



Krynica 2009

Bridion® – miłe złego początki....



Marcin Rawicz

Warszawski Uniwersytet Medyczny



Dla przypomnienia...



Struktura zakończenia nerwowego

- Zakończenia nerwowe ulokowane są w zagłębieniach błony postsynaptycznej
- Dwa składy ACh
 - gotowy do użycia (1%) w błonie końcowej
 - zapasowy w aksoplaźmie zakończenia nerwowego, gdzie ACh jest syntetyzowana przez acetylotransferazę cholinową
- Pęcherzyki zawierają kwanty ACh
- Impuls nerwowy uwalnia 200 - 400 kwantów



Nikotynowy receptor presynaptyczny

- Małe stężenia agonistów nikotynowych zwiększają uwalnianie ACh
- Leki NDP zmniejszają uwalnianie ACh
- alfa-bungarotoksyna nie wpływa na uwalnianie ACh
- Szybka stymulacja częściowo zablokowanego złącza wykazuje zanikanie odpowiedzi



Sterowanie blokadą nerwowo-mięśniową

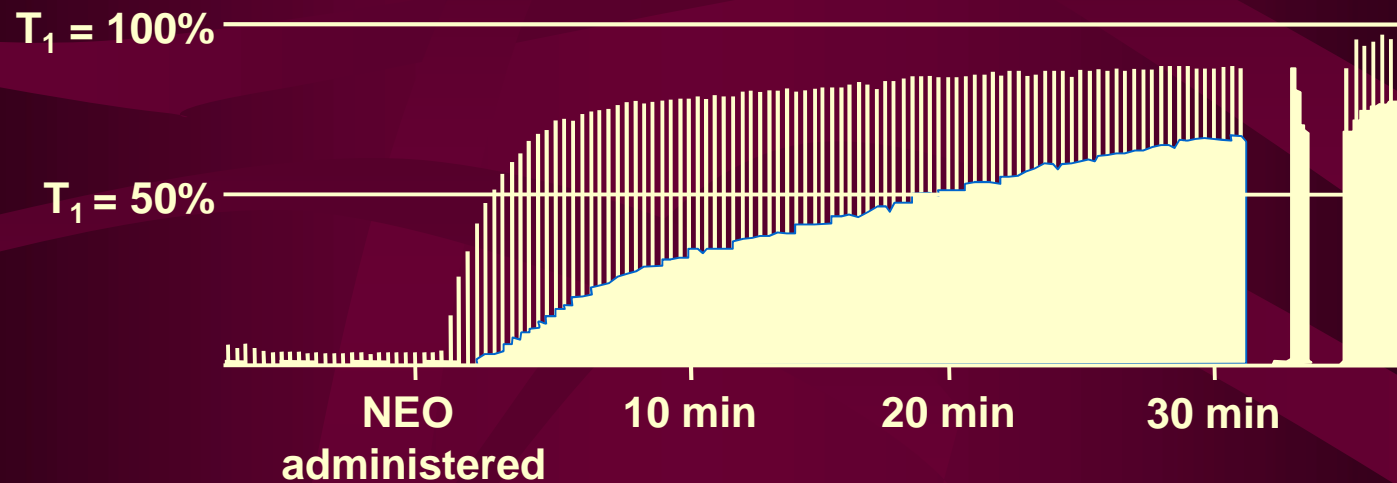
- Szybka intubacja bez konieczności długiej wentylacji
- Zachowanie dobrze kontrolowanego zwiotczenia chirurgicznego
- Sprawne odwrócenie bloku z zapewnieniem pełnej siły mięśniowej bez skutków ubocznych leku antagonistycznego



Neostygmina

- Działa poprzez zwiększanie stężenia acetylocholiny w płytce nerwowo-mięśniowej
- Nie działa na receptor presynaptyczny - konieczne samoistne ustąpienie bloku
- Silnie stymuluje nerw błędny
- Bradarytmie → konieczność stosowania atropiny
- Pooperacyjne nudności i wymioty
- Krótki czas działania

Neostygmina (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) nie odwraca całkowicie bloku po wekuronium





Odwracanie bloku powinno być:

- Szybkie
- W każdym momencie
- Całkowicie skuteczne
- Bez skutków ubocznych
- Bez rekuraryzacji



Kiedy trzeba się spieszyć?

- Nie mogę zaintubować, nie mogę wentylować
- Szybkie odwrócenie bloku w razie konieczności przerwania operacji
- Przyspieszenie odwracania bloku w RSI



Konsekwencje sytuacji, kiedy nie można zaintubować ani wentylować

- Najpoważniejsze: niedotlenienie, uszkodzenie OUN, zatrzymanie krążenia, śmierć
- Potencjalne powikłanie szamotania się z trudnymi drogami oddechowymi: obrzęk, krwawienie, uszkodzenie tchawicy i/lub przełyku, odma opłucnowa, zachłyśnięcie, uszkodzenie nerwów, niepotrzebna tracheostomia, uszkodzenie zębów, uszkodzenie strun głosowych
- Objawy potencjalnie zagrażających życiu powikłań: ból gardła, ból lub obrzęk twarzy i szyi, ból w klatce piersiowej, odma podskórna, problemy z połykaniem

Krytyczne niedotlenienie u chorego z trudnymi drogami oddechowymi

- Za krytyczne niedotlenienie uważa się $SpO_2 \leq 80\%$, do którego dochodzi po ok. 8,7 min po utracie drożności dróg oddechowych
- Benumof i wsp. określili 50% powrót przewodnictwa jako wystarczający do samoistnego wydolnego oddychania
- Średni czas 50% powrotu przewodnictwa po 1 mg/kg (lub 40 mg/m² suksametonium podanym dożylnie wynosi u dorosłych 8,5 min
- Wynika z tego, że u pacjenta, który po podaniu skoliny traci drożność dróg oddechowych, występuje 50% zagrożenie wystąpienia krytycznego niedotlenienia



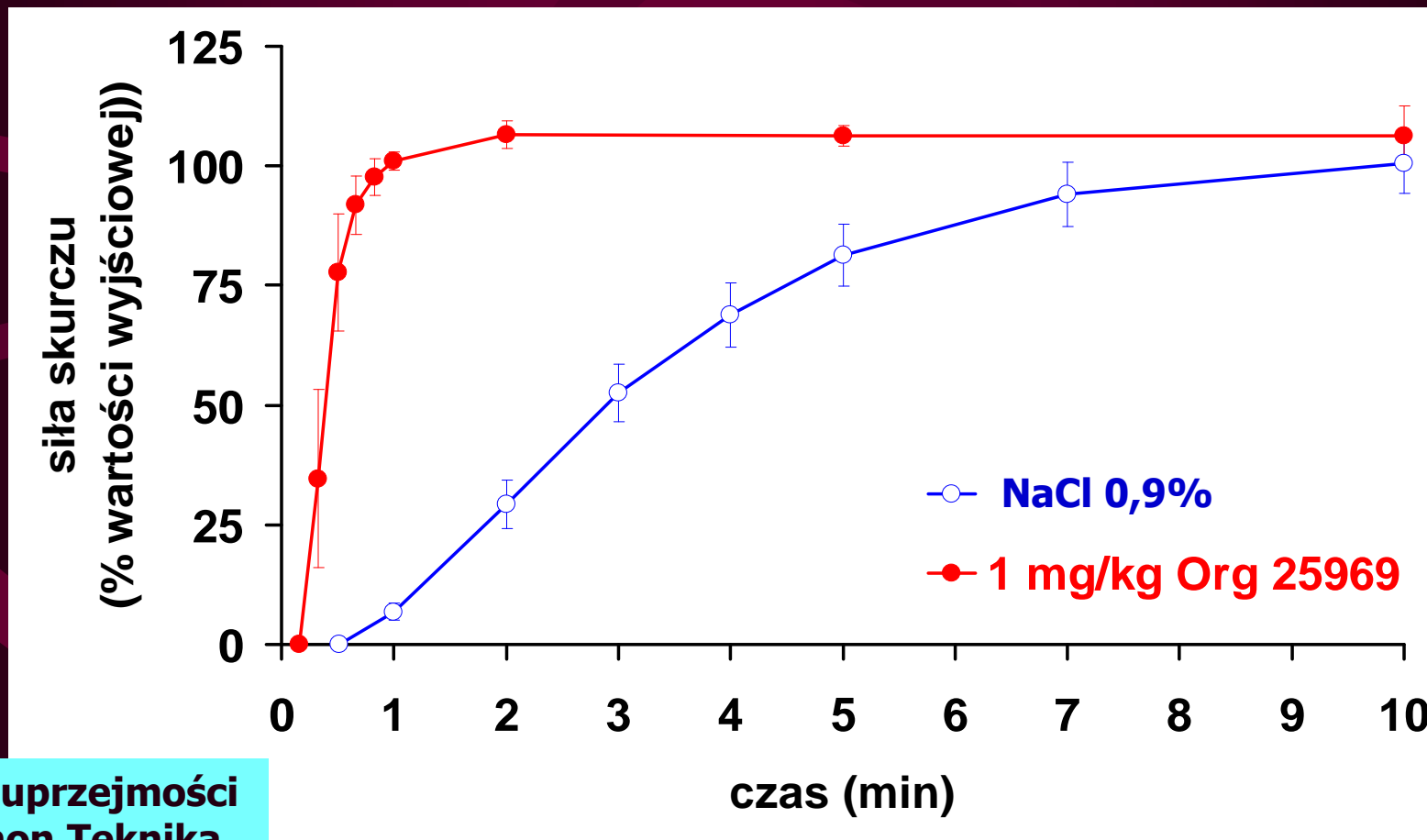
Sugammadeks – Bridion®

- Szybko odwraca blok połączenia nerwowo-mięśniowego
- Zapobiega blokowi resztkowemu i rekuraryzacji
- Odwraca głęboki blok
- Rozpuszczalny w wodzie i dobrze tolerowany po wstrzyknięciu iv.
- Nie ma wpływu na układ krążenia
- Nie pobudza receptorów acetylocholinowych
- Powinien obniżyć liczbę powikłań oddechowych



Pierwsze badania

Odwracanie bloku po rokuronium u świnek morskich (n = 4)



Dzięki przejścioci Organon Teknika

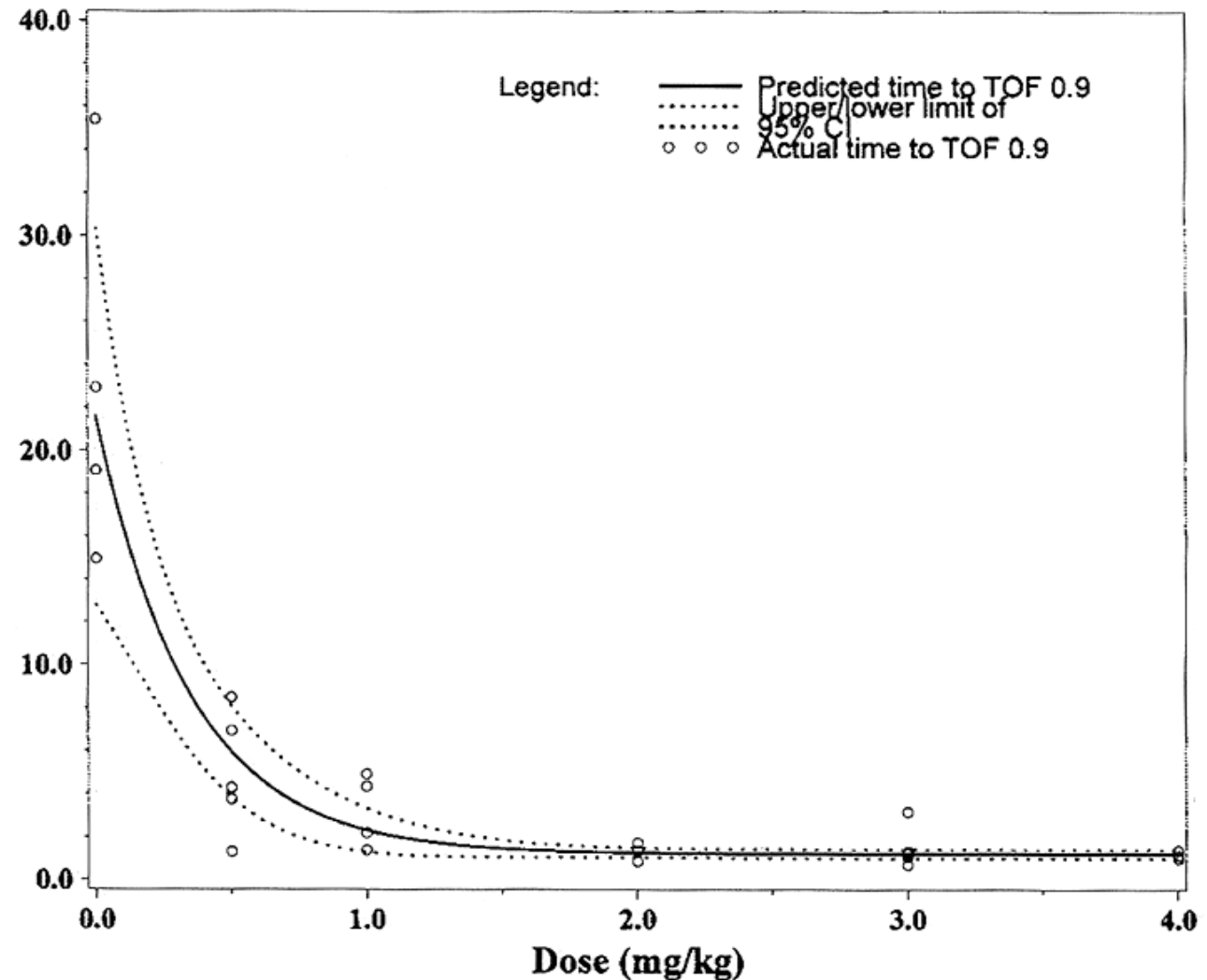
Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Block by the Selective Relaxant Binding Agent Sugammadex

A Dose-finding and Safety Study

Iben F. Sorgenfrei, M.D.,* Kathrine Norrild, M.D.,* Per Bo Larsen, M.D.,† Jakob Stensballe, M.D.,* Doris Østergaard, M.D.,† Martine E. Prins, M.Sc.,‡ Jørgen Viby-Mogensen, M.D., D.M.Sc., F.R.C.A.§

Krzywa dawka - odpowiedź

Dawka konieczna do 95% odwrócenia bloku





Wyniki badań

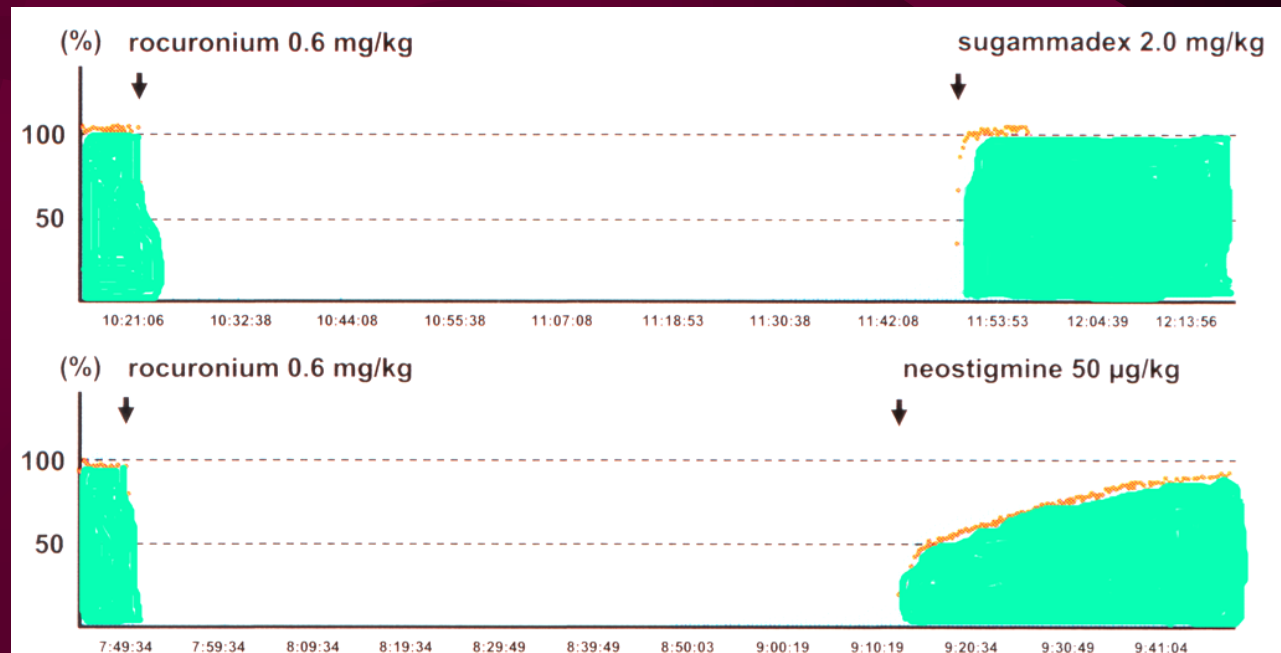
III fazy



Odwracanie płytkiego bloku po rocuronium

- Rocuronium 0,6 mg/kg
- Neostygmina 50 µg/kg lub
- Bridion 2 mg/kg

**AURORA trial,
Blobner M et al,
ASA 2007**



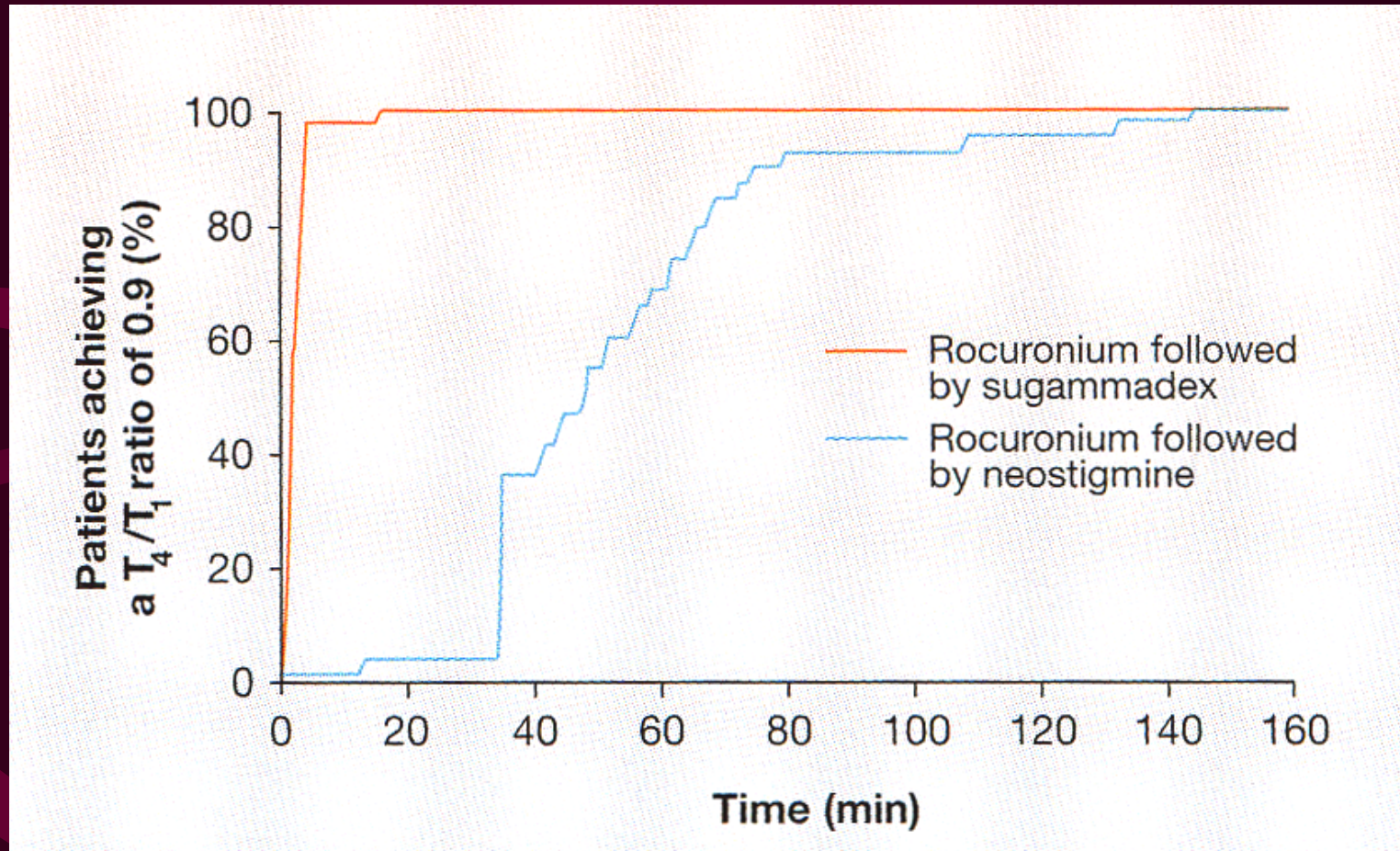


Głęboka blokada rokuronium

- Rokuronium 0,6 mg/kg lub
- Bridion 4 mg/kg
- Odwracanie przy PTC 1 – 2
 - Neostygmina 70 μ g/kg lub
 - Bridion 4 mg/kg
- Szybsze odwracanie po Bridionie
 - 2,9 min vs. 50,4 min

**AURORA trial,
Blobner M et al,
ASA 2007**

Głęboka blokada rokuronium





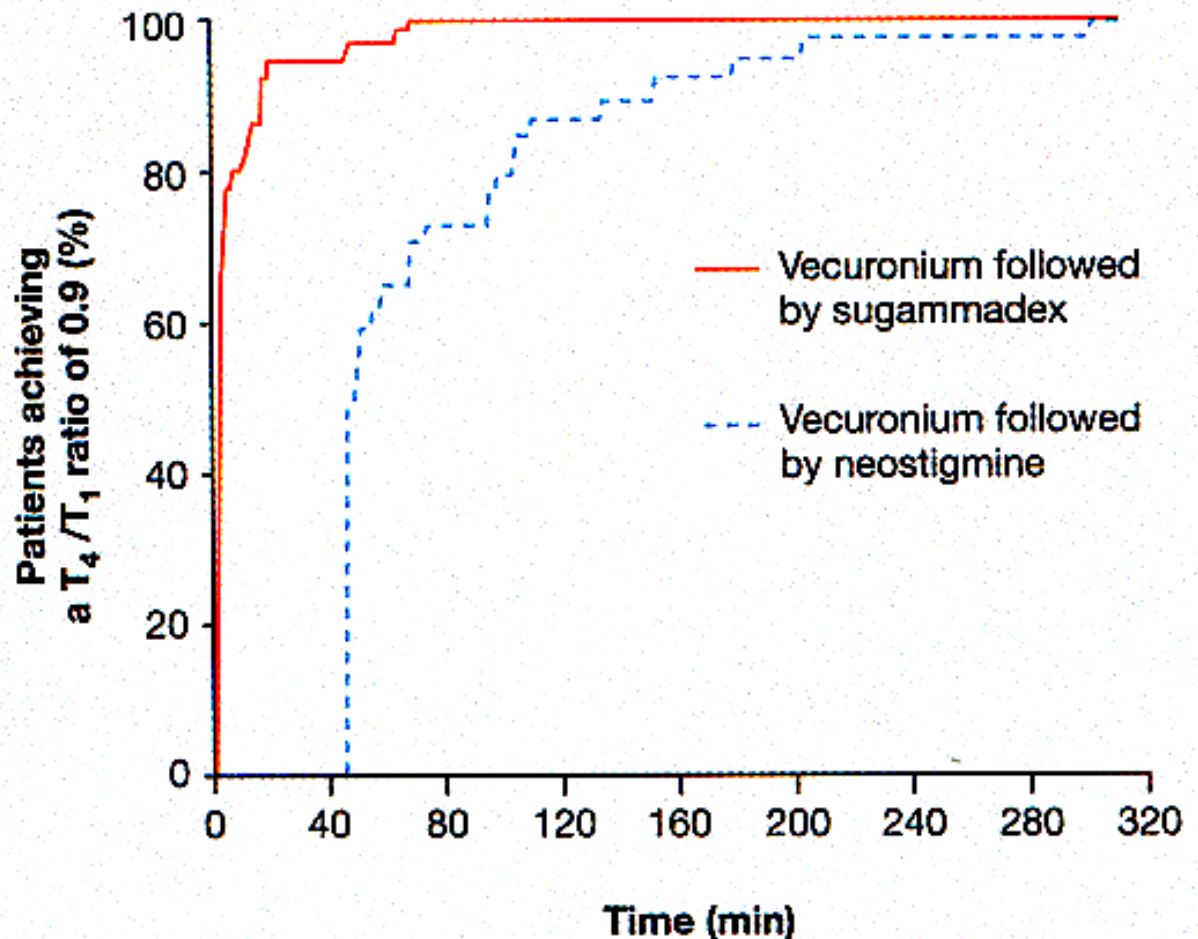
Głęboka blokada wekuronium

- Propofol + opioid do indukcji
- Wekuronium 0,1 mg/kg,
 - dawki podtrzymujące 0,015 mg/kg
- Odwracanie przy PTC 1 – 2
 - Neostygmina 70 μ g/kg lub
 - Bridion 4 mg/kg

Głęboka blokada wekuronium

- Szybsze odwracanie – Bridion
- 4,5 vs. 66,2 min

SIGNAL trial
Lemmens HJM et al.
ASA 2007

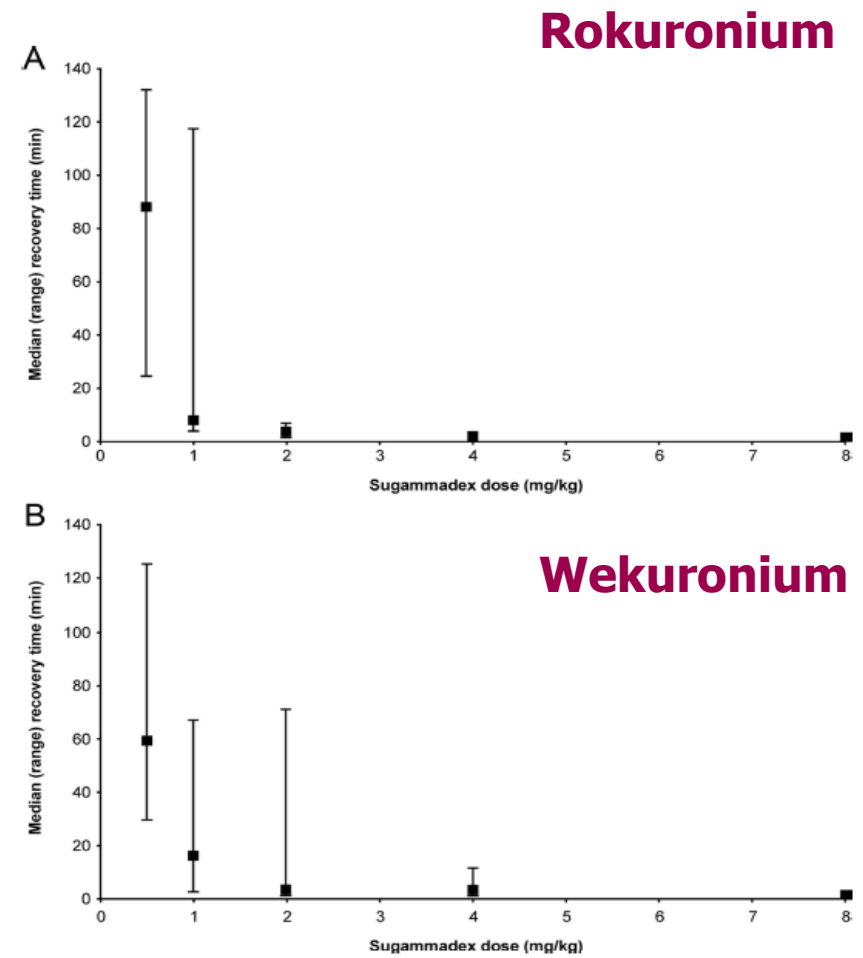


Rokuronium vs. wekuronium

- Anestezja sewofluran + opioid
- Głębokie zwiotczenie rokuronium lub wekuronium (PTC 1 -2)
- Bridion 0,5; 1; 2; 4; 8 mg/kg
- Czas do TOF >0,9
- Wyraźne, zależne od dawki skracanie czasu odwracania bloku
- Rekuraryzacja obserwowana przy niższych dawkach
- Brak skutków ubocznych

Rokuronium vs. wekuronium

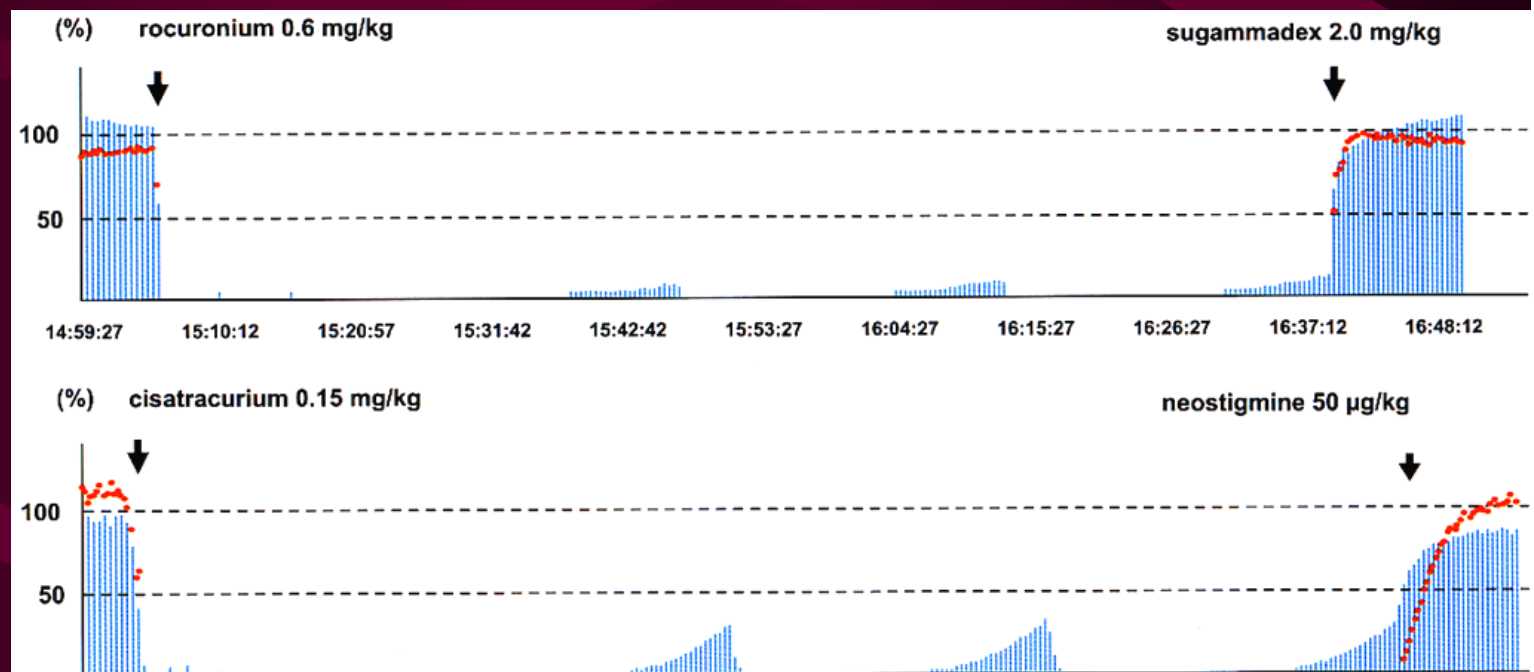
	Sugammadex dose (mg/kg)				
	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0
Rocuronium group					
<i>n</i>	8	9 ^a	10	10	10
Mean (SD)	79.8 (33.0)	28.0 (43.7)	3.2 (1.5)	1.7 (0.7)	1.1 (0.3)
Median	87.5	7.4	3.2	1.5	1.1
Min-max	24.4-131.7	3.6-117.1	1.1-6.6	0.8-2.9	0.8-2.0
Vecuronium group					
<i>n</i>	7 ^a	9	11	8 ^a	10
Mean (SD)	68.4 (31.9)	25.1 (24.9)	9.1 (20.6)	3.3 (3.5)	1.7 (0.8)
Median	59.1	15.7	2.8	2.3	1.6
Min-max	29.4-124.9	2.7-66.9	1.6-71.0	1.0-11.7	0.7-2.9



Rokuronium / Bridion vs. cis-atrakurium / neostygmia

- Rokuronium 0,6 mg/kg odwracane Bridion 2 mg/kg lub
- Cis-atrakurium 0,15 mg/kg odwracane neostygmia 0,15 mg/kg

CRYSTAL
trial,
Flockton E et
al:
Br J Anaesth
2008; 100:
622-630

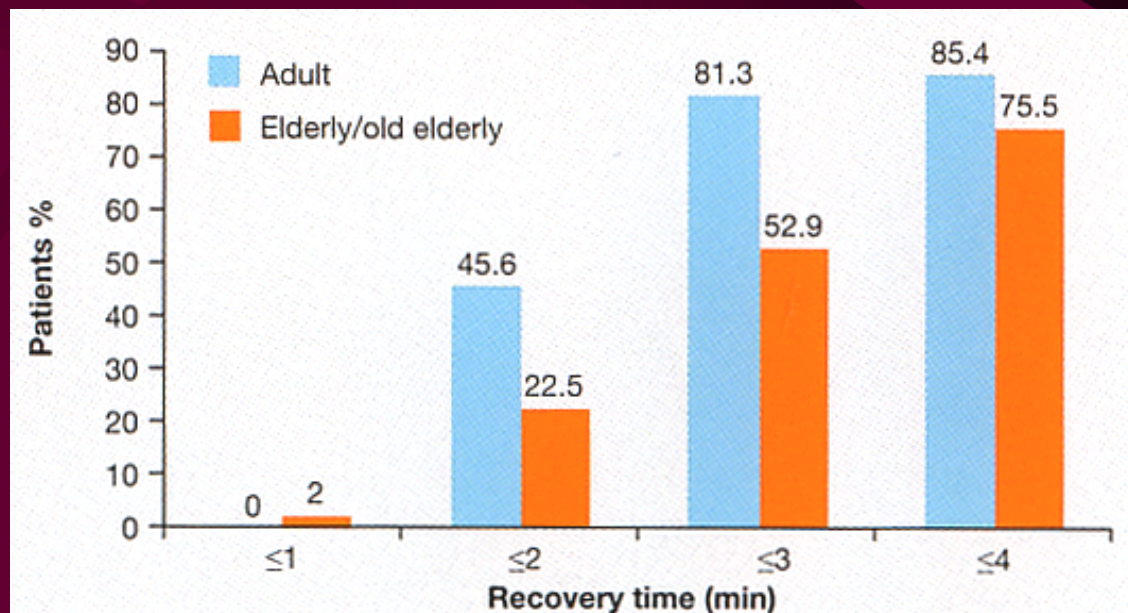




Bridion u chorych w podeszłym wieku

- Chorzy starsi vs. w sile wieku
- Rokuronium 0,6 mg/kg
- Bridion 2 mg/kg
- Młodszym NMT wracało nieco wcześniej

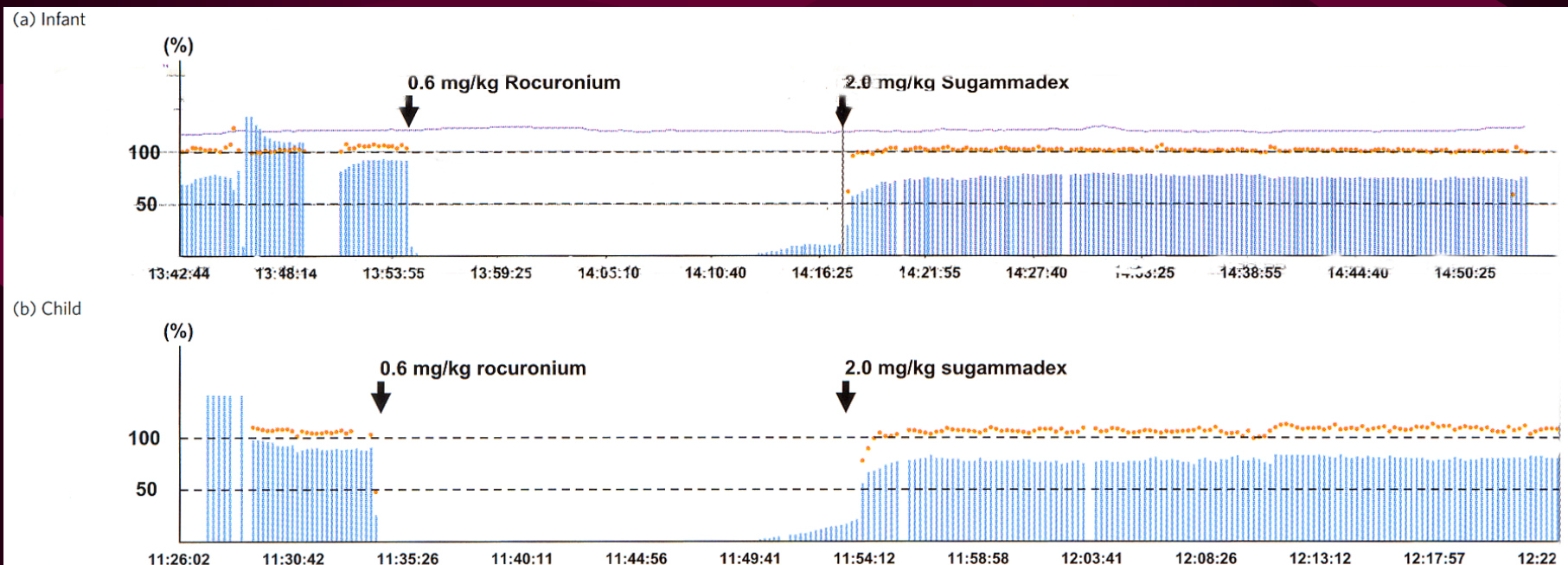
DIAMOND trial
McDonagh DL et al.:
ASA 2007



Bridion u dzieci

LIBRA trial, Plaud B et al: Eur J Anaesthesiol 2007; 24, Suppl 39, 124

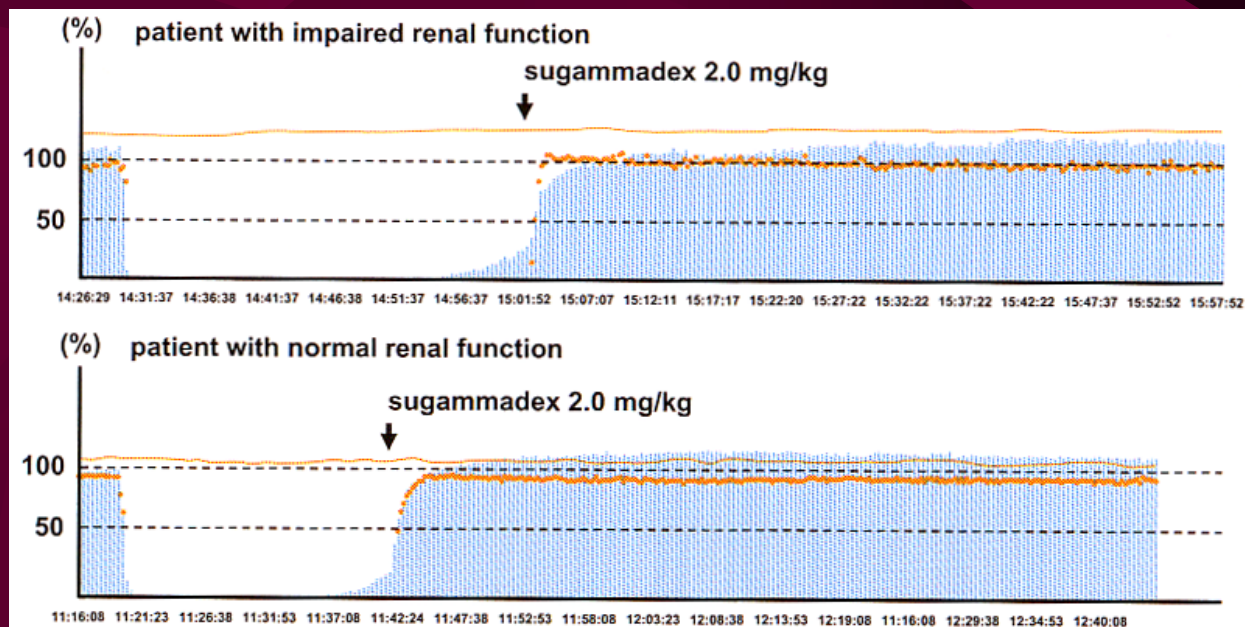
- Niemowlęta i dzieci młodsze
- Rokuronium 0,6 mg/kg
- Dobra tolerancja, brak skutków ubocznych



Bridion w niewydolności nerek

- Dorośli z niewydolnością nerek ($Cl\ 12 \pm 5$) vs. ci z normalną czynnością nerek
- Rokuronium 0,6 mg/kg
- Bridion 2 mg/kg
- Brak istotnych różnic pomiędzy grupami

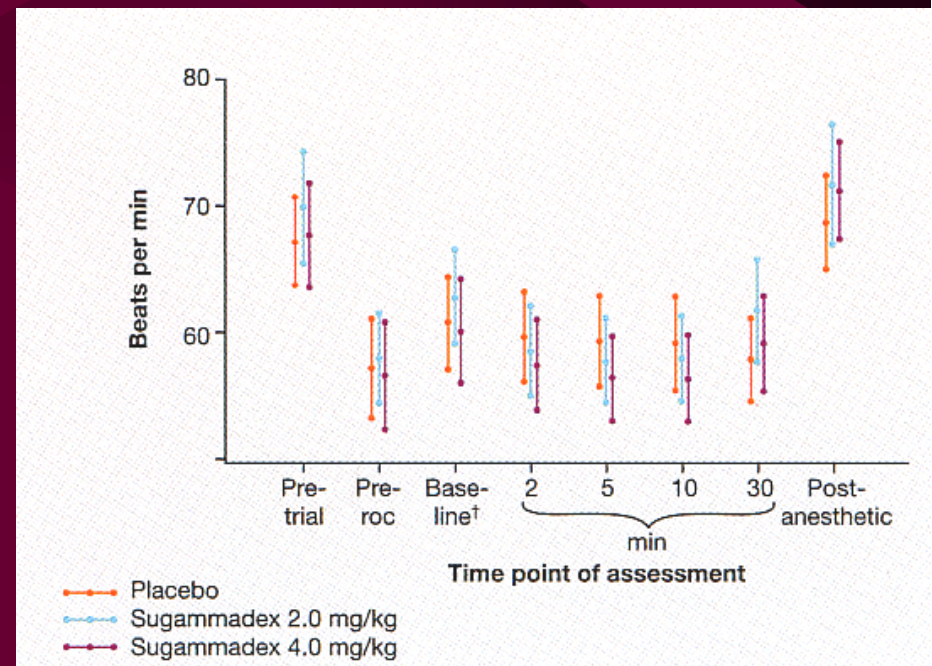
**SPRING trial,
Staals LM et al.
Br J Anaesth.
2008; 101: 492-
497**



Bridion u chorych ze schorzeniami układu krążenia

- Rokuronium 0,6 mg/kg
- Bridion 2 mg/kg, 4 mg/kg lub placebo
- Obserwowano zwolnienie czynności serca po podaniu Bridionu

**GLOW trial,
Dahl V et al, ASA 2007**





Bridion u chorych ze schorzeniami układu oddechowego

- 86 dorosłych chorych ASA II-III, COPD
- Niestandaryzowana anestezja
- Rokuronium 0,6 mg/kg
- Sugammadeks 2 lub 4 mg/kg przy pojawieniu się T_2

WAVE trial: Amano R et al: ASA 2007



Bridion u chorych ze schorzeniami układu oddechowego

- Całkowite odwrócenie bloku w obydwu grupach
- Brak istotnych skutków ubocznych
- Dwa przypadki kurczu oskrzeli w grupie 4 mg/kg:
 - 4 minuty po ekstubacji
 - 55 minut po podaniu Bridionu

WAVE trial: Amao R et al: ASA 2007

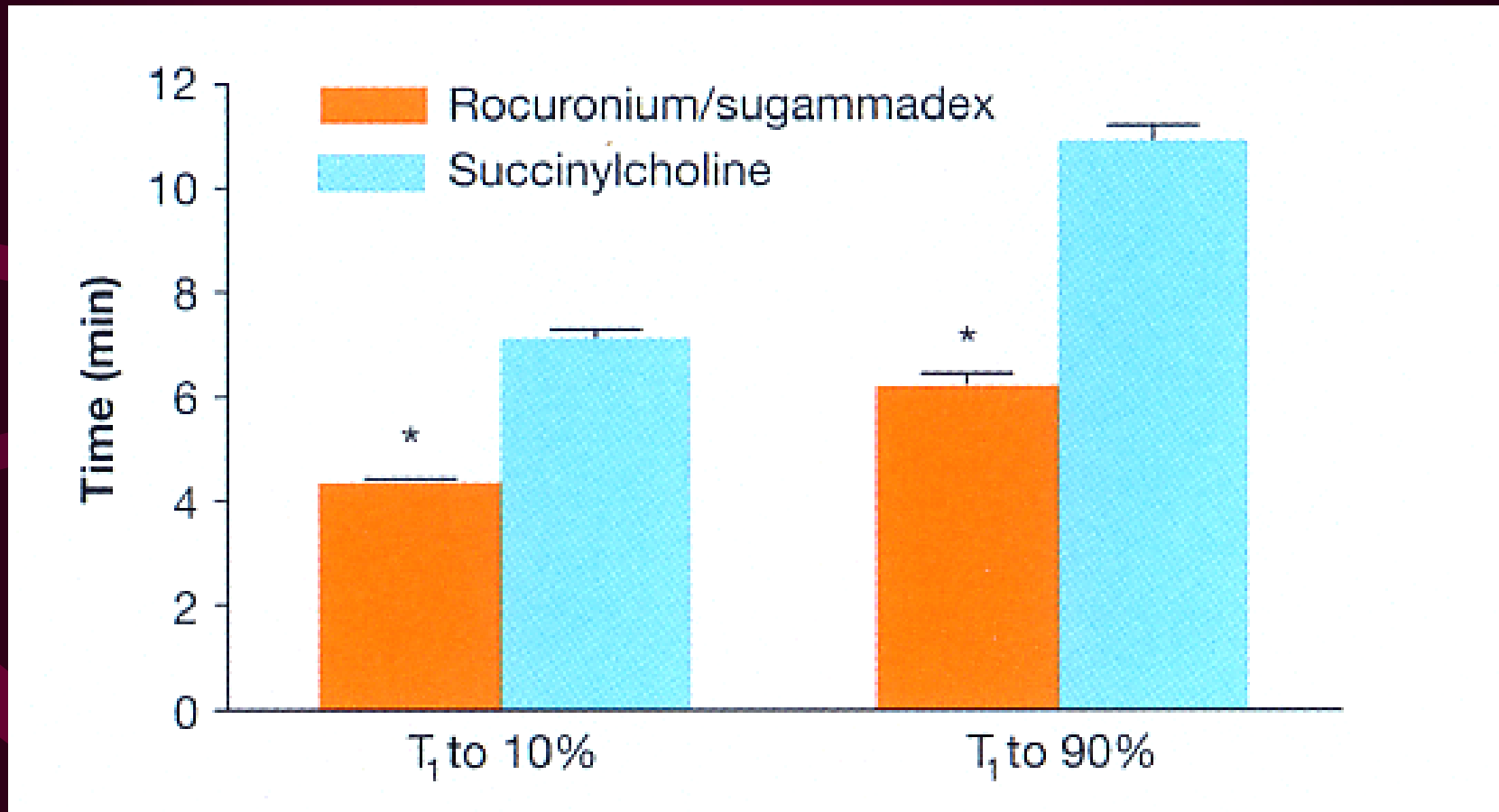


Ta kombinacja zastąpi skolinę???

- Rokuronium 1,2 mg/kg
vs. Bridion 16 mg/kg, lub:
- Suksametonium 1 mg/kg
- Szybszy powrót NMT po rok/sug
- Brak rekuraryzacji
- Brak istotnych reakcji niepożądanych

SPECTRUM trial; Lee C et al. ASA 2007

Ta kombinacja zastąpi skolineę!!!



Wrażenia z pierwszej fiolki

- Noworodek 1800 g
- Zarośnięcie dwunastnicy
- Anestezja:
 - tiopental 2 mg/kg
 - remifentanyl 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
 - desfluran 0,2 MAC
 - wekuronium 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$
 - TOF po zakończeniu operacji 11%
- Bridion 5 mg
- TOF 102% po 140 sek





Wrażenia z pierwszej fiolki

- Niemowlę 3/12 5200 g
- Przepuklina pachwinowa obustronna
- Anestezja:
 - propofol 3 mg/kg
 - fentanyl 3 µg/kg
 - desfluran 0,2 MAC
 - wekuronium 100 µg/kg + 50 µg/kg
 - Obustronna blokada nerwów podbrzusza
 - TOF po zakończeniu operacji 0
 - PTC 3
- Bridion 40 mg
- TOF 92% po 100 sek



Wrażenia z pierwszej fiolki

- Dziewczynka 10 lat 85 kg
- Zespół nerczycowy – biopsja nerki
- Anestezja:
 - propofol 3 mg/kg
 - fentanyl 3 μ g/kg
 - suksametonium 75 mg
 - wekuronium 3 mg
 - TOF po zakończeniu operacji 20%
- Bridion 150 mg
- TOF 97% po 200 sek



Doniesienia kazuistyczne



Pierwsze ratunkowe zastosowanie u niemowlęcia

- 10-miesięczna dziewczynka, 5900 g, stridor, Mallapati 3
- Bronchoskopia
- Indukcja propofol + remifentanyl
- Zwiotczenie wekuronium 0,1 mg/kg
- Nie mogę zaintubować, wentylować też trudno...
- Bridion[®] 8 mg/kg
- Powrót wydolnego oddechu po 15 sekundach



Dystrofia mięśniowa Duchenna

- 9-letni chłopiec, 46 kg, DMD
- Złamana ręka
- Propofol, remifentanyl
- Rokuronium 1 mg/kg
- Po 35 min TOF=0, PTC =1
- Bridion® 4 mg/kg
- Po 70 sek TOF = 0,9



Zalecenia rejestracyjne





Dawkowanie

- Zalecane dawki zależą od głębokości blokady nerwowo-mięśniowej
- Zalecane dawki nie zależą od sposobu znieczulenia
- Bridionem można odwracać blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną rokuronium lub wekuronium w różnych jej stadiach



Rutynowe dawkowanie u dorosłych

Objawy kliniczne w zwiotczeniu rokuronium lub wekuronium	Zalecana dawka Bridionu	Mediana powrotu TOF $\geq 0,9$
PTC ≥ 1 do 2	4 mg/kg	~ 3 min
Samoistny powrót przewodnictwa; co najmniej 2 odpowiedzi na TOF	2 mg/kg	~ 2 min



Natychmiastowe odwracanie bloku po rokuronium u dorosłych

Po co?	Zalecana dawka Bridionu*	Mediana powrotu TOF $\geq 0,9$
Jeżeli trzeba pilnie odwrócić blok, spowodowany podaniem rokuronium*	16 mg/kg	1,5 min [†]

*Nie ma danych co do natychmiastowego odwracania bloku po wekuronium

[†]po podaniu 16 mg/kg Bridionu w 3 min po wstrzyknięciu 1,2 mg/kg rokuronium



Dawkowanie u dzieci i nastolatków (od do 17 lat)

Sytuacja	Zalecana dawka
Rutynowe odwracanie bloku po rokuronium*	2 mg/kg
Inne rutynowe	Obecnie nie zalecane
Natychmiastowe odwracanie	Obecnie nie zalecane
Donoszone noworodki i niemowlęta	Obecnie nie zalecane

*po pojawieniu się 2. odpowiedzi na TOF

Bridion® [summary of product characteristics]



Dawkowanie w innych grupach pacjentów

Pacjenci	Zalecana dawka
Starsi	Standardowa dla dorosłych
Otyli	Standardowa dla dorosłych
Z niewydolnością nerek (niewielką do umiarkowanej)	Standardowa dla dorosłych
Z ciężką niewydolnością nerek	Nie zaleca się stosowania
Z niewydolnością wątroby (niewielką do umiarkowanej)	Standardowa dla dorosłych
Z ciężką niewydolnością wątroby	Ostrożnie!!!



Wnioski

- Pojawiła się możliwość swobodnego sterowania przebiegiem zwiotczenia nerwowo-mięśniowego
- Póki co – lek ratunkowy, ale...
- Pewnie z czasem bardzo zmieni naszą praktykę, zarówno w anestezjologii, jak i intensywnej terapii
- SUPER!!!!!!!!!!!!!!!



Dziękuję za zaproszenie i gościnność