

Особине неуромишићног блока после примене рокуронијум-бромида код болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега

Невена Калезић^{1,2}, Биљана Кривић³, Владан Живаљевић^{1,2}, Ђорђе Угриновић^{4,5}, Дијана Јовановић^{2,6}, Дејан Марковић^{2,3}, Јелена Величковић³, Небојша Лађевић^{2,3}

¹Центар за ендокрину хирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

³Центар за анестезију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Клиника за анестезију, Клинички центар, Крагујевац, Србија;

⁵Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија;

⁶Клиника за нефрологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Анестезија утиче на функцију бубрега тако што смањује проток крви кроз ове органе и гломеруларну филтрацију. Будући да хронична инсуфицијенција бубрега (ХИБ) значајно утиче на метаболизам и излучивање медикамената, испитивали смо ефекте рокуронијум-бромида (РБ) код болесника са ХИБ.

Циљ рада Циљ рада био је да се утврди да ли приликом примене РБ код болесника са ХИБ има разлике у погледу брзине настанка неуромишићног блока (НМБ), његовог трајања и брзине опоравка болесника, те да ли постоје кумулативни ефекти РБ код болесника са ХИБ.

Методе рада Проспективном студијом обухваћено је 60 болесника оперисаних због уролошких индикација, који су сврстани у три групе од по 20 испитаника. Прву групу чинили су болесници са ХИБ и резидуалном диурезом, другу групу болесници са ХИБ без диурезе, а трећу (контролну) групу испитаници нормалне функције бубрега. За релаксацију мишића током операције сви болесници су примили РБ. За праћење стања НМБ коришћена је тзв. *train-of-four guard* акцелеромиографија.

Резултати Брзина наступања НМБ била је 132,2 секунде у првој, 139,5 секунди у другој и 113,2 секунде у трећој групи ($r < 0,01$). Дужина дејства интубационе дозе била је 28,9 минута у првој и другој групи, а 27,2 минута у трећој ($r > 0,05$). Број поновљених доза РБ био је 3-8 у првој, 3-7 у другој и 4-8 у трећој групи ($p > 0,05$). Временски интервал до спонтаног опоравка био је 31,8 минута у првој, 31,6 минута у другој и 29,8 минута у трећој групи болесника ($r > 0,01$). Индекс опоравка износио је 16,8, 16,7 и 10,6 минута редом по групама ($r < 0,001$). Време од последње дозе РБ до екстубације било је 74,5, 74,8 и 58,9 минута редом по групама ($p < 0,001$).

Закључак Код болесника са ХИБ бележе се кумулативни ефекат и продужен опоравак од НМБ у поређењу са испитаницима чија је функција бубрега нормална.

Кључне речи: рокуронијум-бромид; инсуфицијенција бубрега; анестезија; мониторинг; неуромишићни блок

УВОД

Смањена функција бубрега узрокује разне патофизиолошке промене које значајно утичу на поступак примене и деловање анестезије. Неадекватна функција бубрега, с једне стране, отежава или онемогућава одговарајуће излучивање анестетика и других лекова који се примењују током периоперационог периода, док, с друге стране, сам анестезиолошки поступак и хируршки захват могу додатно погоршати хроничну инсуфицијенцију бубрега (ХИБ) [1, 2].

Лекови који се користе у периоперационом периоду могу угрозити функцију бубрега тако што делују на гломеруларну филтрацију, тубуларну (ре)апсорпцију, бубрежну васкуларну резистенцију, односно на механизам ауторегулације протока крви кроз бубреге. Системско деловање се уоча-

ва на кардиоваскуларном и неурохуморалном систему [3, 4]. Мишићни релаксанти који се примењују код особа са ХИБ су цисатракуријум и атракуријум, јер се не ослобађају преко бубрега, већ Хофмановом деградацијом, те нема кумулације лека. Предност цисатракуријума је у изостанку хистаминолиберације [5]. Рокуронијум-бромид (РБ) има брзо дејство, веома мали утицај на кардиоваскуларни систем, а садржи и антидот сугамадекс (*sugammadex*) [6, 7, 8]. РБ је монокватернерни амин, аминостероидни релаксант средњедугог дејства, брзог настанка дејства и особина које су најсличније идеалном мишићном релаксанту. У 50-70% случајева ослобађа се билијарним путем, у 10-20% случајева се метаболише у јетри, док се само у 10-25% ослобађа преко бубрега, што га квалификује за примену код болесника са ХИБ [9]. Вирда (*Wierda*) и сарадници [10] су

Correspondence to:

Nevena KALEZIĆ
Dobrinjska 5
11000 Beograd
Srbija
nevenakalezic@gmail.com

још пре двадесет година установили да се 33% дате дозе излучи урином у првих 12 часова, док су каснија истраживања показала знатно ниже вредности у урину: 18%, односно 12-22% дате дозе у првих 12 часова [11, 12]. После примене РБ, долази до спонтаног опоравка болесника. Инхибитори холинестеразе могу се користити за реверзију неуромишићног блока (НМБ) уколико спонтани опоравак није задовољавајући.

Мониторинг НМБ омогућава оптимално време интубације трахеје, побољшава контролу блока, смањује могућност кумулативног деловања мишићног релаксанта, а током опоравка омогућава да се избегне резидуална кураризација после екстубације болесника. Праћење неуромишићне функције у анестезији чини скуп поступака којима се одређују врста и дубина НМБ и степен опоравка неуромишићне функције. Сви поступци се заснивају на задатом броју надражаја моторног нерва и праћењу одговора мишићног влакна. Према нивоу на којем се посматра одговор мишићног влакна, мониторинг НМБ се дели на клиничке тестове, механомиографију, електромиографију, акцелеромиографију, а постоје и новије методе које су у фази развоја, као што су кинемеографија, фономиографија и компресографија [13, 14].

Периферни нервни стимулатор у мониторингу НМБ може се примењивати као узастопне електричне дражи на нерв у низу од четири стимулације (енгл. *train-of-four* – *TOF*), појединачна стимулација (енгл. *single twitch* – *ST*), дупла рафална стимулација (енгл. *double-burst stimulation* – *DBS*), тетаничка стимулација и посттетаничко појачање (енгл. *posttetanic count* – *PTC*) [15, 16]. У фази опоравка од НМБ неопходно је адекватно проценити време и потребу за започињањем фармаколошке реверзије блока, како би она била ефикасна и уједно прихватљива за болесника. Препоручена је вредност *TOF* односа већа од 0,9 неуромишићног опоравка у време екстубације болесника. Уколико је *TOF* однос нижи од 0,9, смањени су заштитни рефлексни ваздушних путева, што може довести до опструкције горњих дисајних путева, сниженог вентилаторног одговора на хипоксију и постоперационе хипоксемије [17, 18, 19].

На дужину дејства недеполаризујућег мишићног релаксанта, у смислу његовог потенцирања и продужавања, могу утицати бројни фактори: претходна примена сукцинилхолина, примена инхалационих анестетика, опиоидних аналгетика, локалних анестетика и других лекова (пропранолол, кортикостероиди, дигиталис, катехоламини, диуретици). Такође, електролитни и ацидо-базни поремећаји (хипокалијемија, хипокалцијемија, ацидоза) утичу на НМБ. Остали значајни фактори који утичу на деловање мишићних релаксанта и НМБ су: старије животно доба, хипотермија, телесна тежина, различите анестезиолошке технике, особине примењеног анестетика, а нарочито придружена обољења (миастенија гравис, болести јетре и бубрега) [20, 21, 22].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се код болесника са ХИБ утврде: брзина дејства РБ, трајање НМБ изазваног РБ, брзина опоравка, оптималне дозе РБ и кумулативни ефекат РБ. Такође се желело да утврди да ли постоји разлика у дејству РБ у односу на свих пет поменутих варијабла код испитаника нормалне функције бубрега и оних који болују од ХИБ.

МЕТОДЕ РАДА

Проспективним истраживањем обухваћено је 60 болесника (34 мушкарца и 26 жена) који су хируршки лечени у Институту за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду. Болесници су сврстани у три групе од по 20 испитаника. Болесници прве групе били су у терминалној фази ХИБ (тХИБ) са резидуалном диурезом, другу групу чинили су болесници са тХИБ без диурезе, док су у трећој (контролној) групи били испитаници нормалне функције бубрега.

У студију су укључени пунолетни болесници (до 65 година) који су пре операције били физичког стања I-III према класификацији Америчког друштва анестезиолога (*American Society of Anesthesiologists* – *ASA*), подвргнути општој анестезији и мишићној релаксацији, интубацији трахеје и механичкој вентилацији плућа због планираног хируршког лечења карцинома мокраћне бешике, бубрега, уретера и тестиса или трансплантације бубрега. Из студије су искључени болесници који су примали лекове који могу утицати на деловање мишићних релаксанта, болесници с обољењем јетре које утиче на дејство РБ и болесници који су током операције изгубили више од 1000 ml крви.

Сви болесници са тХИБ дијализирани су 24 часа пре хируршког захвата. За премедикацију сви су примили мидазолам у дози од 0,1 mg/kg *i.m.* сат времена пре операције. За увод у анестезију коришћен је фентанил у дози 2-3 $\mu\text{g/kg}$, а одмах затим пропофол у укупној дози 1,5-2,5 mg/kg *i.v.* За интубацију трахеје коришћен је РБ у дози од 0,6 mg/kg *i.v.*, а поновљене дозе РБ (за одржавање релаксације мишића) биле су 0,15 mg/kg. За одржавање анестезије коришћена је смеша кисеоника (O_2) и анестетичких гасова азот-оксида (N_2O) у односу 2:1 и севофлурана у концентрацији 0,7-1 vol%. За реверзију НМБ коришћен је неостигмин у дози од 0,04 mg/kg уз атропин у дози од 0,015 mg/kg.

За мониторинг НМБ коришћен је монитор-стимулатор *TOF-Guard INMT* акцелеромиограф. Две електроде за изазивање стимулације електричном струјом биле су постављене на површину изнад улнарног нерва, близу једна другој, с унутрашње стране ручног зглоба. *TOF* стимулација од четири узастопне супраксималне дражи фреквенције од 2 Hz (пауза 0,5 секунди између надражаја) понављала се сваких 15 секунди. Праћена је депресија првог одговора (T_1) на стимулацију, који је затим упоређиван с контролним од-

говором (T_0), који је одређен током калибрисања акцелеромиографа. Поређење одговора на четврту стимулацију (T_4) с одговором T_1 одређено је као *TOF* однос. У фази дубоког НМБ и приликом понављања дозе РБ коришћен је *PTC* модел стимулације. *PTC* је извођен тетаничком стимулацијом супрамаксималне дражи високе фреквенције (50 Hz) током пет секунди, на коју је после паузе од три секунде следио појединачни посттетанички стимулус фреквенције 1 Hz током 15 секунди. Употреба *TOF-Guard* акцелеромиографа омогућила је нумерички и графички приказ одговора, као и снимање налаза на меморијску картицу.

Посматрани су следећи параметри:

1. брзина настанка дејства РБ – време од почетка давања мишићног релаксанта до депресије $\geq 95\%$ T_1 , уколико се развије комплетан блок (нема T_1 одговора);
2. брзина спонтаног опоравка (енгл. *duration* – *DUR*) *DUR 10%* – време протекло од почетка давања РБ до спонтаног опоравка 10% T_1 у односу на T_0 ;
3. временски интервал дозе одржавања – време између две „нулте тачке“, када се понавља доза одржавања;
4. кумулативни индекс – однос прве и последње дозе одржавања РБ ($10\% T_n/T_1$);
5. време трајања *DUR 25%* – време протекло од почетка давања РБ до спонтаног опоравка 25% T_1 у односу на T_0 ;
6. индекс опоравка *DUR 25-75%* – време протекло од краја *DUR 25%* до опоравка 75% T_1 у односу на T_0 ;
7. индекс реверзије *DUR 25%-TOF 0,9* – време протекло од краја *DUR 25%* до вредности *TOF* односа $\geq 0,9$; и
8. време трајања *DUR-TOF 0,9* – време протекло од почетка давања последње дозе РБ до *TOF* односа $\geq 0,9$.

За статистичку анализу добијених резултата коришћене су методе дескриптивне статистике, једнофакторска анализа варијансе, Бонферонијев тест за испитивање међугрупних разлика, χ^2 -тест и Фишеров тест тачне вероватноће.

РЕЗУЛТАТИ

Није било статистички значајне разлике између група испитаника у погледу старости болесника, трајања операције, укупне количине опиоидног аналгетика фентанила и укупне дозе РБ који су примењени током операције. Коморбидитет је најчешће забележен код испитаника друге групе, а најређи је био у трећој групи. Ова разлика била је статистички значајна. Статистички значајна разлика међу групама болесника постојала је и у погледу количине РБ у односу на трајање операције. Најмања количина лека примењена је код болесника прве групе, а највећа код болесника треће групе (Табела 1).

Испитивани параметри у вези са НМБ изазваног применом РБ дати су у табели 2. Брзина наступања релаксације мишића након примене РБ и развој максималног НМБ били су различити у све три групе испитаника. Ипак, статистички значајне разлике између прве и друге групе није било, али је значајна разлика забележена између прве и треће и друге и треће групе ($p < 0,01$). Дужина дејства интубационе дозе РБ није се значајно разликовала међу групама ($p > 0,05$). Анализом варијансе броја поновљених доза РБ током операције такође није добијена статистички значајна разлика међу групама ($p > 0,05$).

Однос између трајања последње поновљене дозе и трајања прве поновљене дозе РБ (кумулативни индекс) приказан је на графикону 1. Статистички значајна разлика је утврђена између прве и треће групе испитаника, те између друге и треће групе ($p < 0,001$).

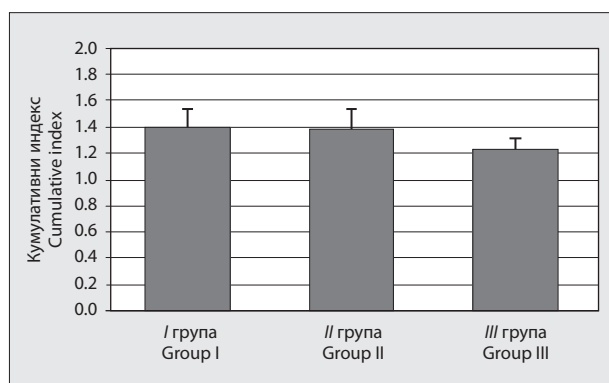
Временски интервал током којег је долазило до спонтаног опоравка и потребе за понављањем РБ није се статистички значајно разликовао између група ($p > 0,05$). Резултати анализе спонтаног опоравка контрактилности мишића код болесника све три групе су се разликовали, и то високо статистички значајно ($p < 0,001$). Резултати мониторинга времена опоравка од НМБ (индекс опоравка) показали су такође високу статистичку значајност међу групама ($p < 0,001$). Након

Табела 1. Варијабле у вези са болесницима, операцијом и анестезијом које су значајне за дејство рокуронијум-бромида (РБ)
Table 1. Variables related to the patients, surgery and anesthesia procedures according to rocuronium bromide (RB) effects

Варијабла Variable		I група Group I	II група Group II	III група Group III	p
Старост (године) Age (years)	Просечна Average	36.4	38.8	41.8	>0.05
	Распон Range	21-54	18-58	18-62	
Трајање операције (минути) Duration of surgery (minutes)	Просечно Average	233.1	235.6	223.5	>0.05
	Распон Range	180-309	180-307	175-277	
Количина фентанила (mg) Dose of fentanyl (mg)		0.34	0.35	0.37	>0.05
Количина РБ (mg) Dose of RB (mg)		90.2±22.1	94.8±19.2	104.1±19.9	>0.05
Количина РБ у односу на трајање операције (mg/min) Dose of RB in relation to surgery duration (mg/min)		0.38±0.07	0.41±0.06	0.46±0.05	<0.001
ASA	1	0	0	13	<0.01
	2	15	13	2	
	3	5	7	0	

Табела 2. Варијабле у вези с неуромишићним блоком изазваног применом рокуронијум-бромида (РБ)
Table 2. Variables related to neuro-muscular block caused by rocuronium bromide (RB)

Варијабла Variable	I група Group I	II група Group II	III група Group III	<i>p</i>
Брзина наступања релаксације мишића после примене РБ (s) Onset time of muscular relaxation after RB application (s)	132.2	139.5	113.2	<0.01
Дужина дејства интубационе дозе (минути) Duration of intubation dose (minutes)	28.9	28.9	27.2	>0.05
Број поновљених доза РБ током операције Number of repeated doses of RB during surgery	3-8	3-7	4-8	>0.05
Интервал до спонтаног опоравка и потребе за понављањем РБ (минути) Spontaneous recovery time and need for additional doses of RB (minutes) <i>T1 10%→T1 10%</i>	31.8	31.6	29.8	>0.05
Спонтани опоравак контрактилности мишића (минути) Spontaneous recovery of muscles' contractility (minutes) <i>DUR 25%</i>	43.9	43.4	37.9	<0.001
Индекс опоравка Recovery index <i>T1 25% – T1 75%</i>	16.8 (63.3%)	16.7 (63.7%)	10.6	<0.001
Време до стицања услова за екстубацију (минути) Fulfilled conditions time for extubations (minutes) <i>DUR 25% – TOF 0.9</i>	27.2	27.1	21	<0.001
Време од последње дозе РБ до потпуног неуромишићног опоравка (минути) Time period from last additional RB dose to complete neuromuscular recovery (minutes) <i>DUR TOF 0.9</i>	74.5	74.8	58.9	<0.001



Графикон 1. Кумулативни индекс примене рокуронијум-бромида
Graph 1. Cumulative index of rocuronium bromide

примене неостигмина, време од појаве спонтаног опоравка T_1 од 25% до забележеног TOF односа од 0,9, када су се стекли сви услови за екстубацију болесника, било је скоро исто у првој и другој групи, а високо статистички значајно различито у трећој ($p<0,001$). Време протекло од последње примљене дозе РБ до стицања потпуног неуромишићног опоравка било је веома слично у првој и другој групи, а високо статистички различито код болесника с нормалном функцијом бубрега ($p<0,001$). Детаљни подаци дати су у табели 2.

ДИСКУСИЈА

Упоредна анализа показатеља НМБ након примене РБ између контролне групе и група болесника са тХИБ у нашој студији показала је значајне разлике у брзини наступања релаксације мишића, док се трајање дејства интубационе дозе РБ ($DUR 10\%$) није значајно разликовало између дијализираних болесника и испитаника нормалне функције бубрега. У истраживању Дела Роке (*Della Rocca*) и сарадника [23] уочени су

бржи настанак дејства РБ код свих испитаника у односу на нашу студију и продужено трајање $DUR 10\%$ без статистички значајне разлике. Могуће је да је ова разлика последица чињенице да ови аутори у свом истраживању нису користили инхалациони анестетик. Купер (*Cooper*) и сарадници [24] су примењивали РБ и изофлуран за одржавање анестезије и нису добили статистички значајну разлику осим изражене осцилације вредности унутар група. Стиче се утисак да трајање спонтаног опоравка НМБ не би требало да буде значајно измењено код дијализираних болесника у односу на испитанике без обољења бубрега након примене интубационе дозе РБ, уз очекивану варијабилност вредности код истовремене примене инхалационих анестетика.

Ставови о утицају севофлурана на фармакодинамику мишићних релаксанта нису усаглашени међу ауторима. Лоури (*Lowry*) и сарадници [25] су показали да код болесника без обољења јетре и бубрега удисање севофлурана 40 минута пре примене интубационе дозе РБ доводи до скраћења времена настанка максималне депресије у односу на индукцију пропофолом. Статистичка разлика није била значајна. Међутим, у наставку анестезије аутори су добили значајно продужен $DUR 25\%$, као и време потребно за фармаколошки потпомогнути опоравак НМБ код истих испитаника.

Кумулативни индекс РБ у нашој студији био је виши код дијализираних болесника, мада ово није било праћено променама броја поновљених доза због различитог трајања анестезије код испитаника. Имајући у виду мали степен промене кумулативног индекса или потпуни изостанак промена, може се закључити да се брзина разградње РБ не разликује значајно између дијализираних и болесника с нормалном функцијом бубрега. Да би се потенцијално кумулативно деловање неуромишићног блокатора могло поредити између студија, препоручује се примена најмање три додатне до-

зе одржавања према истој временској „нултој тачки“ током извођења анестезије с мишићном релаксацијом [21, 23, 24]. Како је наша студија укључила операције које су трајале дуже од 250 минута и број поновљених доза већи од пет, кумулативни индекс је био значајно већи код болесника на дијализи, што одговара резултатима истраживања у којима је трајање анестезије било приближно исто.

Најзначајније разлике у деловању РБ између дијализираних и болесника нормалне функције бубрега забележене су, као што се и очекивало, током опоравка од мишићне релаксације. Време потребно за спонтани опоравак од НМБ до 25% вредности T_1 (DUR 25%) било је значајно дуже (13%) код дијализираних болесника, што је у сагласности с резултатима других истраживача [26, 27, 28]. Ови резултати могу се тумачити у светлу познавања метаболизма РБ, за који је познато да се, поред ослобађања преко јетре, излучује и бубрезима до 25% [1, 2, 3]. Робертсон (*Robertson*) и сарадници [9] су посматрали промену концентрације РБ током хируршког лечења болесника на дијализи и оних с нормалном функцијом бубрега и запазили значајну разлику између ове две групе испитаника. Концентрација РБ у плазми почиње да одступа од вредности у контролној групи око 20 минута након примене.

Слабији опоравак од НМБ након примене РБ потврђен је и мерењем времена фармаколошке реверзије НМБ (индекса опоравка). Забележене вредности индекса опоравка биле су за 57% више код дијализираних болесника у односу на испитанике контролне групе, што је у сагласности с резултатима других истраживача [27]. Неки аутори, поред продуженог трајања дејства РБ (DUR 25%) код болесника са тХИБ, нису утврдили значајно продужено време опоравка (DUR 25%–75%) истих болесника. Можда разлика лежи у чињеници да је код болесника који нису имали статистички значајну разлику у фази опоравка примењен инхалациони анестетик за одржавање анестезије [20, 22]. Поред чињенице да ретенција РБ услед слабости бубрега доприноси овако успореном опоравку, могуће је да и неки други фактори имају значајну улогу, укључујући инхалациони анестетик (севофлуран), измене у волумену дистрибуције и сам проток кроз јетру. Код великог броја болесника на дијализи бележе се снижене концентрације албумина, па је могуће да је услед тога количина слободне фракције РБ била виша него код испитаника с нормалном функцијом бубрега [1-4].

Продужени опоравак неуромишићне функције након примене РБ могао се запазити и праћењем времена протеклог од последње дозе РБ до постизања потпуног НМБ (DUR TOF 0,9). Болесници на дијализи су имали

просечно 29% дужи период опоравка од испитаника контролне групе, што је продужавало трајање операције за око 10 минута. Ови резултати слични су резултатима других аутора [21, 24, 27, 28]. У групи болесника код којих није примењен продужени укупни опоравак, РБ није понављан после интубационе дозе [29, 30].

Квалитет и особине НМБ након примене РБ код болесника са тХИБ незнатно су измењени у односу на болеснике нормалне функције бубрега, осим продуженог трајања НМБ. Ови резултати су у сагласности са налазима других студија [22, 23, 28]. Међутим, Купер и сарадници [24] нису успели да покажу пораст трајања НМБ након примене РБ упркос измењеном клиренсу код болесника с обољењима бубрега. Могуће је да је то последица малог броја испитаника, односно чињенице да је примењена само интубациона доза РБ. Вирда и сарадници [27] уочили су смањење клиренса РБ за 33% после само једне (интубационе) дозе код болесника са тХИБ, уз коришћење изофлурана као анестетика. Потврду оваког резултата, после само једне дозе РБ, добили су Сталс (*Staals*) и сарадници [30] користећи сугамадекс за реверзију НМБ уз изразито снижен клиренс плазме за њега.

Код болесника са тХИБ није забележена појава резидуалног блока непосредно по завршетку операције. Доза РБ није измењена у односу на препоручене за болеснике без ХИБ. Најновија клиничка испитивања новог фармаколошког средства за реверзију НМБ изазваног РБ, сугамадекса, показују да и поред трајног губитка функције бубрега опоравак неуромишићне функције не показује значајну разлику [7, 30].

ЗАКЉУЧАК

На основу добијених резултата закључено је следеће:

1. Брзина наступања релаксације мишића након примене РБ већа је код болесника са нормалном функцијом бубрега, односно код болесника са тХИБ мишићна релаксација спорије наступа;
2. Трајање НМБ након примене прве дозе РБ не разликује се значајно између болесника са тХИБ и испитаника код којих је функција бубрега очувана;
3. Брзина опоравка од НМБ након примене РБ значајно је спорија код болесника са тХИБ у односу на особе с нормалном функцијом бубрега;
4. Код болесника са тХИБ бележи се значајно већи кумулативни ефекат РБ;
5. Спонтани и фармаколошки опоравак (након примене неостигмина) неуромишићне блокаде био је значајно дужи код испитаника оболелих од тХИБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vučović D, Gačić N. Bubrezi i anestezija (monografija). Beograd: Medicinska knjiga; 1995.
2. Davison AM, Cameron JV, Grunfeld JP, Ponticelli C, Kerr D, Ritz E, et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
3. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9):604-12.
4. Obrenović-Kirćanski B, Kalezić N. Lečenje intraoperativnih hipertenzivnih kriza. In: Kalezić N, editor. Anestezijološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja (štitasta žlezda, paraštitaste i

- nadbubrežne žlezde). Beograd: Medicinski fakultet; 2009. p.521-30.
5. Kalezić N, Jovanović D, Živaljević V, Vozdenović Lj, Malenković V, Vučović D. Preoperativna evaluacija bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom i bubrežnom insuficijencijom. In: Kalezić N, editor. Anesteziološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja (štitasta žlezda, paraštitaste i nadbubrežne žlezde). Beograd: Medicinski fakultet; 2009. p.249-66.
 6. Jellish WS, Brody M, Sawicki K, Slogoff S. Recovery from neuromuscular blockade after either bolus and prolonged infusions of cisatracurium or rocuronium using either isoflurane or propofol-based anesthetics. *Anesth Analg*. 2000; 91:1250-5.
 7. 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(1):74-82.
 8. Ploeger BA, Smeets J, Strougo A, Drenth HJ, Ruigt G, Houwing N, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for the reversal of neuromuscular blockade by sugammadex. *Anesthesiology*. 2009; 110(1):95-105.
 9. Robertson EN, Driessen JJ, Booij LHDJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesthesiol*. 2005; 22:4-10.
 10. Wierda JMKH, Kleef UW, Lambalk LM, Kloppenburg WD, Agoston S. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anaesth*. 1991; 38:430-5.
 11. Proost JH, Eriksson LI, Mirakhur RK, Roest G, Wierda JMKH. Urinary, biliary and faecal excretion of rocuronium in humans. *Br J Anaesthesia*. 2000; 85(5):717-23.
 12. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51:789-808.
 13. Baillard C, Bourdieu S, Le Toumelin P, Ait Kaci F, Riou B, Cupa M, et al. Assessing residual neuromuscular blockade using acceleromyography can be deceptive in postoperative awake patients. *Anesth Analg*. 2004; 98:854-7.
 14. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*. 2003; 98:1042-8.
 15. Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG. The relationship between acceleromyographic train-of-four fade and single twitch depression. *Anesthesiology*. 2002; 96(3):583-7.
 16. Viby-Mogensen J, Howardy-Hansen P, Chræmmer-Jørgensen B, Ording H, Engbeak J, Nielsen A. Posttetanic count (PTC): a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 1981; 55:458-61.
 17. Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, Wolf T, Schmitt H. Simultaneous determination of neuromuscular block at the larynx, diaphragm, adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii muscles. *Br J Anaesthesia*. 2000; 85(6):856-60.
 18. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 2003; 98:1333-7.
 19. Plaud B, Proost JH, Wierda JM, Barre J, Debaene B, Meistelman C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium at the vocal cords and the adductor pollicis in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1995; 58:185-91.
 20. Viby-Mogensen J. Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2000; 84:301-3.
 21. Grayling M, Sweeney BP. Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia*. 2007; 62(8):806-9.
 22. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology*. 4th ed. New York: Lange Medical Books; 2006.
 23. Della Rocca G, Pompei L, Coccia C, Costa MG, Cecchini V, Vilardi V, et al. Atracurium, cisatracurium, vecuronium and rocuronium in patients with renal failure. *Minerva Anestesiol*. 2003; 69(7-8):605-11.
 24. Cooper RA, Mirakhur RK, Wierda JM, Maddineni VR. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1995; 11:43-4.
 25. Lowry DW, Mirakhur RK, McCarthy GJ, Carroll MT, McCourt KC. Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane, and intravenous anesthesia. *Anesth Analg*. 1998; 87:936-40.
 26. Szenohradszky J, Fisher DM, Segredo V, Caldwell JE, Bragg P, Sharma ML, et al. Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology*. 1992; 77(5):899-904.
 27. Wierda JM, Maddineni VR. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1995; 11:43-4.
 28. Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, Proppe D, Sitzlack D. Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1998; 45:526-32.
 29. Rex C, Wagner S, Spies C, Scholz J, Rietbergen H, Heeringa M, Wulf H. Reversal of neuromuscular blockade by sugammadex after continuous infusion of rocuronium in patients randomized to sevoflurane or propofol maintenance anesthesia. *Anesthesiology*. 2009; 111(1):30-5.
 30. Staals LM, Snoeck MMJ, Driessen JJ, van Hamersvelt HW, Flockton EA, van den Heuvel W, et al. Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesthesia*. 2010; 104(1):31-9.

Characteristics of Neuromuscular Block after Administration of Rocuronium Bromide in Patients with End-Stage Renal Failure

Nevena Kalezić^{1,2}, Biljana Krivić³, Vladan Živaljević^{1,2}, Djordje Ugrinović^{4,5}, Dijana Jovanović^{2,6}, Dejan Marković^{2,3}, Jelena Veličković³, Nebojša Ladjević^{2,3}

¹Centre of Endocrine Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

³Centre of Anaesthesiology and Reanimatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Anaesthesia Clinic, Clinical Centre of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

⁵School of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

⁶Nephrology Clinic, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Anaesthesia affects kidney function by reducing the renal blood flow and glomerular filtration rate. As chronic renal failure (CRF) significantly influences drug metabolism and elimination, we studied the effects of rocuronium bromide (RB) in patients with CRF.

Objective The aim of the study was to examine whether, when using RB in patients with CRF, there are differences regarding the onset time of neuromuscular block (NMB) development, duration time, speed of recovery and cumulative effects of RB.

Methods Prospective study included 60 patients who underwent urologic surgery procedures. The patients were divided into 3 groups: the first group (G1) – 20 patients with CRF and residual diuresis, the second group (G2) – 20 patients with CRF and without diuresis, and third group (G3) – 20 patients with normal renal function (control group). During surgery RB was

administered for muscle paralysis in all patients. Train-of-four (TOF) Guard acceleromyography was used for NMB monitoring.

Results Onset time in three groups was 132.3 s; 139.5 s and 113.2 s ($p < 0.01$). Duration of intubation dose was the same in G1 and G2 (28.9 minutes), while in the third group it was 27.2 minutes ($p > 0.05$). The number of RB repeated doses was 3-8, 3-7 and 4-8 ($p > 0.05$). The duration time until spontaneous recovery was 31.8, 31.6 and 29.8 minutes ($p > 0.01$). The recovery index was 16.8, 16.7 and 10.6 minutes ($p < 0.001$). The duration time from the last dose of RB to extubation was 74.5, 74.8 and 58.9 minutes ($p < 0.001$).

Conclusion In patients with CRF the cumulative effect of the drug was registered, with a prolonged recovery time from NMB in relation to the patients with normal renal function.

Keywords: rocuronium bromide; renal failure; anaesthesia; monitoring; neuromuscular block