

肌松药拮抗药 Sugammadex 的临床应用进展

王 耘¹, 曹永兵², 姜远英², 颜天华¹ (1. 中国药科大学生理教研室, 江苏 南京 210009; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 2008年 Sugammadex 在欧洲获准上市,用于拮抗由罗库溴铵和维库溴铵介导的神经肌肉功能阻滞,显示出较好的有效性和安全性。本文主要关注 Sugammadex 在常规临床实践中和紧急情况下,对于肌松药物使用所产生的影响,以及 Sugammadex 在特殊人群患者中的作用效果。

[关键词] 肌松拮抗; Sugammadex; 罗库溴铵; 琥珀胆碱; 新斯的明

[中图分类号] R971 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)06-0405-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.06.002

Clinical application of Sugammadex

WANG Yun¹, CAO Yong-bing², JIANG Yuan-ying², YAN Tian-hua¹ (1. Department of physiology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Sugammadex had been licensed for reversal of rocuronium and vecuronium induced neuromuscular blockade in Europe since 2008, which had shown to be efficacious and had a good safety profile so far. The potential for Sugammadex to change the management of NMB, in routine clinical practice, in emergency situations and in special populations were reviewed in this paper.

[Key words] neuromuscular blockade reversal; sugammadex; rocuronium; suxamethonium; neostigmine

2008年 Sugammadex 在欧洲获准上市,用于拮抗由罗库溴铵和维库溴铵介导的神经肌肉功能阻滞作用。动物实验和前期临床试验中都显示, Sugammadex 具有良好的有效性和安全性^[1]。近期的相关文献中,更多的关注在常规临床实践中和紧急情况下, Sugammadex 对于肌松药物使用所产生的影响,以及 Sugammadex 在特殊人群患者中的作用效果。本文将对 Sugammadex 的临床应用进展作一综述。

1 Sugammadex 的药理作用

Sugammadex 是一种经结构修饰的 γ -环糊精,能选择性的与甾体类肌松药罗库溴铵及维库溴铵结合,将肌松药包裹住,使神经肌接头处的肌松药浓度降低,从而逆转神经肌肉功能的阻滞。Sugammadex 被证实可用于逆转以下3种由罗库溴铵所致的神经肌肉功能阻滞状态:①对浅度阻滞的逆转;②对深度阻滞的逆转;③对于快速诱导时大剂量给予罗库溴铵后的即刻逆转。在神经肌肉功能监测仪器的监测下,观察 TOF (train of four) ratio 恢复到 0.9 的时间,对于以上3种阻滞情况, Sugammadex 均显现出比新

斯的明更为快速的逆转^[1]。

2 Sugammadex 的临床应用意义

2.1 减少新斯的明的使用 临床上最常用的肌松药拮抗药为乙酰胆碱酯酶抑制剂,如新斯的明。其作用机制是通过提高神经肌接头处乙酰胆碱的浓度,增加乙酰胆碱与突触后 N 型胆碱受体的竞争性结合,使达到阈电位和肌细胞去极化的概率增加,从而实现神经肌肉功能的恢复。乙酰胆碱对 M 型乙酰胆碱受体具有激动作用,其浓度的增加会影响整个自主神经系统,可能导致心动过缓、支气管痉挛、肠道蠕动加快、唾液分泌增加等 M 样作用。因此,乙酰胆碱酯酶抑制剂作为肌松药拮抗药使用时,通常给予抗胆碱药阿托品,但老年人容易产生抗 M 胆碱样不良反应,如便秘、口干等。对于甾体类肌松药作用的逆转,使用 Sugammadex 即可避免使用新斯的明以及阿托品所带来的一系列不良反应。

2.2 罗库溴铵/Sugammadex 组合对琥珀胆碱的取代 琥珀胆碱作为肌松药的应用,已有半个多世纪的历史。其常用剂量为 1.0 mg/kg,起效快且时效超短,若插管失败,患者也能快速恢复足够的自主呼吸,从而减少严重缺氧的发生率^[2]。血浆胆碱酯酶的活性存在着遗传性或获得性变异,对于某些患者,琥珀胆碱的时效可能会不可预测的延长。给予琥珀

[作者简介] 王 耘 (1987-),女,硕士研究生. E-mail: coca_wy@163.com.

[通讯作者] 颜天华. Tel: (025) 8327134, E-mail: tianhua_yan@yahoo.com.cn.

胆碱 1.0 mg/kg 后,基因型正常的患者可能会经历 3~7 min 的完全阻滞,而基因型遗传性变异的患者完全阻滞的时间可能长达 30~90 min^[2]。同时,琥珀胆碱也会引起许多不良反应,如术后肌痛、咬肌痉挛、高血压症、眼内压升高、胃内压升高、心动过缓、以及过敏性反应等^[2]。

Sugammadex 的出现,就使得快速诱导中使用罗库溴铵,若出现紧急情况必要时使用 Sugammadex 逆转的这种用药组合成为可能。而这种用药组合是否能够取代琥珀胆碱引发了新一轮的讨论。罗库溴铵剂量 1.2 mg/kg 的起效时间约为 60 s^[3],琥珀胆碱剂量 1.0 mg/kg 时约为 71 s^[4]。Perry 等^[5] 在一项循证研究中指出,对于这两种肌松药,给予以上剂量,插管条件在统计学上无显著性差异。对比 T1 (第一个颤搐高度)恢复到 10% 的时间,给予琥珀胆碱 1.0 mg/kg 自发恢复为 7.1 min (SD 1.6),给予罗库溴铵 1.2 mg/kg 后 3 min 给予 Sugammadex 16 mg/kg 为 4.4 min (SD 0.7),而 T1 恢复到 90% 的时间,琥珀胆碱为 10.9 min (SD 2.4),罗库溴铵为 6.2 min (SD 1.8)。

罗库溴铵既能快速提供与琥珀胆碱等同的插管条件,也能在 Sugammadex 的介导下较快的逆转阻滞,因而有研究者认为琥珀胆碱已可以被取代^[2]。临床上使用 Sugammadex 对“不能插管不能通气”情况紧急逆转的病例已有报道^[6]。当然,对于 Sugammadex 紧急情况下逆转所需的合适剂量还需要更多时间的摸索和更多病例的实践才能确定。

2.3 对深度肌松作用的逆转 所谓深度肌松,即神经肌肉功能监测下强直刺激后单刺激计数 1~2,在一些外科手术中会使用到。胆碱酯酶抑制剂对肌松药的深度阻滞是无效的^[7]。新斯的明达到峰值效应的时间是 7~10 min,作用持续时间为 60 min,如果给予肌松药的剂量比较大,作用时间很长,即使应用新斯的明拮抗其残余肌松作用,仍然有发生“再箭毒化”的可能。

而 Sugammadex 能够有效的逆转罗库溴铵介导的深度肌松。对比神经肌肉功能由深度阻滞状态(即强直刺激后单刺激计数 1~2)恢复到正常(TOF ratio ≥ 0.9)的时间,Sugammadex 在 4.0 mg/kg 的剂量下仅为 2.9 min,新斯的明 70 mg/kg 联合格隆溴铵 14 mg/kg 为 50.4 min^[8]。

2.4 减少术后肌松药残余阻滞作用 在使用肌松药后,有必要进行一定的肌松拮抗来避免术后肌松药残余阻滞作用引起的不良反应。即使在使用新斯的明拮抗并且进行神经肌肉功能监测的情况下,术后肌松药残余阻滞作用的发生率仍在 5%~

40%^[9]。术后残余阻滞作用表现为损伤性咳嗽和吞咽反射,进而可能增加引起胃微小内容物吸入的风险,可能导致急性呼吸功能衰竭,大脑缺氧性损伤甚至死亡。此外,还会表现为上呼吸道阻塞、呼吸功能减弱、血氧饱和度降低、小气道损伤与肌无力。给予适合剂量的 Sugammadex,并进行密切的神经肌肉功能监测,一定能够显著降低术后肌松药残余阻滞作用的发生率。

2.5 对肌松药过敏性反应的急救 麻醉中出现过敏性反应是比较罕见的,在已发生的病例中 60%~70% 是由肌松药物引发的。澳大利亚的一个病例报道称^[10],一位 33 岁女性患者在诱导麻醉时给予罗库溴铵后发生了严重的过敏性反应,出现心血管虚脱,在进行了 19 min 的常规抢救后,快速推注了 Sugammadex 500 mg,45 s 后血压和血氧饱和度恢复,2 min 后心率恢复。Sugammadex 对于患者血流动力学的改善,其潜在的作用机制尚不清楚,但显示了 Sugammadex 作为治疗罗库溴铵介导的过敏性反应的可能性。

3 对于特殊人群患者的临床应用

3.1 小儿和老年 在一项 IIIa 期临床试验中,当 T2 出现时给予 Sugammadex 2 mg/kg 后,婴幼儿、青少年以及成年组 TOF > 0.9 的恢复时间无明显差异。当然,有必要实施更多的在不同阻断程度时给予 Sugammadex 的试验,以进一步研究其在小儿患者中的有效性和安全性。

Suzuki 等^[12] 的研究显示,在应用 Sugammadex 2 mg/kg 时,老年组 TOF ratio ≥ 0.9 的恢复时间比青年组多 0.6 min。早期研究中指出,新斯的明在老年患者中的起效时间会有延迟,这就使 Sugammadex 的逆转显得更为快速。其延迟机制尚不清楚,但可能与循环时间延长,延迟组织灌注有关。

3.2 肥胖 对于肥胖患者,困难气道出现的风险有所增加,且应注意避免术后残余肌松作用的发生。对于肥胖患者,无论是对于“不能插管,不能通气”的紧急情况下逆转,还是逆转的质量,Sugammadex 都比新斯的明具有优势,但目前还没有相关临床试验的对比结论。已知肥胖对于 Sugammadex 的恢复时间没有显著的影响^[13],且已有一例 Sugammadex 应用于病态肥胖患者“不能插管,不能通气”的紧急情况下成功逆转的报道^[14]。

Van 等^[15] 的研究中,应用 Sugammadex 2 mg/kg 对罗库溴铵介导的病态肥胖患者浅度肌松(T2 出现)进行逆转,结论显示对于此类患者,Sugammadex 的剂量可按照理想体重给予,计算公式为:理想体重

(kg) = 身高(cm) - 100(男性) / 110(女性)。

3.3 产科 在剖宫产前的快速诱导操作中,琥珀胆碱已逐渐被罗库溴铵 0.6 ~ 1.2 mg/kg 所取代^[16]。因此,可能会出现“不能插管,不能通气”时的紧急逆转,或剖宫产手术后肌松作用的逆转,这些情况下即可使用 Sugammadex。据两个系列病例的报道证实^[17,18],在剖宫产前快速诱导给予罗库溴铵 0.6 mg/kg 或 1.2 mg/kg 后,使用 Sugammadex 2 mg/kg(逆转浅度肌松)、4 mg/kg(逆转深度肌松),均可在 2 min 内使 TOF > 0.9,且并未发现与 Sugammadex 相关的不良反应以及发生再箭毒化的迹象。

当罗库溴铵给予 0.6 mg/kg 的较低剂量时,为达到理想的插管条件,则需要使用高剂量硫喷妥钠(6 mg/kg),而这可能会导致患者血压降低。Williamson 等^[18]认为在 Sugammadex 的合理使用下,剖宫产前的快速诱导就应该鼓励使用 1.2 mg/kg 的罗库溴铵,这个剂量能提供更为优的插管条件,也无需再给予大剂量的诱导剂。

对于 Sugammadex 在孕妇体内的分布、清除、胎盘转运以及对胎儿是否存在影响等数据,尚无文献发表。因此在剖宫产中广泛使用 Sugammadex 前,还需要更深入的研究。

3.4 肾功能障碍 很多药物在肾功能障碍的患者体内的作用会发生异常,引起这种异常的主要原因有药物的肾清除率下降、分布容积增大、体内代谢异常等。肌松药在一定程度上依赖肾脏的排泄,因而对于肾功能障碍患者,肌松药的时效会延长,一般选用较小的剂量,且需持续监测神经肌肉功能。罗库溴铵约有 20% ~ 30% 由肾脏排泄,在肾功能障碍患者中,其时效约增加 50%^[19]。

对此类患者进行快速诱导时,若使用琥珀胆碱有引发高血钾症的风险,而肾功能障碍患者的血钾浓度偏高,因此对此类患者禁用琥珀胆碱^[20]。罗库溴铵可用于此类患者的快速诱导插管,但其时效会延长。Staals 等^[21]的研究表明,Sugammadex 在肾功能障碍患者中的逆转与肾功能正常患者相比,有略微的延迟,但还在临床上可接受的时间范围内。

3.5 其他疾病 肺部疾病限制了患者术后的呼吸功能,为避免术后肌松药物残余阻滞作用所引发的呼吸系统并发症,必须实施肌松作用的完全逆转。Sugammadex 已成功用于囊肿性纤维化患者^[22],此类患者出现术后肺功能障碍的风险较高。新斯的明可能会加剧易感患者支气管痉挛的风险,因此 Sugammadex 对此类患者更加适合。

此外有文献报道,Sugammadex 可安全有效的用

于重症肌无力^[23]、营养不良性肌强直^[24]及杜氏肌营养不良的患者^[25],这些肌病患者对于肌松药有较强的敏感性且恢复较差。

4 不良反应

在 II 期临床试验中,在给予高剂量 Sugammadex 32 mg/kg 后,10% 的非麻醉状态受试者出现了金属味异常味觉。在一些早期的相关研究中,当 sugammadex 与七氟烷或异丙酚联合使用时,出现了极少数 QT 间期延长的病例。然而在近期的两项研究中证实^[26,27],对于非麻醉状态健康受试者,无论是单独给予高剂量的 Sugammadex,还是与罗库溴铵或维库溴铵联用,都不存在与 QT 间期延长的相关性。

Peeters 等^[28]的研究中,在给予大剂量 Sugammadex 后有少数几例出现红疹,Menendez-Ozcoisi 等^[29]的病例报道中称,在一例关节手术后给予 Sugammadex 200 mg 用以拮抗罗库溴铵,60 s 后患者出现了过敏反应,表现为大范围的红斑、低血压、喘息及嘴唇眼睑水肿。患者有哮喘病史,在术后进行的皮肤单次试验中,Sugammadex 呈阳性。引起这种过敏反应的原因未知,还需进一步的研究。

【参考文献】

- [1] Aniskevich S, Leone BJ, Brull SJ. Sugammadex: a novel approach to reversal of neuromuscular blockade [J]. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11(2): 185.
- [2] Lee C. Goodbye suxamethonium [J]. *Anaesthesia*, 2009, 64 (Suppl. 1): 73.
- [3] Schultz P, Ibsen M, Østergaard D, et al. Onset and duration of action of rocuronium—from tracheal intubation, through intense block to complete recovery [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001, 45(5): 612.
- [4] Kopman AF, Zhaku B, Lai KS. The “intubating dose” of succinylcholine: the effect of decreasing doses on recovery time [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99(5): 1050.
- [5] Perry JJ, Lee JS, Sillberg VA, et al. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 2: CD002788.
- [6] McTernan CN, Rapeport DA, Ledowski T. Successful use of rocuronium and sugammadex in an anticipated difficult airway scenario [J]. *Anaesth Intensive Care* 2010, 38(2): 390.
- [7] 闻大翔, 欧阳葆怡, 杭燕南. 肌肉松弛药 [M]. 上海: 世界图书出版公司, 2007: 1.
- [8] Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, et al. Reversal of profound rocuronium induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine [J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(5): 816.
- [9] Plaud B, Debaene B, Donati F, et al. Residual paralysis after emergence from anesthesia [J]. *Anesthesiology*, 2010, 112(4): 1013.

用石油醚提取后,药渣分别用甲醇-盐酸回流提取 30、60、90 min,结果槲皮素峰均能与杂质峰较好分离;提取 30 min 未能提取完全;提取 60 min 与 90 min 基本无差异。为节省试验时间,故选择 60 min。在流动相的选择上探讨过甲醇-水(35:65)^[3],结果槲皮素出峰时间较长;甲醇-0.4% 磷酸水溶液(50:50)^[4],结果分离度未达到要求;流动相换成甲醇-0.2% 磷酸水溶液(45:55)后,色谱图各种参数达到要求。

【参考文献】

[1] 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编:上册[M]. 北

京:人民卫生出版社,1996:894.

- [2] 国家中医药管理局,《中华本草》编委会. 中华本草:第 7 册[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:848.
- [3] 李少锋,崔桂友. 高效液相色谱法测定丁香中槲皮素的含量[J]. 扬州大学烹饪学报,2011,28(1):51.
- [4] 王丽,吕圭源,王利. HPLC 测定乌药叶中槲皮素的含量[J]. 北京联合大学学报:自然科学,2011,25(2):50.

[收稿日期] 2012-02-14

[修回日期] 2012-04-24

(上接第 407 页)

- [10] McDonnell NJ, Pavy TJ, Green LK. Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis [J]. Br J Anaesth, 2011, 106(2): 199.
- [11] Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients [J]. Anesthesiology, 2009, 110(2): 284.
- [12] Suzuki T, Kitajima O, Ueda K, et al. Reversibility of rocuronium-induced profound neuromuscular block with sugammadex in younger and older patients [J]. Br J Anaesth, 2011, 106(6): 823.
- [13] Monk T. Obesity has no clinically relevant impact upon recovery time following administration of sugammadex [C]. Presented at Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists. Orlando: 2008. Abstract A682.
- [14] Desforges JC, McDonnell NJ. Sugammadex in the management of a failed intubation in a morbidly obese patient [J]. Anaesth Intensive Care, 2011, 39(4): 763.
- [15] Van Lancker P, Dillemans B, Bogaert T, et al. Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients [J]. Anaesthesia, 2011, 66(8): 721.
- [16] Sharp LM, Levy DM. Rapid sequence induction in obstetrics revisited [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2009, 22(3): 357.
- [17] Puhlinger FK, Kristen P, Rex C. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular block in Caesarean section patients: a series of seven cases [J]. Br J Anaesth, 2010, 105(5): 657.
- [18] Williamson RM, Mallaiah S, Barclay P. Rocuronium and sugammadex for rapid sequence induction of obstetric general anaesthesia [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2011, 55: 694.
- [19] Robertson EN, Driessen JJ, Booij LH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure [J]. Eur J Anaesthesiol, 2005, 22(1): 4.
- [20] Yentis SM. Suxamethonium and hyperkalaemia [J]. Anaesth Intensive Care, 1990, 18(1): 92.
- [21] Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, et al. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of

sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function [J]. Br J Anaesth, 2008, 101(4): 492.

- [22] Porter MV, Paleologos MS. The use of rocuronium in a patient with cystic fibrosis and end-stage lung disease made safe by sugammadex reversal [J]. Anaesth Intensive Care, 2011, 39(2): 299.
- [23] Unterbuchner C, Fink H, Blobner M. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis [J]. Anaesthesia, 2010, 65(3): 302.
- [24] Matsuki Y, Hirose M, Tabata M, et al. The use of sugammadex in a patient with myotonic dystrophy [J]. Eur J Anaesthesiol, 2010, 28(2): 145.
- [25] de Boer HD, van Esmond J, Booij LH, et al. Reversal of rocuronium induced profound neuromuscular block by sugammadex in Duchenne muscular dystrophy [J]. Paediatr Anaesth, 2009, 19(12): 1226.
- [26] Cammu G, De Kam PJ, Demeyer I, et al. Safety and tolerability of single intravenous doses of sugammadex administered simultaneously with rocuronium or vecuronium in healthy volunteers [J]. Br J Anaesth, 2008, 100(3): 373.
- [27] de Kam PJ, van Kuijk J, Prohn M, et al. Effects of sugammadex doses up to 32 mg/kg alone or in combination with rocuronium or vecuronium QTc prolongation: a thorough QTc study [J]. Clin Drug Investig, 2010, 30(9): 599.
- [28] Peeters PA, Michiel W, Heuvel VD, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of sugammadex using single high doses (up to 96 mg/kg) in healthy adult subjects: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single-centre study [J]. Clin Drug Investig, 2010, 30(12): 867.
- [29] Menendez-Ozcoidi L, Ortiz-Gómez JR, Olaguibel-Ribero JM, et al. Allergy to low dose sugammadex [J]. Anaesthesia, 2011, 66(3): 217.
- [30] 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 [J]. Br J Anaesth, 2010, 105(5): 558.

[收稿日期] 2012-03-14

[修回日期] 2012-05-02