



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
«Κλινική Φαρμακολογία και
Θεραπευτική»



Διπλωματική εργασία

**Η ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΟ
SUGAMMADEX
ΣΑΜΑΡΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ**

**Επιβλέπουσα: Αν. Καθηγήτρια ΒΟΓΙΑΤΖΑΚΗ
ΘΕΟΔΟΣΙΑ**

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ 2013

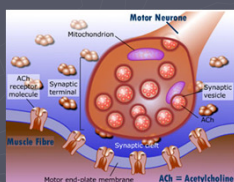
ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- ▶ **N. Αμερική**
- ▶ Ιθαγενείς και Κουράριο
- ▶ **Ευρώπη**
- ▶ 1912 Arthur Lawen, d-tubocarine επικουρικά στην αναισθησία
- ▶ 1930 Intocostriin, ανακούφιση ψυχιατρικών ασθενών από κράμπες
- ▶ 1942 Griffith & Johnson, αναισθησία σε 25 ασθενείς



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ Ν.Μ.Σ (Νευρομυϊκή αγωγιμότητα)

- ▶ Απελευθέρωση Ach
- ▶ Σύνδεση με τους υποδοχείς
- ▶ Διάνοιξη διαύλων Νατρίου με μετακίνηση ιόντων
- ▶ Δυναμικό ΤΚΠ
- ▶ Αποπόλωση μυϊκής μεμβράνης – σύσπαση



Παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού

- ▶ Αποπολωτικοί
 - Σουκκινιλοχολίνη
- ▶ Μη αποπολωτικοί
 - Βενζιλισκοκινολίνες
 - ▶ ατρακούριο
 - ▶ cis-ατρακούριο
 - ▶ μιβακούριο
 - ▶ δεξακούριο
 - Στεροειδή
 - ▶ πανκουρόνιο
 - ▶ πιπεκουρόνιο
 - ▶ βεκουρόνιο
 - ▶ ροκουρόνιο

Έλεγχος του βαθμού του νευρομυϊκού αποκλεισμού

► Κλινικά

- μέτρηση του TV
- αίσθηση του ασκού
- μέτρηση της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης
- εκτέλεση απλών εντολών για βαθιά εισπνοή, σφίξιμο χεριού, βήχα και ανύψωση και κράτημα της κεφαλής για >5 sec

► Με όργανα

- απλές μονήρεις διεγέρσεις
- δοκιμασίες σειράς των τεσσάρων διεγέρσεων (Train-Of-Four ή TOF)
- τετανικές διεγέρσεις
- μετατετανικές διεγέρσεις
- διπλή ομοβροντία διεγέρσεων

Υπολειπόμενη μυοχάλαση

- έως και στο 45% των ασθενών, αν δεν προηγηθεί αναστροφή (Baillard *et al.*, 2000; Debaene *et al.*, 2003).
- αυξημένη νοσηρότητα από το αναπνευστικό σύστημα, (Eriksson *et al.*, 1993)
- αυξημένος κίνδυνος εισρόφησης (Eriksson *et al.*, 1997)
- ασθενής ασφαλής όταν ο λόγος TOF > 0,9 (Korman *et al.*, 1997; Viby-Mogensen, 2000)

Παράγοντες αναστροφής του νευρομυϊκού αποκλεισμού

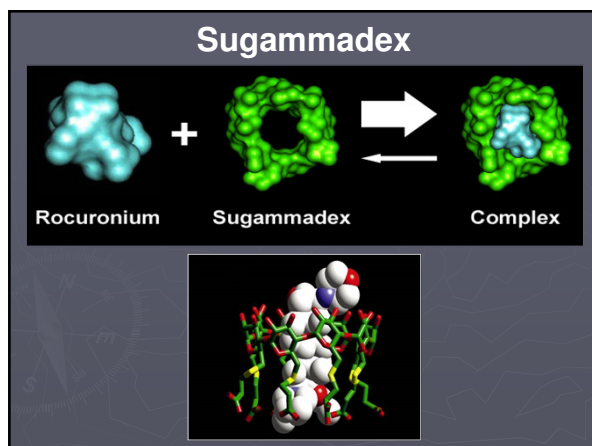
► Οι αναστολείς της χολινεστεράσης

- Νεοστιγμίνη, πυριδοστιγμίνη, εδροφάνιο
- αδρανοποιούν την ακετυλοχολινεστεράση
 - έμμεση αύξηση της συγκέντρωσης της ακετυλοχολίνης δράση τους στους χολινεργικούς υποδοχείς
- βραδυκαρδία, βρογχόσπασμος και αύξηση των βρογχικών εκκρίσεων, διέγερση του ΚΝΣ, σιελόρροια και αύξηση του περισταλτισμού στο γαστρεντερικό σύστημα
- απαραίτητη συγχρόνηση αντιχολινεργικού παράγοντα
- εμφανίζουν φαινόμενο οροφής
- δεν αναστρέφουν το βαθύ αποκλεισμό
- αποπνίγεται η χορήγησή τους μετά την επανεμφάνιση της (T2) στο TOF (Ali *et al.*, 1971)

► Το Sugammadex

Sugammadex

- Εκλεκτικός Παράγοντας Δέσμευσης Μυοχαλαρωτικών
- Συνθετική γ-κυκλοδεξτρίνη
- Αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού από ροκουρόνιο ή βεκουρόνιο με ενδοφλέβια χορήγηση, μέσω δημιουργίας συμπλόκου
- Μη αντιστρεπτή πρόσληψη και αδρανοποίηση
- Σταθερά διάστασης 25.000.000:1



Σκοπός της Μελέτης

καταγραφή των κλινικών μελετών που αφορούν στο sugammadex

Υλικά – Μέθοδοι

αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov> και
<http://onlinelibrary.wiley.com>

λέξεις- κλειδιά sugammadex και neuromuscular blockade reversal

Περιλήφθηκαν κλινικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν έως το τέλος του 2012

Αποτελέσματα

- ▶ Βρέθηκαν 29 μελέτες, εκ των οποίων:
 - Μελέτη σε υγιείς εθελοντές: 1
 - Μελέτες εύρεσης δόσης: 5
 - Μελέτες σύγκρισης με placebo ή/και άλλο με φάρμακο: 9
 - Μελέτες σε ειδικές πλυθησιακές ομάδες: 14

Μελέτη σε υγιείς εθελοντές Gijssenbergh et al. (2005)

- ▶ 29 εθελοντές
 - sugammadex σε εξι διαφορετικές δοσολογίες ή placebo
- ▶ end-point: λόγος TOF 0,9
- ▶ ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Αλλοίωση γεύσης, παροσμμία, ξηροστομία, βήχας, αίσθηση αλλαγής θερμοκρασίας, παραισθησία, μεταβολές στο QT(c)
- ▶ Αποτελέσματα
 - δοσοεξαρτώμενη δράση (TOF 0,9 σε 1,2 έως 71 min)
 - απέκκριση του sugammadex και του συμπλέγματος sugammadex-ροκορονίου, μέσω των νεφρών.

Μελέτες εύρεσης δόσης

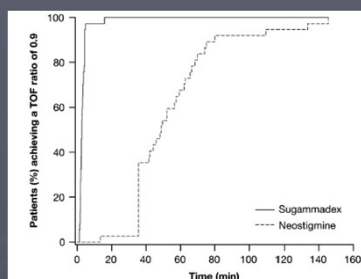
- ▶ Shields *et al.* (2006), Groudine *et al.* (2007)
 - Συνολικά 70 ασθενείς
 - Προτεινόμενη αποτελεσματική δοσολογία 2-4mg/kg
- ▶ Vanacker *et al.*, (2007), White *et al.* (2009), Duvaldestin *et al.* (2010)
 - Συνολικά 215 ασθενείς
 - Το sugammadex είναι εξίσου αποτελεσματικό ανεξάρτητα από τον παράγοντα διατήρησης της αναισθησίας.
 - Προτεινόμενες δοσολογίες 2mg/kg για το ρηχό και 4mg/kg για το βαθύ αποκλεισμό

Μελέτες σύγκρισης με placebo

- ▶ 5 δημοσιευμένες μελέτες (Sorgenfrei *et al.*, 2006; de Boer *et al.*, 2007; Sparr *et al.*, 2007; Suy *et al.*, 2007; Pühringer *et al.*, 2008)
 - Συνολικά 426 ασθενείς
- **Αποτελέσματα**
 - ▶ το sugammadex είναι πιο αποτελεσματικό από το placebo στην αναστροφή του NM αποκλεισμού
 - ▶ το sugammadex σε δοσολογία 12-16mg/kg μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την άμεση αναστροφή του NM αποκλεισμού στο σενάριο "δεν αερίζω, δε διασωληνώω" (de Boer *et al.*, 2007)
- **Ανεπιθύμητες ενέργειες**
 - ▶ Διάρροια, ελάτωση βάθους αναισθησίας, παράταση του διαστήματος QT(c), υπόταση, ναυτία και έμετος, κακουχία, ρινίτιδα, παρυσμία, ταχυκαρδία, ερύθημα, μετεγχειρητική αιμορραγία, αιμάτωμα, αυξημένες ημές πρωτεΐνης που σχετίζονται με τη νεφρική κάθαρση στα όυρα

Μελέτες σύγκρισης με άλλο φάρμακο

- ▶ Sacan *et al.* (2007), Jones *et al.* (2008), Illman *et al.* (2011), Schaller *et al.* (2010)
 - σύγκριση sugammadex με συνδυασμό αναστολέα της χολινεστεράσης/αντιχολινεργικού
- ▶ **Αποτελέσματα**
 - το sugammadex δεν εμφανίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων της χολινεστράσης
 - το sugammadex αναστρέφει το βαθύ και μέτριο νευρομυϊκό αποκλεισμό πιο γρήγορα από τους αναστολείς της χολινεστεράσης (Sacan *et al.* 2007; Jones *et al.* 2008; Illman *et al.* 2011)
 - το sugammadex αναστρέφει το ρηχό NM αποκλεισμό το ίδιο γρήγορα με τη νεοστιγμίνη. (Schaller *et al.* 2010)
 - η κλινική εκτίμηση της υπολειπόμενης μυοχάλασης υποεκτιμά την παράμονή της σε σχέση με το TOF (Sacan *et al.* 2007)



- ▶ Jones, RK, Caldwell, JE, Brill, SJ & Soto, RG. (2008). Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*, **109**, 816-824

Μελέτη σε παιδιατρικό πληθυσμό

- ▶ Plaud *et al.* (2009)
 - 8 βρέφη (28 ημερών-23 μηνών) (μικρό δείγμα)
 - 22 παιδιά (2-11 ετών)
 - 28 έφηβοι (11-17 ετών)
 - 26 ενήλικες (18-65 ετών)
 - ▶ Αποτελέσματα
 - Δοσοεξαρτώμενη δράση του sugammadex
 - Ασφαλής χορήγηση σε παιδιά ανω των 2 ετών και εφήβους
 - καμία σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια δεν καταγράφηκε

Μελέτες σε γηριατρικό πληθυσμό

- ▶ McDonagh *et al.* (2011)
 - 48 ενήλικες (18-64 ετών)
 - 62 ηλικιωμένοι (65-74 ετών)
 - 40 υπερήλικες (άνω των 75 ετών)
 - ▶ Αποτελέσματα
 - το sugammadex είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε χορήγηση σε ηλικιωμένους και υπερήλικες
 - η δράση του είναι βραδύτερη (3,6 έναντι 2,3 min) αλλά η διαφορά είναι κλινικά μη σημαντική
 - δε χρειάζεται αναπροσαρμογή της δόσης
 - η νεφρική κάθαρση του sugammadex είναι σημαντικά μειωμένη
- ▶ Suzuki *et al.* (2011)
 - Ο λόγος 0,9 στο TOF επιτυγχάνεται σε ηλικιωμένες γυναίκες 1,3min αργότερα σε σχέση με τις νεότερες μετά τη χορήγηση sugammadex.

Μελέτες σε καρδιολογικούς ασθενείς

- ▶ Μελέτη GLOW
 - 116 ασθενείς σταδίου II και III κατά NYHA που υποβλήθηκαν σε μη-καρδιολογική επέμβαση
 - Ανεπιθύμητες ενέργειες
 - ▶ Αύξηση BP
 - ▶ μείωση HR για 30min
 - Συμπέρασμα
 - ▶ Το sugammadex είναι ασφαλές για χορήγηση σε καρδιολογικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιολογικές επεμβάσεις (Dahl *et al.*, 2009)
- ▶ Yoshida *et al.* (2012) σχέση μεταξύ καρδιακής παροχής και αποτελεσματικότητας του sugammadex
 - Αποτελέσματα
 - ▶ αρνητική συσχέτιση μεταξύ της καρδιακής παροχής και του χρόνου δράσης του sugammadex.

Μελέτες σε νεφρολογικούς ασθενείς

- ▶ το sugammadex είναι αποτελεσματικό σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ($CR_{CL} < 30$ ml/min) (Staals *et al.*, 2008), αλλά η απέκκριση του συμπλόκου είναι σημαντικά πιο αργή (Staals *et al.*, 2010).
- ▶ η αιμοκάθαρση με φίλτρα υψηλής ροής είναι αποτελεσματική στην απομάκρυνση του συμπλόκου ροκουρόνιο-sugammadex (Cammu *et al.*, 2012)

Μελέτες σε επίτοκους

- ▶ 4 σειρές περιστατικών: Nauheimer *et al.* (2012), Shibusawa *et al.* (2012), Williamson *et al.* (2011) και Pühringer *et al.* (2010)
- ▶ Συνολικά 48 επίτοκοι που υποβλήθηκαν σε Κ.Τ.
- ▶ Ανεπιθύμητες ενέργειες: *βράγχος φωνής, κυνάγχη και μυαλγία*
- ▶ Σε μία επίτοκο με ΧΝΑ δεν επετεύχθη λόγος TOF 0,9 (κατεγράφη 0,7) (Shibusawa *et al.*, 2012)

21

Μελέτες σε παχύσαρκους ασθενείς

- ▶ Van Lancker *et al.*, 2011
- 100 παχύσαρκοι ασθενείς
- κατάταξη σε ομάδες IBΣ, IBΣ + 20%, IBΣ + 40%, ΠΒΣ
- ▶ αποτελέσματα
- απαιτούμενοι χρόνοι έως TOF 0,9 μεγαλύτεροι έναντι του γενικού πληθυσμού (3 min για την ομάδα IBΣ + 40%)
- μη σημαντικές διαφορές στους χρόνους στις ομάδες IBΣ + 40%, ΠΒΣ

22

Μελέτες σε παχύσαρκους ασθενείς

- ▶ Llarado *et al.*, 2012
- 120 ασθενείς
- χορήγηση sugammadex σύμφωνα με το IBΣ
- ▶ αποτελέσματα
- 35 ασθενείς χρειάστηκαν επαναληπτική δόση λόγω υπολειπόμενης μυοχάλασης
- ▶ Συμπέρασμα
- οι παχύσαρκοι ασθενείς χρειάζονται αναπροσαρμογή της δόσης του sugammadex

23

Συζήτηση

- ▶ Ασφαλές, ακόμη και σε ακραίες ηλικιακές ομάδες
- ▶ Αποτελεσματικό στην αναστροφή του NM αποκλεισμού που επάγεται από ροκουρόνιο και βεκουρόνιο
- ▶ Προτεινόμενες δοσολογίες 2-16 mg/kg, ανάλογα με το βάθος του NM αποκλεισμού
- ▶ Ταχύτερη δράση από τους αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης
- ▶ Δεν εμφανίζει ανεπιθύμητες από τη δράση στους χολινεργικούς υποδοχείς
- ▶ Αναστρέφει ακόμη και το βαθύ NM

24

Συζήτηση

- ▶ Δεν υπάρχουν μελέτες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς
- ▶ Δεν υπάρχουν μελέτες σε επείγοντα περιστατικά
- ▶ Δεν έχει μελετηθεί πιθανή αλληλεπίδραση με συγγενείς χημικές ουσίες στον άνθρωπο
- ▶ Μόνο μια μελέτη σε παιδιά
- ▶ Κόστος
- ▶ Φαρμακοεπαγρύπνηση

25

Ευχαριστώ!

*In God I trust. All the
others please bring data.*

Prof. G. Park, Cambridge

