

DERLEME / REVIEW

SUGAMMADEKS: NÖROMÜSKÜLER BLOĞUN GERİ ÇEVİRİLMESİNDE YENİ BİR YAKLAŞIM

SUGAMMADEX: A NEW APPROACH IN THE REVERSAL OF NEUROMUSCULAR BLOCKADE

Şennur UZUN¹, Yücel YÜCE²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

¹Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey

²Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital, Anesthesiology Clinic, İstanbul, Turkey

ÖZET

Günümüzde nöromusküler derlenmeyi hızlandırma işlemi asetilkolinin yıkımıyla etkileşen ve nöromusküler transmisyonu hızlandıran antikolinesterazların uygulanmasıyla sağlanmaktadır. Nöromusküler bloğun geri çevrilmesinde en son geliştirilen sugammadex, γ -siklodekstrin grubundan 8 şeker halkasına sahip bir moleküldür. Rokuronyum ile 1:1 oranında bağlanır ve aktif plazma konsantrasyonunu sıfıra düşürür. Bu derlemede nöromusküler blokaj ve sugammadex hakkında detaylı bilgi verilmeye çalışıldı.

ANAHTAR KELİMELER: Kolinesteraz inhibitörleri, nöromusküler blokerler, rocuronyum, sugammadex

SUMMARY

Nowadays, the procedure to speed the neuromuscular recovery is enabled by the use of anticholinesterases which interact with the acetylcholin degradation and which speed the neuromuscular transmission. Sugammadex is a member of γ -cyclodextrin group which is newly found for the neuromuscular reversal, is a molecule which has 8 glucose rings. It binds to rocuronium in a ratio of 1:1 and it decreases its plasma concentration to zero. In this review, a detailed information about neuromuscular blockage and sugammadex was given.

KEY WORDS: Cholinesterase inhibitors, neuromuscular blockers, rocuronium, sugammadex

Modern anestezi hipnoz, analjezi ve kas gevşekliği komponentlerinden oluşmaktadır. Bu komponentlerin her biri anestezi işlemleri sırasında farklı ajanların kullanılması ile temin edilmektedir(1).

Anesteziye kullanılmakta olan kas gevşetici ajanlar nöromusküler bileşkedeki kolinerjik nikotinik reseptörlerde etki göstermektedirler (2). İlk nöromusküler bloke edici ajan 1942'de klinik kullanımına başlanan d-tuboküarin'dir (3). O günden bu zamana farklı etki başlama süresine, farklı etki süresine ve farklı kardiyovasküler güvenlik profiline sahip çok sayıda ajan üretilmiş ve klinik kullanıma sunulmuştur (2).Günümüzde bu ajanların etkilerini ortadan kaldırmak için iki farklı yaklaşım uygulanabilmektedir. Geleneksel olan ilk yaklaşımda nöromusküler bloğu geriye döndürmek için antikolinesteraz ajanlar kullanılmakta iken, ikincisinde kas gevşetici etkisini daha çabuk ortadan kaldıracak ilaçların geliştirilmesi denenmektedir. Sugammadex, bu ikinci amaç için

üzerinde çalışılmış ve klinik sonuçların alındığı ilaçlardan birisidir. Bu derlemede ilaç etkisiyle oluşturulan nöromusküler blok ve bloğun geri döndürülmesinde yeni bir farmakolojik ajan olan γ -siklodekstrin grubu sugammadexin özelliklerinden bahsedilecektir.

• Nöromusküler blok

Anesteziye kullanılan tüm nöromusküler bloke edici ajanlar nöromusküler bileşkede nikotinik reseptörlerle etkileşime girmektedir. Bu reseptör rozet şeklinde yapısı olan ve ikisi alfa (α) bir tanesi de beta (β), delta (δ)ve epsilon (ϵ) tipinde 5 alt birimden oluşan bir reseptördür (4.5.6). ϵ ve δ alt birimlerin varlığı bu nikotinik reseptörleri santral sinir sisteminde bulunan diğer nikotinik reseptörlerden ayırmaktadır. Asetilkolin her iki α alt birime aynı anda bağlanınca reseptörde yapısal bir değişiklik oluşturur, reseptör boyunca iyonik akımların gerçekleşmesine olanak sağlar ve böylece kas membranına

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 06/01/2014

Kabul tarihi/Accepted: 16/11/2014

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Şennur Uzun, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sıhhiye, Ankara

E-posta (E-mail): sennuruzun1@gmail.com

da bir depolarizasyon oluşur. Bu depolarizasyon kas boyunca yayılır ve sonuçta kontraksiyon gerçekleşir. Birçok nöromusküler bloke edici ajan nikotinic reseptörün α alt birimine kompetitif olarak bağlanır, hiç bir iyonik akım veya depolarizasyon oluşturmaz ve 'kompetitif' ya da 'non-depolarizan' şeklinde adlandırılırlar.

• Kas gevşeticilerin kullanımında güncel durum

Kas gevşeticiler ulaşılabilirlik, maliyet, eğitim ve alışkanlıklar gibi farklı parametreler nedeniyle farklı ülkelerde, farklı merkezlerde, farklı anestezi uzmanlarından farklı sıklıkta kullanılmaktadırlar (1). Orta etki süreli (30-60 dakika) ve etki başlama süresi süksinilkoline göre biraz daha uzun (2-5 dakika) olan ajanlar acil olmayan işlemlerde daha sıklıkta kullanılmaktadır. Steroid bazlı vekuronyum ve rokuronyum ile benzilzokolinolon grubundan atrakuryum ve cisatrakuryum bu ilaçlara örnek olarak verilebilir.

• Antikolinesteraz ajanlar

Kas gevşetici ajanların derlenme dönemindeki majör uyarı etkisi solunum kaslarındaki paralizidir. Günümüzde bu nöromusküler derlenmeyi hızlandırma işlemi asetilkolinin yıkımıyla etkileşen ve nöromusküler transmisyonu hızlandıran antikolinesterazların uygulanmasıyla sağlanmaktadır. Neostigmin, edrofonyum ve pridostigmin kan-beyin bariyerini geçmeyen antikolinesteraz ajanlardır (4). Bu ajanlar asetilkolin hidrolizini ekstrasölyöz bölgelelerde de inhibe ettikleri için bradikardi, bronkokonstriksiyon ve artmış peristaltizm gibi istenmeyen muskarinik, parasempatomimetik etkilere de neden olurlar. Bu etkilerle baş edebilmek için atropin ya da glikopirolat gibi antikolinergik ajanlar da bu ilaçlarla beraber verilmelidir.

Antikolinergik-antikolinesteraz ilaçlar birlikte verildiğinde bazı kardiyovasküler etkiler görülebilmektedir. Örneğin glikopirolat-neostigmin karışımı verildiğinde önce taşikardi daha sonra ise bradikardi gözlenmektedir, çünkü glikopirolat daha hızlı etki gösteren bir ilaçtır. Antikolinesterazların kullanımını majör olarak sınırlandıran faktör bu ilaçların sınırlı etkileri ya da %100'e yakın asetilkolinesteraz inhibisyonuna neden olan dozlar da gerçekleşen tavan (ceiling) etkisidir (4). Bu etki nedeniyle asetilkolinesteraz dozundaki herhangi bir artış nöromusküler blokajın geriye dönüşünde artırıcı bir etkiye sebep olmamaktadır. Derlenme odasındaki rezidüel paraliziyi önlemenin en iyi yolu cerrahi işlem sırasında kas gevşetici ajanların dikkatli bir şekilde titre edilmesidir.

1990'da Magorian ve ark. (10) yapmış oldukları çalışmada 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozda uygulanan neostigminin vekuronyuma bağlı derin bloğu (ulnar sinir stimülasyonuna

karşı cevabın olmaması) hızlı bir şekilde ortadan kaldıramadığını göstermişlerdir. Daha ilginç olanı ise ikinci bir 70 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ dozda neostigminin ilk dozdan sonra derlenme %10'a ulaştığında uygulandığında derlenmeyi artırıcı etki göstermemesidir. İkinci bir doz neostigmin uygulanması derlenmeyi artırıcı ya da azaltıcı bir etki göstermemiştir.

• Rezidüel blok

Nöromusküler blokajın derecesini ve antikolinesteraz ajanlar verildiğinde derlenme miktarını ölçmek için uygun bir metod bulunmaktadır. Kas gevşetici ajanların etki bölgeleri nöromusküler bileşke olduğu için bloğun derecesi bir motor sinir stimüle edilerek ve bunu takip eden kas kontraksiyonu ölçülerek değerlendirilebilir. Teorik olarak herhangi bir kas-sinir çifti bu amaç için kullanılabilir ancak pratik sebepler yüzünden "ulnar sinir" ve "adduktor pollicis" kas çifti çoğunlukla tercih edilmektedir. Non-depolarizan blok tekrarlayıcı stimülasyondan sonra kalıcı olmayan kontraksiyonlar üretmektedir. Örneğin sinire her 0.5 saniyede elektiksel uyarı verildiğinde eğer hastaya herhangi bir kas gevşetici ajan verilmemişse takip eden kontraksiyonlar ya da kas seğirmeleri eşit şiddettedir. Ancak non-depolarizan kas gevşetici uygulandığında bu kontraksiyon ya da kas seğirmelerinin şiddeti ilk 4-6 stimülasyondan sonra azalmaktadır. Benzer testler miyastenia gravis tanısı için de kullanılmaktadır. Anestezi de dörtlü uyarı ('train-of-four') kavramı hemen hemen evrensel olarak kabul görmektedir. İyi cerrahi şartlar, en azından son iki cevabı ortadan kaldıran etkili kas gevşemesinin olduğu 0 ya da 2 adet görülebilen seğirme ya da kasılmaların bulunmasına karşılık gelmektedir. Yeterli derlenmenin olması için tüm 4 kasılma ya da seğirme olmalıdır ve 4. seğirmenin ilk seğirmeye oranı ya da dörtlü uyarı oranı 'train-of-four ratio'(TOFR)> 0.9 olmalıdır. Bu oran sağlandığında yeterli solunum fonksiyonu, oksürebilme yeteneği ve laringeal aspirasyonun önlenmesi mümkün olmaktadır.

Son 30 yılda derlenme odasındaki rezidüel paraliziyi sık karşılaşılan bir problem olarak gösteren pek çok çalışma vardır (8,9). 1970'lerde TOFR kavramı ortaya çıkmış ve yeterli derlenme TOFR>0.7 olarak belirlenmiştir. Bu oran yeterli vital kapasite ve inspiratuvar kuvvet ile ilişkilidir(11). 1990'ların sonunda bu bulgu yeniden sorgulanmış ve TOFR>0.9 olmasının yukarıda belirtilen amaçlara klinik olarak daha uygun olduğu ortaya konulmuştur (12-15). Yeterli derlenme için yeni standart TOFR>0.9 olarak belirlendiğinden mevcut kas gevşetici antidot rejimleri ile bu düzeyde bir derlenme sağlanıp sağlanamayacağı sorusu gündeme oturmuştur. Buna cevap maalesef olumsuzdur. Cisatrakuryuma bağlı bloğun

geriye çevrilmesinde 4 seğirmenin bulunmasına ve $70 \mu\text{g kg}^{-1}$ neostigmin verilmesine rağmen hastaların %26'sı 20 dakika içinde TOFR>0.9 değerlerine ulaşamamışlardır (16). Neostigmin verildiğinde sadece bir seğirme varsa bu başarısızlık oranı %64'e ulaşmaktadır. TOFR'nin taktik değerlendirilmesi oldukça subjektiftir ve gerçek nöromusküler bloğun geniş dağılımında aynı TOFR değeri görülebilmektedir (10,11).

Bütün bu nedenlerden dolayı geçen yüzyılın sonlarında nöromusküler bloğun ortadan kaldırılmasında bir başka yaklaşım ortaya konulmuştur (1). Agonist ajanın miktarını artırarak reseptör fonksiyonunu yeniden ortaya çıkarmak yerine bu reseptörlere bağlanan nöromusküler bloke edici ajanlara bağlanıp bloke edici etkilerini ortadan kaldırmak bu yaklaşımı kısaca özetleyebilir. Nöromusküler bloke edici ajanlara bağlanıp bu etkiyi ortaya koyacak ajan ya tek bir ilaç için spesifik olmalıdır ya da en azından aynı yapıdaki bir sınıf ajanda etkili olmalıdır (1). İşte bütün bu arayışlar sonunda 'siklodekstrinler' adı verilen bir molekül grubunun ortaya çıkması ile kas gevşetici ajanların etkilerinin ortadan kaldırılmasında yeni bir bakış açısı ortaya koymak mümkün olmuştur.

• Siklodekstrinler

Siklodekstrinler halka şeklinde moleküller olup 6-8 şekerin birleşmesinden oluşmaktadır (17). α -siklodekstrinler 6 adet, β -siklodekstrinler 7 adet ve γ -siklodekstrinler 8 adet şeker içermektedirler. Bu bileşikler suda çözünmeyen ilaçları bir kapsül gibi sararlar (17).

Sugammadex, γ -siklodekstrin grubundan 8 şeker halkasına sahip bir moleküldür. Sugammadexin keşfedilmesi oldukça ilginçtir. Anton Bom isimli bir kimyager rokuronyum ile ilgili deneyler yapmakta iken kullandığı ortamda rokuronyumun çözünürlüğünü artıracak bir maddeye ihtiyaç duymaktadır. Bu amaçla çalışmaları sırasında laboratuvarında çözücü ajan olarak uzun yıllardır kullanılmakta olan siklodekstrinleri denemeye karar verir. Çalışmaları neticesinde elde ettiği sonuç çok ilginçtir ve beklemediği bir durumla karşı karşıya kalmıştır. Çünkü rokuronyumu siklodekstrin ile birleştirdiğinde rokuronyumun gücünü kaybettiğini gözlemiştir. Bu noktada Bom çalışmalarını durdurabilir ve bir başka çözücü ajan arayışına girebilirdi ama o bunun yerine deneylerine bu yönde devam etti ve rokuronyumu inaktive edebilecek yeni bir yol bulunduğunu fark etti. Böylece nöromusküler bloğun geriye dönüşünde radikal bir yeni mekanizma ortaya konulmuş oldu. Bom ve ekibi rokuronyuma yüksek affiniteye yani geri dönüşümsüz bağlanacak bir siklodekstrin molekülünü üretmek üzere bir seri çalışmaya girişti ve bu çalışmaların sonunda sugammadex (Org-259699) ortaya çıktı (18).

Sugammadex, rokuronyum ile 1:1 oranında bağlanır ve 'aktif' plazma konsantrasyonunu sıfıra düşürür (19,20). Sugammadex lipofilik bir iç kaviteye sahiptir ve bu kavitenin çapı rokuronyumun steroid yapıdaki çekirdeği için uygun boyuttadır. Ayrıca negatif yüklü hidrofilik karboksil grupları da siklodekstrin molekülünün çevresinden dışarıya uzanmaktadır (19,20). Bu gruplar siklodekstrin kavitesinin geniş bir şekilde açılmasını sağlamakta ve steroid yapıdaki rokuronyum çekirdeği tarafından sarılınca hemen kapanarak rokuronyumun pozitif yüklü ammonyum grubu üzerine kilitlenirler. Böylece rokuronyum siklodekstrin molekülü ile sıkıca bağlanmış olur. Sugammadexin vekuronyum ve pankuronyum için affinitesi daha az olarak tespit edilmiştir (1). Sugammadex, nöromusküler kavşakta serbest rokuronyum molekülünü çepeçevre sararak etkisiz hale getirir, kavşaktan uzaklaştırır ve böbreklerden kendisiyle birlikte atılır. Vekuronyum molekülü nispeten büyük molekül ağırlığına sahip olduğundan, sugammadexin vekuronyuma affinitesi rokuronyumdan 2.5 kat daha azdır. Pankuronyum daha da büyük bir molekül olduğu için pankuronyumu bağlama kapasitesi daha düşüktür. Cisatrakuronyum, atrakuryum ve mivakuryuma affinitesi yoktur (7).

• Rokuronyumun farmakokinetiği ve farmakodinamiği

Rokuronyum iv olarak enjekte edildikten sonra primer olarak karaciğerde olmak üzere redistribüsyona uğrar ve safra ve böbrek yoluyla vücuttan atılır (21). Nöromusküler blok nöromusküler bileşkede ilaç konsantrasyonu belli bir eşik düzeyini aşınca oluşur ve bloğun geri dönüşü nöromusküler bileşkede ilaç konsantrasyonu bu eşik seviyenin altına inince gerçekleşir. İlacın yarı ömrü 1-2 saattir. Seğirme bloğunun %50 olması için ortalama ilaç konsantrasyonu yaklaşık $700 \mu\text{g l}^{-1}$ ya da $1 \mu\text{M}$ 'dir (22). Yeterli cerrahi şartların sağlanması için %95 blok gereklidir ve konsantrasyonlar yaklaşık $2 \mu\text{M}$ 'a yükseltilmelidir.

Rokuronyumun başlangıç dozu $0.6-1.0 \text{ mg kg}^{-1}$ 'dir. Tam bir geri dönüş için ilaç konsantrasyonu direkt olarak ölçülmemiştir ancak konsantrasyon-cevap datasından yapılan hesaplamalar sonucunda yaklaşık $0.2 \mu\text{M}$ olarak tespit edilmiştir. Rokuronyum ile karşılaştırıldığında vekuronyum 6 kat daha etkili bir ilaçtır ve başlangıç dozu $0.1-0.15 \text{ mg kg}^{-1}$ ve %95 blok için konsantrasyonu $200 \mu\text{g l}^{-1}$ ya da $<0.4 \mu\text{M}$ olarak bulunmuştur. Pankuronyum da vekuronyum kadar güçlü bir ajandır ancak etki süresi daha uzundur.

• Sugammadexin farmakokinetiği

Sugammadex'in 1-2 saatlik yarı ömrü vardır ve böbreklerden herhangi bir değişikliğe uğramadan atılır (23).

Sugammadeks enjeksiyonundan sonra toplam (serbest+bağlı) rokuronyum plazma konsantrasyonu artar ve bağlı kompleksler böbrekler yoluyla vücuttan atılır (24). Sugammadeks enjeksiyonundan sonra plazmada bulunan rokuronyum moleküllerinin çoğu sugammadeks ile bağlanır ve serbest rokuronyum moleküllerinin düzeyi azalarak ekstra vasküler doku ile plazma arasında bir konsantrasyon farkı ortaya çıkar. Rokuronyum böylece bu konsantrasyon farkı sayesinde plazmaya doğru yönlendirilir. Aralarında nöromüsküler bileşkenin de bulunduğu ekstravasküler alanları terk eder ve nöromüsküler alandaki azalmış konsantrasyon daha az nöromüsküler bloğa neden olur.

• Sugammadeks ile ilgili klinik çalışmalar

Sugammadeks ile ilgili klinik çalışmalar 3 farklı durum üzerine yoğunlaşmıştır:

Bunlardan birincisi, klinisyenlerin normalde antiko-linesterazlarla bloğun geri dönüşünü sağlamaya çalıştıkları blok şiddetidir. Bu, düzey 2 seğirmenin yeniden görüldüğü zamanda seçilmiştir (T2).

İkinci durum, nöromüsküler bloğun daha derin olduğu durumlardır. 'Train-of-four' stimülasyonuna hiçbir cevap alınmazsa bloğun şiddeti bir başka metod olan 'post tetanic count (PTC)' ile değerlendirilir (25). Özet olarak, birkaç saniye içinde yüksek frekanslı stimülasyon (50 Hz) muhtemelen asetilkolin ile kas gevşetici ajan arasındaki yarışmaya bağlı olarak nöromüsküler transmisyonunda geçici bir iyileşmeye neden olur. Sonuç olarak seğirmeler görülebilir ve 1 Hz'lik stimülasyondan sonra görülen cevapların sayısı bloğun şiddeti ile ters orantılıdır: PTC değerinin 0 olması çok şiddetli bloğu gösterirken PTC değerinin 10-15 olması T1'in dönüşünün yakın olduğuna işaret eder. Derin blok düzeylerinde sugammadeksin etkisini araştırmak için PTC 2 seçilir.

Son olarak sugammadeksin test edildiği üçüncü durum, endotrakeal entübasyonda başarısız olunması gibi nadir ama hayatı tehdit edici tablolardır. Kas gevşetici ajan verildiğinde solunum kasları paralize edildiği için trakeal tüp hemen yerleştirilmeli ve mekanik ventilasyona başlanmalıdır. Tüpün yerleştirilmesinde yaşanacak güçlükler genellikle nadir olarak görülür ancak entübasyonda başarısız olunması hipoksi ve ölümlü sonuçlanabilir. Günümüzde bu kötü durumla baş edebilmemizi sağlayacak tek kas gevşetici ajan suksinilkolindir, çünkü hasta suksinilkolin uygulanmasını takiben birkaç dakika içinde tekrar solunuma başlayabilir. Genellikle suksinilkolinin etki süresi hipoksi gelişmesi için gereken süreden kısadır (26). Bu klinik durumda rokuronyum daha uzun etkili bir ajan olduğundan güvenli değildir ancak sugammadeks ile etkisi ortadan kaldırılırsa bu durumda güvenli hale gelebilir. Bu yönde de klinik araştırmalar yapılmıştır.

• T2'de verilen sugammadeks

Sugammadeksin rokuronyum ile yapılan nöromüsküler blokta T2'nin yeniden görüldüğü zamandaki etkinliği oldukça etkileyicidir. Uygun dozlarda TOFR'nin 0.9 düzeyine dönüşü 1-3 dakika içerisinde gerçekleşir. Anestezi induksiyonunda verilen 0.6 mg kg⁻¹ dozda rokuronyum ile T2 30-45 dakika içinde görülür. TOFR>0.9'un hızlı (1-3 dakika) geri dönüşü için 2-4 mg kg⁻¹ sugammadekse ihtiyaç vardır(27-31). Daha yüksek dozlar ilave bir avantaj sağlamamaktadır. 2009 yılında Abrishami ve ark. (32) tarafından yapılmış olan bir Cochrane analizinde T2'nin yeniden görüldüğü zamandaki sugammadeksin etkinliğini inceleyen 6 çalışma değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların 4 tanesi sugammadeksi plasebo ile karşılaştırırken 2 tanesinde sugammadeksin farklı dozları karşılaştırılmıştır. Rokuronyumun entübasyon dozu 5 çalışmada 0.6 mg kg⁻¹ iken 1 çalışmada 0.9 mg kg⁻¹'dir. İdame rokuronyum dozu 0.1-0.2 mg kg⁻¹'dir. Sonuçların meta analizi sugammadeksin 0.5-4 mg kg⁻¹ arasında değişen dozlarının T2'nin yeniden görüldüğü zamanda nöromüsküler bloğu geriye çevirmede plaseboya göre ortalama 36.5-44 dakika daha hızlı olduğunu göstermiştir. Entübasyon, idame ya da her ikisi için olması fark etmeksizin kullanılan rokuronyum dozundan bağımsız olarak tüm çalışmalarda toplam 2.0 ve 4.0 mg kg⁻¹ sugammadeks ile ortalama geri dönüş zamanı 3 dakikadan daha az olarak tespit edilmiştir. 2.0 ve 4.0 mg kg⁻¹ sugammadeks ile TOFR'nin 0.9'a geri dönme zamanı ortalama olarak sırasıyla 1.3-2.4 dakika ve 1.2-2.1 dakikadır. 2.0 ve 4.0 mg kg⁻¹ dozlardaki sugammadeks karşılaştırıldığında her ikisi arasında TOFR'nin 0.9'a geri dönmesi açısından istatistiksel olarak belirgin bir fark gösterilememiştir.

• PTC=2'de verilen sugammadeks

Derin rokuronyum bloğunda sugammadeks etkisi de araştırılmış ve sürpriz olmayacak şekilde ihtiyaç duyulan dozlar T2'nin geri dönüşü için gerekli olandan daha fazla bulunmuştur (33). TOFR'nin 1-3 dakikada geri dönüşü için 8-16 mg kg⁻¹ gibi yüksek dozlara ihtiyaç duyulmaktadır. Yine başlangıç rokuronyum dozu kritik olarak önemli görünmemektedir ancak PTC=2'ye ulaşmak için gerekli zaman doz arttıkça artmaktadır. Yukarıda adı geçen Cochrane analizinde bu klinik duruma ait iki çalışma değerlendirilmiş ve bu çalışmalarda 0.5-8 mg kg⁻¹ arası değişen dozlarda çeşitli sugammadeks dozları karşılaştırılmıştır (32). Bu çalışmalarda entübasyon için gerekli rokuronyum dozları 0.6 ve 1.2 mg kg⁻¹'dir. İdame dozları da her iki çalışmada da 0.1-0.2 mg kg⁻¹'dir ancak bloğu PTC=1 ya da PTC=2 düzeyinde tutmak için kaç kez idame dozu uygulandığı belirtilmemiştir.

Bu çalışmalarda 4.0 ve 8.0 mg kg⁻¹ dozlardaki sugammadexin tüm hastalarda TOFR'nin 0.9'a dönmesini 3 dakikadan daha kısa sürede gerçekleştirdiği gösterilmiştir. 4.0 ve 8.0 mg kg⁻¹ dozlarındaki sugammadex uygulamasını takiben ortalama geri dönüş zamanı sırasıyla 1.6-3.3 dakika ve 1.0-1.5 dakika olarak bulunmuştur. Bu iki doz karşılaştırıldığında 8.0 mg kg⁻¹ sugammadex, 4.0 mg kg⁻¹ sugammadex'e göre nöromusküler bloğu TOFR=0.9 düzeyine geri döndürme işleminde 36 saniye daha hızlı olarak bulunmuştur.

• Rokuronyum uygulamasından 3-5 dakika sonra etkisinin geri çevrilmesi

Sugammadexin klinik etkisinin incelendiği üçüncü durum olan zor entübasyon ya da başarısız entübasyonda rokuronyumun etkisinin hemen ortadan kaldırılması durumunda, bahsedilen Cochrane analizinde 3 çalışma bulunmaktadır (32). Bu çalışmalarda sugammadexin farklı dozları plasebo ile karşılaştırılmıştır. İlk çalışmada entübasyon için 0.6 mg kg⁻¹ gibi düşük doz rokuronyum kullanılmış ve hiç idame doz kullanılmamıştır. 1-8 mg kg⁻¹ arası değişen dozlardaki sugammadex plaseboya göre rokuronyum uygulamasını takip eden 3-5 dakika içinde nöromusküler bloğu geri çevirmede 27-50 dakika daha hızlıdır. Ancak sadece 6.0 ve 8.0 mg kg⁻¹ sugammadex 3 dakikadan daha kısa bir geri dönüş süresi sağlamıştır. 6 ve 8 mg kg⁻¹ sugammadex sonrası ortalama geri dönüş zamanı 1.9-2.1 dakika ve 1.5-1.8 dakikadır. 6.0 ve 8.0 mg kg⁻¹ dozlardaki sugammadexin geri dönüş zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İkinci ve üçüncü çalışmalarda daha yüksek dozda rokuronyum (1.0-1.2 mg kg⁻¹) idame dozu olmaksızın kullanılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarının meta analizine göre 2-16 mg kg⁻¹ arası değişen dozlarda sugammadex plaseboya göre rokuronyum uygulamasını takip eden 3-5 dakika içinde nöromusküler bloğu geri çevirmede (TOFR=0.9) 63-118 dakika daha hızlıdır. Ancak sadece 12 ve 16 mg kg⁻¹ sugammadex tüm hastalarda 3 dakikadan daha kısa geri dönüş zamanı sağlamıştır. 12 ve 16 mg kg⁻¹ sugammadex sonrası ortalama geri dönüş zamanı 1.4-2.4 dakika ve 1.3-1.9 dakikadır. Sonuçlar karşılaştırıldığında 16 mg kg⁻¹ sugammadex nöromusküler bloğu 12 mg kg⁻¹ sugammadex'e göre 36 saniye daha hızlı geriye çevirmektedir.

• T2'de vekuronyum bloğu ve sugammadex

Bu konuda Suy ve ark. (29) yapmış oldukları çalışmada vekuronyum-sugammadex kompleksi için disosiyasyon sabiti rokuronyum-sugammadex kompleksinden daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuca göre rokuronyum ile karşılaştırıldığında vekuronyuma daha yük-

sek dozda sugammadexin bağlanması gerektiği söylenebilir. Vekuronyum, rokuronyumdan daha potenttir ancak nöromusküler blokla ilişkili konsantrasyonlar 6 kat daha az olduğu için ortamda bağlanmak için daha az vekuronyum bulunacaktır. Sonuç olarak bu iki ters etki nedeniyle vekuronyum için mg kg⁻¹ olarak verilen sugammadex dozu rokuronyum için verilenle aynı şekilde 2-4 mg kg⁻¹ olacaktır ve bu doz birkaç dakika içinde bloğun geri dönüşünü sağlayacaktır. Ancak hastalar arasındaki değişkenlik vekuronyumda daha fazla görülmektedir. Bu durum da şaşırtıcı değildir çünkü nöromusküler blokla ilişkili vekuronyum dozu disosiyasyon sabitinden daha azdır ve bu durumda sugammadex bağlanması çok etkili olacaktır.

Bu konu ile ilgili ikinci bir çalışmada Brady ve ark. (34) sugammadexin vekuronyum ile yapılmış nöromusküler bloğun geri çevrilmesini neostigmin ile karşılaştırmışlardır. Vekuronyumun son dozundan sonra T2 nin yeniden görülmesi ile hastalara ya 2 mg kg⁻¹ dozda sugammadex verilmiş veya 50 µg kg⁻¹ neostigmin 10 µg kg⁻¹ glikopiroilat ile kombine edilerek verilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda TOFR=0.9 düzeyine dönme zamanı sugammadex ile neostigmine göre daha hızlı olarak bulunmuştur (sugammadex:2.7 dakika ve neostigmin:17.9 dakika) ve her iki ilaç ile de hiçbir beklenmedik etki ya da yan etki gözlenmemiştir.

Duvaldestin ve ark.'nın (35) yapmış oldukları çalışmada propofol ile induksiyon yapılmış ve anestezi idamesinde sevofluran kullanılmış vakalarda, sugammadexin rokuronyum ve vekuronyumun nöromusküler bloke edici etkilerini geri çevirme etkinliği ve sugammadexin güvenlik değişkenlerini incelemiştir. 20-65 yaş arasındaki 102 hasta iki gruba ayrılmış ve bu hastalardan 50 tanesine kas gevşetici olarak 0.9 mg kg⁻¹ rokuronyum ve 52 tanesine kas gevşetici olarak 0.1 mg kg⁻¹ vekuronyum verilmiştir. İdame dozlar rokuronyum için 0.1-0.2 mg kg⁻¹ ve vekuronyum için 0.02-0.03 mg kg⁻¹'dir. Nöromusküler blok akselomiyelografi ile izlenmiş ve son kas gevşetici dozundan sonra 1-2 PTC gerçekleşince 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, ya da 8.0 mg kg⁻¹ dozda tek doz bolus sugammadex verilmiştir. Primer etkinlik değişkeni olarak TOFR=0.9 olarak belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda >4 mg kg sugammadex dozlarında rokuronyum ya da vekuronyuma bağlı derin nöromusküler bloğun hızla geri çevrildiği bulunmuştur.

• Sugammadex kullanımı ile ilgili diğer klinik durumlar

Suzuki ve ark. (36) yapmış oldukları çalışmada rokuronyum tarafından gerçekleştirilen nöromusküler bloğun sugammadex ile geri döndürülmesini 15 genç

(20-50 yaş) ve 15 yaşlı (>70yaş) hastada incelemişler ve PTC 1-2 görüldüğünde verilen tek doz 4 mg kg⁻¹ sugammadeksin TOFR=0.9 düzeyine getirme işlemindeki etkinliği kayıt altına alınmıştır. Çalışmanın sonucunda sugammadeksin yaşlı hasta grubunda da nöromusküler bloğu etkin bir biçimde geri döndürebildiğini ancak bu etkiyi genç hasta grubuna göre daha uzun sürede gerçekleştirdiğini ortaya koymuşlardır.

Raft ve ark. (37) yapmış oldukları retrospektif bir incelemede postoperatif kanama yönünden yüksek risk taşıyan hastalara verilen 2 ve 4 mg kg⁻¹ sugammadeksin artmış kanama ile ilişkisi olmadığını ortaya koymuşlardır ancak 16 mg kg⁻¹ gibi yüksek dozlarda sugammadeks alan hastalarda ya da preoperatif olarak anormal koagülasyon testleri olan hastalarda prospektif olarak daha ileri çalışmaların yapılması gerektiğini önermişlerdir.

Miyastenia gravis gibi nöromusküler hastalıklarda sugammadeksin etkinliği de araştırmacıların üzerinde durduğu bir başka konu olmuştur. Bu hastalar non-depolarizan kas gevşeticilere karşı oldukça duyarlıdırlar ve bu ilaçların etkilerinin yeterince geriye çevrilememesi riski ile belirgin olarak karşı karşıyadırlar. Ancak sugammadeks, rokuronyum kullanılan bu hastalarda nöromusküler fonksiyonun hızlıca geri dönmesinde oldukça etkilidir (38,39). Sugammadeks hızlı aktif rokuronyumun eliminasyonunu sağladığı için miyastenia gravis hastaları kas gevşetici verilmeden önceki klinik durumlarına geri dönmektedirler. Bu yaklaşım miyotonik distrofi ve transverse miyelit hastalarında da etkin olmaktadır (40,41).

• Sugammadeksin yan etkileri

Sugammadeks ile ilgili günümüze kadar çok az yan etki bildirilmiştir. 13 gönüllü ile yapılan bir çalışmada 96 mg kg⁻¹ gibi normalin 48 kat fazlası ve maksimum klinik dozun 6 kat fazlası bir dozda sugammadeks kullanılmış ve çalışmaya katılan gönüllülerin sadece 1 tanesinde hipersensitivite semptomları gözlenmiştir (42).

Yukarıda bahsedilen Cochrane meta analizinde (32) plasebo ile sugammadeks karşılaştırıldığında yüksek oranda yan etki varlığına dair bir bulgu saptanamamıştır. Günümüze kadar sadece bir çalışmada 3.2 mg kg⁻¹ dozdaki sugammadekse karşı belirgin allerjik reaksiyon bildirilmiştir (43).

Sonuç

Yukarıda bahsedilen tüm çalışmaların ışığında rokuronyuma bağlı nöromusküler bloğun geri çevrilmesinde sugammadeksin etkinlik ve güvenlik açısından neostigminin yerini alabileceği düşünülebilir. Ancak anestezi uygulamaları ile ilgili maliyet-etkinlik analizi çalışmaları

rında sugammadeks kullanımının neostigmine göre maliyeti arttırdığı da bildirilmektedir (44,45). Bu durumun ilacın acil olgular ve seçilmiş vakalar dışında rutin kullanımını sınırladığı kaçınılmaz bir saptama olacaktır. Beklentimiz böbrek yetmezliği, miyastenia gravis, ileri yaşta hastalar gibi anestezi uygulamasının yaşamsal risk taşıdığı özel durumlarda sugammadeks kullanımına ait yeni ve kapsamlı klinik çalışmalarla sugammadeksin etkinliği ve güvenliği konusunda yeni bakış açılarının hızla ortaya konmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Donati F. Sugammadeks: a cyclodextrin to reverse neuromuscular blockade in anesthesia. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9 (8):1375-1386.
2. Hunter JM. New neuromuscular blocking drugs. *N Engl J Med* 1995;332:1691-1699.
3. Griffith HR, Johnson GE. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 1942;3:418-420.
4. Bevan DR, Donati F, Kopman AF. Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1992;77:785-805.
5. Marrayn JA, Richtsfeld M. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology* 2006;104:158-169.
6. Lindstrom JM. Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve* 2000;23:453-477.
7. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;96:202-231.
8. Naguib M, Kopman AF, Ensor JF. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2007;98:302-316.
9. Viby-Mogensen J, Jorgensen BC, Ording H. Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology* 1979;50:539-541.
10. Magorian TT, Lynam DP, Caldwell J, et al. Can early administration of neostigmine in single or divided doses, alter the course of neuromuscular recovery from a vecuronium-induced neuromuscular blockade? *Anesthesiology* 1990;73:410-414.
11. Brand JB, Cullen DJ, Wilson NE et al. Spontaneous recovery from nondepolarising neuromuscular blockade: correlation between clinical and evoked responses. *Anesth Analg* 1977;56:55-58.
12. Eriksson LI. Residual neuromuscular blockade. Incidence and relevance. *Anaesthetist* 2000;49 (Suppl 1):18-19.
13. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997;87:1035-1043.
14. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:765-771.
15. Sundman E, Witt H, Olsson R, et al. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000;92:977-984.

16. Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE. Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology* 2002;96:45-50.
17. Stella VJ, Rao VVM, Zannou EA, Zia VV. Mechanisms of drug release from cyclodextrin complexes. *Adv Drug Deliv rev* 1999;36:3-16.
18. Caldwell JE. Sugammadex: past, present and future. *Advances in Anesthesia* 2011;29:19-37.
19. Adam JM, Bennet DJ, Bom A, et al. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem* 2002;45:1806-1816.
20. Tarver GJ, Grove SJ, Buchanan K, et al. 2-O-substituted cyclodextrins as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide. *Bioorg Med Chem* 2002;10:1819-1827.
21. Proost JH, Eriksson LI, Mirakhur RK, et al. Urinary, biliary and faecal excretion of rocuronium in humans. *Br J Anaesth* 2000; 85:717-723.
22. Kuipers JA, Boer F, Olofsen E, et al. Recirculatory pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients: the influence of cardiac output. *Anesthesiology* 2001;94:47-55.
23. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety and pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2007;106:935-943.
24. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology* 2003;99:632-637.
25. Viby-Mogensen J, Howard-Hansen P, Chraemmer-Jorgensen B, et al. Posttetanic count (PTC): a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1981;55:458-461.
26. Hayes AH, Brexlin DS, Mirakhur RK, et al. Frequency of haemoglobin desaturation with the use of succinylcholine during rapid sequence induction of anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45: 746-749.
27. Vanacker BF, Vermeyen KM, Struys MM, et al. Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane. *Anesth Analg* 2007;104: 563-568.
28. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg* 2007;104:569-574.
29. Suy K, Morias K, Cammu G, et al. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007;106:283-288.
30. Shields M, Giovanelli M, Mirakhur RK, et al. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2006;96:36-43.
31. Sorgenfrel TF, 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;104:667-674.
32. Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F. Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD007362.
33. Groudine SB, Soto R, Lien C, et al. 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;104:555-562.
34. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, Tamayo JL, Rietbergen H, Alvarez-Gomez JA. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110:64-73.
35. Duvaldestin P, Kuizenga K, Saldien V, Claudius C, Servin F, Klein J, et al. 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.
36. Suzuki T, Kitajima O, Ueda K, Kondo Y, Kato J, Ogawa S. Reversibility of rocuronium-induced profound neuromuscular block with sugammadex in younger and older patients. *British Journal of Anaesthesia* 2011;106:823-826.
37. Raft J, Belinga JF, Jurkolow G, Desandes E, Longrois D, Meistelman C. Clinical evaluation of post-surgical bleeding after a sugammadex injection. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:714-717.
38. Unterbuchner C, Fink H, Blobner M. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia* 2010; 65(3): 302-305.
39. Petrun AM, Mekis D, Kamenik M. Successful use of rocuronium and sugammadex in a patient with myasthenia. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:917-918.
40. Matsuki Y, Hirose M, Tabata M, Nobukawa Y, Shigemi K. The use of sugammadex in a patient with myotonic dystrophy. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:145-146.
41. Weekes G, Hayes N, Bowen M. Reversal of prolonged rocuronium neuromuscular blockade with sugammadex in an obstetric patient with transverse myelitis. *Int J Obstet Anesth* 2010;19:333-336.
42. Peeters PA, van den Heuvel MW, van Heumen E, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of sugammadex using single high doses (up to 96 mg kg⁻¹) in healthy adult subjects: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2010;30:867-874.
43. Menendez-Ozcoidi L, Ortiz-Gomez JR, Olaquibel-Ribero JM, Salvador-Bravo MJ. Allergy to low dose sugammadex. *Anaesthesia* 2011;66:217-219.
44. Chambers D, Paulden M, Paton F, et al. Sugammadex for reversal of neuromuscular block after rapid sequence intubation: a systematic review and economic assessment. *Br J Anaesth* 2010;105:568-575.
45. Paton F, Paulden M, Chambers D, et al. Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *Br J Anaesth* 2010;105:558-567.