

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 05.06.2023 • Zaakceptowano/Accepted: 22.06.2023

© Akademia Medycyny

Sugammadeks jako element w strategii poprawy bezpieczeństwa okołoperacyjnego

Sugammadex as an element in the strategy of improving perioperative safety

Bernard Zając

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii



Streszczenie

Nowoczesna anestezjologia dąży do poprawy bezpieczeństwa okołoperacyjnego, stosując medycynę spersonalizowaną i dążąc do ciągłej optymalizacji leczenia. Sugammadex jest nowoczesnym środkiem odwracającym blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez niedepolaryzujące leki zwiotczające, oferując szybkie odwrócenie blokady nerwowo-mięśniowej i działając jako alternatywa dla klasycznych inhibitorów cholinesterazy. Sugammadex jest bezpieczny dla pacjentów od 2 roku życia i pozwala na stosowanie rocuronium w szerokim kontekście klinicznym. Częstość jego użycia nadal jest ograniczona przez wysoki koszt, ale z poprawą dostępności ekonomicznej leku, można spodziewać się jego częstszego stosowania, zwłaszcza u pacjentów, dla których korzyści są ewidentne i dobrze udokumentowane. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 132-136. doi:10.53139/AIR.20231718*

Słowa kluczowe: Sugammadex, blokada nerwowo-mięśniowa, bezpieczeństwo okołoperacyjne

Abstract

Modern anaesthesiology strives to improve perioperative safety, using personalized medicine and aiming for continuous treatment optimization. Sugammadex is a modern agent for reversing the neuromuscular blockade caused by non-depolarizing muscle relaxants, offering rapid reversal of neuromuscular blockade and acting as an alternative to classical cholinesterase inhibitors. Sugammadex is safe for patients from the age of 2 and allows for the use of rocuronium in a wide clinical context. Its usage is still limited by high cost, but with the improvement of the drug's economic availability, more frequent use can be expected, especially in patients for whom the benefits are evident and well documented. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 132-136. doi:10.53139/AIR.20231718*

Keywords: Sugammadex, neuromuscular blockade, perioperative safety

Wstęp

Standardy postępowania we współczesnej anestezjologii coraz bardziej są skoncentrowane na poprawie bezpieczeństwa w okresie okołoperacyjnym. Wśród podejmowanych działań można wyróżnić te skierowane bezpośrednio na pacjenta, postępowanie związane z poprawą organizacji pracy, ustaleniem

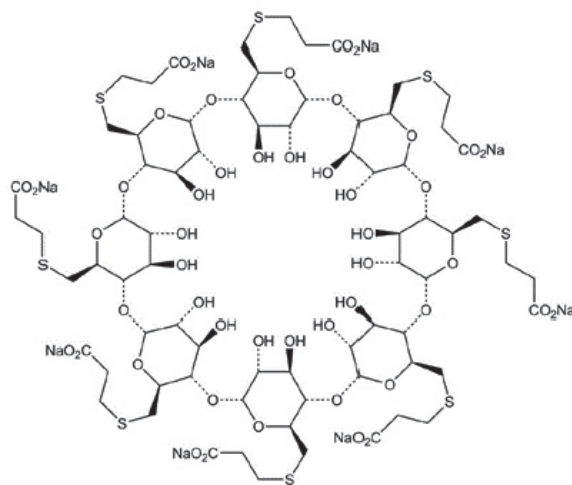
nowych procedur i standardów, a także działania ukierunkowane na standaryzację i poprawę w zakresie organizacyjnym. Coraz więcej uwagi poświęca się medycynie spersonalizowanej w której postępowanie lecznicze uwzględnia potrzeby pacjenta zależne od odpowiedzi jego organizmu na chorobę. Dobrym przykładem medycyny spersonalizowanej jest dobór znieczulenia pod względem rodzaju i stosowanych leków

uwzględniający stan ogólny chorego, jego choroby przewlekłe i zakres proponowanej operacji. Blokada nerwowo-mięśniowa (ang. NMB) jest razem z analgezyą i snem elementem znieczulenia zrównoważonego. Aktualnie do uzyskania blokady nerwowo-mięśniowej często stosowanym środkiem niedepolaryzującym jest rocuronium charakteryzujące się zbliżonym profilem farmakokinetycznym do sukcyńlocholiny. Blokada nerwowo-mięśniowa wymaga zarówno stałej kontroli śródoperacyjnej jak i właściwego postępowania podczas farmakologicznego odwracania działania niedepolaryzacyjnych środków zwiotczających mięśnie szkieletowe przed planowaną ekstubacją. Sugammadex wspólnie z inhibitorami esterazy cholinowej należą do grupy leków odwracających blokadę nerwowo-mięśniową. W porównaniu z inhibitorami esterazy cholinowej zastosowanie sugammadexu znacząco ogranicza ryzyko występowania szczałkowego bloku nerwowo-mięśniowego w okresie pooperacyjnym.

Rola i mechanizm działania Sugammadexu

Sugammadex jest nowoczesnym środkiem odwracającym blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez niedepolaryzujące leki zwiotczające z grupy aminosteroidów (rocuronium, vecuronium). Cyklo-dodekapeptyd, który odwraca blokadę nerwowo-mięśniową, działa poprzez selektywne wiązanie się z cząsteczkami blokerów, tworząc kompleksy o niskiej aktywności farmakologicznej [1]. Został wprowadzony do użytku klinicznego już w 2008 roku na terenie Europy i Australii a w 2015r w USA. Sugammadex jest wysoce selektywnym chelatującym środkiem dla rocuronium i wecuronium, umożliwiającym stosunkowo szybko odwrócenie blokady nerwowo-mięśniowej. Sugammadex jest przykładem selektywnego antagonisty w stosunku do aminosteroidowych NMB. Zastosowanie sugammadexu znacząco zmniejsza możliwość występowania szczałkowego bloku nerwowo-mięśniowego ponieważ w porównaniu do neostygminy jego działanie dotyczy receptorów w błonie pre i postsynaptycznej [2]. Wyjątkowym wskazaniem dla Sugammadexu jest odwrócenie bloku zupełnego jako działanie ratunkowe w przypadku konieczności natychmiastowego przywrócenia oddechu własnego np. w przypadku wystąpienia problemów z zaintubowaniem pacjenta lub konieczności przerwania zabiegu [3]. Dzięki temu anestezjolog ma możliwość

zastosowania rocuronium zamiast sukcyńlocholiny u pacjentów wymagających szybkiej intubacji (ang. RSI) Sugammadex może być stosowany, gdy pacjent posiada przeciwwskazania do stosowania innych dostępnych środków odwracających blok nerwowo-mięśniowy, takich jak neostygmina. Istotne znaczenie ma również fakt, że sugammadex może być stosowany bezpiecznie u pacjentów od 2 roku życia [4]. Kompleksy Sugammadex-bloker neuromuskularny są eliminowane przez nerki [5].



Rycina 1. Cząsteczka Sugammadexu

Dawkowanie

Dawkowanie Sugammadexu zależy od stopnia blokady nerwowo-mięśniowej, masy ciała pacjenta oraz obecności innych czynników, takich jak niewydolność nerek lub wiek pacjenta. Stopień blokady nerwowo-mięśniowej jest zależny od zastosowanej dawki leku zwiotczającego oraz czasu jaki upłynął od jego podania. Skuteczność Sugammadexu jest tym większa im ten czas jest dłuższy.

Poniżej przedstawiono ogólne zalecenia dotyczące dawkowania Sugammadexu:

Sugammadex jest podawany jest dożylnie jako bolus w czasie nie krótszym niż 10 sekund.

1. Rutynowe odwracanie blokady nerwowo-mięśniowej:
 - a. Średnia blokada - jeśli zniesienie bloku wystąpiło do czasu ponownego pojawienia się dwóch odpowiedzi w TOF (T2): 2 mg/kg masy ciała, odwrócenie blokady zwykle występuje w ciągu 2 minut.

- b. Głęboka blokada - jeżeli zniesienie bloku osiągnęło co najmniej 1-2 w skali stymulacji tężkowej (PTC): 4 mg/kg masy ciała, odwrócenie blokady zwykle występuje w ciągu 3 minut.
2. Szybkie odwrócenie głębokiej blokady nerwowo-mięśniowej: 16 mg/kg masy ciała, odwrócenie zwykle następuje w ciągu 3-5 minut.
- Należy zauważyć, że pomimo wysokiej skuteczności odwracania blokady nerwowo-mięśniowej, sugammadexu nie można uznać za rozwiązanie w każdej sytuacji klinicznej. Utrzymywanie się blokady przez 3-5 minut podczas trudnej intubacji z niemożliwością wentylowania pacjenta znacznie ogranicza potencjał

zastosowania w tej grupie chorych oraz nigdy nie zwalnia anestezjologa z konieczności pełnej oceny warunków intubacyjnych oraz doboru właściwych metod wobec pacjentów wysokiego ryzyka.

Działania niepożądane oraz interakcje Sugammadexu

Sugammadex, podobnie jak inne leki, wykazuje udokumentowane działania niepożądane jak również istotne interakcje lekowe, co może wpłynąć na jego skuteczność lub powodować działania niepożądane.

Tabela 1. Interakcje lekowe Sugammadexu

Lek	Rodzaj interakcji
Leki wpływające na układ krzepnięcia (heparyna, warfaryna)	Sugammadex może nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, zwiększając ryzyko krwawienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania Sugammadexu u pacjentów przyjmujących leki wpływające na układ krzepnięcia i monitorować parametry krzepnięcia [6].
Hormonalna antykoncepcja	Sugammadex może osłabiać działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych (np. doustne tabletki antykoncepcyjne, plastry, pierścienie dopochwowe), co zwiększa ryzyko nieplanowanej ciąży. Pacjentkom stosującym hormonalną antykoncepcję zaleca się stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji przez 7 dni po podaniu Sugammadexu. (efekt pojedynczego wstrzyknięcia Sugammadexu porównywalny do pominięcia jednej dawki doustnej antykoncepcji) [7,8].
Toremifen i flukonazol	Mogą zmniejszać działanie Sugammadexu przez konkurencyjne wiązanie z kompleksem Sugammadex-bloker neuromuskularny. W przypadku współistniejącego stosowania tych leków, należy rozważyć zastosowanie wyższej dawki Sugammadexu [7,8].

Sugammadex jest ogólnie dobrze tolerowany, jednak może powodować działania niepożądane:

Tabela 2. Efekty uboczne Sugammadexu

Działanie niepożądane	
Reakcje alergiczne	Rzadkie przypadki reakcji alergicznych (spadek ciśnienia, tachykardia, wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy) mogą wystąpić u niektórych pacjentów [9].
Bradykardia	Wystąpienie bradykardii po zastosowaniu Sugammadexu jest prawdopodobne, jednak istotnie statystycznie radsze niż w przypadku podaży neostygminy [10].
Nadciśnienie	Wzrost ciśnienia tętniczego może występować częściej po podaży Sugammadexu w porównaniu z neostygminą [10,11].
Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia	Może wystąpić ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia leku.
Nudności i wymioty	3% vs 20% w przypadku klasycznych leków odwracających [11,12].
Powrót blokady nerwowo-mięśniowej	Choć rzadkie, istnieje ryzyko powrotu blokady nerwowo-mięśniowej po podaniu Sugammadexu, szczególnie w przypadku zastosowania zbyt małej dawki. Dlatego lek powinien być stosowany wyłącznie w warunkach zapewnienia właściwego monitorowania blokady nerwowo-mięśniowej.

Zastosowanie w praktyce klinicznej

Porównanie zdecydowanej większości działań niepożądanych Sugammadexu wobec alternatywy jaką jest neostygmina wypada jednoznacznie na korzyść Sugammadexu.

Dotychczasowe stosowanie preparatu w ośrodku, w którym pracuję było bardzo ograniczone, ze względu na wysoki koszt. W roku 2022 preparat został zastosowany 135 razy w stosunku do łącznej ilości przeprowadzonych 7000 znieczuleń ogólnych. W warunkach poprawy dostępności ekonomicznej leku albo poprawy zarządzania służbą zdrowia należy mieć nadzieję, że zastosowanie sugammadexu zostanie wpisane do standardów postępowania anestezjologicznego. Aktualnie, dostępność sugammadexu jest konieczna dla wymienionych poniżej grup pacjentów, u których korzyści z jego zastosowania są ewidentne i dobrze udokumentowane:

1. Chorzy obarczeni przewlekłą chorobą neurodegeneracyjną, co do których występuje wysokie ryzyko przedłużonej niewydolności oddechowej w bezpośrednim okresie pooperacyjnym [13].
2. Chorzy z otyłością patologiczną, u których występuje wysokie ryzyko reintubacji, a konieczność utrzymania potencji dróg oddechowych staje się priorytetem, szczególnie w przypadku współistniejącej niewydolności oddechowej przewlekłej, obciążonej bardzo niską rezerwą oddechową. Zalecana w tej grupie pacjentów dawka powinna być przeliczana na skorygowaną masę ciała (CBW) lub ewentualnie całkowitą masę ciała (TBW) [14].
3. Pacjenci w wieku podeszłym (>80 r.ż.), u których obciążenie samym zabiegiem operacyjnym jak również przedłużonym osłabieniem związanym z blokadą nerwowo-mięśniową stanowi ryzyko wystąpienia dodatkowych powikłań w okresie okołoperacyjnym [15].
4. Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek. Lek może być bezpiecznie stosowany w tej populacji, szczególnie, gdy indywidualne warunki nie pozwalają na zastosowanie alternatywy [16].
5. Chorzy w ciężkim stanie ogólnym związanym z chorobami współistniejącymi (POCHP, astma, ciężka niewydolność krążenia) [2,18].

Jako wskazanie do rutynowego stosowania sugammadexu należałoby rozważyć również:

1. Upośledzenie umysłowe uniemożliwiające współ-

pracę z pacjentem [2].

2. Przedawkowanie środków zwiotczających mięśnie (z grupy aminosteroidów) [2,19].
3. Zbyt szybkie zakończenie zabiegu operacyjnego [2].
4. Długi czas znieczulenia (grupa pacjentów, u których w czasie znieczulenia doszło do wychłodzenia i znacznej utraty płynów oraz choroby charakteryzującej się dużą masą mięśniową, którzy byli znieczuleni wzięwnie przez długi czas – wydłużony czas eliminacji sevofluranu z kompartmentu mięśniowego może potęgować blok resztkowy) [2].

Wprowadzenie na rynek preparatów generycznych powinno się przyczynić do poprawy jego dostępności. Aktualnie sugammadex dostępny jest między innymi w fiolkach o zawartości 100 mg, 200 mg oraz 500 mg preparatu, przy czym w Polsce, przed wprowadzeniem preparatów generycznych dostępna była wyłącznie ampulka 200 mg/2ml. Występowanie leku w różnych dawkach pozwoli na racjonalne nim gospodarowanie w ramach medycyny spersonalizowanej.

Wydaje się, że włączenie stosowania preparatu do rutynowego postępowania, szczególnie wobec populacji pacjentów z wymienionych grup ryzyka, wpłynie pozytywnie na wzrost bezpieczeństwa (mniejsza ilość działań niepożądanych, szybsze odwracanie blokady nerwowo-mięśniowej). Poprzez skrócenie czasu niezbędnego na odzyskanie siły mięśniowej można uzyskać efektywne skrócenie czasu pobytu w szpitalu [17].

Za niewątpliwe zalety sugammadexu należy uznać możliwości szybkiego i skutecznego przywrócenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego bez wpływu na układ parasympatyczny a także ograniczenie ryzyka wystąpienia bradykardii, pooperacyjnych nudności i wymiotów oraz szczątkowej blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego [20,21].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Bernard Zając

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

ul. Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław

☎ (+48 71) 327 05 08

✉ zajac@wssk.wroc.pl

Piśmiennictwo/References

1. Bom A, Bradley M, Cameron K, et al. 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(2):266-70.
2. Machała W., Gaszyński T. Wykorzystanie doświadczeń własnych dla ustalenia wskazań do stosowania sugammadeksu, *Anestezjologia i Ratownictwo* 2009; 3: 440-54.
3. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, et al. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology.* 2007;107(2):239-44.
4. Saccone GJ, Leong SM, Premachandra L, et al. A comparison of sugammadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in children. *Anaesthesia.* 2020;75(11):1466-73.
5. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology.* 2006;104(4):667-74.
6. Rahe-Meyer, N., Fennema, H., Schulman, S., Klimscha, W., Przemec, M., Blobner, M. & Wulf, H. (2014). Effect of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex versus usual care on bleeding risk in a randomized study of surgical patients. *Anesthesiology*, 121(5), 969-77.
7. European Medicines Agency (EMA): European Public Assessment Report (EPAR) dla Bridion (sugammadex): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bridion-epar-product-information_en.pdf.
8. Food and Drug Administration (FDA): Prescribing Information for Bridion (sugammadex): https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022225lbl.pdf.
9. Sugammadex-induced anaphylactic reaction: A systematic review Fatih Zecic, Mary H. Smart, Taylor C. Abbey, Alex Pazhempallil, Colin Korban 2022.
10. Johnson KB, Chacin R. Clarifying the grey space of sugammadex induced bradycardia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2023 Aug 1;36(4):422-27.
11. Anzai A, Utino A, Tosello G, Katayama H, Spir IAZ, Tristão LS, Nery MM, Anhesini M, Tiezzi OS, Spir PRN, Otani P, Bernardo WM. Sugammadex in awakening from general anesthesia: systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras.* 2022 Sep;68(9):1130-53.
12. Mat NISN, Yeoh CN, Maaya M, Zain JM, Ooi JSM. Effects of Sugammadex and Neostigmine on Post-operative Nausea and Vomiting in ENT Surgery. *Front Med (Lausanne).* 2022 May 20;9:905131.
13. Unterbuchner, C., Fink, H., Blobner, M., (2010). The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia*, 65(3), 302-5.
14. Liao JQ, Shih D, Lin TY, Lee M, Lu CW. Appropriate dosing of sugammadex for reversal of rocuronium-/vecuronium-induced muscle relaxation in morbidly obese patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Med Res.* 2022 Aug;50(8):3000605221116760.
15. Ji Y, Yuan H, Chen Y, Zhang X, Wu F, Tang W, Lu Z, Huang C. Sugammadex Is Associated With Reduced Pulmonary Complications in Patients With Respiratory Dysfunction. *J Surg Res.* 2023 Oct;290:133-40.
16. Kim YS, Lim BG, Won YJ, Oh SK, Oh JS, Cho SA. Efficacy and Safety of Sugammadex for the Reversal of Rocuronium-Induced Neuromuscular Blockade in Patients with End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2021 Nov 17;57(11):1259.
17. Ledowski, T., Hillyard, S., & Kozman, A. (2012). Unrestricted access to sugammadex: impact on neuromuscular blocking agent choice, reversal practice and associated healthcare costs. *Anaesthesia and Int.*
18. Rasheed Amao, Mark H. Zornow, Robert McTaggart Cowan, Davy C. Cheng, Jovino B. Morte, Martin W. Allard. Use of sugammadex in patients with a history of pulmonary disease, *Journal of Clinical Anesthesia*, Volume 24, Issue 4, 2012, Pages 289-97.
19. Masarwee A., Kremer R., Barak M. Successful Sugammadex Reversal of An Inadvertent Massive Overdose of Rocuronium in an Adult Patient, *Anaesth Pain Med* 2019, Vol 1.1.
20. Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
21. Kheterepal S., Vaughn M.T., Dubovoy T.Z. i wsp. Sugammadex versus Neostigmine for Reversal of Neuromuscular Blockade and Postoperative Pulmonary Complications (STRONGER): A Multicenter Matched Cohort Analysis. *Anesthesiology.* 2020 Jun;132(6):1371-81.