

52. *Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, Willett WC, Spetzer FE, Curhan GC, Nonmarcotic analgetic use and the risk of hypertension in US women.* Hypertension 2002;40:604–8.
53. *Hermida R, Ayala DE, Calvo C i sur.* Administration Time-Dependent Effects of Aspirin on Blood Pressure in Untreated Hypertensive Patients. Hypertension 2003;41:1259–67.
54. *Beckmann ML, Gerber JG, Byny RL, LoVerde M, Nies A.* Propranolol Increases Prostacyclin Synthesis in Patients with Essential Hypertension. Hypertension 1988;12:582–8.
55. *White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowitz JB, Whelton A.* Effects of Celecoxib on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients on ACE Inhibitors. Hypertension 2002;39:929–36.
56. *MacDonald TM, Reginster JY, Littlejohn TW i sur.* Effect on blood pressure of lumiracoxib versus ibuprofen in patients with osteoarthritis and controlled hypertension: a randomized trial. J Hypertens 2008;26:1695–704.
57. *Jelaković B, Laganović M, Kuzmanić D.* Refraktorna arterijska hipertenzija – u čemu je tvrdokornost. Hic Rhodus, hic salta. Liječn Vjesn 2001;123:184–90.

SUGAMADEKS, NOVI ANTAGONIST MIŠIĆNIH RELAKSATORA

SUGAMMADEX, A NEW DRUG FOR REVERSION OF MUSCLE RELAXANTS

SLAVICA KVOLIK, VIŠNJA IKIĆ, MARKO JUKIĆ*

Deskriptori: Gama-ciklodekstrini – farmakologija, način uporabe i doziranje, nuspojave; Nedepolarizirajući mišićni relaksatori – način uporabe i doziranje, antagonisti i inhibitori; Androstanoli – način uporabe i doziranje, antagonisti i inhibitori; Vekuronij – način uporabe i doziranje, antagonisti i inhibitori; Neuromišićna blokada – metode

Sažetak. Sugamadeks je novi lijek za reverziju neuromuskularnog bloka. Po kemijskoj građi on je alfa-ciklodekstrin s lipofilnom unutrašnjom stranom molekule koja omogućuje stvaranje stabilnih kompleksa, tzv. enkapsulaciju molekula mišićnih relaksatora, napose rocuronija. Fizička enkapsulacija novi je mehanizam eliminacije relaksatora s mjesta njegova učinka. Ona omogućuje brzu i potpunu reverziju dubokog i plitkog neuromuskularnog bloka ovisnu o primijenjenoj dozi. Sugamadeks nema neželjenih kolinergičkih muskarinskih nuspojava koje se opažaju nakon primjene inhibitora kolinesteraze neostigmina i edrofonija kao što su bradikardija, hipersalivacija i abdominalne boli. Nakon primjene prilagođene doze sugamadeksa učinak rocuronija može biti kratak kao i učinak sukcinilkolina. Ovo je osobito važno u situacijama kada se bolesnik ne može intubirati niti ventilirati ili kada je kirurški zahvat nepredviđeno brzo završen. Kliničke studije na većem broju bolesnika pokazat će omjer koristi i rizika njegove primjene u skupinama osjetljivih bolesnika, osobito može li sugamadeks smanjiti učestalost poslijeoperacijskih respiracijskih komplikacija.

Descriptors: Gamma-cyclodextrins – pharmacology, administration and dosage, adverse effects; Neuromuscular nondepolarizing agents – administration and dosage, antagonists and inhibitors; Androstanols – administration and dosage, antagonists and inhibitors; Vecuronium bromide – administration and dosage, antagonists and inhibitors; Neuromuscular blockade – methods

Summary. Sugammadex is a new pharmacological agent for neuromuscular block reversion. It is a cyclic oligosaccharide, a gamma cyclodextrin with lipophilic inner coat that enables forming of stable complexes with steroidal neuromuscular blocking drugs, especially with rocuronium. A physical encapsulation of the relaxants is a novel elimination pathway and it produces fast and complete reversion of both deep and shallow neuromuscular block. Consequently, sugammadex has no unwanted cholinergic muscarinic effects observed with cholinesterase inhibitors such as bradycardia, hypersalivation, and increased gastrointestinal motility. Since the effects of sugammadex are dose dependent it can very rapidly reverse the effects of rocuronium. After the adjusted dose of sugammadex was given, the duration of action of rocuronium can be made as short as that of succinylcholine. This characteristic is especially important in the 'can't intubate, can't ventilate' situation and after surgical procedure was unexpectedly finished. Clinical studies involving more patients are needed to show the real risk-benefit profile and safety in the special patients' populations.

Liječ Vjesn 2011;133:106–110

Mogućnost brzog postizanja neuromuskularnog bloka i njegove brze reverzije od osobitog su značenja za kvalitetno obavljanje anesteziološke prakse, posebice u hitnim situacijama. Sukcinilkolin koji se dugo godina smatrao lijekom izbora za hitne situacije, pokazao je značajne nuspojave, od kojih su najčešće bradikardija, srčane aritmije, boli u mišićima, povišeni očni, intragastrični i intrakranijalni tlak te produžena depolarizacija.¹ Rjeđe, ali ne manje važne nus-

* **Odjel za anesteziologiju, reanimaciju i intenzivno liječenje, KB Osijek** (doc. dr. sc. Slavica Kvolik, dr. med.; prim. Višnja Ikić, dr. med.), **Odjel za anesteziologiju, reanimaciju i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (dr. sc. Marko Jukić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. S. Kvolik, Odjel za anesteziologiju, reanimaciju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica Osijek, J. Huttlera 4, Osijek, Hrvatska, e-mail: slavica.kvolik@os.t-com.hr

Primljeno 24. kolovoza 2009., prihvaćeno 24. listopada 2010.

pojave sukcinilkolina su alergijske reakcije, hiperkaliemija, spazam masetera, maligna hipertermija, a u djece mogućnost nastanka acidoze, rabdomiolize i iznenadnoga srčanog zastoja.¹

Uporabom rokuronija izbjegava se mogućnost nastanka nuspojava vezanih uz sukcinilkolin. Kod bolesnika relaksiranih rokuronijem svakako će doći do spontanog oporavka mišićne funkcije. Međutim, čekanje spontanog oporavka u kirurškim uvjetima često je nepraktično i predugo, a bolesnikov oporavak izrazito neugodan, osobito ako budnost nastupi prije oporavka mišićne funkcije.

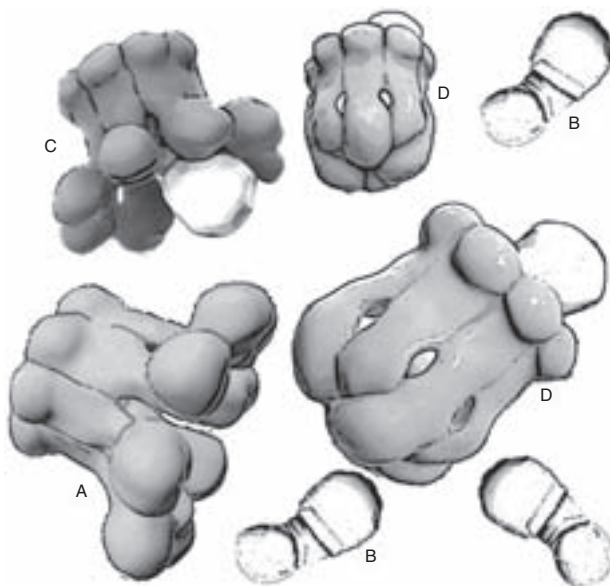
Objektivni pokazatelj oporavka je TOF-omjer (engl. *Train-of-Four*) kojim se jačina mišićne kontrakcije prikazuje u rasponu od 0 kod potpuno relaksiranog bolesnika do 1 kod potpunog oporavka do vrijednosti prije relaksacije.^{1,2} Među autorima brojnih kliničkih studija ne postoji suglasnost o tzv. 'sigurnom' TOF-omjeru. Smatra se da ranije preporučeni TOF-omjer od 0,7 nije dobar pokazatelj oporavka, kao ni klinički testovi.^{3,4} Stoga se u novijoj literaturi smatra da je TOF-omjer $\geq 0,9$ prihvatljiv za ocjenu oporavka mišićne funkcije relaksiranog bolesnika i za njegov otpust na odjel ili kući.⁴

Visoka doza rokuronija (0,9–1,2 mg/kg) ima početak djelovanja približan početku djelovanja sukcinilkolina (60–90 sekundi), što ga čini pogodnim za indukciju u brzom slijedu.⁵ Međutim, duljina djelovanja visoke, tzv. intubacijske doze rokuronija preduga je za zahvate kratkog trajanja, a napose u opasnim, neočekivanim situacijama kao što je 'nemogućnost intubacije i nemogućnost ventilacije' ili nakon brzog završetka zahvata.⁶ Dakle, problem nakon relaksacije u brzom slijedu hitnih bolesnika nedepolarizirajućim mišićnim relaksatorima nastaje ako postoji potreba za hitnom reverzijom ovog bloka.

Do sada upotrebljavani antagonisti mišićnih relaksatora inhibitori su kolinesteraze neostigmin, piridostigmin i edrofonij.¹ Ti su lijekovi pokazali dva važna nedostatka u situacijama kada je potrebna brza reverzija dubokoga mišićnog bloka: sporost nastupa učinka i nemogućnost kompletne reverzije bloka.^{7,8} Kopman je još 1986. izmjerio da je reverzija dubokoga neuromuskularnog bloka uzrokovanog primjenom mišićnih relaksatora pankuronija i vekuronija u infuziji inhibitorima kolinesteraze nedostatna, a maksimalni učinak produljen preko 20 minuta. Iako je neostigmin u dozi od 0,05 mg/kg uspješniji u reverziji ovog bloka od 0,75 mg/kg edrofonija, izmjereni TOF-omjer 20 minuta nakon primjene neostigmina kod bolesnika relaksiranih pankuronijem iznosio je 0,7, a kod bolesnika relaksiranih vekuronijem 0,89.⁸ Potvrda da inhibitori kolinesteraze imaju spori nastup učinka s nepotpunom reverzijom dobivena je u studiji na izoliranome mišiću u kojoj ni povišenje doze nije uzrokovalo bolji učinak.⁷ Obje ove studije zabilježile su i veliku interindividualnu varijabilnost učinka antikolinesteraznih lijekova.^{7,8} Njihov ograničeni učinak jedan je od važnih razloga što se sukcinilkolin zadržao u anesteziološkoj praksi, posebice u indukciji u brzom slijedu i za relaksaciju u vrlo kratkim zahvatima. Nasuprot inhibitorima kolinesteraze, sugamadeks je lijek koji različitim mehanizmom omogućuje brzu i uspješnu reverziju dubokoga mišićnog bloka.⁹

Farmakologija

Sugamadeks je nov lijek, po svojim strukturnim osobinama pogodan za reverziju mišićnog bloka uzrokovanog steroidnim neuromuskularnim relaksatorima, osobito rokuronijem i vekuronijem.^{9,10} Građen je od 8 u krug složenih mo-



Slika 1. Molekule sugamadeksa (A) zbog lipofilnosti svojoj unutrašnjoj sloji privlače molekule rokuronija (B) te s njima formiraju stabilne komplekse (C i D) koji se nepromijenjeni izlučuju putem bubrega.

Figure 1. Sugammadex molecules (A) with lipophilic inner cavities and hydrophilic outer surfaces attract specific steroid molecules, such as rocuronium (B) forming stable complexes by inclusion (C and D). Resulting complexes undergo renal excretion without biodegradation.

lekula glukopiranoze (γ -ciklodekstrin), vrlo je vodotopljiv i gotovo se u cijelosti izlučuje iz organizma nepromijenjen putem bubrega.⁹ Vanjska površina sugamadeksa je hidrofilna, dok je unutrašnjost šupljine izrazito lipofilna i lagano formira stabilne komplekse sa specifičnim steroidnim molekulama, osobito s molekulama rokuronija (slika 1).^{9,10} Ova enkapsulacija snižuje koncentraciju slobodnog rokuronija u plazmi, ubrzava disocijaciju relaksatora s nikotinskog receptora i ubrzava njegov pomak iz sinaptičke pukotine natrag u cirkulaciju. Na taj se način oslobađaju vezna mjesta za acetilkolin u sinaptičkoj pukotini i omogućuje mišićna kontrakcija.^{9,11}

Molekularna težina sugamadeksa je 3,6 puta veća od molekularne težine rokuronija. Uz pretpostavku da se molekule vežu u omjeru 1:1, proizlazi da će 1,8 mg/kg sugamadeksa vezati sav rokuronij primijenjen u dozi od 0,5 mg/kg. Izračunana ekvimolarna doza sugamadeksa je teoretski minimum potreban za reverziju nedavno izazvanog bloka rokuronijem.¹¹ Nakon iv. primjene, dio sugamadeksa će vezati druge steroidne molekule ili će biti izlučen bubregom. Stoga je za potpunu reverziju učinka rokuronija potrebno nekoliko ekvimolarnih doza i to povećanje treba biti veće za brži učinak.¹²

Rokuronij se pretežito izlučuje nepromijenjen putem jetre, a putem bubrega se izlučuje oko 26%. Kompleksi sugamadeksa i rokuronija su visoko hidrofilni te se brzo i ovisno o dozi izlučuju urinom. U kompleksu sa sugamadeksom bubregom se izlučuje od 48 do 86% rokuronija tijekom prva 24 sata.⁶

Studija učinjena na 15 bolesnika u terminalnoj fazi bubrežnog zatajenja (klirens kreatinina [KK] $< 30 \text{ mL min}^{-1}$ i kontrola s KK $\geq 80 \text{ mL min}^{-1}$) nije pokazala ponovni nastup bloka niti druge ozbiljnije nuspojave nakon što je 2 mg/kg sugamadeksa primijenjeno nakon pojave mišićne aktivnosti (2 trzaja na TOF-u).¹³ Ukupni klirens sugamadeksa bio je $5,5 \text{ mL min}^{-1}$ kod bubrežnih bolesnika i $95,2 \text{ mL min}^{-1}$ u

kontrolnoj skupini ($P < 0,05$). Drugi putovi eliminacije kojima bi se lijek izlučio iz organizma kod bubrežnih bolesnika nisu do sada istraženi.¹³ S obzirom na velike farmakokinetičke razlike u ove dvije skupine bolesnika, uporabu sugamadeksa i rizike uporabe kod bubrežnih bolesnika treba ispitati na većem broju bolesnika.

Klinička uporaba

Sugamadeks je specifično oblikovan za reverziju neuromuskularne blokade izazvane rokuronijem.^{9,11} Kliničke studije kojima je ispitan ovaj učinak bile su usmjerene na istraživanje doze potrebne za reverziju dubokog i umjerenog bloka, ali i na vrijeme primjene sugamadeksa nakon primjene rokuronija.

Pri primjeni rokuronija u intubacijskoj dozi (0,6 ili 1,2 mg/kg) nastat će duboki mišićni blok s produljenim trajanjem mišićne relaksacije.^{6,10,14} Spontani oporavak mišićne funkcije iskazan kao TOF-omjer od 0,9 bez reverzije mišićnog bloka nastupit će ovisno o dozi nakon 52 ili 122 minute.¹⁴ Prema nizu studija sugamadeks osigurava brzu i o dozi ovisnu reverziju ovog bloka u odraslih kirurških bolesnika. Tijekom anestezije propofolom i opijatom kod bolesnika relaksiranog s 1 mg/kg rokuronija, sugamadeks u dozi od 16 mg/kg primijenjen 5 minuta nakon rokuronija skraćuje srednje vrijeme oporavka TOF-a do 0,9 sa 111,1 min koliko je zabilježeno pri primjeni placeba na 1,6 min.¹⁴ Nakon relaksacije višom dozom (1,2 mg/kg) rokuronija, jednaka doza sugamadeksa skraćuje vrijeme oporavka TOF-a sa 122,1 min na 1,9 min.¹⁰

Kako je učinak sugamadeksa ovisan o dozi, povišenjem primijenjene doze sugamadeksa oporavak mišićne funkcije bit će brži (tablica 1).^{10,14} Nakon povišenja doze rokuronija za relaksaciju, za jednako brz nastup učinka potrebna je viša doza sugamadeksa.^{5,6,10}

Tablica 1. Brzina oporavka nedepolarizirajućega mišićnog bloka do postizanja TOF-omjera 0,7 i 0,9 nakon injekcije 0,6 (ili 1,2) mg kg⁻¹ rokuronija. Prikazana su vremena oporavka u kliničkoj situaciji kada je sugamadeks primijenjen 3 i 15 minuta nakon injekcije rokuronija.*

Table 1. Recovery times of the nondepolarizing muscle block after rocuronium 0.6 (or 1.2) mg kg⁻¹ was used for endotracheal intubation followed by sugammadex injection 3 and 15 minutes later. Recovery times are shown necessary to achieve TOF ratio of 0.7 and 0.9.*

	Sugamadeks (mg kg ⁻¹) / Sugammadex (mg kg ⁻¹)	Injekcija sugamadeksa 3 min nakon rokuronija / Sugammadex injection 3 min after rocuronium		Injekcija sugamadeksa 15 min nakon rokuronija / Sugammadex injection 15 min after rocuronium	
		TOF 0,7	TOF 0,9	TOF 0,7	TOF 0,9
Rokuronij 0,6 (1,2) mg kg ⁻¹ / Rocuronium 0,6 (1,2) mg kg ⁻¹	0 (placebo)	46,0	52,1 (122,1)	31,2	35,6
	1	17,8	22,7	4,7	6,5
	2	4,1	4,9 (56,5)	2,2	2,7
	4	2,1	6,3 (15,8)	1,2	2,1
	6	1,3	1,9	1,1	2,1
	8	1,2	1,8 (2,8)	1,1	1,4

Modificirano prema *Sparr i sur. Anesthesiology* 2007; 106:935–43. U zagradi rezultati studije De Boer i sur.¹⁰ provedene tijekom dubokog bloka izazvanog primjenom 1,2 mg kg⁻¹ rokuronija 5 min nakon relaksacije.
/ Modified according to *Sparr et al. Anesthesiology* 2007; 109:188–97. In the brackets results from study of De Boer et al.¹⁰ Placebo or sugammadex in their study were administered during the profound block 5 min after the administration of rocuronium 1.2 mg kg⁻¹.

Prema studiji Leeja i suradnika sugamadeks u dozi od 16 mg kg⁻¹ primijenjen tri minute nakon intubacijske doze od 1,2 mg kg⁻¹ rokuronija dovodi do reverzije bloka (T₁ do 90%) unutar 6,2 minute od primjene rokuronija, ili 2,2 minute od primjene sugamadeksa. U istoj studiji spontani oporavak nakon primjene sukcinilkolina bio je 10,9 min (tablica 1).⁵ Ova osobina sugamadeksa omogućuje da se rokuronij, koji je klasificiran kao relaksator srednje dugog djelovanja, klinički rabi kao relaksator ultrakratkog djelovanja.^{5,10,14} Na taj način rokuronij se može rabiti za brzu kontrolu laringospazma i za brzu intubaciju, nakon koje se brza reverzija može učiniti sugamadeksom uz brz oporavak spontanog disanja. Mogućnost brze reverzije čini rokuronij pogodnim za vrlo kratke zahvate, uz održavanje željene relaksacije, što osigurava optimalne kirurške uvjete u svakom vremenu operacije.

S obzirom na to da je sugamadeks dizajniran za reverziju mišićnog bloka nakon primjene rokuronija, njegova molekula ima izraziti afinitet za ovaj mišićni relaksator. On zbog svoje kemijske strukture ima afinitet i prema drugim steroidnim mišićnim relaksatorima. Jak afinitet molekule sugamadeksa za vekuronij potvrđen je *in vitro*.¹⁵ Klinička uspješnost sugamadeksa u reverziji bloka potvrđena je kod bolesnika relaksiranih uporabom 0,6 mg kg⁻¹ vekuronija nakon pojave drugog trzaja na TOF-u.¹⁶ Do sada nema podataka o potrebnoj dozi i uspješnosti primjene sugamadeksa kod dubokog bloka neposredno nakon primjene vekuronija.

Usporedba s inhibitorima kolinesteraze

Reverzija neuromuskularne blokade u svakodnevnoj anesteziološkoj praksi obavlja se uporabom inhibitora acetilkolinesteraze, od kojih je najuspješniji neostigmin.¹ Rjeđe se rabe edrofonij i piridostigmin. Maksimalni učinak antikolinesteraznih lijekova iskazuje se nakon 10 minuta.^{7,8}

Inhibitori kolinesteraze imaju značajne kolinergičke nuspojave kao što su bradikardija, bronhospazam, bronhalna sekrecija, abdominalne boli, mučnina i povraćanje. Ove nuspojave mogu se umanjiti primjenom muskarinskih antagonista, atropina ili glikopirrolata, koji dovode do midrijaze sa zamagljenim vidom, suhoće usta i tahikardije.¹ Kako bi se izbjegle ove nuspojave, često se na kraju anestezije ne primjenjuju antagonisti mišićnih relaksatora, već se čeka spontani oporavak mišićne funkcije. Nakon uporabe 1,2 mg kg⁻¹ rokuronija oporavak do TOF-omjera do 0,9 traje oko 2 sata.^{10,14} U toj kliničkoj situaciji bolesnik zahtijeva dodatnu oksigenaciju i produženi nadzor u sobi za buđenje ili u jedinici intenzivnog liječenja. Također postoji mogućnost rezidualnoga mišićnog bloka karakteriziranog produljenom slabošću, koja pogoduje nastanku poslijeoperacijskih respiracijskih komplikacija.^{17–20}

Primjena inhibitora kolinesteraze produžuje vrijeme poluživota acetilkolina i povisuje njegovu koncentraciju na neuromuskularnom spoju na površini mišićnih vlakana i dovodi do oporavka mišićne funkcije.¹ Inhibitori kolinesteraze međutim nemaju učinka na koncentraciju slobodnih relaksatora, jer ih ne uklanjaju s njihova mjesta djelovanja. Pri dubokoj neuromuskularnoj blokadi prisutan je višak relaksatora u području neuromuskularne spojnice, a maksimalan porast vrijednosti acetilkolina koji se natječe s relaksatorom je ograničen. Kao rezultat takvog djelovanja, inhibitori kolinesteraze nisu učinkoviti u reverziji duboke neuromuskularne blokade inducirane visokom dozom rokuronija.^{7,8}

Enkapsulacija molekula rokuronija sugamadeksom dovodi do brzog pada slobodnog rokuronija u plazmi, što uz-

rokuje brzu migraciju rokuronija iz sinaptičke pukotine u cirkulaciju.⁹ To dovodi do oslobađanja acetilkolinških receptora i ponovne pojave mišićne aktivnosti unutar 2 minute. Ovaj mehanizam nema direktnog ili indirektnog učinka na sastavnice kolinergičkog prijenosa (kolinesterazu, nikotinske receptore ili muskarinske receptore), čime se izbjegava mogućnost muskarinskih nuspojava.^{6,9} Stoga reverzija koju uzrokuje ovaj lijek nije praćena kardiovaskularnim nuspojavama opisanim kod primjene inhibitora acetilkolinesteraze.^{6,9}

Nuspojave i rizici uporabe

Najčešći nepovoljni događaji zamijećeni nakon primjene sugamadeksa jesu komplikacije neadekvatne anestezije uključujući znakove karakteristične za nedostatnu dubinu anestezije (grimase, micanje, povlačenje i kašalj na tubus), mučninu, povraćanje i bol.⁵ Dvadeset dva od 157 bolesnika (14%) imala su najmanje jedan nepovoljan događaj koji su promatrači smatrali kao možda, vjerojatno ili sigurno povezan s lijekom.¹⁴

Ponovni nastup mišićne blokade zabilježen je pri primjeni 0,5 i 1,0 mg kg⁻¹ sugamadeksa kod reverzije dubokog bloka izazvanog rokuronijem. Kako bi se izbjegla ova mogućnost, doziranje je potrebno prilagoditi dubini bloka.²¹

Nisu zamijećene značajne kardiovaskularne promjene nakon primjene sugamadeksa jer lijek nema kardiovaskularnih učinaka opisanih kod primjene inhibitora kolinesteraze i/ili muskarinskih antagonista.⁹ Rijetko je analizom elektrokardiograma nađen blago produžen QTc-interval.^{10,14} Zabilježene su visoke vrijednosti sistoličkog i/ili dijastoličkog krvnog tlaka 2 minute nakon primjene 12 mg/kg sugamadeksa u dvojice od ukupno 173 bolesnika.¹⁴ Moguće objašnjenje jest da je lijek upotrijebljen za reverziju bloka uzrokovao nagli pad u dubini anestezije. Nije nađena veza između primijenjene doze i produženja QTc-interval, niti je bilo značajnih promjena u srčanoj frekvenciji i krvnom tlaku u usporedbi s placebom.^{6,10}

Sparr i suradnici analizom urina nalaze nepoželjne pojave u 10 od 88 bolesnika koji su primili sugamadex, od kojih su 4 pokazala abnormalne vrijednosti mikroalbumina, 2 abnormalne vrijednosti N-acetil-glukozaminidaze i 3 abnormalne vrijednosti β₂-mikroglobulina. Većinu nepoželjnih pojava istraživači su ocijenili blagima i svaka veza između doze sugamadeksa i vremena primjene je isključena.⁶

Do sada nema objavljenih studija koje bi ispitale interakcije sugamadeksa i drugih steroidnih lijekova u kliničkoj primjeni. Proizvođač navodi da je potreban oprez pri uporabi sugamadeksa kod bolesnika koji uzimaju steroidne lijekove za koje bi sugamadex potencijalno mogao imati afinitet, kao što su hormonalni kontraceptivi, kortikosteroidi i nesteroidejni lijekovi poput flukloksacilina i toremifena.²¹ Ova uputa temeljena je na *in vitro* testovima poput izotermalne mikrokalorimetrije i fluorescentnih tehnika kojima je potvrđen afinitet molekule sugamadeksa za ove skupine lijekova, iako do sada nisu provedene kliničke studije koje bi potvrdile ovo opažanje.²²

Zaostala mišićna blokada i poslijeoperacijske komplikacije

Poslijeoperacijske respiracijske komplikacije učestalo se povezuju s primjenom mišićnih relaksatora, opioida i mehaničkom ventilacijom.¹⁸⁻²⁰ U studiji na 7459 bolesnika Murphy i suradnici su potvrdili da je prosječan TOF-omjer u skupini bolesnika koji su u sobi za buđenje imali znakove respiracijske insuficijencije, aspiracije, potrebe za reintuba-

cijom ili druge respiracijske komplikacije iznosio 0,6, a u kontrolnoj skupini bez ovih komplikacija 0,98. Valja napomenuti da ovi bolesnici nisu imali monitoring respiracijske funkcije tijekom operacije.²⁰

Moglo bi se postaviti pitanje: je li uporaba sugamadeksa metoda kojom će se moći spriječiti poslijeoperacijske respiracijske komplikacije i druge komplikacije rezidualnog bloka? Odgovor svakako ne može biti jednoznačan. Osnovni pomak u rutinskoj praksi treba napraviti u promjeni prakse (ne)monitoriranja mišićne funkcije.¹⁸⁻²⁰ Mjerenjem TOF-a kod brojnih bi se bolesnika mogla uočiti potreba za primjenom antagonista, osobito kod bolesnika u kojih su primijenjene više doze lijekova za relaksaciju, kod kojih su ti lijekovi primijenjeni u kontinuiranoj infuziji ili koji pokazuju znakove nedostatnog oporavka mišićne funkcije. Prema izmjenom TOF-omjeru primijenit će se antagonist mišićnog relaksatora, ili će se potvrditi da je njegova primjena neopravdana ako je došlo do spontanog oporavka mišićne snage. Kod bolesnika koji uz TOF-omjer >0,9 ne dišu razmotrit će se drugi uzroci respiracijske insuficijencije.

Do sada provedene studije potvrdile su da je uporaba sugamadeksa opravdana i uspješna u situacijama kada postoji potreba brze reverzije nakon intubacijske doze i kod reverzije dubokoga mišićnog bloka izazvanog primjenom rokuronija i vekuronija.^{5,12,16} S obzirom na to da je lijek do sada kratko u uporabi, tek treba istražiti hoće li njegova primjena smanjiti učestalost respiracijskih komplikacija i može li djelovati na oporavak cirkulacije kod rijetkih ali opisanih alergijskih reakcija na rokuronij ili druge mišićne relaksatore za koje ima specifični afinitet.²³

LITERATURA

1. Kvolik S. Neuromišićni relaksatori i njihovi antagonisti. U: Jukić M, Majerić-Kogler V, Husedžinović I, Sekulić A, Žunić J, ur. Klinička anesteziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2005, str. 104-15.
2. Brozović G, Kvolik S. Monitoring neuromuskularne funkcije. *Neurol Croat*, 2003; 52(supl. 3):105-11.
3. Cammu G, De Witte J, De Veylder J i sur. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg* 2006;102(2):426-9.
4. Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anestesiol* 2006; 72:97-109.
5. 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(5):1020-5.
6. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM i sur. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2007;106:935-43.
7. Bartkowski RR. Incomplete reversal of pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium. *Anesth Analg* 1987;66:594-8.
8. Kopman AF. Recovery times following edrophonium and neostigmine reversal of pancuronium, atracurium, and vecuronium steady-state infusions. *Anesthesiology* 1986;65:572-8.
9. Bom A, Bradley M, Cameron K i sur. A novel concept of reversing neuromuscular block: Chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002; 41:266-70.
10. De Boer HD, Driessen JJ, Marcus MAE, Kerckamo H, Heeringa M, Klimek M. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex. *Anesthesiology* 2007;107:239-44.
11. Adam JM, Bennett DJ, Bom A i sur. 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.
12. 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;104:555-62.
13. Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ i sur. Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth* 2010;104:31-9.

14. Pühringer FK, Christopher R, Sielenkämper AW i sur. Reversal of profound, High-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points. *Anesthesiology* 2008;109:188–97.
15. Ploeger BA, Smeets J, Strougo A, i sur. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for the reversal of neuromuscular blockade by sugammadex. *Anesthesiology*. 2009;110:95–105.
16. Siy K, Morias K, Cammu G i sur. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007;106:283–8.
17. Kvolik S, Rakipovic-Stojanovic A, Yukovic D, Vidovic D, Kovacic B. Postoperative respiratory complications after sevoflurane in O₂: N₂O or sevoflurane in O₂: air anaesthesia for major abdominal cancer surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26 (Suppl 45):18AP2–4.
18. Pedersen T, Viby-Mogensen J, Ringsted C. Anaesthetic practice and postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:812–8.
19. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S i sur. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: A randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2003;98:1049–56.
20. 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;107:130–7.
21. 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.
22. Kranendijk M, Waterval JC, Somsen GW, de Jong GJ. Evaluation of the sensitivity of miniaturized liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry for pharmaceutical analysis. *J Sep Sci* 2005;28:1796–802.
23. Brozović G, Kvolik S. Anaphylactic reaction after rocuronium. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:72–3.

* * *

Vijesti

News



HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ATEROSKLEROZU
organizira



OSMI HRVATSKI KONGRES O ATEROSKLEROZI s međunarodnim sudjelovanjem

u Dubrovniku, od 8. do 11. lipnja 2011. godine

Glavne teme Kongresa:

- Epidemiologija koronarne i cerebrovaskularne bolesti
- Hiperlipidemije i dislipidemije u odraslih i djece i njihovo liječenje
- Šećerna bolest, pretilost i metabolički sindrom
- Arterijska hipertenzija
- Upala i ateroskleroza
- Prehrana i rizik ateroskleroze
- Način života i kardiovaskularne bolesti
- Estrogeni, menopauza i hormonsko nadomjesno liječenje
- Zatajenje srca
- Angiografija, ultrazvuk, CT, MR u procjeni ateroskleroze
- Nuklearna kardiologija
- Perkutana angioplastika, stentovi itd.
- Antiagregacijsko i trombolitičko liječenje
- Kirurško liječenje ateroskleroze koronarnih arterija
- Kirurško liječenje ateroskleroze perifernih žila
- Ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest

Krajnji rok za primitak sažetaka je 15. ožujak 2011. godine.

Sažeci se šalju na adresu: www.atherosclerosis-congress-croatia.org

Prijava i rezervacija hotela: O-TOURS d.o.o., 10000 Zagreb, Gajeva 6
tel. 01-4831-013, fax. 01-4813-013
e-mail: ateroskleroza@otours.hr

Sudjelovanje na Kongresu biti će vrednovano najvećim brojem bodova Hrvatske liječničke komore.