Sugammadex

Olli Meretoja

Pitkävaikutteisten lihasrelaksanttien käyttöön tiedetään liittyvän jopa useiden kymmenien prosenttien riski, että potilas jää relaksantin vaikutuksen alaiseksi anestesian päättymisen jälkeen. Jos lihasrelaksaatiota ei monitoroida riittävän tarkasti anestesian aikana, myös keskipitkävaikutteisten relaksanttien käyttöön liittyy sama riski. Riski voidaan minimoida oikealla relaksaation monitoroinnilla sekä oikealla relaksantin antagonistin käytöllä.

Lihasrelaksanttien vaikutuksen päättyminen on hidasta ja yksilöllinen vaihtelu on suurta. Lihasrelaksaation mittausten yksilöllinen hajonta kuvattuna keskihajonnalla on 20–25 %. Tämä merkitsee sitä, että jos jonkin relaksanttiannoksen keskimääräinen kirurgisen relaksaatiosyvyyden kesto on esim. 40 minuuttia, on se viidellä prosentilla potilaista joko alle 20 tai yli 60 minuuttia.

Jos uskotaan lääkkeen keskimääräiseen vaikutusaikaan, on aina yksilöitä, joilla vaikutus kestää oletettua kauemmin. Lihasrelaksanttien kohdalla he muodostavat riskiryhmän, jota uhkaa heräämössä tai vuodeosastolla aspiraatio, vaimentunut hengitysvaste hypoksialle, pneumonia tai atelektaasi. Lihasrelaksaation täydellinen kumoaminen lyhentää potilaiden saliaikoja ja toimenpiteiden läpimenoaikoja sekä vähentää potilaiden komplikaatioita ja subjektiivisia haittatuntemuksia.

Perusfarmakologiaa

Hermolihaspäätteessä asetyylikoliini ja nondepolarisoiva lihasrelaksantti kilpailevat keskenään sitoutumisesta reseptorin kahteen α-alayksikköön. Perinteinen lihasrelaksantin vasta-aine antikolinesteraasi (esim. neostigmiini) ei vaikuta mitenkään itse lihasrelaksanttiin, vaan lisää asetyylikoliinin määrää hidastamalla sen hajoamista kolinesteraasi-entsyymin toimesta. Näin kilpailutilanteessa asetyylikoliini pääsee voitolle, jos relaksantin pitoisuus on sopivan matala niin, että asetyylikoliini kykenee syrjäyttämään sen α-alayksiköiden sitoutumispaikoista.

Lihasrelaksaation spontaanissa toipumisessa relaksantin pitoisuus hiljalleen laskee sen eliminoituessa metabolian ja munuaisiin erittymisen seurauksena. Kun asetyylikoliinin pitoisuus on muuttumaton, alkaa sen vaikutus päästä kilpailussa voitolle relaksantin pitoisuuden laskettua alle kriittisen rajan. Spontaani toipuminen on kuitenkin erittäin hidasta ja saattaa keskipitkävaikutteisellakin relaksantilla kestää tunteja.

Jos asetyylikoliinia on riittävän paljon hermolihaspäätteessä, se aktivoi kaksi α-alayksikköä ja avaa ionikanavan. Riittävän monen ionikanavan samanaikainen aukeaminen mahdollistaa hermoimpulssin etenemisen lihassyyhyn, joka supistuu. Jälkirelaksaatiota ei esiinny, jos asetyylikoliinin määrä pysyy riittävän korkeana suhteessa relaksantin pitoisuuteen.

Tavoiteltava lihasvoiman palautumistaso

1970-luvulla oli uutta havaita, että train-of-four-ärsykkeen (TOF) näyttämä vaimeneva vaste korreloi suoraan potilaan lihasvoimaan, pään nostokykyyn, vitaalikapasiteettiin sekä sisään- ja uloshengityksen maksimipaineeseen. Tuolloin pidettiin TOF-rajana 0,70, jonka saavuttamisen oletettiin olevan potilaalle turvallinen raja hallita hengitykseen ja muuhun toimintaan tarvittavat lihasvoimansa.

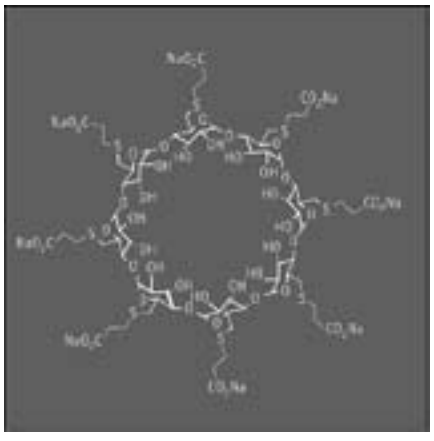
1990-luvulla TOF-raja on kohonnut ja nykyisin pidetään tärkeänä saavuttaa TOF 0,90, ennen kuin potilas turvallisesti hallitsee nielulihaksensa ja kykenee normaaliin hengitysvasteeseen, mikäli hypoksia häntä uhkaa. Kliiniseksi ongelmaksi on muodostumassa, miten taata potilaalle tuo tarvittava TOF 0,90 relaksantin käytön jälkeen.

Neostigmiinilla on selkeä kattovaikutus, jolloin annosta lisäämällä teho ei enää lisäänny, vaan saattaa jopa laskea. Ihmisen punasolujen asetyylikoliiniesteraasin aktiivisuus putoaa lähtötasosta noin 10 %:iin ja palautuu tunnin kuluessa 43 %:iin annoksen 36 ja 28 %:iin annoksen 71 µg/kg seurauksena [1]. Tetaanista vastetta mittaamalla Baurain työtovereineen totesi jo 10 vuotta sitten, että neostigmiiniannos 40 µg/kg tuottaa paremman vasteen kuin annokset 20 tai 80 µg/kg [2]. Tutkijat totesivat myös, että täydellisin lihasvoiman palautuminen saadaan aikaan vain, kun antagonisaatio toteutetaan spontaanin lihasvoiman toivuttua vähintään 25 %:iin lähtötasosta.

Viime mainittu työ on vain yksi esimerkki siitä, että antikolinesteraasin tehokas vaste edellyttää lihasvoiman spontaanin toipumisen selvää tapahtumista (relaksantin pitoisuuden selvää pienenemistä) ennen antikolinesteraasin antoa. Antikolinesteraasien vaikutukset ovat verraten hitaita, jolloin esim. neostigmiinin maksimivaikutus ilmaantuu vasta 7–10 minuutin kuluttua annoksesta.

Onko neostigmiinille vaihtoehtoa?

Neostigmiini ei ole lähelläkään ihanteellista lihasrelaksantin vasta-ainetta. Sen vaikutus on epäsuora ja perustuu välittäjäaineen metabolian estoon, eikä lainkaan itse lihasrelaksanttiin. Antikolinesteraaseilla on paljon sivuvaikutuksia (esim. bradykardia ja hypotensio sekä bronkokonstriktio ja limaneritys), joista osan ehkäisyyn tarvitaan atropiinia tai glykopyrrolaattia, joilla niilläkin on omat sivuvaikutuksensa (takykardia, limakalvojen kuivuminen, näkövaikutukset, virtsaretentio ja keskushermostovaikutukset).



Kuva 1. Sugammadex on kahdeksan sokerimolekyylin muodostama rengasrakenteinen syklodekstriini, jonka molekyylipaino on 2000,0.

Ihanteellinen lihasrelaksantin vasta-aine olisi aine, joka nopeasti poistaa relaksantin elimistöstä ilman merkittäviä haitallisia vaikutuksia. Ensimmäinen tällainen uusi vasta-aine on sugammadex, joka sitoo itseensä irreversiibelisti rokuronin inertiksi virtsan kautta erittyväksi kompleksiksi.

Sugammadexin vaikutusmekanismi

Sugammadex on kahdeksan sokerimolekyylin muodostama rengasrakenteinen sokerimolekyyli, γ-syklodekstriini (kuva 1). Syklodekstriinejä on käytetty mm. eri lääkeaineiden liukoisuuden parantamiseen, lääkemolekyylien kuljettamiseen kohdepaikkaan sekä kivuliaiden lääkeaineiden sidosaineena vähentämään injektiokipua [3]. Sugammadexissa on hydrofiilinen ulkokehä sekä lipofiilinen sisärakenne. Se sitoo rengasrakenteensa sisään seerumissa olevan vapaan rokuronin lähes molekyylipainojen suhteessa. Näin esim. 1 mg/kg rokuronia vastaa molekyylimäärältään 4 mg/kg sugammadexia.

Kun sugammadex sitoo itseensä vapaan rokuronin, laskee tämän fraktion osuus seerumissa jyrkästi. Massojen kinetiikan mukaan proteiiniin sitoutunutta osuutta vapautuu vapaaksi fraktioksi. Samalla vaikutuspaikassa olevan rokuronin pitoisuus laskee lääkkeen siirtyessä seerumiin pitoisuusgradientin säätämänä. Näin muodostuva uusi vapaa seerumifraktio sitoutuu nopeasti sugammadexiin ja tilanne jatkuu, kunnes liki kaikki rokuroni on sitoutunut ja poistunut vaikutuspaikastaan. Ajallisesti tapahtuma kestää korkeintaan muutaman minuutin, jona aikana lihasvoima palautuu liki täydelleen.

Sugammadexin sitomiskyky rokuroniin on moninkertainen verrattuna sen kykyyn sitoa muita steroidirakenteisia lihasrelaksantteja. Se tehoaa kuitenkin vekuronin ja heikommin myös pankuronin antagonisaatiossa. Sen sijaan sillä ei ole mitään vaikutusta bentsyyli-isokinoliinijohdannaisten, kuten atrakuurin, cisatrakuurin tai mivakuurin antagonisaatioon.

Kun rokuroni sitoutuu seerumissa sugammadexiin, lisääntyy rokuronin verenkierrossa oleva ko-

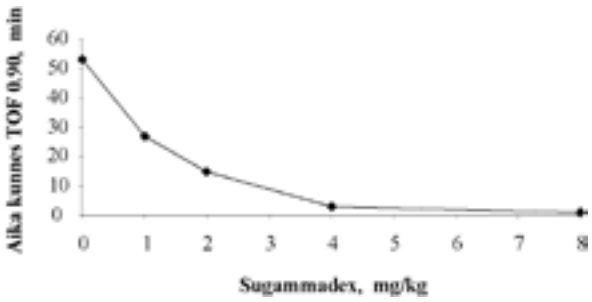
konaismäärä hetkellisesti (vapaan ja proteiiniin sidotun fraktion sekä sugammadexiin sidotun osuuden yhteismäärä). Samalla kuitenkin vaikutuspaikassa eli hermolihaspäätteessä olevan rokuronin määrä pienenee jyrkästi. Rokuronin ja sugammadexin muodostama kompleksi alkaa käyttäytyä farmakokineettisesti kuin yksinään oleva sugammadex. Kompleksi alkaa erittyä vapaasti virtsaan samalla kun rokuronin oma jakautumistilavuus (50 l) sekä sen plasmapuhdistuma (330 ml/min) pienenevät kohden sugammadexin vastaavia arvoja 15 l ja 150 ml/min. Tämä on ensimmäinen kerta kun aktiivisen lääkeaineen farmakokinetiikka saadaan muuttumaan näin radikaalisti kohden sidosmolekyylin farmakokinetiikkaa.

Sugammadex ihmisellä

Ensimmäinen sugammadexilla tehty vapaaehtoistyö julkaistiin vuonna 2005 [4]. Tutkimuksessa analysoitiin sugammadexin ja rokuronin sekä näiden kompleksin farmakokinetiikkaa sekä antagonisoitiin rokuroniannos 0,6 mg/kg erisuuruisilla sugammadex-annoksilla kolme minuuttia rokuronin antamisen jälkeen. TOF-suhde palautui 0,90 tasolle 53 minuutin kuluttua spontaanisti ja jo 1,1 minuutin kuluttua kun sugammadexin annos oli 8 mg/kg (kuva 2). Sugammadexin eliminaatiopuoliaika oli 100 minuuttia ja sen virtsaan 24 tunnissa erittyvä osuus 59–80 %. Rokuronista erittyi virtsaan ilman sugammadexia 14 % ja sugammadex-annoksen 8 mg/kg jälkeen 39–68 %. Rokuroni ei vaikuttanut sugammadexin farmakokinetiikkaan, mutta sugammadex pienensi rokuronin jakautumistilavuutta ja plasmapuhdistumaa [4].

Toisessa tutkimuksessa saman rokuroniannoksen (0,6 mg/kg) jälkeen lihasrelaksaatio kumottiin erisuuruisin sugammadex-annoksin kun toinen lihassupistus tuli näkyviin TOF-mittauksella seurattuna [5]. Näin ollen lihasvoima oli palautunut huomattavan pitkälle verrattuna edellä olevaan tutkimukseen. Nyt spontaani lihasvoiman toipuminen TOF-suhde 0,90 tasolle kesti 21 minuuttia ja sugammadexin annokset 2, 3 ja 4 mg/kg lyhensivät tämän ajan 1,1–1,3 minuuttiin. Tutkimuksen farmakokineettinen osuus vastasi hyvin läheisesti ensiksi mainitun työn tuloksia.

Kolmas julkaistu aikuistutkimus kuvasi pitkän rokuronilla aiheutetun lihasrelaksaation kumoamista erisuuruisilla annoksilla sugammadexia [6]. Rokuroni annosteltiin vähintään kahden tunnin ajan kerta-annoksina niin, että post-tetanic count (PTC) pidettiin alle kymmenenä. Viimeisen rokuroniannoksen jälkeen lihasrelaksaation annettiin toipua spontaanisti kunnes TOF-ärsykkeellä mitattiin kaksi supistusvastetta. Kuten edellisessä työssä, nytkin sugammadexin annokset 2 ja 4 mg/kg olivat ihanteelliset nopeuttamaan lihasrelaksaation kumoamista. Aika sugammadexin annosta TOF-suhteen palautumiseen 0,90 tasolle kesti alle 1,5 minuuttia [6].



Kuva 2. Lihasvoiman palautumisnopeus kun sugammadex 1, 2, 4 tai 8 mg/kg on annettu kolme minuuttia rokuroniannoksen 0.6 mg/kg jälkeen [4].

Kahdessa muussa tutkimuksessa annettiin 174 aikuispotilaalle sugammadex 0, 2, 4, 8, 12 tai 16 mg/kg joko 3 tai 15 minuuttia rokuroniannoksen 1,0 tai 1,2 mg/kg jälkeen [7,8]. Lihasrelaksaation kumoutumisen mittana pidettiin jälleen TOF-sudetta 0,90. Lihasvoima palautui keskimäärin 2,4 minuutissa kun sugammadex 8 mg/kg annettiin kolme minuuttia rokuroni 1,0 mg/kg jälkeen [7]. Suuremman rokuroniannoksen jälkeen vastaavaan lihasvoiman palauttamiseen tarvittava annos sugammadexia oli 12 mg/kg [8]. Ilman sugammadexia vastaavat toipumisajat olivat noin kaksi tuntia.

Sugammadexin etuja ja haittoja

Kuvatut työt osoittavat sugammadexin toimivan todella nopeasti ja kykenevän antagonisoimaan rokuronin aiheuttaman erittäinkin syvän lihasrelaksaation varsin nopeasti. Sugammadexin teho on kiistatta parempi kuin minkään antikolinesteraasin. Sugammadexilla on selkeä annos-vastemainen vaikutuksen profiili. Tämä mahdollistaa yksilöllisen annoksen käytön kliinisestä tilanteesta riippuen.

Sugammadex yhdistettynä rokuronin käyttöön johdattaa helposti ajattelemaan, että nyt on saatavilla sukkinyylikoliinin turvallisuus jopa tilanteissa, joissa potilasta ei onnistuta intuboimaan eikä ventiloimaan. Jopa alle kahden minuutin nopeus lihasvoiman täydellisessä palautumisessa syvästäkin relaksaatiosta on tervetullut lisä kliiniseen anestesiologiaan.

Vaikka sugammadexiin liitettyjä vakavia, hoitoa tarvitsevia sivuvaikutuksia ei olekaan raportoitu, on liian varhaista sanoa mitään varmaa sugammadexin turvallisuudesta. Näyttää kuitenkin siltä, että sugammadexin käyttöön ei ole liittynyt mitään sellaista yllättävää, mikä olisi aiheuttanut tutkimussuunnitelmien tai rekisteröintiprosessien muuttamisen suunnitelluista.

Sugammadex ei ole aiheuttanut mitään systemaattisia muutoksia sydämen sykkeessä tai verenpaineessa. Yksittäisiä verenpaineen laskuja on kuvattu. Nykyisin tarkkaan seurattava QTc-aika on pidentynyt joillakin tutkittavilla ilman kliinistä haittaa. Sugammadexin käyttöön ei ole liittynyt rekurarisaatiota tai jälkirelaksaatiota.

Sugammadexin kykyä sitoa noin 350 yhdistettä, mm. lukuisia endogeenisiä steroideja, on selvitetty laajasti. Mitään hälyttävää ei ole todettu. Rokuronin ja sugammadexin muodostaman kompleksin on todettu olevan inertti glomerulusfiltraation nopeudella virtsaan erittyvä kompleksi, jolla ei ole havaittavia sivuvaikutuksia.

Estääkö sugammadex jälkirelaksaation?

Sugammadex ei sido cisatrakuuria tai mivakuuria, joten näiden aineiden antagonisaatioon tämä molekyyli ei tuo mitään uutta. Jos sugammadexia käytetään oikein annoksin rokuronin vaikutuksen lopettamiseen, estää se tämän relaksantin aiheuttamat jälkirelaksaatiot. Tällöin tulee vastaan kysymys, onko sugammadex lääke, jota kliinikot alkavat käyttää rutiinisti.

Maailmalla on puhuttu paljon sugammadexin mahdollisesta hinnasta kun se aikanaan tulee markkinoille. Tiedämme uusien lääkkeiden olevan huomattavasti aiempia kalliimpia. Toivottavasti sugammadexin hinta on sellainen, jota kliinikko ei kavahda.

Sugammadex ja mahdolliset muut uudet lihasrelaksaation antagonistit saattavat olla varmin keino estää potilaalle niin haitallisen jälkirelaksaation esiintyvyys. Tämä lyhentäisi monien leikkausten saliaikoja ja nopeuttaisi mahdollisesti mm. päiväkirurgista toimintaa. Samalla se vähentäisi potilaiden kokemia komplikaatioita ja niiden aiheuttamia kustannuksia.

Yhteenveto

Jälkirelaksaatio on edelleen ongelma etenkin, jos tuudittaudutaan siihen, että yksilöllisen potilaan lääkevaste noudattaa väestön keskimääräistä vastetta. Perinteiset antikolinesteraasit ovat hitaita relaksaation kumoajia, ja niillä on selkeä vaikutuksen katto. Tämän vuoksi ne eivät kykene antagonisoimaan syvää lihasrelaksaatiota.

Sugammadex on ensimmäinen täysin uudenlainen lihasrelaksantin antagonisti. Se luo täysin uudenlaisen filosofian lihasrelaksanttien käyttöön. Jos sugammadexin hinnoittelu on käyttäjälle ystävällinen, meillä saattaa olla keino välttää jälkirelaksaatio, kun käytämme rokuronia. ❐

Kirjallisuusviitteet

1. Sakuma N, Hasimoto Y, Iwatsuki N. Effects of neostigmine and edrophonium on human erythrocyte acetylcholinesterase activity. Br J Anaesth. 1992; 68: 316–317.
2. Baurain MJ, Dernovoi BS, D'Hollander AA, Hennart DA, Cantraine FR. Conditions to optimise the reversal action of neostigmine upon a vecuronium-induced neuromuscular block. Acta Anaesthesiol Scand. 1996; 40: 574–578.
3. Hunter JM, Flockton EA. The doughnut and the hole: a new pharmacological concept for anaesthetists. Editorial. Br J Anaesth 2006; 97: 123–126.
4. Gijsenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. Anesthesiology 2005; 103 :695–703.
5. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME. Viby-Mogensen J. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. Anesthesiology. 2006; 104: 667–674.
6. Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, Moppett I, Adams J, Hermens Y. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. Br J Anaesth. 2006; 96: 36–43.
7. Khunl-Brady K, Rex C, Sielenkamper A ym. Reversal of high-dose rocuronium with Org 25969. Eur J Anaesthesiol 2005; 22 (Suppl 34): 121.
8. Rex C, Khunl-Brady K, Sielenkamper A ym. Reversal of high-dose rocuronium (1.2 mg/kg) with Org 25969. Anasthesiology 2005; 103: A1129.

Olli Meretoja
Dos, anest oyl
LNS Hyks