефектът му се проявява мощно, когато се приложи при наличие на T2 (втори стълбец) от TOF или на пост-тетаничен брой 1-2 (1-2 PTC) или 3-15 минути след приложение на релаксанта. Няма клинично релевантни ефекти към сърдечно-съдовата система (удължаване на Q-T интервал) или хемодинамиката. Приложен венозно, показва линейни фармакокинетични свойства в доза от 1 до 16 мг/кг. Стабилният му обем на дистрибуция след еднократна доза е 11 – 14 литра. Sugammadex и sugammadex-gosugonium комплекс не се свързва с протеини или еритроцити и не подлежи на биотрансформационен метаболизъм (23).

Ефективността на sugammadex е изследвана в множество проучвания, фаза III. При възрастни пациенти 2 мг/кг антагонизират успешно gosugonium 0.6 мг/кг или vecugonium 0.1 мг/кг сигнификантно по-бързо, в сравнение с неостигмин или гликопиролат, приложени при T2 на TOF. Sugammadex 16 мг/кг инжектирани 3 минути след gosugonium 1.2 мг/кг възвръща нормалното нервно-мускулно предаване по-бързо, отколкото това става след използване на сукцинилхолин в еквипотентна доза. Този период обаче е по-дълъг при стари пациенти, в сравнение с млади такива. Налични кардиологични или пулмонални хронични заболявания нямат отношение към процеса и времето на настъпване на антагонизиране.

Препаратът се понася добре от хирургични пациенти, включително възрастни и деца. Болшинството от страничните ефекти са леки и се отнасят до процедурна болезненост, гадене и повръщане. Редки нежелани реакции, като дисгеузия, са наблюдавани при здрави доброволци и прилагане на високи дози, над 16 мг/кг, а много рядко остатъчен блок или рекураризация и то при дозиране под 2 мг/кг тегло. (23).

Голямо ретроспективно проучване върху 1321 пациенти (2), определя ефективността на определени дози при ситуации, уточнени чрез оценка на нервно-мускулното предаване по електромиографски начин, без значение на дълбочината на блока. Така 2 мг/кг е за възвръщане на блока при T2 според TOF, 4 мг/кг при 1-2 посттетанични потрепвания или 16 мг/кг ако е необходимо до 3 минути след прилагане на Rocuronium (7,9). Дози под 2 мг/кг трябва винаги да бъдат избягвани, поради риск от рекураризация (9,12). Друго важно заключение на тези автори, с генерално значение според мен, е, че sugammadex не бива и не може да замести добрата лекарска практика, т.е. титриране на релаксанта, мониторинг на пациента и клинично мислене и поведение на анестезиолога.

Няколко колектива описват ефективната употреба на gosugonium с възможност за антагонизирането му чрез sugammadex при редица заболявания на нервната система, включително оперативни интервенции при пациенти с миастения, мускулна дистрофия, прогресивна парализа и др. (11,13,15,21).

Екип от Гърция (4) описва интересен казус. Те са прилагали 8 сеанса на електроконвулсивна терапия през 48 часа при пациент с кататонна шизофрения, като релаксацията е била gosugonium - sugammadex. Не е било възможно да се използва стандартната методика седатив + деполаризиращ релаксант, тъй като болният е бил с вродена липса на псевдохолинестераза.

Интересни са научните търсения и на екип с гл. изследовател Van Lancker (22), който счита, че при пациенти, страдащи от затлъстяване, дозата може да бъде ефективна не според актуалното тегло, а да е ажустирана съобразно идеалното тегло + 40%.

Алергичните реакции в анестезиологията не са чести. Част от тях са по анафилактикоиден тип или се объркват с такива, въпреки че се проявяват само с бързопреходни кожни обривни единици по тип flush. Когато обаче имаме истинска алергична реакция, тя в 60 – 70% от случаите се дължи на релаксантите. Известен факт е, че gosugonium и

vesicogonium са релаксантите с най-слаба хистаминолиберация. Но все пак тя се случва. Отношението на BRIDION[®] в тази посока не е еднозначно. Така например, FDA все още не е разрешила употребата му в САЩ, като основен мотив са възможни реакции на свръхчувствителност (3). Има и описани такава (14). Други автори са диаметрално противоположни, лекувайки с ефект алергична реакция към rocuroonium с болусно инжектиране на 500 мг sugammadex (17).

Интересен въпрос си задават всички анестезиолози, когато става въпрос за бърза реоперация или необходимост от реинтубация и ре-релаксация, след приложение на suggamadex. Принципно, ако е това е необходимо, то ползваният релаксант трябва да е различен от rocuroonium или vesicogonium. В тази връзка съобщават случай Sasakava et al. (20), на които се е наложило да ре-релаксират и реоперират пациент, релаксиран и антагонизиран с комплекс rocuroonium-sugammadex. 6 часа по-късно се е наложила споменатата спешна реоперация поради кървене, при което отново е ползван rocuroonium 0.6 мг/кг за интубация, със стандартен ефект. Авторите считат, че ако измине период от 3 полу-живота на sugammadex, приложението на споменатия релаксант е със стандартен ефект.

Sugammadex (BRIDION[®]) е нов медикамент, отразяващ качествено нов патофизиологичен механизъм на антагонизиране блокирането на нервнo-мускулното предаване. Като такъв, разбира се има още много неизвестни при прилагането му, които ще бъдат обект на много проучвания и авторски писания.

Заклучение:

1. Считам, че в настоящият момент анестезиолозите разполагат със сигурен комплекс миорелаксант-конкретен антагонист (Rocuroonium-Sugammadex), за да работят по-сигурно;
2. Комплексът осигурява решаване на проблемите на интубация, мускулна релаксация и възстановяване на нервнo-мускулно предаване в болшинството от случаите;
3. Комплексът позволява да се работи близо до съвременните тенденции на мускулната релаксация за хирургични операции;
4. Комплексът позволява да се избегнат и редица недостатъци на някои миорелаксанти и АХЕ инхибитори;
5. Електромиографската оценка позволява точно определяне на мястото във времето на прилагане на Sugammadex – T2 от TOF, както и оценка на възстановено нервнo-мускулно предаване чрез TOF минимум 0.9, за да се намали риска от остатъчен блок и рекураризация до минимум;
6. Дозата на Sugammadex не бива да бъде под 2 мг/кг тегло. Ако търсим бързо възстановяване, например при ситуация приложен rocuroonium и “can’t intubate – can’t ventilate”, дозата BRIDION[®] трябва да е 16 мг/кг.
7. Осигурявайки бързо и пълно възстановяване от всякаква дълбочина на НМБ, sugammadex дава възможност за прилагане на оптимално за конкретната хирургична процедура ниво на мускулна релаксация, с което допринася съществено за подобряване на хирургичните условия
8. При наличие на увредена бъбречна функция, трябва да се търсят други алтернативи.

Библиография

1. Кратка характеристика на продукта Bridion 20/12/2010г.
2. Abrishami A et al; Cochrane corner: sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade; *Anesthesia & Analgesia* 110 (4), 1239 (Apr 2010).
3. Aniskevich S, Leone BJ, Brull SJ; Sugammadex: a novel approach to reversal of neuromuscular blockade; *Expert Review of Neurotherapeutics* 11 (2), 185-98 (Feb 2011).
4. Batistaki C et al; Rocuronium Antagonized by Sugammadex for Series of Electroconvulsive Therapy (ECT) in a Patient With Pseudocholinesterase Deficiency *Journal of ECT* (Jan 2011).
5. Briere M et al; Sugammadex and renal failure: A case report; *Annales Fran* (Jun 2011).
6. Carman J.A. *Anaesthesia* 1968, 23, 706.
7. Chambers D et al; Sugammadex for reversal of neuromuscular block after rapid sequence intubation: a systematic review and economic assessment; (*BJA*) (Oct 2010).
8. Dale H.H. *British medical Journal* 1934, 1,835.
9. Hemmerling TM et al; Sugammadex - A short review and clinical recommendations for the cardiac anesthesiologist;; *Annals of Cardiac Anaesthesia* 13 (3), 206-16 (2010 Sep-Dec).
10. 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.
11. Komazawa N et al;Effective reversal of muscle relaxation by rocuronium using sugammadex in a patient with myasthenia gravis undergoing laparoscopic cholecystectomy; *Japanese Journal of Anesthesiology (Masui)* 60 (4), 476-9 (Apr 2011).
12. Le Corre F et al; Recurarization after sugammadex reversal in an obese patient; *Canadian Journal of Anesthesia* 58 (10), 944-947 (Oct 2011).
13. Mavridou P, Dimitriou V, Margaritis A, Manataki A; Anesthesia for laparoscopic surgery in a patient with myotonic dystrophy (Steinert's disease): beneficial use of sugammadex, but incorrect use of pethidine: a case report; *Acta Anaesthesiologica Belgica* 62 (2), 101-4 (2011).
14. Menéndez-Ozcoidi L et al; Allergy to low dose sugammadex; *Anaesthesia* 66 (3), 217-9 (Mar 2011).
15. Mogi K, Shiba S, Hirabayashi Y, Seo N; The use of sugammadex in a patient with limb girdle muscular dystrophy; *Japanese Journal of Anesthesiology (Masui)* 60 (6), 710-2 (Jun 2011).

16. Morgan GE, Mikhail SM, Murray JM et al. Clinical Anesthesiology. Third Edition. McGraw-Hill, 2002.
17. McDonnell NJ et al; Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis; British Journal of Anaesthesia (BJA) (Dec 2010).
18. Naguib et al. Br J Anaesth 1995; 75:588, 92. Neostigmine Methylsulfate Shirley, NY: American Regent Laboratories Inc; 2002.
19. Oxford English Dictionary. Oxford University press. Second Ed. 1989.
20. Sasakawa T et al; A case report: a normal dose of rocuronium achieved the desired effect in a short time after the administration of sugammadex during reoperation. Japanese Journal of Anesthesiology (Masui) 60 (5), 621-4 (May 2011).
21. Unterbuchner C, Fink H, Blobner M; The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis; Anaesthesia (Jan 2010).
22. Van Lancker P et al; Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients; Anaesthesia (Jun 2011).
23. Yang LP, Keam SJ; Sugammadex: a review of its use in anaesthetic practice; Drugs 69 (7), 919-42 (2009).

Статията е публикувана с любезното съдействие на MSD България!

Адрес за кореспонденция:
Д-р Вилиян Платиканов
КАИЛ,
МБАЛ „Света Марина”,
Ул. „Христо Смирненски,, 1
9010 Варна
vplat@yahoo.de