

# Kardiyovasküler Cerrahide Kas Gevşetici Antagonizması: SRBA(Selective Relaxant Binding Agent) Uygun mu?

Dr. F.Bulutcu

Florence Nightingale Hastanesi  
Anesteziyoloji Kliniği

'since prostigmine is used as an antidote to curare, an ampoule of this drug should always be available' when d-tubocurarine is administered.

Griffith & Johnson, 1942

Death following injection of neostigmine.

Mackintosh R.R, 1949

Death following neostigmine.

Clutton-Brock J, 1949

Death following neostigmine.

Hill M, 1949

Atropine, neostigmine, and sudden deaths.

Pooler HE, 1957

A study of the deaths associated with  
anesthesia and surgery

Beecher HK, 1954

TO REVERSE OR NOT TO  
REVERSE : that is the  
question !

Churchill - Davidson, 1965

# içindekiler

Konvansiyonel geri döndürme

- kısıtlı yönleri

SRBA Bridion® ile geri döndürme

- Etki mekanizması
- Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler
- Yeni kullanım alanları ?

# Geri Döndürmenin Güncel Durumu

Kolinesteraz inhibitörleri nöromusküler kavşağın sinaptik aralığında bulunan asetilkolin esteraz enzimini inaktive eder

İNDİREKT ETKİ

## Kolinesteraz İnhibitörlerinin Kısıtlı Yönleri

Etki yavaş

Paradoks nöromusküler blokaj

Derin blokta kısıtlı etki

Etkinlik, idame anestetiklerinden etkilenmekte

Yan etki profili

Birlikte antikolinergiklerin kullanılması gerekli

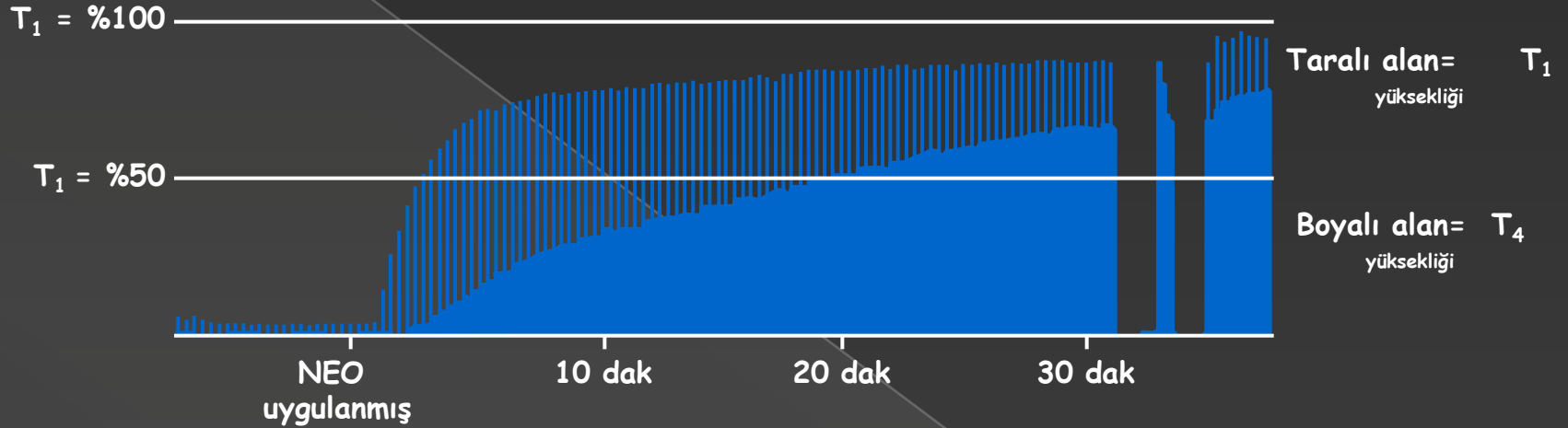
Rezidüel blok riski

Hogg RM, Mirakhur, 2009

Yang LPH, Keam SJ 2009

# Neostigmin (50 µg/kg) %95 Seğirme Depresyonunu Yeterli Şekilde Geri Döndürememektedir

## Vekuronium Protokolü



## Rokuronium Protokolü

		5 dak	10 dak	15 dak	20 dak
ROC 0.6 mg/kg n = 20	TOF oranı	0.33 ± 0.13	0.57 ± 0.11	0.70 ± 0.12	0.79 ± 0.12
	TOF < 0.9	%100 (20)	%100 (20)	%95 (19)	%85 (17)

NEO, neostigmin; ROC, rokuronium; TOF, dördü uyarı.



# Paradoks blok (rekürarizasyon)

Möromusküler blok ortadan kalktıktan sonra uygulanırsa

Nöromusküler transmisyon yetmezliği görülebilir

Asetil kolin reseptör desensitizasyonu

Nöromusküler transmisyon depolarizan blok

Açık kanal blokajı

Genioglossus kas & diyafram fonksiyonunu bozar

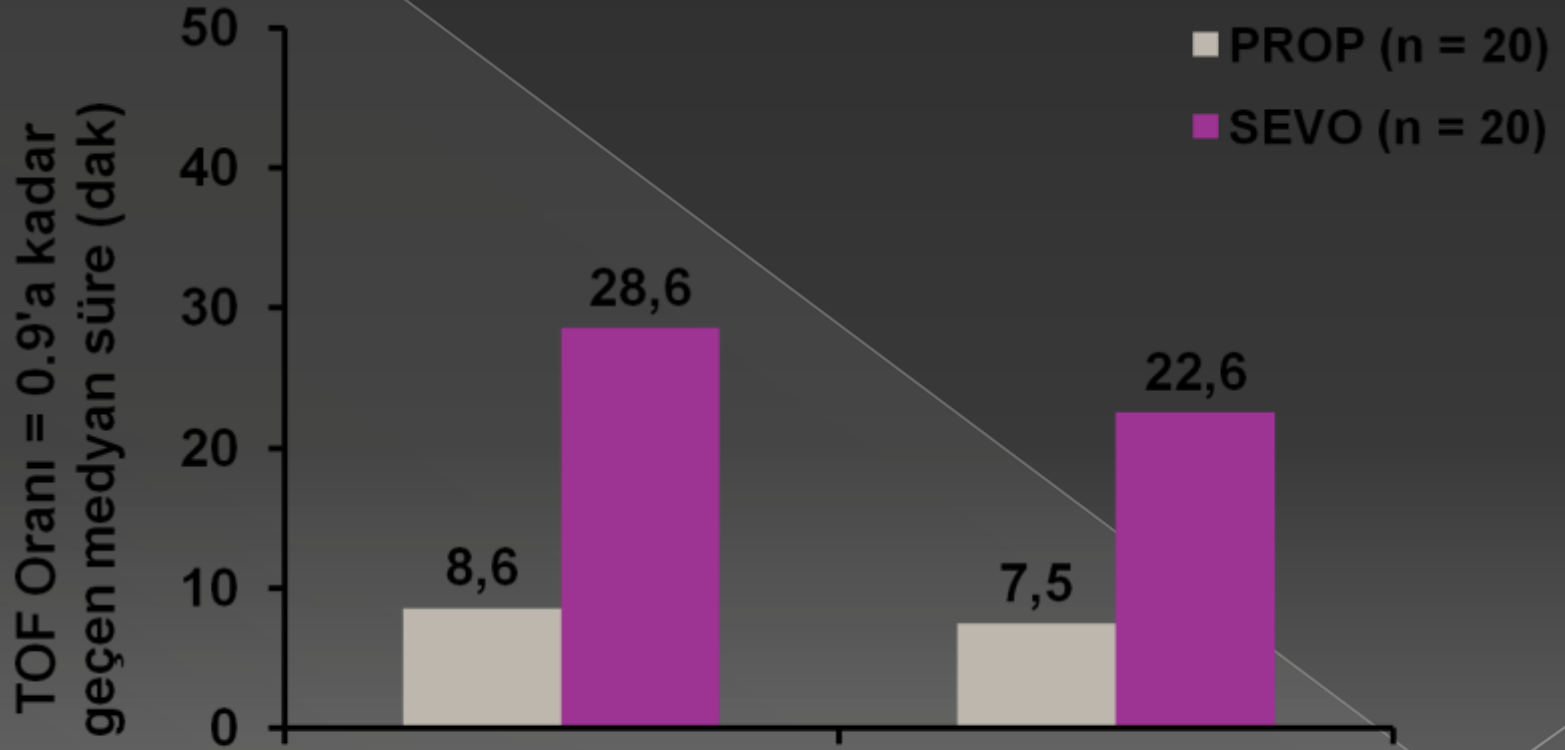
**İDEALİ GEREKTİĞİNDE KULLANILMALIDIR**

*Yost CS Anesth Analg , 1994*

*Eikerman M Anesthesiology, 2007*

*Herbstreit F Anesthesiology, 2007*

# Uygulanan Anestetik Maddeye Bağlı Olarak Geri Döndürmede Büyük Farklılıklar Mevcuttur \*



## Yan etki profili

### Antikolinesterazlar

Bradikardi

Hipersalivasyon, artmış bronşiyal sekresyonlar

Bronkospazm

Sık idrara çıkma

Bulantı ve kusma

### Antikolinerjikler

Taşikardi

Ağız ve burun kuruluğu

Midriyazis

Üriner retansiyon

# Konvansiyonel geri döndürmenin KVS etkisi

Antikolinesterazlar; bradikardi, bradiaritmi  
Beraberinde antikolinergik kullanımı;  
Kalbin otonomik kontrolünü değiştirir.  
(kardiyak sempatik tonüs etkilenir)  
( QT İNTERVALİ UZAR)

Saarnivaara L, 1998

Yaşlılarda kardiyak disritmi insidansı yüksek

Mirakhur, 1985

# Postoperatif residuel blok

Murphy GS et al. Postanesthesia Care Unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: a prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. *Anesth Analg* 2004; 98:193-200

Murphy GS et al. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the Postanesthesia Care Unit. *Anesth Analg* 2008; 107:130-7

n: 7459, ilk 15 dk. Derlenme

Kritik solunum problemleri (n:61)

Hipoksemi (n:22)

ÜHY obstruksiyonu (n:15)

Diğer (n: 24)

TOF oranı: 0.62

TOF oranı < 0.7 %73.8

n:179, objektif & subjektif deęerlendirme

Derlenmede

Objektif deęerlendirilen grup:

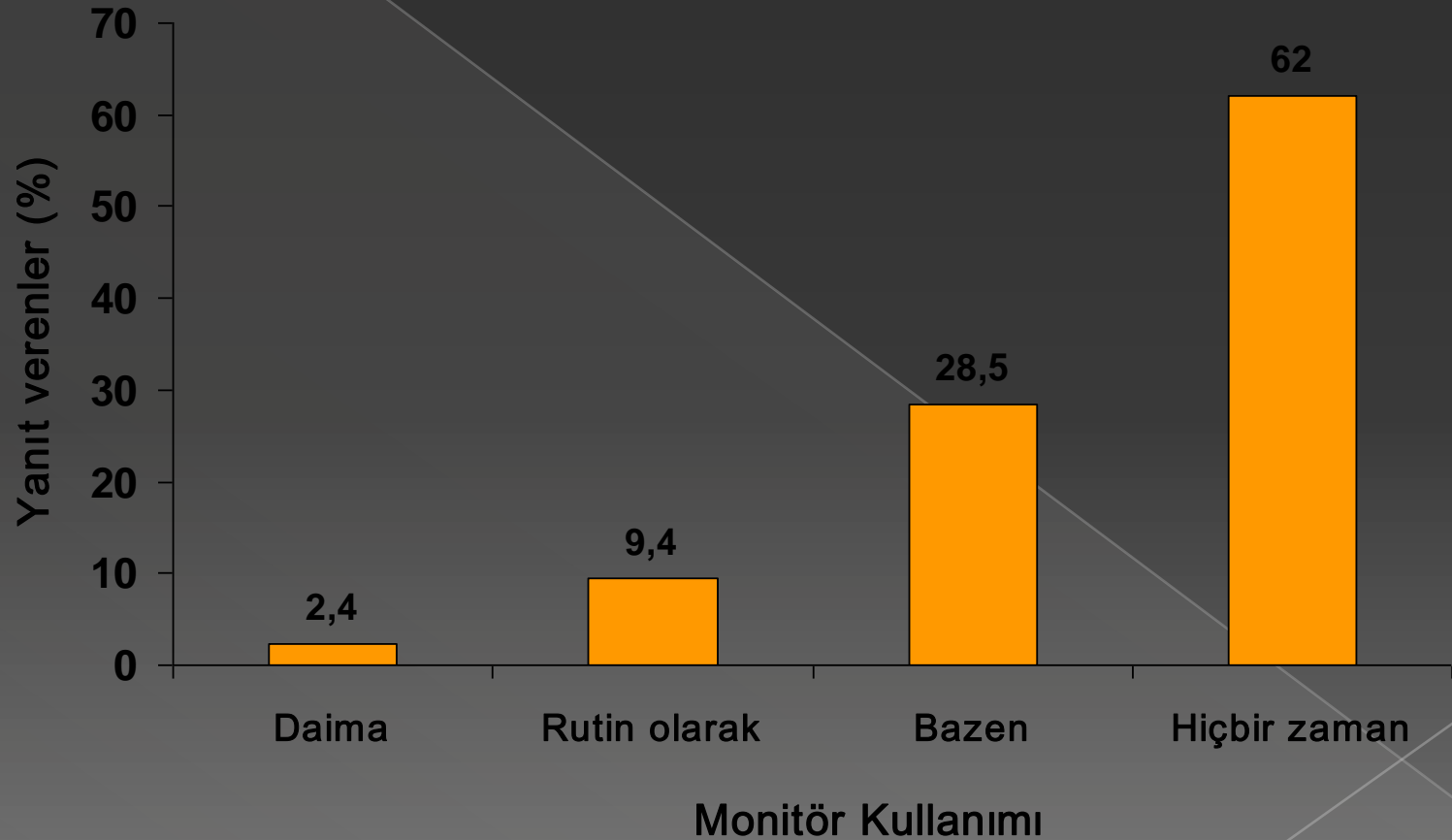
TOF >0.9 %96

Subjektif deęerlendirilen grup:

TOF <0.7 % 62

**MONİTORİZASYON METODU SONUCU  
ETKİLER Mİ?**

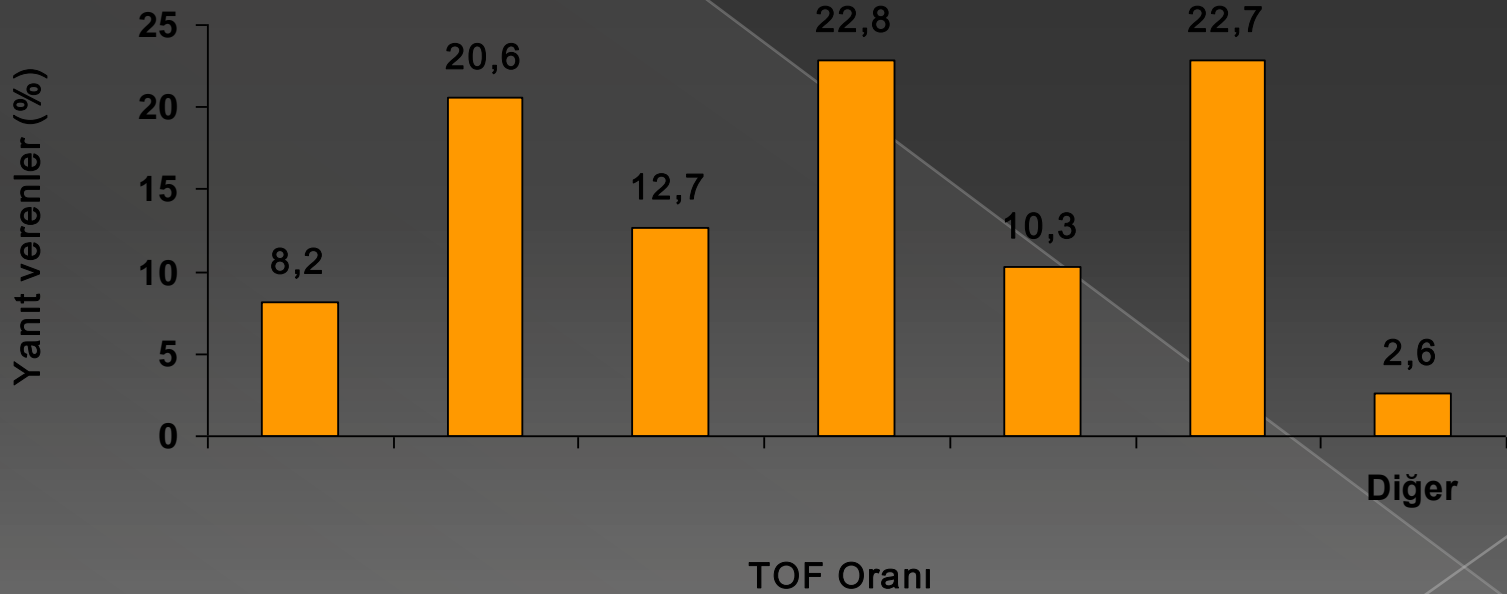
# Kantitatif Monitorizasyon Kullanmanın Kısıtlı Yararı: İngiltere Verileri



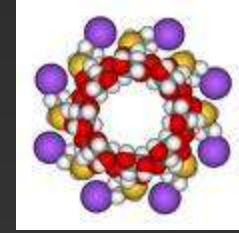
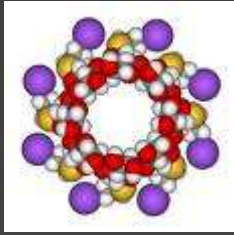


# Dörtlü Uyarı Oranı $\geq 0.9$ 'un Kabul Edilebilir Derlenme Standardı Olarak Benimsenmesine İlişkin Kısıtlamalar

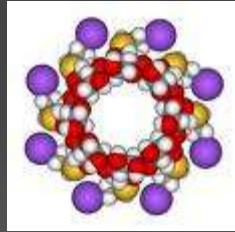
Güvenli Ekstübasyon için Gerekli TOF Oranı Algılamaları



# Bridion® İle Geri Döndürme



Etki Mekanizması



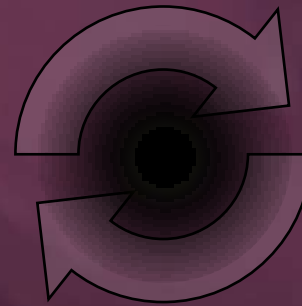
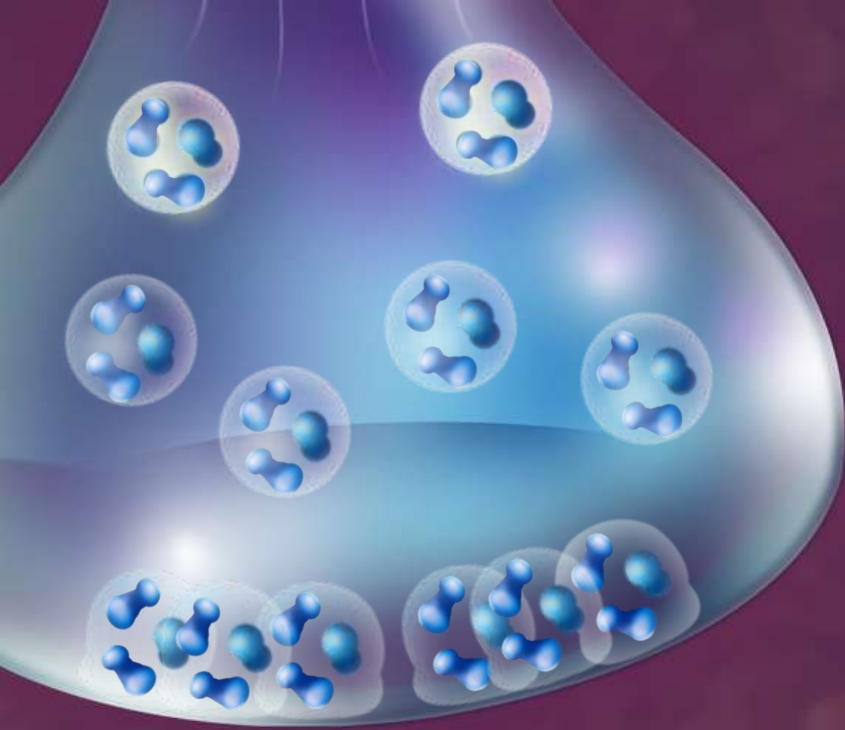
# Sahne 1



Asetilkolin



Kolinesteraz



## Sahne 2



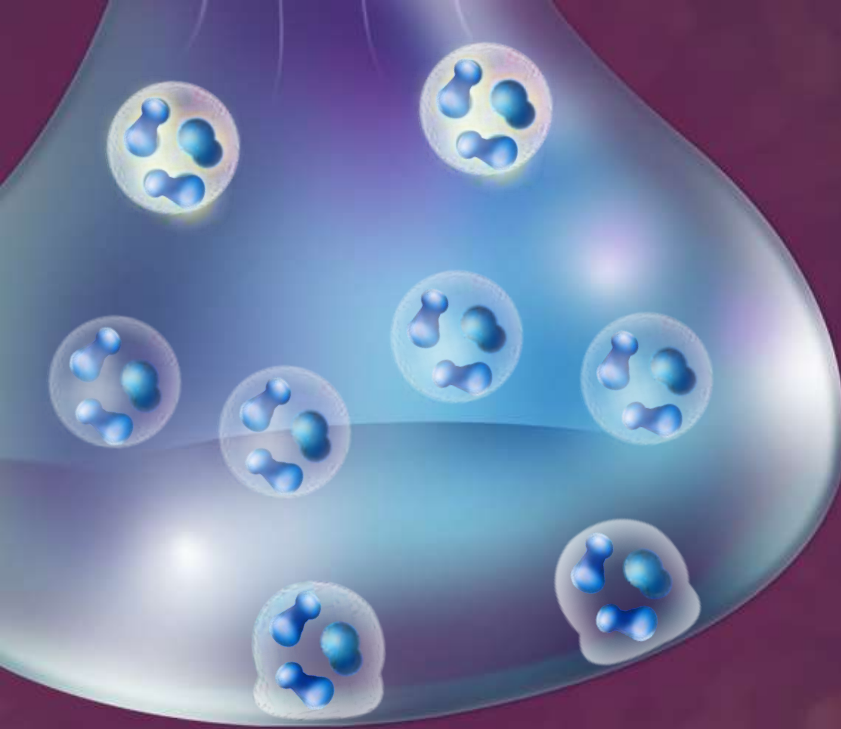
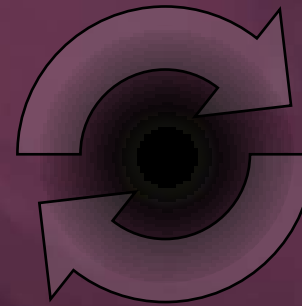
Asetilkolin



Kolinesteraz



Roküronyum



Yang LPH, Keam SJ. Sugammadex a review of its use in anaesthetic practice Drugs. 2009;69(7):919-942.  
Booji LHDJ, et al. Reversal agents for nondepolarizing neuromuscular blockade reasons for and development of a new concept.Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and pain. 2002; 21(2), 92-98

# Sahne 3



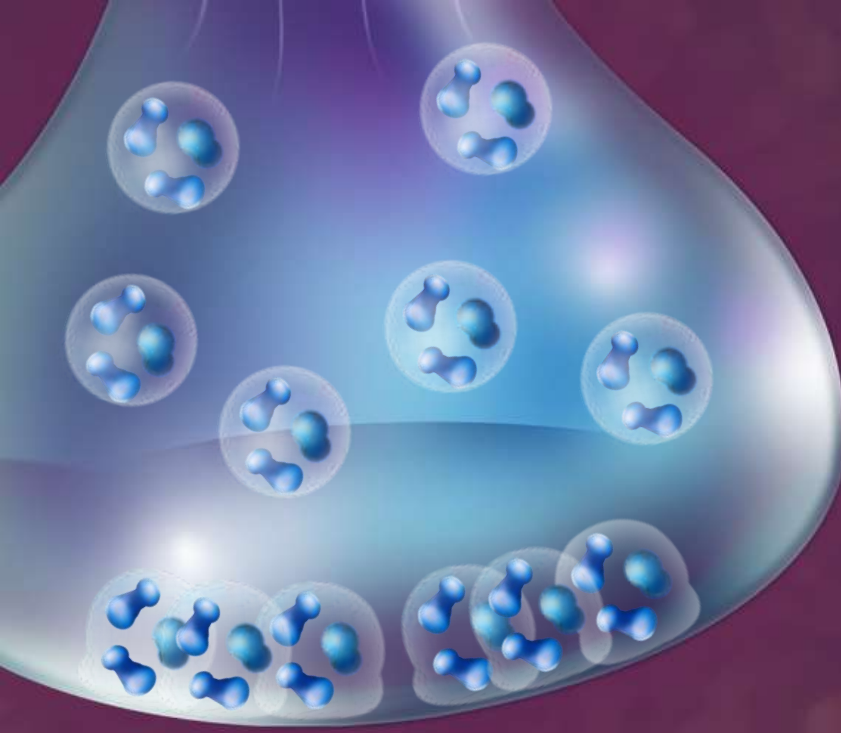
Asetilkolin



Kolinesteraz



Roküronyum



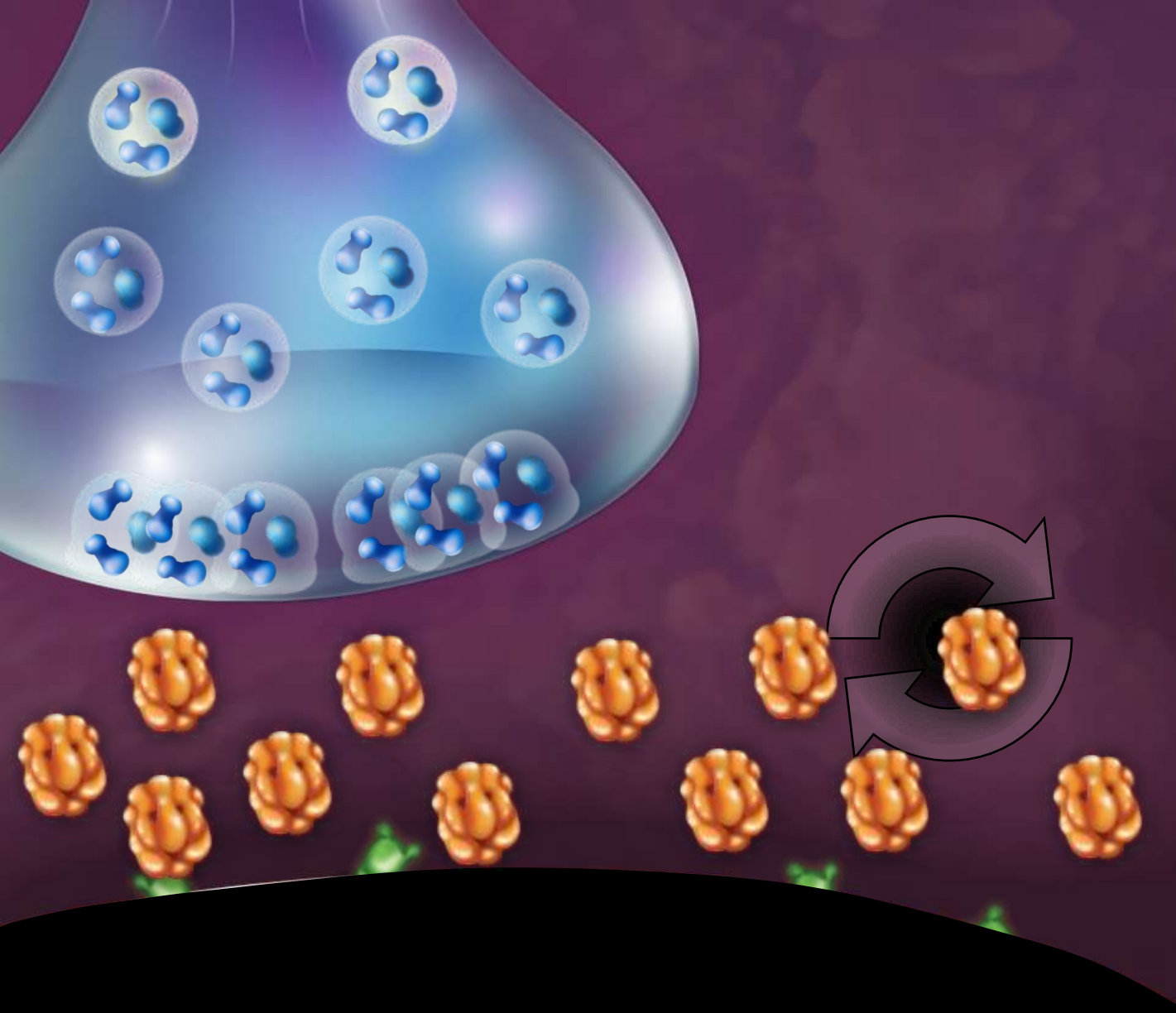
Kolinesteraz  
İnhibitörü



Fisher DM. Clinical pharmacology of neuromuscular blocking agents. Am J Health-Syst Pharm. 1999; 56(1): S4-9  
Yang LPH, Keam SJ. Sugammadex a review of its use in anaesthetic practice Drugs. 2009;69(7):919-942.



# Sahne 4



Asetilkolin



Kolinesteraz



Roküronyum

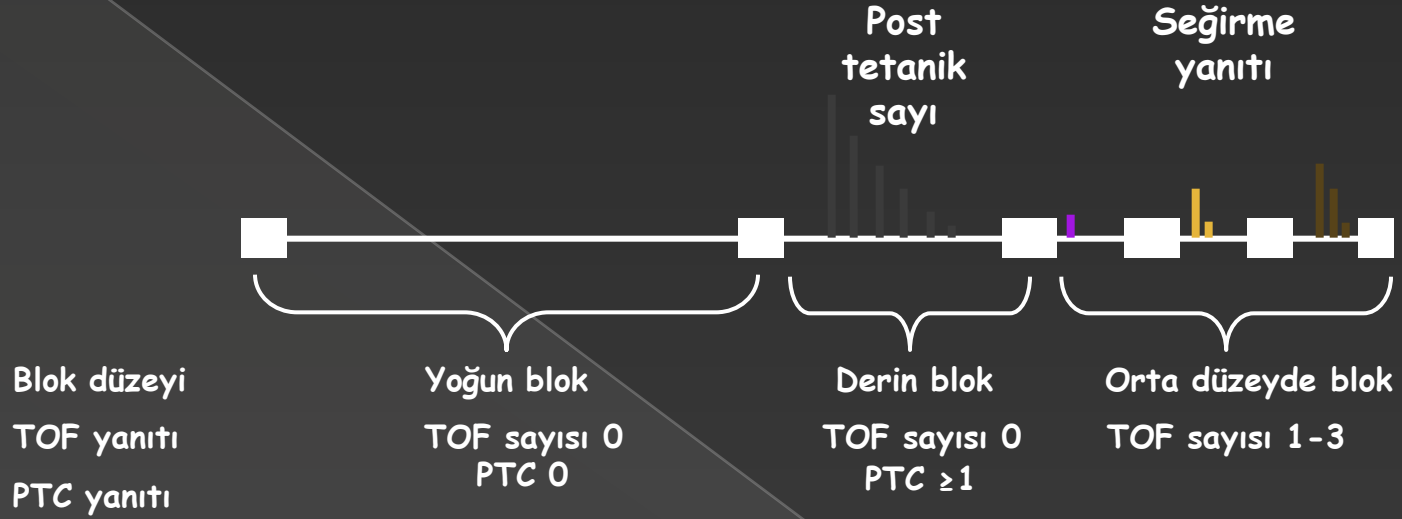


Brigidion

## Bridion® Farmakokinetikleri

- $V_{ss}$ : 11-14 L
- $T_{\frac{1}{2}}$  eliminasyon: 1.8 saat
- Erişken bireylerde tahmini klirens değeri~88 mL/dak
- Başlıca eliminasyon yolu: renal
  - Dozun %96'sı idrarla atılır ve bunun en az %95'i değişmemiş Bridion içerir.

# Farklı Blok Derinlikleri



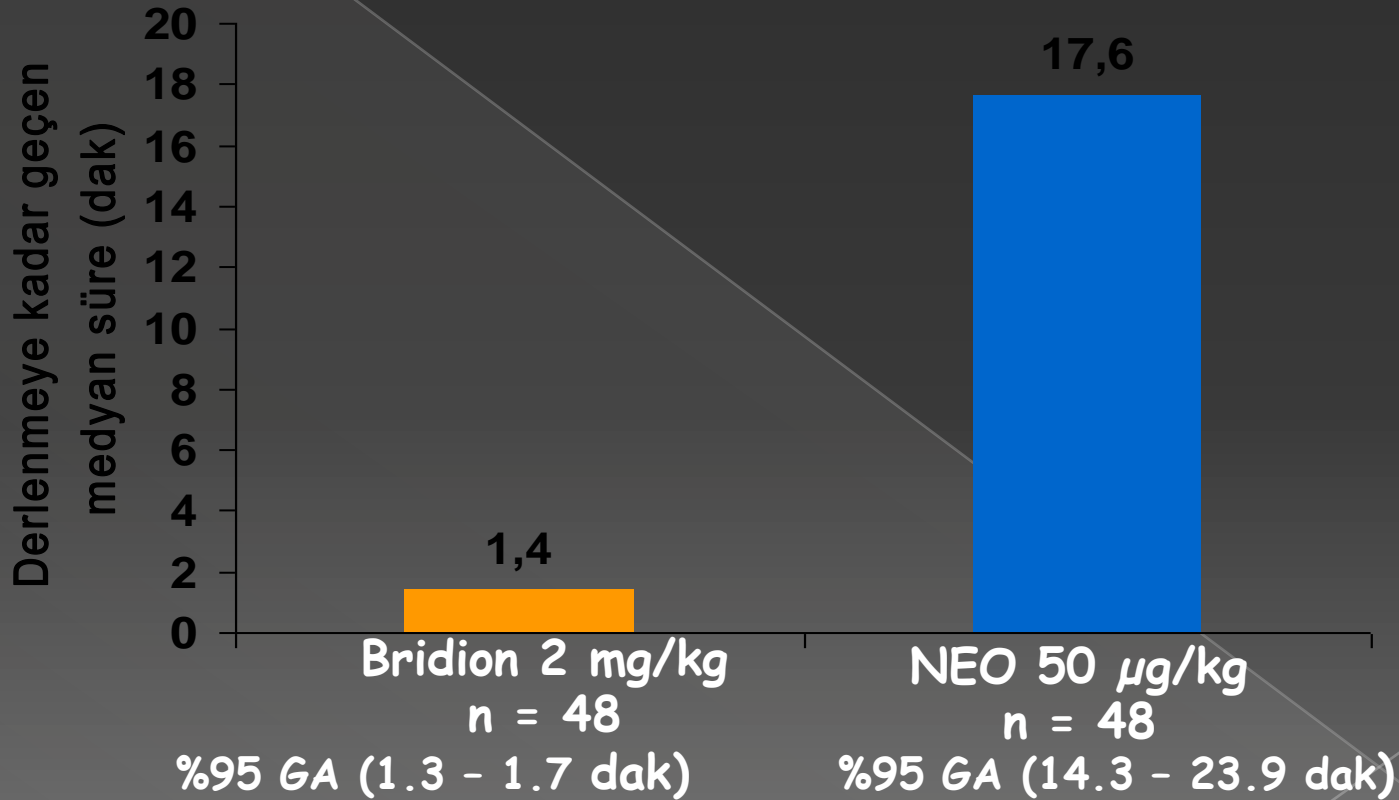
- Yoğun blok: TOF veya PTC uyarısına yanıt yok
- Derin blok: PTC uyarısına yanıt var, TOF'a yanıt yok
- Orta düzeyde blok: TOF uyarısına yanıtın yeniden ortaya çıkması

PTC, posttetanik sayı; TOF, dörtlü uyarı.

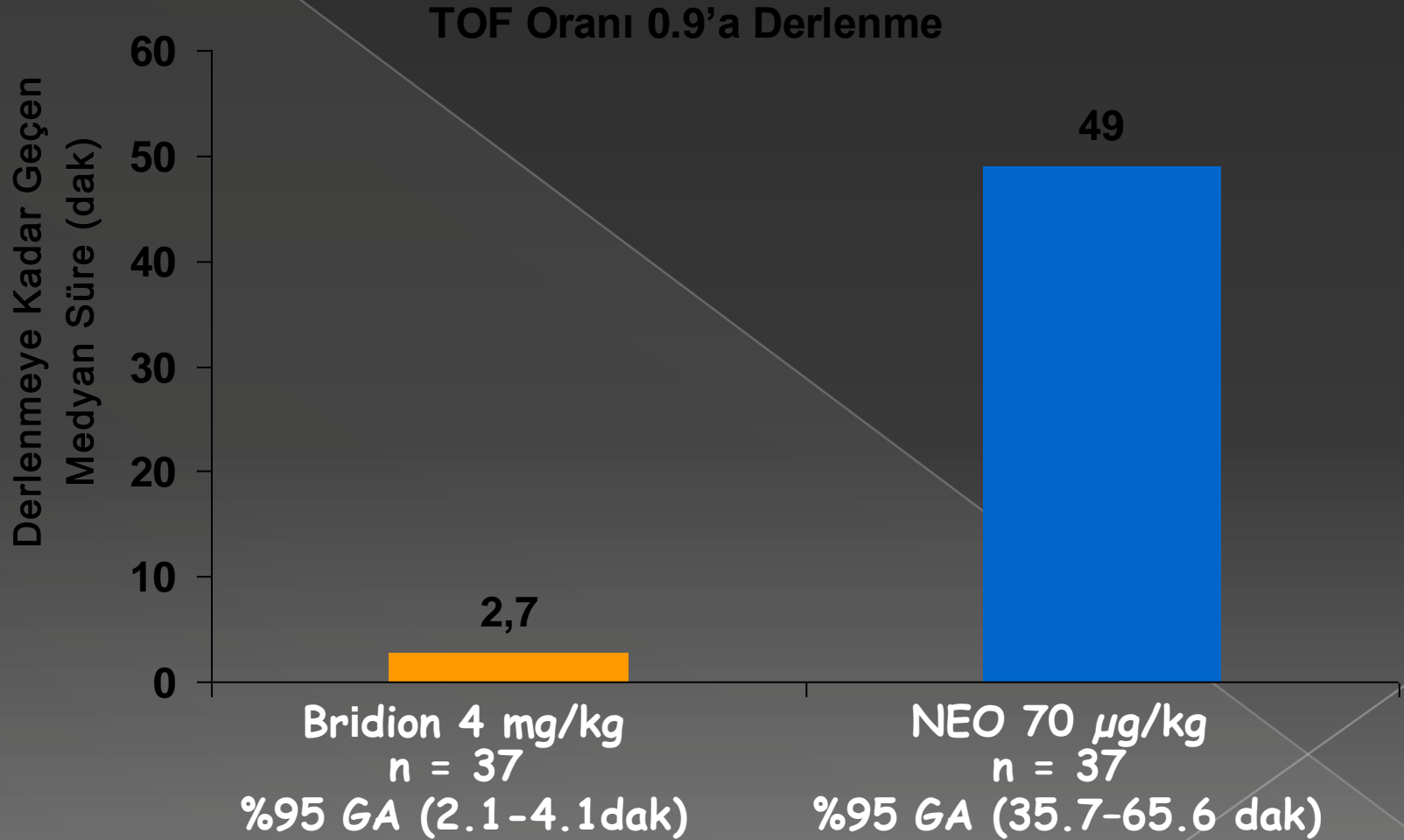


# Roküronyum 0.6 mg/kg'dan sonra Bridion® ile Neostigmine göre T2'den Daha Hızlı Geri Döndürme

TOF Oranı 0.9'a Derlenme



# Roküronyum 0.6 mg/kg'dan sonra Bridion® ile Neostigmine göre 1-2 PTC'dan daha Hızlı Geri Döndürme

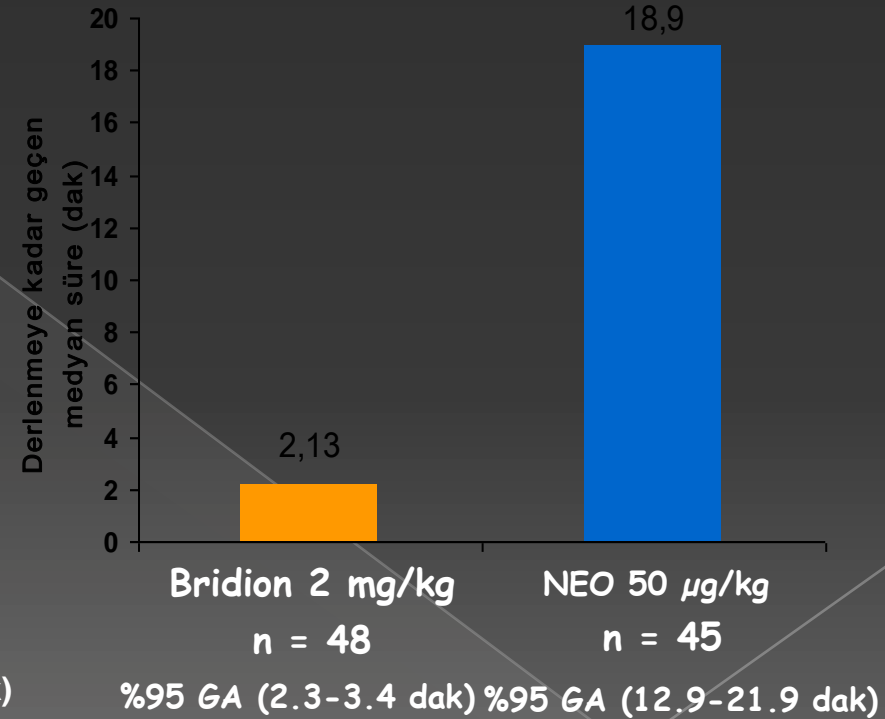
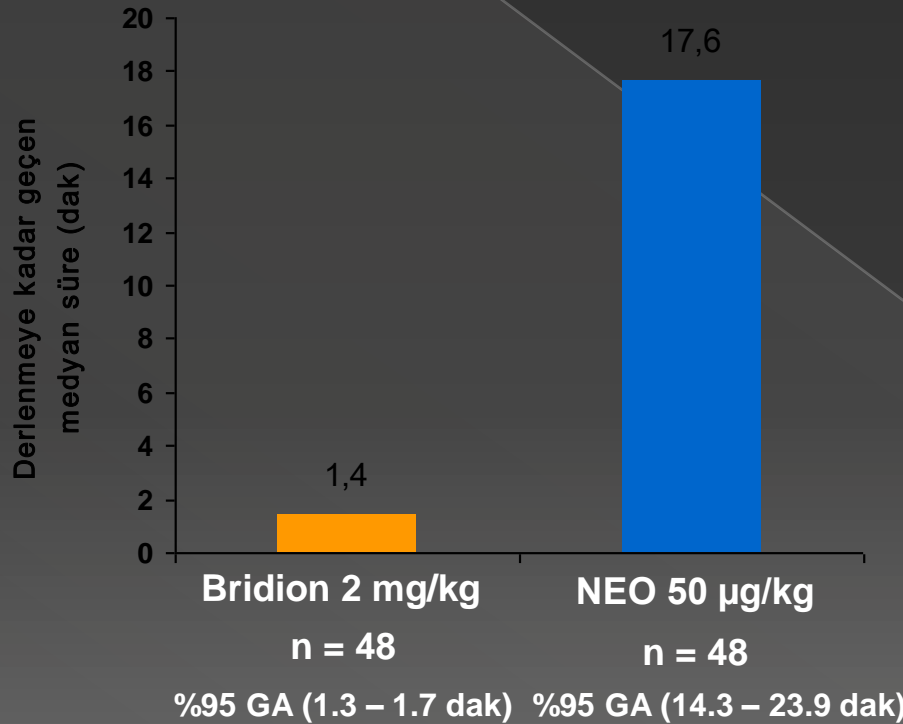


# Bridion ile Neostigmine Göre daha Hızlı Derlenme

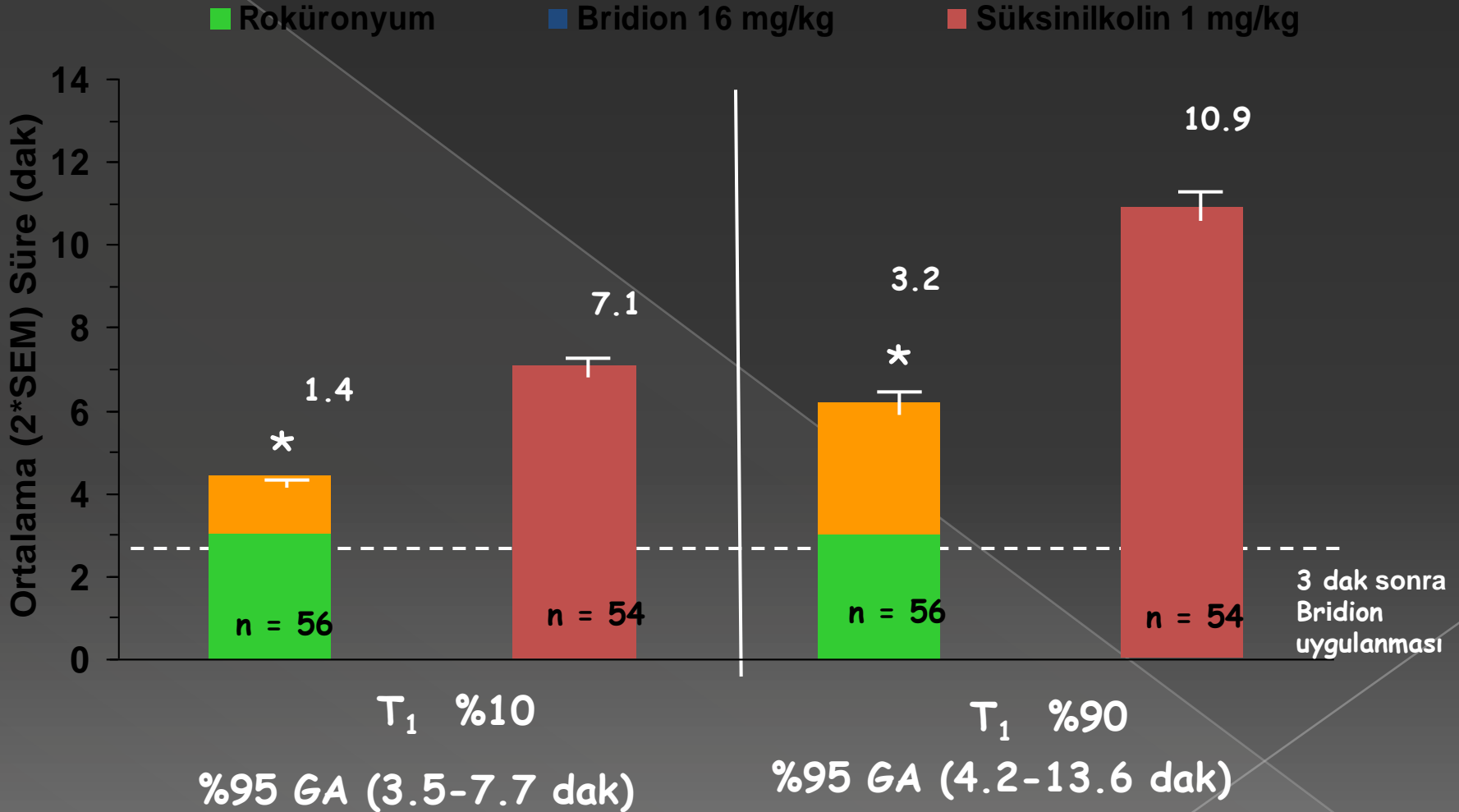
## TOF Oranı 0.9'a Derlenme

Roküronyum 0.6 mg/kg

Veküronyum 0.1 mg/kg



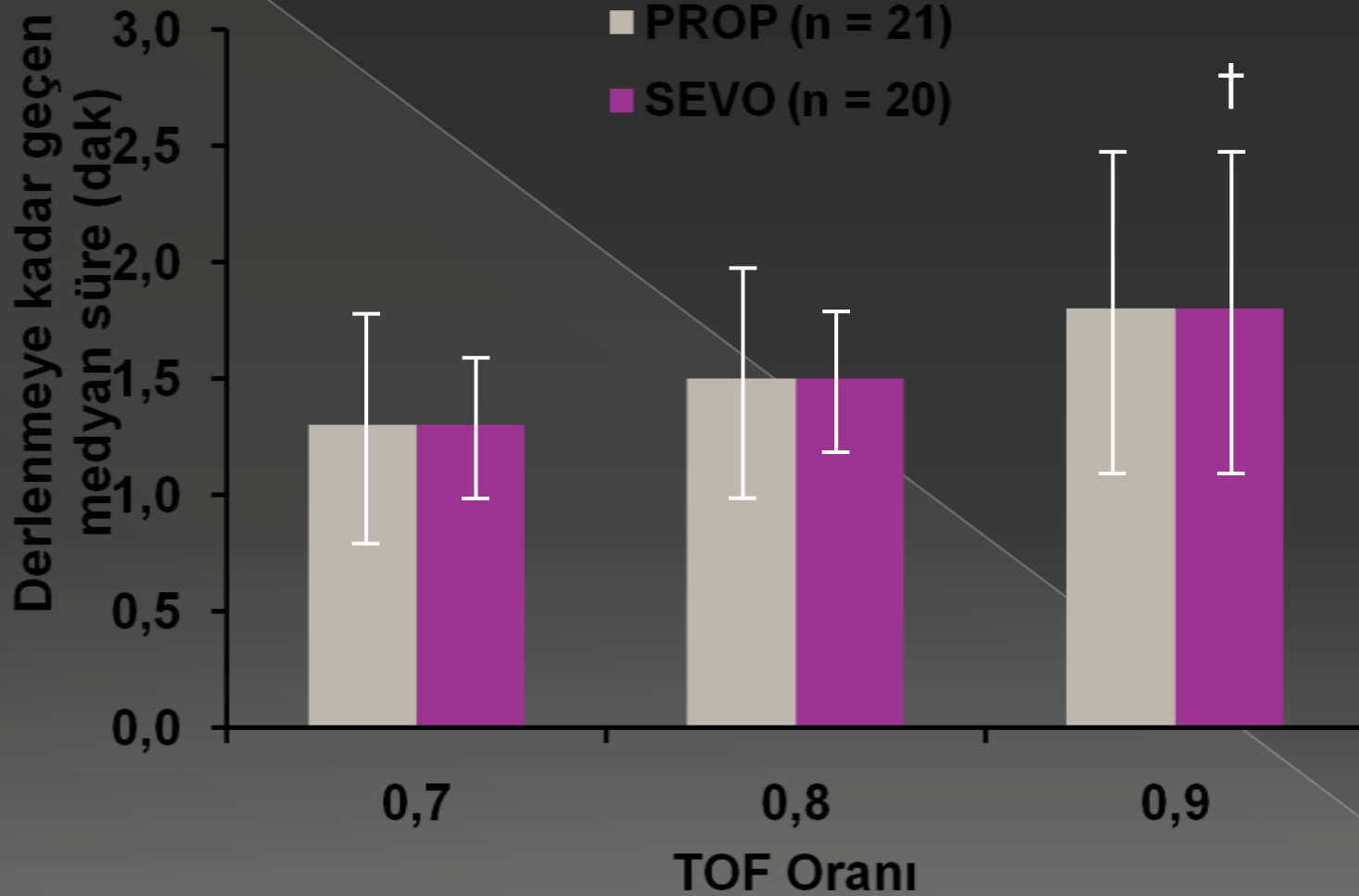
# 1.2 mg/kg Roküronyum Dozundan 3 Dakika Sonra Acil Geri Dönüş



\*P < 0.0001, süksinilkolin tedavi grubuna göre; bulgular tedavi-amaçlı popülasyona dayanmaktadır. SEM, ortalamanın standart hatası.

Lee C, et al. Reversal of Profound Neuromuscular Block by Sugammadex Administered Three Minutes after Rocuronium Anesthesiology. 2009; 110(5), 1020-5.

# Bridion® Etkinliđi Propofol ya da Sevofluran'dan Etkilenmemiřtir\*



# Bridion® Geri Döndürme Süresi Açısından Fleksibilitiyi Artırmaktadır

## ● Rutin Geri Döndürme

- roküronyum / vekuronyum ile indüklenen bloğun geri döndürülmesinde spontan derlenme T<sub>2</sub> (orta düzeyde blok) ulaştıysa 2 mg/kg Bridion önerilmektedir
- roküronyum / vekuronyum ile indüklenen bloktan sonra 1-2 PTC derlenme sağlandıysa (derin blok) 4 mg/kg Bridion önerilmektedir

## ● Acil Geri Döndürme\*

- roküronyum verildikten sonra 3 dakika içinde klinik olarak ani geri döndürme gerekli ise  
16 mg/kg Bridion önerilmektedir

\*Sadece rokuronyum ile indüklenen blokda önerilmektedir .  
PTC, posttetanik sayı.

## Bridion® Güvenilirlik Profili

- Kardiyak ve pulmoner hastalığı olanlarda güvenilirlik gösterilmiştir
- Bridion şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (kreatin klirens <30 mL/dak)
- Şiddetli hepatik hastalığı olanlarda dikkatli olunmalıdır

## Bridion® Yan Etkiler

- en sık rastlanan yan etkiler :
  - Disgeusia (metal tadı veya acı tat): %0.0-%7.1 (16 mg/kg sugammadex dozu için)
- Reküren veya rezidüel nöromüsküler blok
  - 24 denekte görüldü (%1.7)
    - 24 hastanın rezidüel blok yaşayan 20'si suboptimal dozda (<2 mg/kg) Bridion almıştır
- Allerji-benzeri reaksiyon (yani, kızarıklık, eritematoz döküntü)
  - Az sayıda reaksiyon bildirilmiş olup bunların biri doğrulanmış hafif alerjik reaksiyondur.



# Bridion® Plaseboya Benzer Yan Etki İnsidansı Göstermektedir

## En az 1 Yan Etki Bulunan Hasta İnsidansı

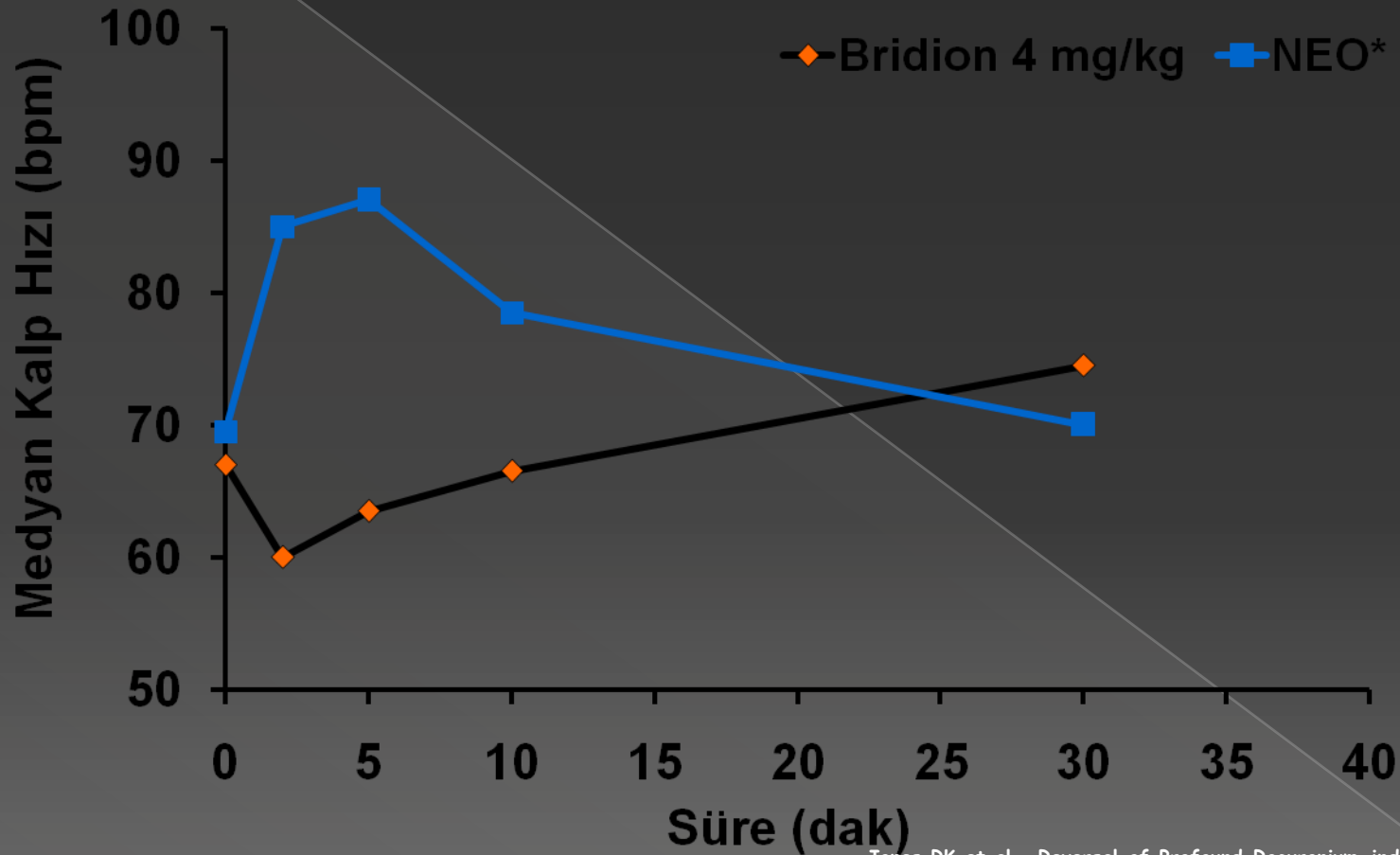
### Advers olay görülen hasta insidansı

	<b>BRIDION®*</b> (n=640)	Plasebo (n=140)
Toplam	<b>%68</b>	<b>%72</b>
Ciddi advers olay	<b>%5.8</b>	<b>%4.3</b>

\* Roküronyum veya vekuronyum uygulamasını takiben

Yang LPH, Kean SJ. Sugammadex a review of its use in a naesthetic practice *Drugs*. 2009;69(7):919-942.

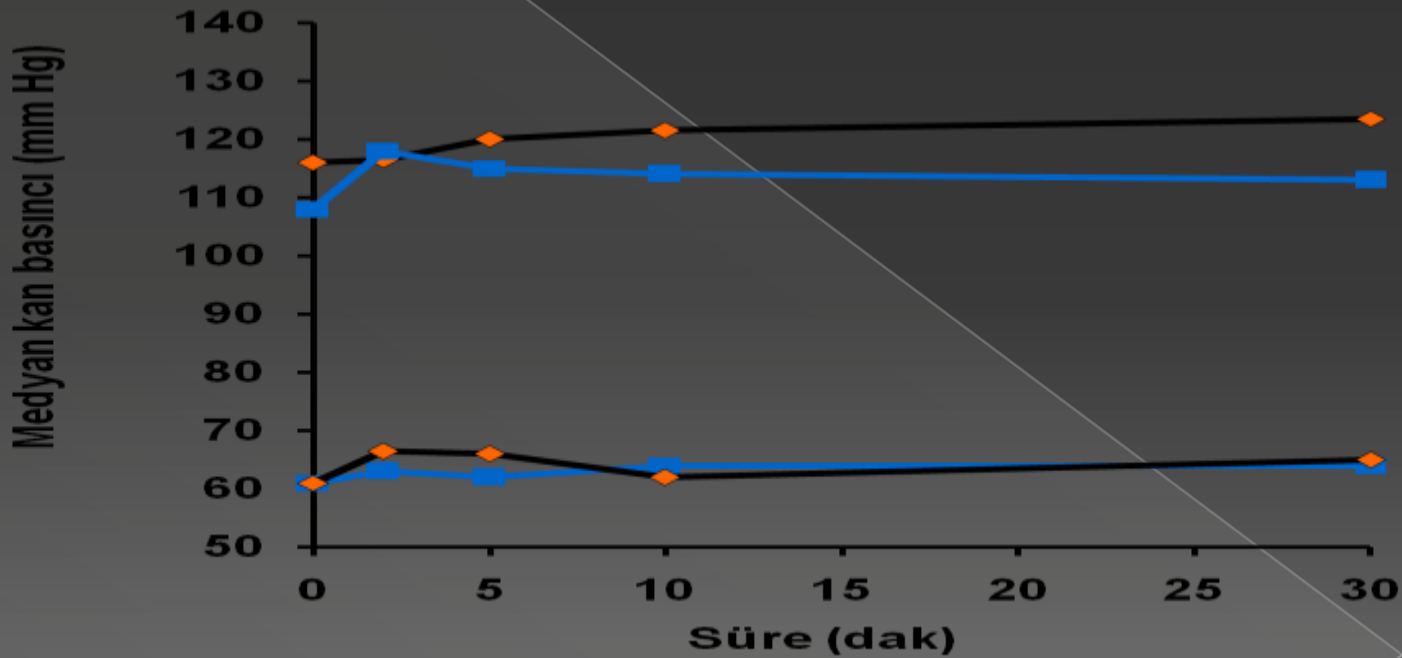
# Roküronyum 0.6 mg/kg Bridion ya da Neostigmin ile 1 - 2 PTC'dan Geri Döndürmek: Kalp Hızı



\*Neostigmin 70 µg/kg ile glikopirolat 14 µg/kg kombinasyonu.  
NEO, neostigmin.

Jones RK et al. Reversal of Profound Rocuronium-induced Blockade With Sugammadex. A Randomized Comparison with Neostigmine. *Anesthesiology*. 2008;109:816-824.  
Lemmens HJM, et al. Sugammadex Reverses Profound Vecuronium Blockade More Rapidly Than Neostigmine.  
<http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?jsessionid=CD893AB330B41BC91B34E281993E91E7?year=2007&index=13&absnum=1850>.  
Son erişim tarihi: 02.11.2009

# Roküronyum 0.6 mg/kg Bridion ya da Neostigmin ile 1 - 2 PTC'dan Geri Döndürmek: Kan Basıncı



# KONVANSİYONEL GERİ DÖNDÜRME

## AVANTAJLARI

Tanınabilirliği yüksek

İyi bilinen Yan etki profili

Geniş spektrum (steroid & benzilsoqünolin )

UCUZ

# KONVANSİYONEL GERİ DÖNDÜRME

## DEZAVANTAJLARI

Yavaş etkili

Derin blokta etkisiz

Sadece kısmi derlenme de etkili

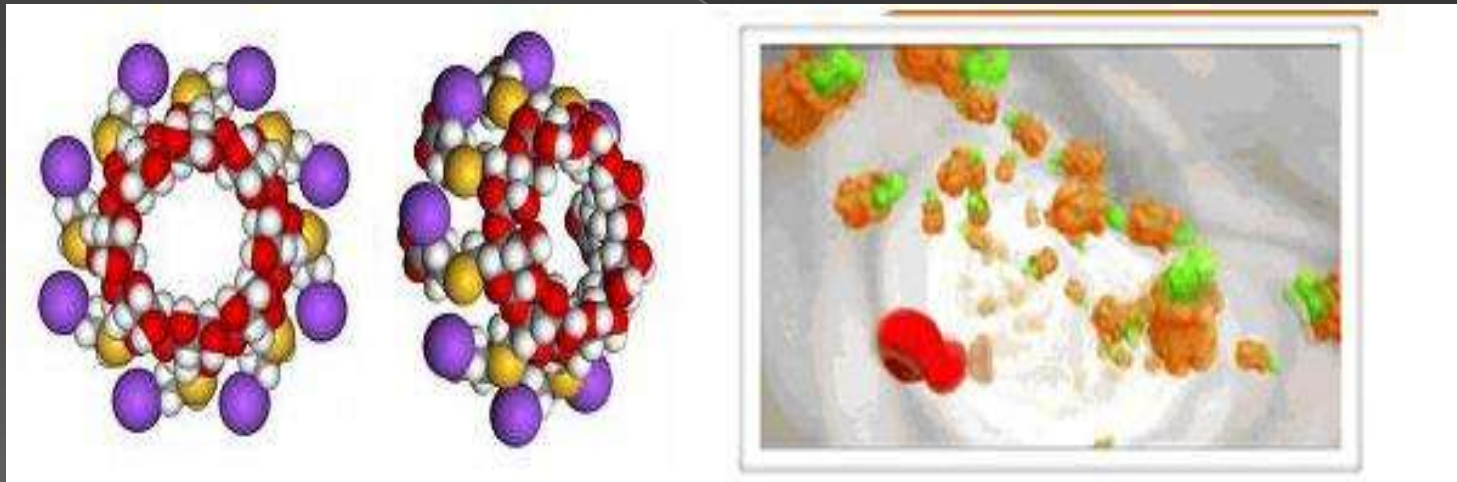
Paradoks blok

Volatil anesteziklerden etkilenme

Ciddi yan etki

PAHALI

# SRBA NE VAAD EDIYOR



Güvenilir

KVS yan etki az

Potansiyonel yeni alanlar

-Zor entübasyon

-Heran derin bloktan döndürme gerektiren

-Cerrahiler (koil, wake-up testi )

-Hızlı derlenme (günübirlik cerrahi,  
endoskopi, robotik cerrahi)

kardiyak cerrahi de innovasyon

OPCAB

MIDCAB

TECAB

Robotik cerrahi

TAVI

Kardiyak anestezi de innovasyon

Sugammadex



# **TARTIŞMA**

**Sugammadex: An Opportunity  
to Change the Practice  
of Anesthesiology?**

**Ronald D. Miller, MD, 2007**

**Sugammadex: an opportunity for more thinking  
or more cookbook medicine?**

**François Donati PhD MD FRCPC, 2007**