

Возможности управляемого нервно-мышечного блока при анестезии в акушерско-гинекологической практике



Сокологорский С.В.

Первый Московский Государственный
Медицинский Университет

Уфа 2013




ПЕРВЫЙ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени И.М. Сеченова



Свойства идеального миорелаксанта

- ❖ Быстрое начало действия;
- ❖ Быстрое или хорошо предсказуемое прекращение нейромышечной блокады;
- ❖ Отсутствие (или минимальная выраженность) побочных эффектов;
- ❖ Отсутствие остаточных эффектов.



Что должен, и чего не должен идеальный миорелаксант?

Идеальный миорелаксант **ДОЛЖЕН:**

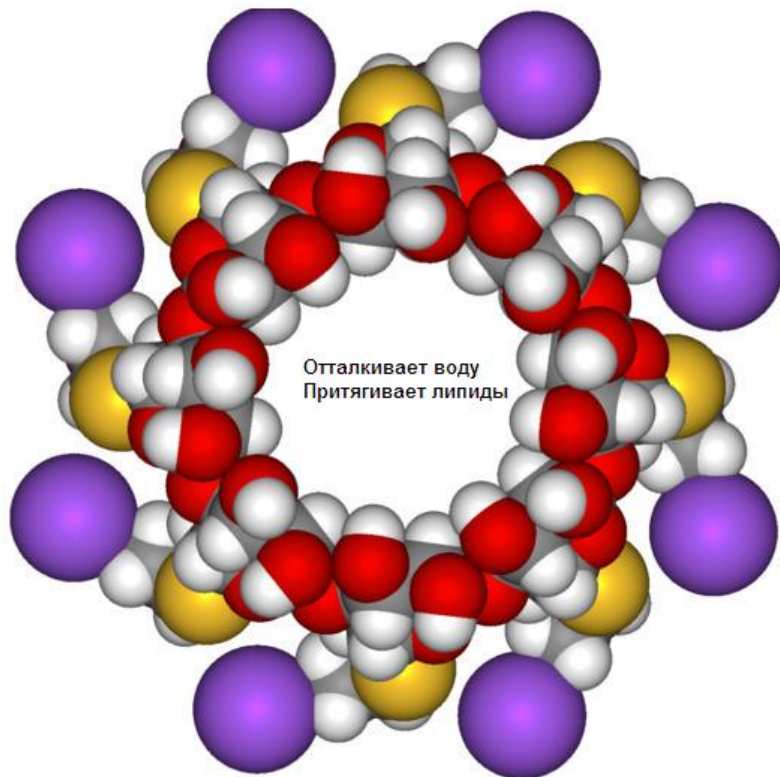
- обладать быстрым наступлением эффекта,
- иметь хорошо распознаваемое начало действия,
- иметь продолжительность действия около 20 мин (минимальная продолжительность вмешательства),
- обладать возможностью быстрой реверсии блока специфическим антагонистом,
- иметь просто определяемую дозировку.

Идеальный миорелаксант **НЕ ДОЛЖЕН:**

- влиять на потребление кислорода органами и системами,
- проникать через маточно-плацентарный барьер,
- иметь побочных эффектов на сердечно-сосудистую и дыхательную системы,
- провоцировать злокачественную гипертермию,
- вызывать нежелательные эффекты у пациентов с миопатиями.

Сугаммадекс - циклодекстрин

Высоко растворима в воде



Отталкивает воду
Притягивает липиды

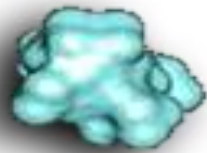
Высоко растворима в воде

8 кольцевая углеводная молекула
Модифицирована специально под молекулу
рокурония:

- добавлены 8 боковых цепей для увеличения полости
- добавлены отрицательно заряженные карбоксильные группы к концам боковых цепей для усиления электростатического взаимодействия с положительно заряженной четвертичной аммониевой группой рокурония

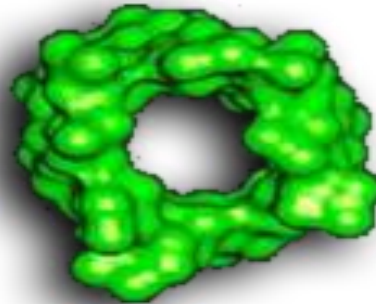
Сугаммадекс: су [sugar, сахар] – гамма[γ] – декс [циклодекстрин]

Сугаммадекс: механизм действия



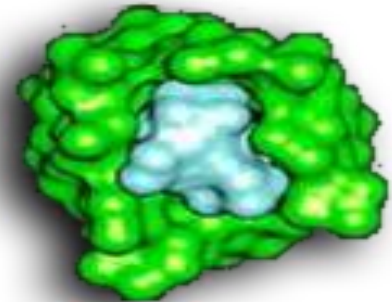
рокуроний
или
векуроний

+



сугаммадекс

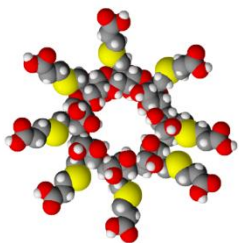
=



Инактивированный
комплекс

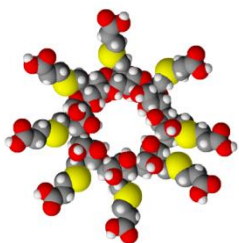
Сугаммадекс


- инкапсулирует рокуроний и векуроний, таким образом, инактивирует их;
- комплекс выводится из организма через почки;
- не стимулирует холинергическую нервную систему, и, следовательно, не вызывает развития холинергических побочных эффектов.



Фармакокинетика Сугаммадекса

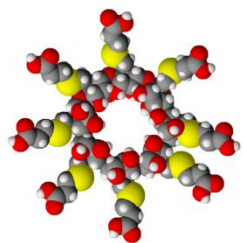
- » Не подвергается метаболизму и выводится в неизменном виде почками
- » Линейная кинетика дозы варьирует в пределах 1-16 мг/кг (в/в болюс)
- » Период полувыведения из плазмы составляет 1,8 ч
- » Плазменный клиренс составляет примерно 88 мл/мин
- » > 90% дозы выводится в течение 24 ч





БРАЙДАН® (сугаммадекс): Показания к применению

- ❖ **Экстренное и немедленное восстановление нейромышечной проводимости после применения рокурония**

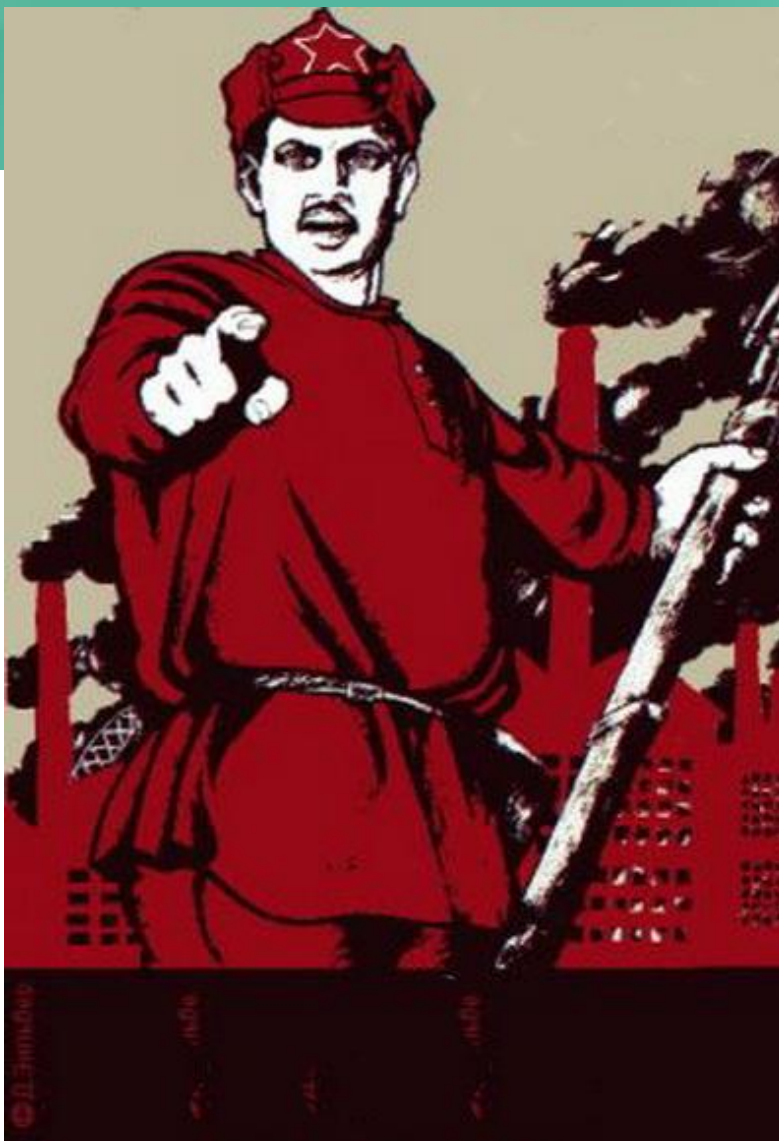




Миорелаксант без антидота - это автомобиль без тормозов



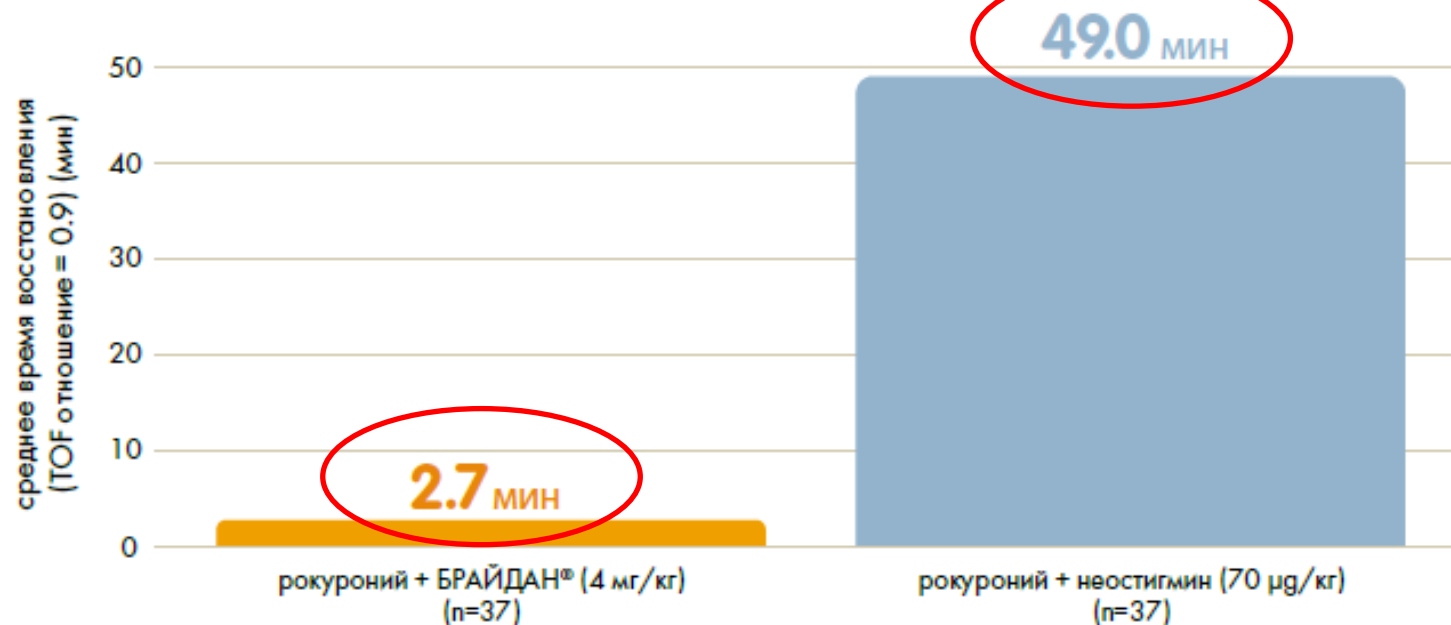
Хватит ли у Вас смелости или безрассудства сесть в автомобиль без тормозов?!



**Так почему же Вы катаете в таком
автомобиле своих пациентов?**

Устранение глубокого нейромышечного блока

Скорость восстановления нейромышечной проводимости из глубокого блока, вызванного рокуронием, до TOF отношения 0.9 по сравнению с неостигмином (<0.0001)¹



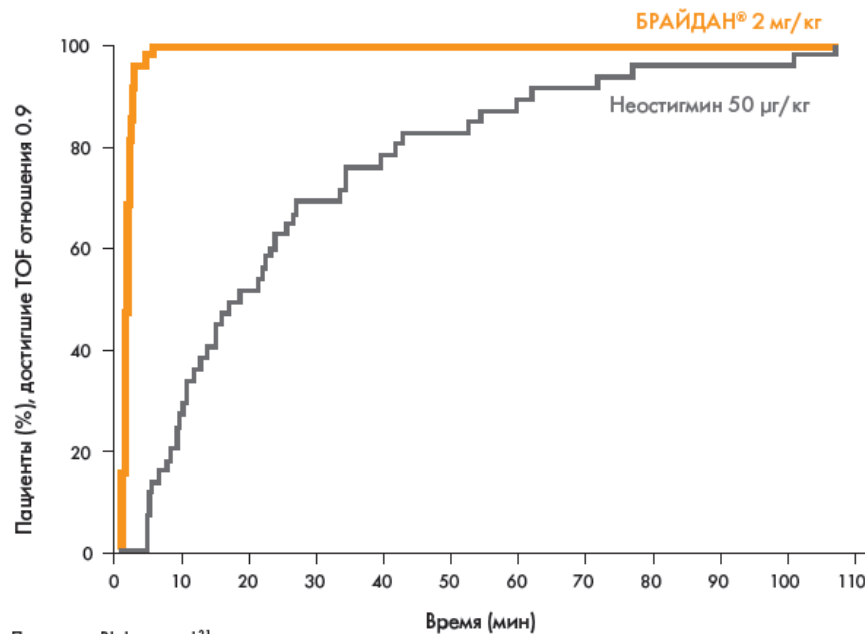
БРАЙДАН® устраняет глубокий нейромышечный блок, вызванный рокуронием в 18 раз быстрее, чем неостигмин

Jones RK et al. Anesthesiology. 2007;107:A1577.



БРАЙДАН® обеспечивает предсказуемое и полное восстановление нейромышечной проводимости при введении на уровне появления T2

Предсказуемость: меньшая вариабельность во времени восстановления по сравнению с неостигмином²¹



Полнота: полное восстановление до TOF отношения 0.9 в течение 5 минут²¹

у **98%** пациентов, получивших БРАЙДАН®, восстановление нейромышечной проводимости до TOF отношения 0.9 произошло в течение 5 минут

у **11%** пациентов, получивших неостигмин, восстановление нейромышечной проводимости до TOF отношения 0.9 произошло в течение 5 минут





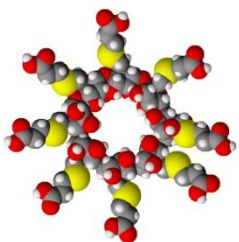
Введение Брайдана® при стандартном и немедленном восстановлении нейромышечной проводимости (НМП)

❖ Стандартное восстановление

- **4 мг/кг** рекомендуется вводить, если восстановление НМП достигло 1-2 PTCs (глубокий блок) после введения рокурония или векурония
- **2 мг/кг** рекомендуется вводить, если спонтанное восстановление НМП достигло повторного появления T₂ (неглубокий блок) после введения рокурония или векурония

❖ Немедленное восстановление*

- При клинической необходимости в немедленном восстановлении НМП рекомендуется вводить **16 мг/кг** Брайдана® через 3 минуты после введения рокурония





Трудная интубация в акушерстве
наблюдается в

6 раз чаще,
чем в общехирургической практике



Частота летальных исходов при общей анестезии
в 17 раз больше, чем при регионарных методах обезболивания
операции кесарева сечения



Hawkins J. L., Koonin L. M., Palmer S. K., Gibbs C. P.
Anesthesia-related Deaths during Obstetric Delivery in the United States,
1979–1990. Anesthesiology, 1997; V. 86, N 2, P. 277–284



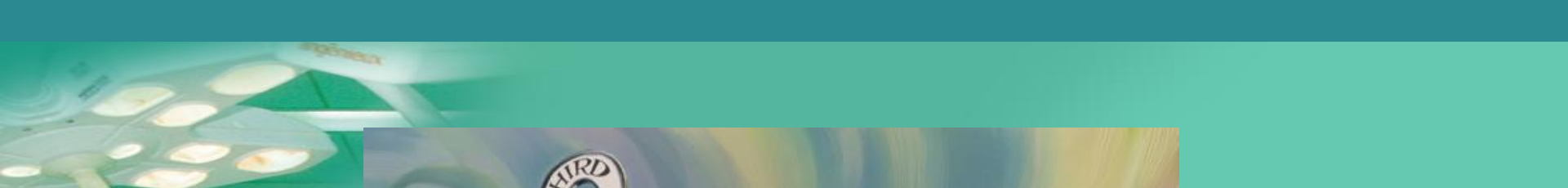
Что делать, если регионарные методы у пациентки технически сложно выполнимы?





И у пациентки имеются признаки предстоящей технически сложной интубации?







Чем плох сукцинилхолин?

- Вызывает миалгию
- Вызывает выраженную гиперкалиемию
- Повышает тонус m.masseter, мешающий комфортной ларингоскопии,
- триггер злокачественной гипертермии,
- за счет мускариноподобного эффекта вызывает брадикардию,
- очень длительно действует у пациентов с дефицитом бутирилхолинэстеразы.



Напомним!

Идеальный миорелаксант **ДОЛЖЕН:**

- обладать быстрым наступлением эффекта,
- иметь хорошо распознаваемое начало действия,
- иметь продолжительность действия около 20 мин (минимальная продолжительность вмешательства),
- обладать возможностью быстрой реверсии блока специфическим антагонистом,
- иметь просто определяемую дозировку.

Идеальный миорелаксант **НЕ ДОЛЖЕН:**

- влиять на потребление кислорода органами и системами,
- проникать через маточно-плацентарный барьер,
- иметь побочных эффектов на сердечно-сосудистую и дыхательную системы,
- провоцировать злокачественную гипертермию,
- вызывать нежелательные эффекты у пациентов с миопатиями.



Почему мы до сих пор его используем?

- **Быстрое наступление эффекта**
- **Фасцикуляции – хороший индикатор эффекта,**
- **Оптимальные условия для интубации создаются через 60 сек.**
- **Сила привычки!**

Рокурониум vs сукцинилхолин при КС

Table 2 - Demographic characteristics.

Characteristics	Rocuronium	Suxamethonium	P-value
Number	60	60	
Mean Age	33.1 ± 4.9	31.2 ± 6.5	0.06
Mean weight	77.8 ± 13.9	78.1 ± 12.4	0.9
Gravida (mean ± SD)	4.0 ± 2	3.0 ± 3	0.3
Para (mean ± SD)	2.0 ± 2	2.0 ± 2	0.6
<i>American Society of Anesthesiologists</i>			
1	50	57	
2	10	3	

Rapid sequence induction and intubation with 1 mg/kg rocuronium bromide in cesarean section, comparison with suxamethonium

Рокурониум vs сукцинилхолин при КС

Table 1 - Modified Viby-Mogenson Grading system for intubation. Criteria used to attribute scores to each of 3 variables used in evaluating intubating condition.

Criteria	Excellent	Good	Poor
Jaw relaxation	Relaxed	Relaxed	Poor relaxation
Vocal cord position	Abducted	Intermediate	Closed
Diaphragmatic activity	None	Diaphragm only	Sustained coughing

Table 3 - Intubating conditions.

Intubating conditions	Rocuronium	Suxamethonium
Excellent	20 (33)	32 (53)
Good	37 (62)	26 (44)
Poor	3 (5)	2 (3)
	66 ± 3.2 sec	65.8 ± 3.2 sec

Главное - безопасность!



Проницаемость маточно-плацентарного барьера

Концентрации веществ	Вена матери	Пупочная вена	ВМ/ ПВ	N
Рокуроний ng ml^{-1}	2412 ± 180	389.6 ± 27.8	0.16	32
Рокуроний ng ml^{-1}		271.2 ± 34.7	0.62	12
17-дезацетилрокуроний ng ml^{-1}	178 ± 31	$< 25 \text{ ng ml}^{-1}$??	44

Rocuronium (Org 9426) for Caesarean section

E. Abouleish, T. Abboud, T. Lechevalier, et al // *BJA Vol 73 Iss 3 Sept 1994 Pp. 336-341*



Table 1 Physical characteristics, dose regimen of anaesthetic agents, and recovery data

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Age (yr)	29	28	33	26	36	30	39
Weight (kg)	75	103	73	56	92	75	70
Height (cm)	160	170	174	153	173	168	170
ASA class	III	II	II	II	II	II	I
Gestation (weeks)	38	39	38	40	39	38	26
Thiopental (mg kg ⁻¹)	5.4	5.0	5.4	7.0	5.4	5.5	5.0
Rocuronium (mg kg ⁻¹)	0.66	0.50	0.66	0.66	0.66	0.66	0.57
Duration of operation (min)	28	53	25	20	38	28	35
TOF value at end of operation (%)	0	3	0	0	0, T ₂	0	0
Sugammadex (mg kg ⁻¹)	4	2	3	4	2	4	4
Time to TOF >0.9 (s)	60	50	90	60	60	50	100

British Journal of Anaesthesia **105** (5): 657–60 (2010)
Advance Access publication 24 August 2010 · doi:10.1093/bja/aeq227

BJA

OBSTETRICS

Case series

Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular block in Caesarean section patients: a series of seven cases

F. K. Pühringer^{1*}, P. Kristen² and C. Rex¹


¹Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine and ²Department of Gynaecology and Obstetrics, Klinikum am Steinberg, Steinbergstrasse 31, D-72764 Reutlingen, Germany

Логистика пренатальной анестезии и интубации трахеи в случае предполагаемых «Трудных дыхательных путей»

- ❖ Индукция в анестезию обычным способом;
- ❖ Миоплегия рокуронием;
- ❖ Попытка интубации трахеи;
- ❖ В случае двух безуспешных попыток – немедленная реверсия НМБ с помощью брайдана (16 мг/кг);
- ❖ Восстановление самостоятельного адекватного дыхания;
- ❖ Решение вопроса о выборе метода интубации трахеи, либо метода анестезии.

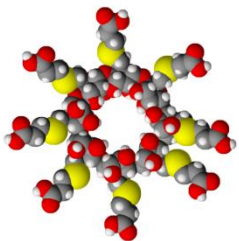


В случае наличия Брайдана, у анестезиолога
появляется **Если вы не можете дышать,**
рокурония в качестве монорелаксанта у пациентов с
остальное уже не имеет значения!
намечающейся трудной интубацией трахеи!



БРАЙДАН® (сугаммадекс): Показания к применению

- ❖ **Восстановление нейромышечной проводимости в стандартных условиях после миорелаксации рокурониумом или верокурониумом**



Не-е! Брайдан – это дорого!



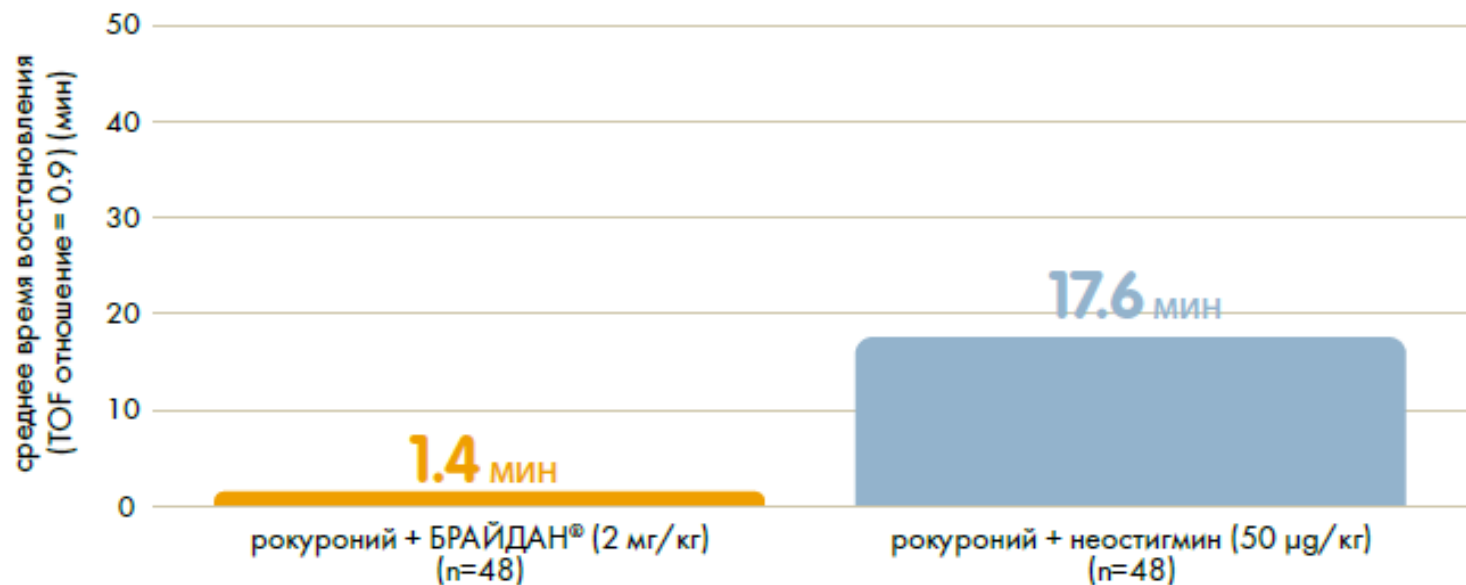
Раздышать за 20 минут – дешевле!

Еще раз! Главное - безопасность!



Устранение неглубокого нейромышечного блока

Скорость восстановления нейромышечной проводимости из неглубокого блока, вызванного рокуронием, до TOF отношения 0.9 по сравнению с неостигмином (<0.0001).¹

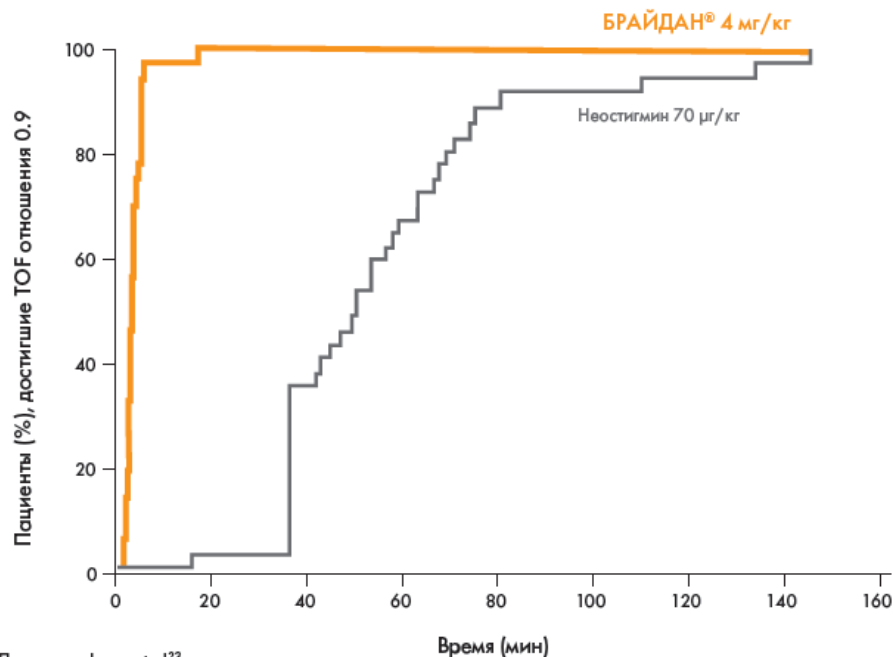


БРАЙДАН® устраняет неглубокий нейромышечный блок в 12 раз быстрее, чем неостигмин



БРАЙДАН® обеспечивает предсказуемое и полное устранение нейромышечного блока при введении на уровне 1–2 посттетанических ответов (РТС)

Предсказуемость: меньшая вариабельность во времени восстановления по сравнению с неостигмином²³



По данным Jones et al.²³

Полнота: полное восстановление до TOF отношения 0.9 в течение 5 минут²³

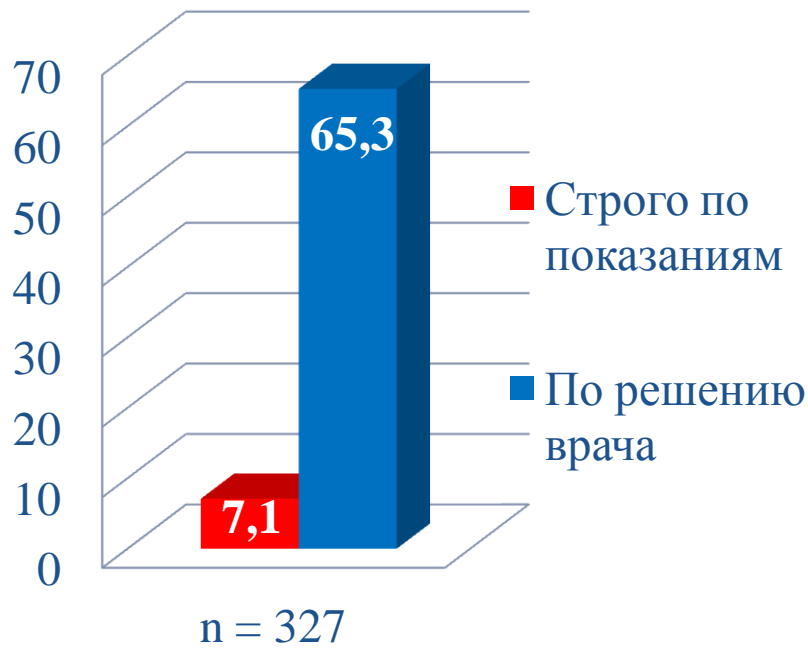
у **97%** пациентов, получивших БРАЙДАН®, восстановление нейромышечной проводимости до TOF отношения 0.9 произошло за 5 минут

у **0%** пациентов, получивших неостигмин, восстановление нейромышечной проводимости до TOF отношения 0.9 произошло за 5 минут

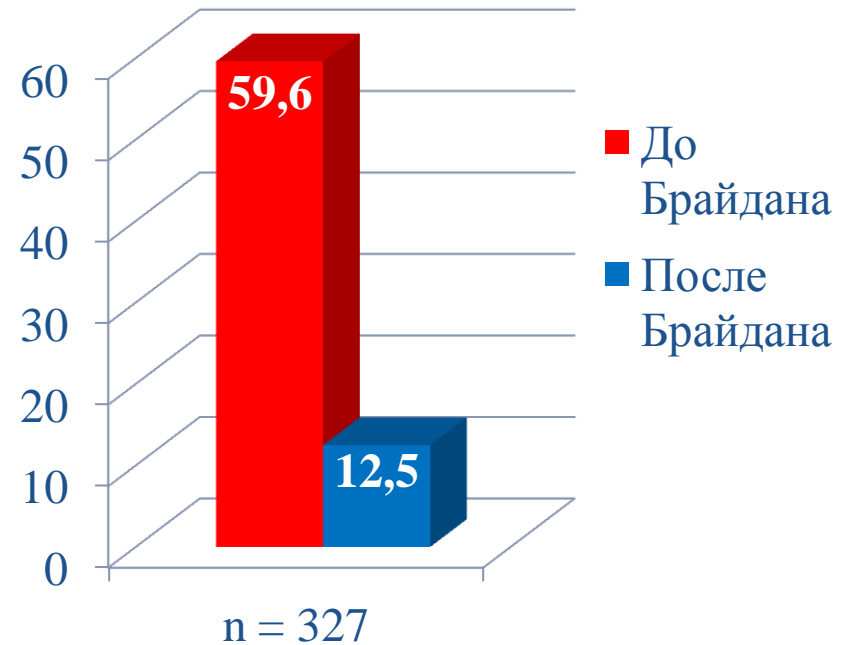


Динамика частоты применения брайдана и неостиигмина (%)

Брайдан



Неостиигмин



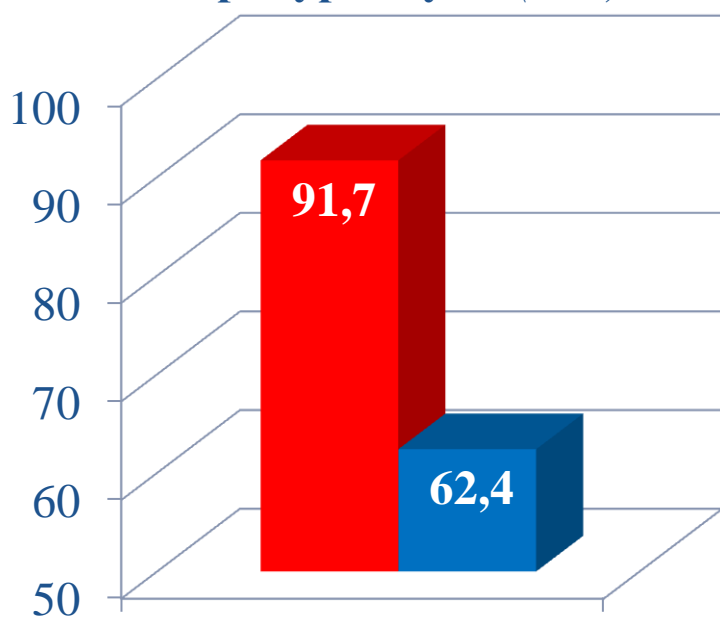
R. W. Watts, J. A. London, R. M. A. W. Van Wijk, Y-L Lui

The influence of unrestricted use of sugammadex on clinical anaesthetic practice in a tertiary teaching hospital //Anaesthesia and intensive care (2012) Vol: 40, Is: 2, P: 333-9

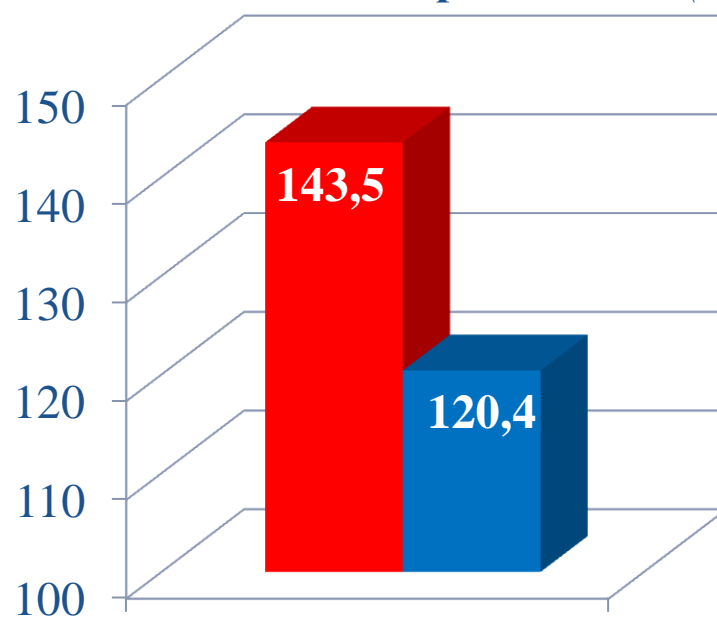




Интервал от введения последней дозы рокурониума (мин)



Длительность пребывания пациента в операционной (мин)



 Без применения Брайдана

 При применении Брайдана

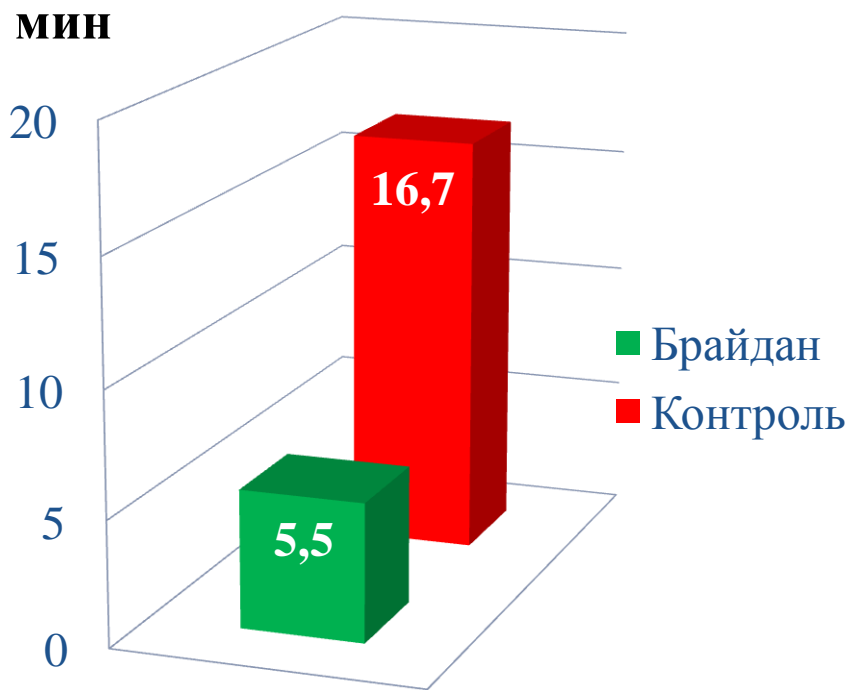
Длительность пребывания больных в стационаре снизилась с 4.2 ± 3.5 до 3.4 ± 3.0 дней ($p=0,35$)

R. W. Watts, J. A. London, R. M. A. W. Van Wijk, Y-L Lui

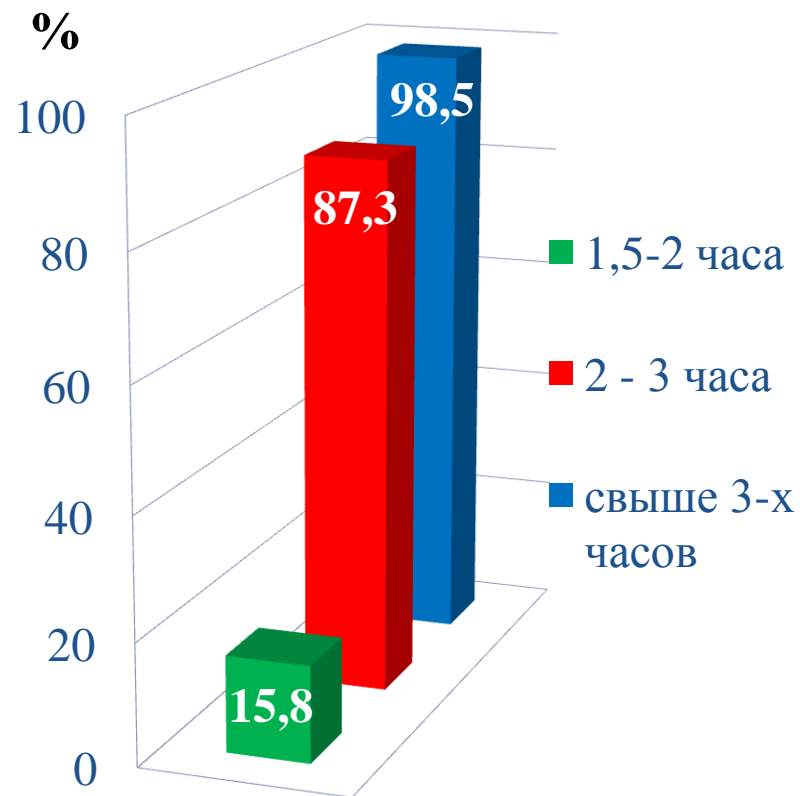
//Anaesthesia and intensive care (2012) Vol: 40, Is: 2, P: 333-9



Результаты использования Брайдана в ОАР НЦАГиП им Кулакова



**Среднее время пребывания в
операционной после окончания
операции**



**Частота применения при
операциях длительностью
свыше 1,5 часов**

Повторное развитие блока: частота и предупреждение

- ❖ Объединенные данные исследований (фазы 1-3) с наличием плацебо-группы продемонстрировали, что частота повторного развития НМБ после введения Брайдана[®] (сугаммадекса) составляла 0% , после плацебо - 2%
- ❖ Почти все случаи отмечались в исследованиях по установлению доз сугаммадекса, в которых применялась субоптимальные дозы препарата (<2 мг/кг)
- ❖ Для предотвращения повторного развития НМБ необходимо использовать соответствующие рекомендованные для экстренного или стандартного восстановления НМП дозы



Особые группы пациентов

Беременные

Отсутствуют клинические данные по применению БРАЙДАНА во время беременности у человека, поэтому следует соблюдать особую осторожность*

Кормящие
женщины

Возможно применение с осторожностью*

Дети

У детей и подростков (2-17 лет) БРАЙДАН® рекомендован только для стандартного восстановления НМП после блока, вызванного рокуронием, рекомендуемая доза составляет 2 мг/кг

Применение БРАЙДАНА у младенцев (30 дн – 2 года) и новорожденных (<30 дн) не рекомендуется в связи с недостаточностью данных

* в России в инструкции по применению противопоказано вводить Брайдан® беременным и кормящим женщинам, а также детям до 2 лет

Выводы:

- ❖ Применение сугаммадекса (Брайдана) в акушерской анестезиологии, несмотря на использование препарата «off label», может повысить безопасность и управляемость общей анестезии при кесаревом сечении.
- ❖ Несмотря на высокую стоимость сугаммадекса, его применение при гинекологических и общехирургических операциях значительно ускоряет время восстановления самостоятельного дыхания и сознания пациента, а следовательно, дает возможность сократить время пребывания пациента в операционной и интенсифицировать операционную активность хирургического стационара, в целом.





Благодарю за внимание!