

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Szabó-Maák Zoltán

**A neuromuszkuláris blokádnak kivitelezésének,
monitorozásának és felfüggesztésének vizsgálata
nagy kockázatú betegekben**

**DEBRECENI EGYETEM
IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2026**

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

A neuromuszkuláris blokádk kivitelezésének, monitorozásának és felfüggesztésének vizsgálata nagy kockázatú betegekben

Dr. Szabó-Maák Zoltán

Témavezető: Prof. Dr. Fülesdi Béla



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2026

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK	4
1. BEVEZETÉS.....	7
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	9
2.1 A motoros rendszer felépítése	9
2.2 A motoros rendszer felépítéséből adódó klinikai megfontolások.....	11
2.3 Az izomkontrakció mechanizmusa és a neuromuszkuláris funkció áttekintése	13
2.4 Neuromuszkuláris monitorozás	20
2.5 A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk és a korai posztoperatív légzési szövődmények kapcsolata.....	30
2.6 A késői posztoperatív pulmonális szövődmények jellemzése és az izomrelaxációval való kapcsolatuk	33
2.7 Mély neuromuszkuláris blokk	38
2.8 A rokurónium és pipekurónium összehasonlítása	40
2.9 Az izomrelaxáns hatás felfüggesztése	43
2.10 Az irodalmi áttekintés összefoglalása	53
3. CÉLKITŰZÉSEK.....	54
4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK I.....	55
A reziduális neuromuszkuláris blokk felfüggesztése neostigminnel vagy sugammadexszel és ezek hatása a posztoperatív pulmonális szövődményekre magas rizikójú idős betegekben.	55
5. EREDMÉNYEK I.....	63
6. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK II.	69
Mély neuromuszkuláris blokk alkalmazása magas kardiovaszkuláris rizikójú betegekben laparoszkópos műtétekhez	69
7. EREDMÉNYEK II.....	72
8. DISZKUSSZIÓ	78
9. ÖSSZEFOGLALÁS.....	84
10. SUMMARY	85
11. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	86
12. IRODALOMJEGYZÉK	87
13. TÁRGYSZAVAK.....	101
14. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	102
15. FÜGGELÉK.....	103

Rövidítésjegyzék

ABW	aktuális testtömeg
AMG	akceleromiográf
AChE	acetilkolinészteráz
ASA	American Society of Anesthetists
ARISCAT	Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia
BMI	testtömeg index
CI	konfidenciaintervallum
CO	keringési perctérfogat
COPD	krónikus obstruktív tüdőbetegség
CrCl	kreatinin clearance
CRE	kritikus légzési esemény
CT	komputertomográfia
DM	diabetes mellitus
DMR	depolarizáló izomrelaxáns
ED	effektív dózis
EMA	European Medicines Agency
EMG	elektromiográf
EPP	véglemezpotenciál
EPCO	European Perioperative Clinical Outcome
ESA-ESICM	European Society of Anaesthesiology/European Society of Intensive Medicine
ESAIC	European Society of Anaesthesiology and Intensive Care
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FRC	funkcionális reziduális kapacitás
FVC	forszírozott vitálkapacitás
FEV1	forszírozott expiratórikus volumen
GCRP	Good Clinical Research Practice
Hgb	hemoglobin
IAP	intraabdominális nyomás

IPPV	intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés
IQR	interkvartilis tartomány
IVC	vena cava inferior
Ka	affinitási konstans
KAT	kolin aciltranszferáz
Kd	disszociációs konstans
KMG	kinemiográf
m.	musculus
MAP	artériás középnyomás
MAC	minimális alveoláris koncentráció
MAITT	Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság
MGS	Melbourne Group Scale
MMG	mechanomiográf
mRtg	Mellkasröntgen
n.	nervus
nAChR	nikotinos acetilkolin receptor
NDMR	nemdepolarizáló izomrelaxáns
NEO	neosztigmin
NM	neuromuszkuláris
NMD	izomrelaxáns
NMJ	neuromuszkuláris junkció
NRS	Numeric Rating Scale
OSAS	obstruktív alvási apnoe szindróma
OR	esélyhányados
PACU	ébredőhelyiség
PONV	posztoperatív hányinger és hányás
POS	Pulmonary Outcome Scale
POPULAR	POst-anaesthesia PULmonary complications After use of muscle Relaxants
PP	pneumoperitoneum
PPC	posztoperatív pulmonális komplikáció
PRNB	posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk

PTC	posztetaniás szám
SD	standard deviáció
SNARE	Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment Protein Receptor Oldható N-etilmaleimid-érzékeny faktor kapcsolófehérje receptor
SR	szakoplazmatikus retikulum
ST	single twitch, egyszeri izomrángás
SUG	szugammadex
SVR	szisztémás vaszkuláris rezisztencia
RECITE	Residual Curarization Incidence Trial Europe
RSI	Rapid Sequence Intubation
RyR	rianodinszenzitív kalciumcsatorna
TIVA	totál intravénás anesztézia
TOF	train-of-four
TOFC	TOF szám
TOFR	TOF arány
UWA	University of Western Australia

1. Bevezetés

A neuromuszkuláris junkció (NMJ) blokkolása, vagyis az izomrelaxáció megkönnyíti az endotrachealis intubációt, csökkenti az intubációból adódó szövődmények lehetőségét és egyszerűbbé teszi a gépi lélegeztetést. A relaxált izomzat tónustalansága a teljes mozdulatlanság mellett javítja a sebészi feltárást mind nyílt, mind laparasztkópiás műtétek során (1)(2). Becslések alapján évente több, mint 300 millió műtét történik világszerte, melyek jelentős részében izomrelaxáns is használnak, rutinszerű relaxáció nélkül a modern anesztézia napjainkban már elképzelhetetlen (3).

Ugyanakkor az egyértelmű előnyök mellett betegbiztonságot veszélyeztető posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokáddal (PRNB) és ebből adódó pulmonális szövődményekkel kell számolnunk (4)(5). A jelenleg érvényben levő ajánlások szerint a műtét végén csak akkor kerülhet sor biztonságos extubációra, ha a beteg izomereje visszatért, és ezt objektív monitorozással igazolni tudjuk. További fontos feltétel maradék relaxáns hatás esetén a megfelelő reverzáló szer alkalmazása. A szugammadex és neuromuszkuláris (NM) monitorozás rutinszerű elterjedésével az izomrelaxáció az elmúlt évtizedben biztonságosabbá és szofisztikáltabbá vált. A laparasztkópia és robotsebészet ugrásszerű térnyerésével a tartós mély neuromuszkuláris blokád (NMB) biztosításának jelentőség is megnőtt, mert ezzel egyrészt alacsonyabb intraabdominális nyomások biztosíthatók, másrészt garantálható a betegek beavatkozás közbeni mozdulatlansága (6)

A NM monitorozás mellőzése és a felfüggesztés elégtelensége elhúzódóvá teszik az ébredést és növelik a posztoperatív légzési szövődmények arányát. Noha e megállapítások több évtizede ismertek, azonban a PRNB aránya napjainkban is elérheti a 60 %-os gyakoriságot (7)(8), ami arra utal, hogy az ajánlások implementációja nem megfelelő. A közvetlenül műtétet követő légzési szövődményeken túl, az utóbbi években nyilvánvalóvá vált a relaxáció és késői posztoperatív pulmonális komplikációk (PPC) - például tüdőgyulladás - kapcsolata is, ami nagy kockázatú betegcsoportokban (idős, elesett betegek, alvási apnoében szenvedők, elhízottak) az átlagpopulációhoz képest kifejezettebb lehet (9).

Doktori értekezésem célkitűzése a betegbiztonság és anesztéziai gyakorlat minőségének javítása a NMB kivitelezésének, felfüggesztésének és monitorozási lehetőségeinek vizsgálatán keresztül. Nagy kockázatú betegek izomrelaxációja kapcsán mutatom be saját eredményeinket a blokk felfüggesztése és a pulmonális szövődmények kapcsolatáról, másrészt nagy kardiális

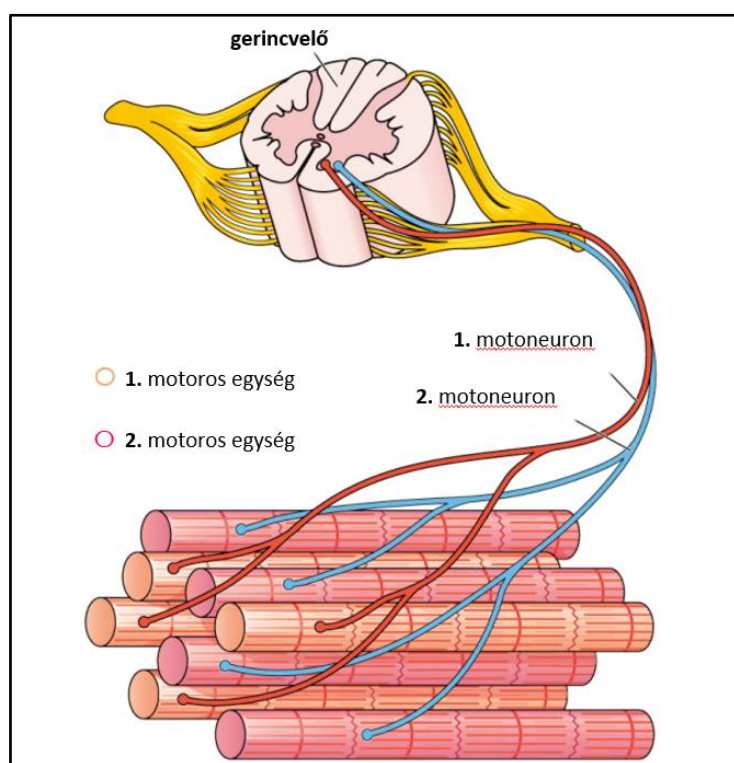
kockázatú betegek laparoszkópos műtéteinek vizsgálatával ismertetek egy új, potenciálisan előnyös aneszteziológiai gyakorlatot a pipekurónium-szugammadex kombináció alkalmazhatóságáról mély NMB-ban.

A konkrét kérdésfelvetések megfogalmazása előtt a következőkben összefoglalom azokat az élettani, metodikai és klinikai ismerteteket, melyek az értekezés eredményeit és következtetéseit megalapozzák. Az alábbi irodalmi összefoglalóban a releváns összefüggések kiemelését tartottam szem előtt, illetve arra törekedtem, hogy a klinikai gyakorlatot élettani és farmakológiai mechanizmusokkal támasszam alá.

2. Irodalmi áttekintés

2.1 A motoros rendszer felépítése

A vázizomzatot innerváló motoneuronok sejttestjei a gerincvelő elülső szarvában vagy az agytörzsi mozgató magokban helyezkednek el. Az $A\alpha$ -motoneuronok vastag, myelinizált axonjai érző és vegetatív idegrostokkal együtt haladnak a perifériás idegekben, majd a motoros axonok a harántcsíkolt izom elérése előtt elágazódnak, elvesztik myelinborításukat, végül újabb, többszörös elágazások után az axon terminálisok sekély vályúlatokban, primer junkciós hasadékokban érik el az általuk beidegzett izomrostok NMJ-it.



1. ábra: A motoros egység felépítése (10).

Az izomrostok metabolikus és szövettani szempontból az egyes izmok szintjén is heterogének. Az I. típusú – hagyományosan vörös - rostok több mioglobinnal és mitokondriummal rendelkeznek, lassabban húzódnak össze, és kisebb, de tartós erő kifejtésre képesek, elsősorban a mindennapi élethez szükséges alapvető izomaktivitás biztosításában játszanak szerepet (tartás, járás, légzési munka, stb) (11). A II. típusú rostok - melyek a hagyományos fehér rostoknak feleltethetők meg – mitokondriumban szegényebbek, ugyanakkor magasabb a glikogéntartalmuk és glikolitikus aktivitásuk. Ezen elrendezés gyorsabb és erőteljesebb kontrakciót tesz lehetővé, viszont korábbi fáradással jár.

Motoros egységnek (motor unit) nevezzük a mozgáskivitelezés alapvető, funkcionális elemét. Fogalmába beletartozik a spinalis vagy agytörzsi motoneuron, a hozzá tartozó axon és az általa beidegzett összes izomrost, továbbá a NMJ, mint az ideg-izom kapcsolódás helye. Egyetlen motoneuron változó számú izomrostot idegez be a mozgások finomságától függően, ugyanakkor innervációkor – a rostok számától függetlenül – egyetlen motoros egységben az izomrostok szinkronizáltan húzódnak össze. Szemléltetésképpen: a finom koordinációt igénylő külső szizmokban egy motoros egységhez általában 6-10 rost tartozik, míg a tömegmozgások kivitelezését biztosító törzsizomzatban egyetlen motoneuron 100-2000 rostot is innerválhat (12). A motoros egységek szerveződése az 1. ábrán látható.

Az izom erő kifejtésének fokozása során a spinalis motoneuronok és hozzájuk tartozó motoros egységek méret szerinti sorrendben, fokozatosan lépnek működésbe. (Henneman-féle méret elv) (13,14). A kisebb méretű és egyúttal kevesebb rostot is innerváló spinális motoneuronok alacsonyabb depolarizációs küszöbvel bírnak, így ezek a mozgás kezdetén, vagy csak kisebb erő kifejtéshez szükséges izomrostot aktiválnak. Ezt követően fokozatosan rekrutálódnak a nagyobb erő kifejtésre képes, és több rostot tartalmazó motoros egységek is (toborzás).

A motoros egységek fokozatos bevonódása mellett az izomerő az aktin-miozin kölcsönhatás erősítésével is növelhető. A szarkoplazmatikus kalcium koncentráció emelkedésén keresztül a kontraktilis fehérjék szintjén emelkedik az összehúzó ereje, végül pedig tartós és maximális erő generálás – tetánia – jön létre. Az aktuális izomerő a fenti két mechanizmus összeadódásának eredménye, ahol az egyes részösszetevők aránya folyamatosan változik a betegről és körülményektől függően.

2.2 A motoros rendszer felépítéséből adódó klinikai megfontolások

- A neuromuszkuláris transzmisszó felől tekintve a motoros egységek toborzása képviseli a teljes izomerő növelésének „proximális” oldalát, a szarkoplazmatikus retikulum által közvetített Ca^{2+} -szignál és kontraktilitás változás a NMJ-től „disztálisan” következik be. Fiziológias körülmények között a preszinaptikusan érkező idegi jel a NMJ-ban nem szenved elvesztést még maximális erő kifejtés és nagy frekvenciájú ideg ingerület hatására sem. Egyrészt az acetilkolin felszabadulás mértéke jóval nagyobb, mint ami az izom akciós potenciál kiváltáshoz szükséges nAChR aktivációhoz szükséges, emellett az acetilkolin receptorok (AChR) mintegy 25%-ának aktivációja elegendő a teljes izomválasz kiváltásához (15). (A safety margin jelenség részletes leírását lásd a Neuromuszkuláris monitorozás fejezetben.)
- A PRNB önmagában klinikai jelek alapján nem diagnosztizálható biztonsággal (16). Klasszikus vizsgálatokkal - például a fej megtartásának képessége 5 másodpercig vagy spatula harapási teszt, a kéz szorítóerejének stabilitása - együttesen értékeljük a NM jelátvitelt és a motoros egységek toborzásából adódó izomerőt (17). A NMJ izolált megítéléséhez eszközös vizsgálat szükséges, melyek lényege a perifériás ideg ingerlésre adott izomválasz nagyságának mérése, így az izomválasz a motoros egységek gerincvelői szintű toborzásától függetlenül értékelhető (18).
- Az izomrostok eltérő szövettani és metabolikus jellege, valamint az egyes izmok motoros egységeinek különbözősége hozzájárul az izomrelaxánsokra való eltérő érzékenységhez (15) (17). Külön kiemelendő a garatizomzat (m. tensor palatini, m. stylohyoideus, m. styloglossus stb.) és a m. genioglossus fokozott érzékenysége, illetve az, hogy ezen izmok innervációja jóval komplexebb a vázizomzat beidegzésétől. Az agytörzsi magcsoportok neurális kontrolljának a felső légutak nyitvatartását és aspiráció elleni védelmet a légzési ciklusokhoz, alvás-ébrenlét, hangképzéshez és nyeléshez kell hangolnia (19) (20). A PRNB fontos patofiziológiai jellemzője, hogy a nyelőmozgásokért és légutak nyitvatartásáért felelős garatizomzat, valamint a felső oesophagussphincter érzékenyebb relaxánshatásra, mint a vázizomzat. Műtétek végén, már extubált állapotban, amikor objektív NM monitorozással sekély és minimális NMB igazolható, a végtagi és törzsizomzat ereje klinikai jelek alapján teljesen

megtartott, ugyanakkor a nyelés összehangolt lezajlásáért és a légutak nyitvatartásáért felelős izomzat maximális ereje még nem tér vissza (21) (22).

- Az életkor előrehaladtával csökken az izomtömeg és atrofizálnak az izomrostok, kisebb vagy nagyobb mértékű szarkopénia szokványos jelenség a geriátriai populációban. Definíciótól függően - a 60-70 évesek körében 5-13%, míg a 80 évnél idősebbeknél 11-50% a szarkopénia előfordulása (23). Az idős betegek a reziduális neuromuszkuláris blokk és posztoperatív pulmonális szövődmények szempontjából egyértelmű rizikócsoporthoz számítnak, ennek hátterében – több más tényező mellett - az időskori szarkopénia gyakori előfordulását is számításba kell venni (24).

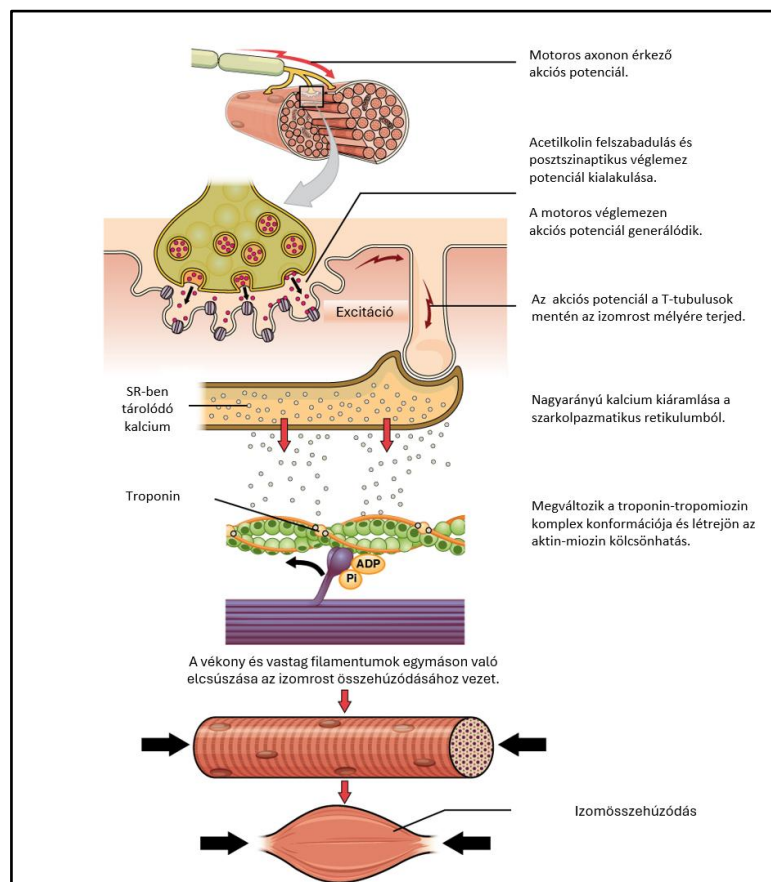
2.3 Az izomkontrakció mechanizmusa és a neuromuszkuláris junkció áttekintése

Az idegingerület izommembránra való áttevődési helye a neuromuszkuláris junkció (NMJ), melynek alkotásában három jól elkülöníthető struktúra vesz részt: prejunkcionálisan a motoros axonvégkészülék (axonterminális), posztjunkcionálisan az izomrost membránja (motoros véglemez), illetve e két komponenst beborító Schwann-sejt, mely az axonterminálist a motoros véglemezhez horgonyozza. A szinaptikus rés szélessége mintegy 50 nm, mátrixa kollagénben és proteoglikánokban gazdag, illetve a résben lamina basalis húzódik, melyhez lekötődve található az acetilkolin molekulák lebontását végző acetilkolin-észteráz enzim (AChE) (25).

Membrándepolarizáció: A NMJ transzmittere az axonterminálisokban szintetizálódó és innen felszabaduló acetilkolin, mely a motoros véglemez nikotinos acetilkolin-receptorához (nAChR) kötődik. A nAChR kationokra permeabilis ligandfüggő ioncsatorna, ami két acetilkolin kötése után nyílik, így szarkoplazma felé irányuló Na^+ -áram és membrándepolarizáció alakul ki (véglemezpotenciál, EPP, end-plate potential). Ha a potenciálváltozás elegendően nagy, megnyílnak a sarcolemma feszültségfüggő Na^+ -csatornái és az idegingerülethez hasonlóan Na^+ -áram és depolarizációs hullám - vagyis akciós potenciál - jön létre, mely a membrán invaginációi (Tranzverzális tubulus, T-tubulus) mentén az izomrost mélyére terjed. Az izomsejt nyugalmi membránpotenciálja kb. -75 mV, az akciós potenciál kiváltáshoz szükséges küszöbpotenciál kb. -55 mV. NM transzmisszió során a posztzinaptikus membrán folyamatosan és fokozatosan válik egyre pozitívabbá a küszöbpotenciál eléréséig. Az izom akciós potenciál az EPP-vel ellentétben „mindent-vagy-semmit” jellegű, vagyis, ha egyszer kialakul, biztosan izomkontrakciót triggerel (11) (26).

Izomkontrakció: Az izomrost mélyén elkülönülten, de szoros lokalizációs és funkcionális egységekben (triádokban) kapcsolódnak egymáshoz a T-tubulus és a szarkoplazmatikus retikulum (SR) membránrészletei. Az érkező akciós potenciál nyitja a T-tubulus feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornáit, ennek hatására a SR rianodinszenzitív Ca^{2+} -csatornáin (RyR) keresztül kalcium szabadul fel az SR-ből, és az intracelluláris kalcium koncentráció nagyarányú emelkedése következik be. A kalcium troponin-C molekulához kötődve megváltoztatja a troponin-tropomiozin komplex konformációját, melynek legfőbb funkciója az aktin-miozin kölcsönhatás gátlása. Az addig fedésben lévő aktin miozinkötő helyei szabaddá válnak, ez pedig lehetővé teszi a vékonyfilamentumok elcsúszását a miozinból felépülő vastag

filamentumokon. E folyamat végső soron a vázizomzat erőgenerálásának molekuláris alapja (26).



2. ábra: Az izomkontrakció létrejöttének áttekintése (SR: szarkoplazmatikus retikulum, ADP: adenosin difoszfát, Pi: szervetlen foszfát) (26)

Acetilkolin: Az acetilkolin kvaterner-ammónium tartalmú egyszerű, ionos vegyület, mely az axonterminális citoszoljában szintetizálódik kolin-aciltranszferáz (KAT) enzim hatására kolinból és acetil-CoA-ból. Az szervezetben a NMJ-n mellett kolinerg transzmisszió van a vegetatív idegrendszer ganglionjaiban, a paraszimpatikus idegrendszer posztganglionaris effektoraiban, illetve a központi idegrendszer kolinerg neuronjaiban is. Ezen élettani jelenségből magyarázható az AChE farmakológiai gátlásából adódó paraszimpatikus mellékhatások sokasága és összetett volta. (Miózis, nyálfolyás, bradikardia, bronchusszűkület, fokozott bélműködés stb.) A hagyományos felfogás szerint az acetilkolin molekula ionos tulajdonsága miatt nem jut át a vér-agy gáton, újabban igazolódott, hogy perioperatív időszakban, szisztémás gyulladásos válaszból adódóan vér-agy gát permeabilitás fokozódás állhat elő (27) (28).

Preszinaptikus vezikulák: Az axonterminálisban az acetilkolin a citoplazma sejtorganelleumaiban tárolódik, és ezen vezikulák exocitózisa során kerül a szinaptikus résbe. Egy vezikula kb. 5000-10000 molekulát tartalmaz, egyetlen akciós potenciál hatására kb. 200 vezikula exocitózisa következik be (17) (27). Az axonterminális membránjával való fúziót intracelluláris Ca^{2+} -ion koncentráció emelkedés indítja el, a kalcium ionok extracelluláris irányból, P-típusú feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornákon áramlanak be az axonon érkező akciós potenciál hatására. A P-típusú Ca^{2+} -csatornák Mg^{2+} -ionnal gátolhatók, e mechanizmuson keresztül mediálódik a magnézium ismert hypotonizáló és izomrelaxánsokat potenciózó hatása. Amennyiben sorozatos, nagy frekvenciájú idegingerület hatására az intracelluláris kalcium koncentrációja jelentősen emelkedik, több vezikula exocitózisa következik be, és így nagyobb acetilkolin kiáramlás jön létre (15).

- Ez utóbbi jelenséget posztetániás potenciációnak nevezzük, és monitorozási modalitásként mély NMB során alkalmazzuk. Tetániás stimulus során 5 mp-ig nagy frekvenciával ingereljük az ideget (50Hz), így nagyfokú preszinaptikus kalciumbeáramlás jön létre és a felszabaduló excesszív mennyiségű acetilkolin képes áttörni a mély NMB-t, mely egyéb - enyhébb ingerlési móddal - nem váltana ki izomválaszt (18). (Lásd még a Neuromuszkuláris monitorozás fejezetben)

A preszinaptikus vezikulák az axonterminalis aktív zónái területén csoportosulnak, a membránfúzióért és az exocitózis összehangolt lezajlásáért a SNARE-fehérjekomplex felelős (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment Protein Receptor, oldható N-etil-maleimid-érzékeny faktor kapcsolófehérje receptor) (25).

Szinaptikus rés: A szinaptikus rés mintegy 50 nm széles, a benne húzódó lamina basalisához kötődik az acetilkolin lebontását végző AChE. A felszabaduló acetilkolin csak kevesebb, mint 50%-a jut át degradáció nélkül a szinaptikus résen és éri el a nAChR-okat (29). A nAChR-ról való leválás után az acetilkolin molekulákat az AChE kolinra és ecetsavra bontja, a kolin preszinaptikusan visszavételre kerül és felhasználódik újabb acetilkolin molekulák szintéziséhez. Az acetilkolin a motoros véglemezen kialakult EPP refrakter periódusának ideje alatt elbomlik, biztosítva, hogy egyetlen idegi ingerület, egyetlen rángást váltson ki (25) (29).

Posztszinaptikus membrán: Az axonterminálissal szemközt, a motoros véglemez sejtmembránja kesztyűujjszerűen redőzött, e redők képzik a szekunder szinaptikus hasadékokat. A felső – szinaptikus rés felőli - oldalon halmozódnak a nAChR-ok, itt a receptor denzitás mintegy $10000/\mu\text{m}^2$ (29). A redők alsó – szarkoplazma felé benyúló – részén nagyságrendekkel kevesebb nAChR található, viszont itt nagy számban vannak jelen azok a feszültségfüggő Na-csatornák, melyek a véglemezpotenciál létrejöttéért felelősek (25).

Nikotinos AChR: A receptor a ligandvezérelt ioncsatornák családjába tartozik. E csatornák közös jellemzője, hogy öt transzmembrán alegységből állnak, melyek a központi csatornát virágsziromszerűen fogják közre. Alapvetően izom típusú és neuronális típusú nAChR-kat különböztetünk meg. Az izom típusú, érett receptor izoformája: $2\alpha 1/\beta 1/\sigma/\gamma$. A kationcsatorna nátrium, kalcium és kálium ionok számára járható át, a véglemezpotenciál kialakulásáért elsősorban befelé irányuló Na-áram felelős. (A csatornán kifelé irányuló K-áram is létrejöhet az elektrokémiai gradienstől, illetve a nyitott állapot idejétől függően.) A nAChR megnyílásához két acetilkolin molekula $\alpha 1$ alegységekhez való kötődése szükséges. Magzati élet során a receptor két $\alpha 1$, illetve $\beta 1$, δ és γ alegységből tevődik össze, és ekkor a NMJ-ban még jelen van neuronális izoforma is. A posztnatális innervációval párhuzamosan receptorális konformációváltás következik be: a magzati γ alegység ϵ alegységre cserélődik, ezzel együtt az addig redőzetlen membránban kialakulnak a szekunder junkciós hasadékok és a redők tetején klaszterizálódnak a nAChR-ok (27) (30).

- Denervációt követően, valamint tartós immobilizációval és izomvesztéssel járó katabolikus állapotokban néhány órán belül megkezdődik az éretlen receptorforma újbóli megjelenése, elsimul a fenti redőzettség és a receptorok extrajunkcionálisan is megtalálhatók lesznek - például kiterjedt égés, alsó motoneuron lézió, szepszis során. A folyamat jelentőségét az adja, hogy az éretlen AChR nyitvatartási ideje jóval hosszabb, mint az érett formáé, így ezen keresztül a membrán depolarizációja alatt jelentős kálium kiáramlás jön létre (30) (31). Az éretlen receptorhoz nagy affinitással kötődnek a depolarizáló izomrelaxánsok, e

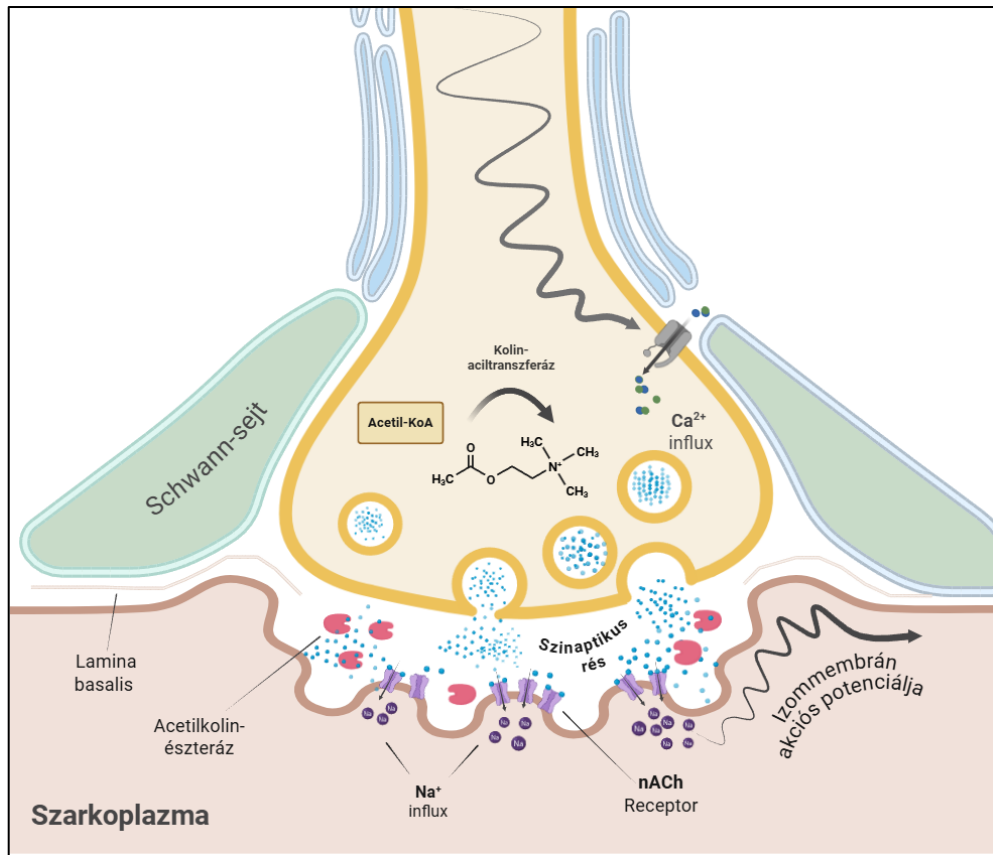
mechanizmussal magyarázható szukcinil-kolin hiperkalemiát okozó hatása, mely denervált állapotokban kifejezettebb.

Preszinaptikus nAChR: A nAChR a preszinaptikus membránban is megtalálható, ennek izoformája: $2\alpha 3/\beta 2$, és az acetilkolin felszabadulás pozitív feedback mechanizmusának élettani biztosítékát adja. A motoros axonon érkező sorozatos ingerület nem meríti ki a NMJ jelátvitelét, mivel a felszabaduló acetilkolin molekulák a prejunkcionálisan lévő nAChR-on keresztül facilitálják a vezikulák exocitózist és a további acetilkolin termelést.

- A nem-depolarizáló izomrelaxánsok által kiváltott részleges neuromuszkuláris blokkban észlelhető fáradás (fade) jelensége elsősorban a prejunkcionális nAChR gátlásból adódik. A fáradás jelenségét neuromuszkuláris monitorozáskor a TOF (train-of-four) ingerlési mintázat során használjuk ki (28) (32).

Neuronális nAChR izoforma van jelen a glomus caroticumban, mely módosult vegetatív ganglionként fogható fel, és a légzésszabályozás perifériás centrumaként a hypoxiára és acidosisra adott hiperventilációs válasz kiváltásáért felelős. A depolarizáló izomrelaxánsok az itt lévő kemoreceptorok nAChR-ait is gátolják, mely neuromuszkuláris monitorozással mérve minimális (TOFR 0,4 – 0,9) vagy teljesen megszűnt blokk (TOFR=1) mellett is fennállhat (33) (34).

- A PRNB okozta pulmonális szövődmények kialakulásában a légzési és felső légúti izomzat gyengesége mellett az egyik fontos további tényező a glomus caroticum gátlása és hypoxiára adott gyengült hiperventilációs válasz, mely rizikócsoportokban - idős betegekben, alvási apnoé szindrómában, obezitás esetén - az átlagpopulációhoz képest kifejezettebb (35) (36).



3. ábra: A neuromuszkuláris junkció szerkezete (29) (30) alapján
(Created with BioRender.com)

Az izomrelaxánsok a nAChR-hoz kötődve gátolják az ingerületátvitelt és az izomkontrakció létrejöttét. A molekulák szerkezeti rokonságban állnak az acetilkolinnal, azonban a NMJ-ban lévő valódi AChE a vegyületeket nem bontja. Két eltérő mechanizmust és gyógyszercsoportot különböztetünk meg, melyekkel NMB alakítható ki. A nem-depolarizáló izomrelaxánsok (NDMR) az acetilkolin kompetitív antagonistái a nAChR-on, kötődésüket nem követi konformációváltozás és csatornanyitás, így nem jöhet létre depolarizáció az izommembránon. A depolarizáló relaxánsok (DMR) kötődésének hatására a nAChR megnyílik, és tartósan nyitva marad. A véglemezen elhúzódó depolarizáció jön létre, mely átmenetileg testszerte fasciculáris izomrángásokat okoz (I. Fázis, depolarizáció). A kezdeti izomkontrakciókat tartós refrakter periódus és izomrelaxáció követi (II. Fázis, deszenzitizáció). A hatás gyors elmúlásáért a plazmában lévő pszeudokolinészteráz általi hidrolízis felelős (28).

Az izomrelaxánsok farmakológiájának tárgyalása feltételezi a NM monitorozás alapvető fogalmainak ismeretét. A blokk mélységének jellemzéséhez ismerni kell azokat az ingerlési mintázatokat, melyekkel a NM jelátvitel elektrofiziológiai értelemben modellezhető. A blokk lefolyását számos betegről és körülményektől függő faktor módosítja, melyeket a mindennapos klinikai ellátás mellett a kutatási metodikát és az eredmények interpretációját is befolyásolják (37). A következőkben a NM monitorozás alapvető ismereteit és a blokkok fokozatainak besorolását részletezem, illetve kitérek a mély és reziduális NMB-kal kapcsolatos tudnivalókra.

2.4 Neuromuszkuláris monitorozás

Fizikális és klinikai jelek: eszköz nélküli vizsgálatok a NM blokk fennállását hozzávetőlegesen becsülhetik. Éber betegben NMB esetén diszpnoe, csökkent vitálkapacitás, általános gyengeségérzés, kettőslátás, nyelészavar állhat fenn. Vizsgálhatjuk a fej megemelésének és megtartásának képességét 5 másodpercig, végezhetünk spatulaharapási-tesztet vagy mérhetjük a spontán légzési térfogatot. Az eszköz nélküli vizsgálatok általában feltételezik a beteg együttműködését, leginkább csak extubációt követően kerülhet rájuk sor (38). Élettani értelemben klinikai jelek vizsgálatával együttesen értékeljük a NM jelátvitelt és a motoros egységek toborzásából adódó izomerőfokozást. (Lásd fentebb: A motoros rendszer felépítése fejezetben.)

Az egyes jelek szenzitivitása és specificitása gyenge, összevont értékeléskor is csak kb 30%-ban jelzik az eszközös monitorozással mért TOFR 0,9 (Train-of-Four arány) extubációs küszöböt (39). Vagyis klinikai jelek a PRNB biztonságos kizárására nem alkalmasak, e többszörösen igazolt megállapítást a hazai és nemzetközi irányelvek is hangsúlyozzák (1) (2). Fenti korlátok ellenére - országonként és klinikai ellátóhelyenként eltérő mértékben – az aneszteziológusok mintegy negyede napjainkban is elegendőnek tartja a neuromuszkuláris hatás megítélésre a klinikai jeleket (40–42). Intraoperatív szakban az izomrelaxánsok hatásbeállításának ideje és a blokk mélysége önmagában a klinikum alapján elvi szinten sem határozható meg. Az egyes klinikai jelek szenzitivitását, specificitását, pozitív és negatív prediktív értékeit az 1. táblázatban foglaltam össze (43).

Klinikai jel maradék relaxánshatás megítélésére	Szenzitivitás	Specificitás	Pozitív prediktív érték	Negatív prediktív érték
Nem képes mosolyogni	0,29	0,8	0,47	0,64
Nem képes nyelni	0,21	0,85	0,47	0,63
Nem képes beszélni	0,29	0,8	0,47	0,64
Általános gyengeség	0,35	0,78	0,51	0,66
Nem képes fejét tartani (5 s)	0,19	0,88	0,51	0,64
Nem képes lábemelésre (5 s)	0,25	0,84	0,50	0,63
Nem képes tartós kézszorításra (5 s)	0,18	0,89	0,51	0,63
Nem képes tartós nyelvkiöltésre (5 s)	0,22	0,88	0,52	0,64

1. táblázat: Az egyes klinikai jelek szenzitivitása, specifitása, pozitív és negatív prediktív értéke posztoperatív reziduális blokk (TOF <0,9) esetén (43).

Eszközös monitorozás: Eszközös monitorozás során perifériás idegingerléssel kiváltott izomválasz nagyságát értékeljük, a motoros egységek toborzási szintjétől disztálisan. Leginkább elterjedt a nervus ulnaris ingerléssel létrehozott hüvelykujjhajlítás, vagyis a musculus adductor pollicis vizsgálata. Az ingeráram szupramaximális erősségű (40-70 mV), ezzel biztosítjuk, hogy ingerléskor az összes motoros egység bevonódjon, és így az elérhető legnagyobb, uniformizált izomösszehúzódnás jöjjön létre. Az ettől nagyobb ingeráram az izom direkt stimulációját okozhatja. (18). Az izomválasz kiértékelésére különböző monitorozási metodika használható: mechanomiográfia (MMG), akkceleromigráfia (AMG), kinemiográfia (KMG) és elektromiográfia (EMG) a jelenleg elérhető modalitások. Az objektív – kvantitatív - monitorok mellett az izomválasz nagyságát szubjektíven, tapintással/vizuálisan is becsülhetjük: az ingerlő eszközt perifériás idegstimulátornak nevezzük, használata kifejezetten az angolszász országokban terjedt el. Az objektív monitorokkal szemben a szubjektív megítélés kevésbé szenzitív, TOFR >0,4 érték fölött tapintással és vizuális megítéléssel már nem lehet fáradást deketálni (18). Az eszközös monitorozás leglényegesebb tudnivalóit a 2. táblázatban foglaltam össze.

	Monitor típusa	Mérési metodika	Előnyök	Hátrányok
Szubjektív monitorozás (Eszköz nélküli értékelés)	<u>Perifériás idegstimulátor</u>	Az ingerelt izom összehúzódásának vizsgáló általi taktilis és vizuális értékelése.	Egyszerű. Könnyen elérhető.	Nem kellően szenzitív. Reziduális blokk meghatározásra elégtelen.
Objektív monitorozás (Eszközös, kvantitatív értékelés)	<u>Mechanomiográf (MMG)</u>	Az izomerő direkt meghatározása izometriás kontrakció során.	Kutatási célokra használt referencia-vizsgálat.	Követelmény a kar és kéz rögzítése. Körülményes kivitelezés miatt rutin klinikai monitorozásra nem alkalmas.
		Ingerlés: n. ulnaris, Regisztráció: m. add. poll. rögzített pozícióban való vizsgálata.		
	<u>Akkceleromiográf (AMG)</u>	Izomösszehúzódás kiváltotta gyorsulás meghatározása izotóniás kontrakció során, a jelet piezoelektromos kristály elmozdulása adja.	A klinikumban elterjedt módszer. Nem szükséges rögzíteni a kart.	Követelmény az izom szabad mozgása, hüvelykujj esetén előterhelő szükséges. Érzékeny mozgási artefaktumokra, gyakori az instabil válasz. Kalibráció szükséges
		Ingerlés: általában n. ulnaris Regisztráció: m. add. poll. Alkalmas lokalizáció még: m. corrugator supercili m. tibialis ant.		
	<u>Elektromiográf (EMG)</u>	Az ingerelt izomból felszíni elektródával elvezetett elektromos jel meghatározása, akciós potenciálok szummációjának regisztrálása	Kevésbé érzékeny mozgási artefaktumokra. Preferált objektív módszer.	Izomhőmérséklet csökkenése a T1 választ csökkenti.
		Ingerlés: n. ulnaris Regisztráció: thenar, hypotenar.		

2. táblázat. Az eszközös monitorok legfontosabb tulajdonságai.

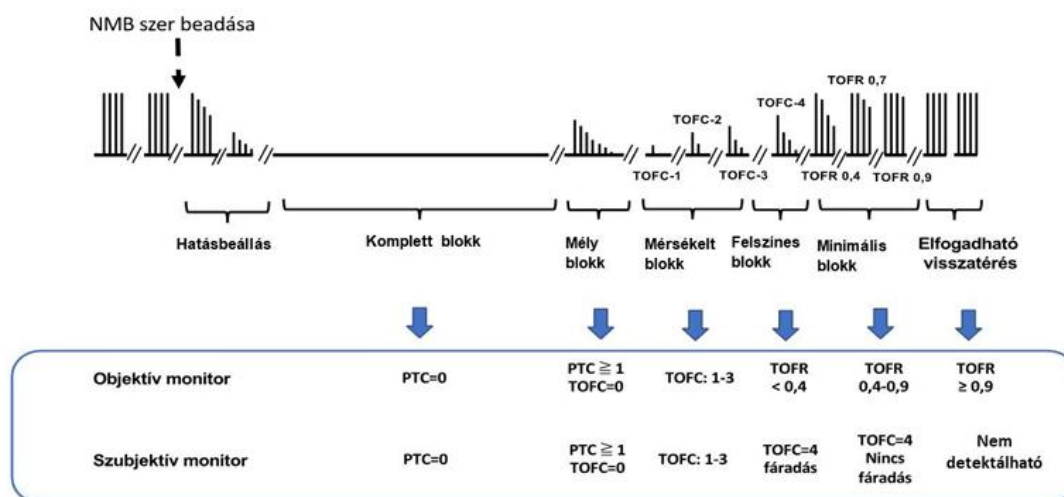
Ingerlési mintázatok és a blokk mélységének meghatározása

Single Twitch (ST) Egyszeri, szupramaximális ingerlés utáni izomválasz (rángás) regisztrálása, ahol az ingerlési gyakoriság 1-10 mp (0,1-1 Hz). Történetileg ez az első ingerlési mód, melyet a NMB-k hatásbeállási idejének és az egyes gyógyszerek hatáserősségének megállapítására használtak az 1970-es évektől kezdve. A neuromuszkuláris funkció visszatérésének és a blokk megszűnésének vizsgálatára (recovery) az ST mód nem kellően szenzitív, vagyis ST monitorozással PRNB-ot nem lehet kizárni. A klinikumban önmagában nem használjuk, csak a posztetaniás szám (PTC) meghatározás részeként (18) (44).

Train-of-Four (TOF) A ST módnál szofisztikáltabb, mérsékelt, sekély és minimális blokk meghatározására is alkalmas ingerlési mintázat. Négy, egymásután leadott (2 Hz, 50ms) csoportos ingerlést jelent, ahol az egyes csoportok közötti ingerlési gyakoriság: 15-20 mp. A TOF a nem depolarizáló izomrelaxánsok alkalmazása esetén megjelenő fáradás (fade) jelenséget modellezi. Széles körben elfogadott, hogy a fáradás jelenség hátterében preszinaptikus nAChR gátlás áll, ami miatt csökken a sorozatingerlés jelátvitelét garantáló fokozott acetilkolin felszabadulás, vagyis csökken a pozitív feedback (15) (45). A neuromuszkuláris blokkoló szer beadását követően, a blokk mélyülésével az egyes válaszok amplitúdója csökken, illetve a T1 válaszhoz viszonyítva is fokozatosan alacsonyabb T2, T3, T4 értékeket kapunk. Végül teljesen eltűnik a T4, majd a T3, T2, utoljára a T1 is. A NMB megszűnésének fázisában a válaszok fordított sorrendben térnek vissza. Ha mind a négy válasz megvan, a blokk szintjét TOFR (TOF ratio, arány) értékkel jellemezzük, mely definíciószerűen a T4 válasz T1-hez viszonyított %-os arányát jelenti ($T4/T1$). Ezt az értéket kifejezhetjük tizedes tört, vagy %-os formában is. A T4 eltűnése után értelmezhető a TOFC (TOF count, szám), vagyis akkor, ha a négyes ingerlés után csak 0, 1, 2, 3 válasz jelenik meg. Ha mind a négy válasz megjelenik TOFR-t adunk meg. $TOFC=0$ esetén, önmagában ezen ingerléssel nem monitorozható tovább a blokk mélysége, ekkor a lentebb kifejtett PTC meghatározás szükséges. TOFC 1, 2, 3 esetén mérsékelt blokkról van szó. $TOFR < 0,4$ (<40%) sekély, $TOFR 0,4 - 0,9$ (40-90%) esetén minimális a blokk szintje. Extubáció szempontjából a $TOFR \geq 0,9$ (90%) a jelenleg ajánlott és elfogadható érték. $TOFR=1$ esetén nem áll fenn objektivizálható relaxáns hatás, ugyanakkor relaxáns molekulák klinikailag még némán jelen lehetnek a NMJ-ban (18) (44).

Tetanizáló stimulus és PTC: Folyamatosan, 5 mp-ig tartó nagy frekvenciájú (50 Hz -200 Hz), igen erősnek minősülő ingerlést jelent, mely posztetaniás potenciáció jelenséget vált ki. Az újabb és újabb, nagy frekvenciájú stimulus hatására az axonterminális Ca-effluxa nem tud lépést tartani az excesszív Ca-beáramlással. A fokozott kalcium szignál hatására preszinaptikusan fokozott mennyiségű acetilkolin szabadul fel, ami képes leszorítani a relaxánsmolekulákat a nACh receptorokról (18) (44). A PTC (posttetanic count) értékét tetanizáló stimulus után 30 másodperccel határozzuk meg meg: 20 db egyszeres ingerlést adunk le 1 mp-es gyakorisággal, a megjelenő izomválaszok száma a PTC. A fáradás jelensége miatt a blokk mélységétől függően a válaszok száma 0-20 között alakulhat. PTC=0 esetén komplett, PTC 1-20 között mély blokkról beszélünk. 6-8 PTC válasz után rövidesen várható a TOF ingerlésre adott T1 újbóli megjelenése. Értelemszerűen a PTC csak komplett vagy mély blokkban értelmezhető, vagyis akkor, ha TOFC=0. A tetanizáló stimulus potenciózza az axonterminálist, így túl gyakori ismétlése a blokk valós szintjéhez képest túlbecsülheti az izomválaszok számát. Ebből adódóan PTC ingerlést legfeljebb 3 perc gyakorisággal ajánlott végezni (18) (44). A tetanizáció fájdalmas, éber beteg esetén nem javasolt az alkalmazása.

A TOF és PTC válaszok alapján határozhatjuk meg az izomrelaxáció szintjét. A blokk időbeli lefolyását és a blokk fokozatait, illetve a felfüggesztőszerek javasolt dózisait rokurónium blokk esetén a 4. ábrán és 3. táblázatban foglaltam össze.



4. ábra: A neuromuszkuláris blokk időbeli lefolyása és a blokk fokozatai. (46)

Blokk fokozata	Objektív monitorozás		Szubjektív monitorozás	Felfüggesztőszér	
	PTC	TOF		Szugammadex	Neosztigmin
• Komplett	PTC=0	TOFC=0	Nincs válasz	16 mg/kg	Nem javasolt
• Mély	PTC ≥ 1	TOFC=0	PTC ≥ 1	4-8 mg/kg	Nem javasolt
• Mérsékelt	nem értelmezhető	TOFC 1 - 3	TOFC 1 - 3	2 mg/kg	50-70 μ g/kg
• Felszínes	nem értelmezhető	TOFC=4 és TOFR 0,1 - 0,4	TOFC=4 és van fáradás	2 mg/kg	50 μ g/kg
• Minimális	nem értelmezhető	TOFC=4 és TOFR 0,4 - 0,9	TOFC=4 és nincs fáradás	2 mg/kg	20 μ g/kg
• Elfogadható visszatérés	nem értelmezhető	TOFR $\geq 0,9$	Nem detektálható	Nem szükséges	Nem javasolt

3. táblázat: Az izomrelaxáció fokozatai objektív és szubjektív monitorozás alapján, illetve a felfüggesztőszerek javasolt dózisa rokurónium blokk esetén (46) (47).

A safety margin jelenség és az egyes izmok eltérő érzékenysége:

Safety Margin: Fiziológiásan a nAChR-ok kb. 25%-nak aktivációja képes biztosítani a teljes neuromuszkuláris transzmissziót, vagyis a nACh receptorok háromnegyedének blokkolása klinikai hatást még nem vált ki (15) (48). E biztonsági receptortartalékot safety margin-nak nevezzük. 75%-nál kisebb receptor-okkupancia esetén szabad relaxánsmolekulák klinikailag némán vannak jelen NMJ-ban, ami az izomválasz nagyságát aktuálisan nem befolyásolja, illetve eszközösen sem monitorozható, de a transzmissziót rontó egyéb faktor esetén - például nagy dózisú magnézium, hypercapnia, aminoglikozid antibiotikumok – posztoperatív rekurarizáció alakulhat ki (28). A receptor-okkupancia és TOFC összefüggése évtizedek óta ismert, egy klasszikus közleményben m. abductor pollicis monitorozás mellett TOFC=1 esetén >95% nAChR blokkot, TOFC=2 esetén 85-90%, TOFC=3 80-85%, TOFC=4 esetén 70-75%-os blokkot határoztak meg (49).

Az egyes izomcsoportok eltérő érzékenysége a NMB szerekre: A NMDR hatásra legérzékenyebb a garatizomzat és a külső szemizmok, majd sorrendben a végtagi- és arcizmok, legérzékletlenebbek pedig a larynx izmai és a rekeszizom. Ez utóbbiakban a nem depolarizáló izomrelaxáns hatásbeállításának ideje gyorsabb, ugyanakkor a csúcshatás alacsonyabb, illetve a hatástartam is rövidebb, mint a perifériás izomzatban (15) (50). Az 1970-es évek óta ismert, hogy a rekeszizom kompetitív neuromuszkuláris blokkjához nagyobb receptorokkupancia szükséges, mint a végtagi izomzat blokkjához, vagyis a rekeszizom magasabb safety margin-nal bír (51). Az izom eltérő érzékenységeinek hátterében a korábban említett motoros egységek eltérő innervációs aránya, metabolizmusa, eltérő vérrellátása és nAChR sűrűsége áll (15). Az eltérő érzékenységet a monitorozás során is figyelembe kell venni. A leginkább ismert és elterjedt n. ulnaris ingerlés a musculus adductor pollicis brevis-ről referál, ennek NMDR iránti érzékenysége feleltethető meg leginkább a posztoperatív légzési szövődmények szempontjából releváns garatizomzatnak (27). A musculus corrugator supercili érzékenysége áll a legközelebb laryngeális izomzathoz (52). Az egyes izmok eltérő érzékenységeit a 4. táblázatban foglaltam össze.

Izom	Hatásbeállítás és visszatérés ideje	Klinikai relevancia
• Rekeszizom • Larynx izmai (hangszalagok) • M. corrugator supercilii	Gyors	A rekeszizom mozgása musculus adductor pollicis monitorozással TOFC=0 és PTC 1-2 mellett visszatér (mély blokk)
• Hasfali izomzat • M. orbicularis oculi • M. adductor pollicis	Közepes	Musculus adductor pollicis az általánosan javasolt monitorozási lokalizáció.
• M. genioglossus • Pharyngealis izomzat • Felső oesophagus sphincter	Lassú	Légutak nyitvatartásáért felelős izomzat a legérzékenyebb relaxánshatásra.

4. táblázat: Az egyes izmok eltérő érzékenysége nemdepolarizáló neuromuszkuláris blokkolókra (TOFC: TOF szám, PTC: posztetániás szám) (18) (44).

A neuromuszkuláris monitorozás elterjedtsége, jelentősége: A blokk adekvát, biztonságos kivitelezése és felfüggesztése kvantitatív monitorozás nélkül nem lehetséges, ezzel együtt a monitorozás világszerte évtizedeken át nem volt alapkövetelmény az aneszteziológiai ellátásban. 2023-ben az Amerikai Aneszteziológiai Társaság (American Society of Anesthesiologists - ASA) (1), majd az Európai Anesztéziái és Intenzív Terápiás Társaság (European Society of Anaesthesiology and Intensive Care - ESAIC) (2) is irányelvet jelentetett meg a neuromuszkuláris blokk biztonságos kivitelzéséről. A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság (MAITT) irányelve 2025-ben jelent meg (46). Az irányelvek erős ajánlást (1A) fogalmaznak meg a kvantitatív NM monitorozás mellett, amennyiben a műtét során izomrelaxánst is használnak.

A monitorok elérhetősége, elterjedése országonként, ellátóhelyenként nagy szórást mutat (40,41) (53). 2010-ben Naguib és mtsai. kérdőíven alapuló, átfogó felmérést publikáltak az izomrelaxáció gyakorlatáról, összesen 2636 aneszteziológus válaszolt az email-ben feltett kérdésekre (54). Az amerikai aneszteziológusok 64%-a, az európaiak 52%-a gondolta úgy, hogy a műtétek végén <1% a klinikailag releváns neuromuszkuláris blokk előfordulása, a rutinszerű felfüggesztést alkalmazók aránya 34% (USA) és 18% (EU) volt. Az USA-ban ekkor a válaszadók számára 22%-ban, Európában 70% számára volt elérhető a műtőben kvantitatív monitor. Az amerikai aneszteziológusok 9 %-a, az európaiak 19 %-a soha nem monitorizálta a relaxánshatást. Szintén kérdőíves felmérésben volt igazolható, hogy az aneszteziológusok körében hiányosak az izomrelaxációval, felfüggesztéssel és a monitorozás technikai kivitelezéssel kapcsolatos ismeretek, illetve az izomrelaxációval kapcsolatos tudásszintjükkel kapcsolatosan a valóságnál nagyobb magabiztosságot tanúsítanak (55). Magyarországon 2016-ban a Debreceni Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika Neuromuszkuláris Munkacsoportja kérdőíves felmérést végzett a témában Magyarországon, melyet 2022-ben megismételtek (53) (56). 2016-ban a válaszadók 75 %-a soha, vagy csak az esetek kevesebb mint egytizedében monitorozta az izomrelaxánsok hatását, és az aneszteziológusok 38%-a soha, vagy csak igen ritkán antagonizált. 2022-ben a soha vagy igen ritkán monitorozók aránya 53%-ra mérséklődött, a rendszeresen antagonizálók aránya 56%-ra emelkedett. A rendszeresen, illetve mindig monitorozók aránya 8%-ról 21%-ra nőtt.

Bár az eredmények továbbra is jelentős hiányosságot mutatnak, a trend egyértelmű javulást jelez, amelynek hátterében valószínűsíthetően a szervezett oktatási programok, a neuromuszkuláris monitorok jobb hozzáférhetősége, valamint a témakörben megjelenő, egyre növekvő számú nemzetközi publikáció áll (46).

2.5 A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk és a korai posztoperatív légzési szövődmények kapcsolata

A műtétek végén fennálló PRNB jelentőségét a légzési szövődményekkel való egyértelmű kapcsolat miatt külön ki kell emelni. Jelenleg széles körben elfogadott és ajánlott extubációs kritérium $\text{TOFR} \geq 0,9$. E küszöb alatt a rekeszizom, törzs és végtagizomzat teljes izomereje megtartott lehet, azonban a felső légút nyitvatartásáért és nyelésben résztvevő izmok – m. genioglossus, m. mylohyoideus, m. stylopharyngeus stb. – összerendezettsége nem adekvát. A reziduális neuromuszkuláris blokk előfordulási gyakorisága napjainkban is elérhet akár a 60%-ot (7) (57). Az 1970-80-as évektől $\text{TOFR} \geq 0,7$ volt az általánosan elfogadott extubációs kritérium, melyet 1990-es évektől váltott fel a $\text{TOFR} \geq 0,9$, a jelenleg érvényes nagy nemzetközi ajánlásokban is ez az érték szerepel. Több, közleműltben publikált közlemény alapján megfogalmazódott a $\text{TOFR}=1$ érték szükségessége (58) (59).

PRNB patofiziológiai áttekintése és korai légzési szövődmények: Éber önkéntesen számos vizsgálatban igazolták, hogy minimális blokkban (TOFR 0,5 - 0,8) általános gyengeség, rossz közérzet, kettőslátás mellett félrenyelés is objektivizálható. Egy 2000-ben közölt tanulmányban videofluoroszkópos átvilágítás során kontrasztanyag bólus nyeletéskor TOFR 0,6 - 0,8 mellett 4-szer gyakrabban lehetett aspirációt kimutatni, mint TOFR 0,9 esetén (60). Szintén éber önkéntesekben MR képalkotással igazolták, hogy részleges blokkban a retroglossalis area és légúti átmérő csökken (61), illetve $\text{TOFR} < 0,9$ esetén m. genioglossus diszfunkció mutatható ki, összeesnek a felső légutak és csökken a belégzési áramlás (62). A korai pulmonális szövődmények patomechanizmusában a légúti izomzat gyengeségén túl szerepet játszik a korábban említett hipoxiás légzési válasz csökkenés, illetve a gyengült köhögés is (22).

Murphy és mtsai. 2008-ban megjelent demonstratív közleményükben az ébredőben (Post Anesthesia Care Unit - PACU) észlelt kritikus légzési események (critical respiratory event, CRE) és reziduális blokk kapcsolatát elemezték. A vizsgálatba 7459 olyan beteget vontak be, akik az elmúlt 1 év során általános anesztéziában részesültek és a műtét során izomrelaxációt alkalmaztak. Kritikus légzési eseményként definiálták többek között a súlyos hipoxémiát ($\text{Sat} < 90\%$), beavatkozást igénylő légúti elzáródást, légzési elégtelenséget, reintubáció szükségességét. Összesen 61 esetben észleltek kritikus légzési eseményt a PACU-ban. Ezen betegekhez demográfiai adatok, társbetegségek, műtéti típus szerint izomrelaxációban részesülő kontroll betegeket illesztettek az aznap tervezett beavatkozások közül, akiknél a

PACU-ban töltött időszak eseménytelenül zajlott. A CRE vs. Kontroll csoportban a PACU-ban észlelt átlagos TOFR 0,62 vs. 0,98 volt, $\text{TOFR} \geq 0,9$ értéket a CRE betegek 10%-a, a kontroll betegek 90%-a ért el. $\text{TOFR} < 0,7$ a CRE csoportban 73% volt, a kontroll csoportban egyetlen esetben sem volt $\text{TOFR} < 0,7$ (63).

McLean és mtsai egy centrumból származó, mintegy 50000 esetet elemző vizsgálata is megerősítette a PACU-ban kialakuló légzési szövődmények és a reziduális blokk kapcsolatát. Kimutatták, hogy a közepes hatástartalmú relaxánsok (rokurónium, vekurónium, atracúrium, cisz-atrakúrium) összdózistól függően emelik a korai posztoperatív légzési szövődmények arányát (64).

TOFR <0,7	TOFR <0,8	TOFR <0,9
• Generalizált izomgyengeség • Kettős látás, nyelés- és beszédzavar, végtaggyengeség • Csökkent légzési drive • Posztoperatív pulmonális szövődmények	• Felső garatizomok összerendezettsége nem megfelelő • Nyelési nehezítettség • Aspiráció rizikó • Belégzésben légúti obstrukció	• Posztoperatív hypoxemia • Felső oesophagusspincter zavara • Posztoperatív őrzőbe szállításkor légúti elzáródás veszély • Elhúzódo extubáció

5. táblázat: PRNB és az egyidejűleg megfigyelhető klinikai tünetek (TOFR: TOF arány) (65).

Az idős betegek a PRNB szempontjából kiemelt rizikócsoporthoz tekinthetők, amit jól példáz Murphy és munkatársainak 2015-ben az *Anesthesiology*-ban megjelent közleménye (24). A szerzők prospektív, obszervációs vizsgálatban elemezték a PRNB előfordulását és klinikai következményeit idős (70–90 év; n=150) és fiatalabb (18–50 év; n=150) betegcsoportban. PACU-ba érkezéskor mért TOFR alapján a PRNB (TOFR <0,9) előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt az idős betegek körében, mint a fiatalabb korosztályban (57,7% vs. 30%; $p < 0,001$). Az idősebb betegekben emellett gyakrabban fordult elő szállítás alatti légúti elzáródás (18,8% vs. 7,3%; $p = 0,003$), valamint hipoxémiás epizód (38,3% vs. 17,3% $p < 0,001$), és az ébredőben töltött idő hosszabb volt (92 perc [67–125] vs. 73 perc [56–102]; $p = 0,001$). A betegek PRNB megléte szerinti alcsoport elemzése mindkét korcsoportban megerősítette, hogy a reziduális blokk fennállása esetén a klinikailag releváns respiratorikus események szignifikánsan gyakoribbak. Az ébredőbe szállítás alatti hipoxémia ($SpO_2 \leq 94\%$) aránya PRNB esetén magasabb volt, mint PRNB hiányában (idősek: 29,1% vs. 4,8%; fiatalok: 22,2% vs. 2,9%; mindkét esetben $p < 0,001$). Hasonlóképpen a légúti elzáródás is gyakrabban fordult elő PRNB mellett (idősek: 30,2% vs. 3,2%; fiatalok: 22,2% vs. 1,0%; mindkét esetben $p < 0,001$). Az ébredőben észlelt hipoxémia előfordulása szintén szignifikánsan magasabb volt PRNB esetén mindkét korcsoportban ($p < 0,001$).

A vizsgálat során standardizált anesztéziát folytattak, az izomrelaxációt rokuróniummal végezték, reverzáláshoz neosztigmint és glikopiróliátot használtak. A bőrzárást megelőző 30 percben a betegek nem kaptak további relaxánst, a neosztigmint TOFC=3 mellett adták be, az extubáció klinikai kritériumok alapján történt. Bár az obszervációs vizsgálati elrendezés nem tette lehetővé okozati összefüggés igazolását, a szerzők egyértelmű kapcsolatot mutattak ki a reziduális neuromuszkuláris blokk és a klinikailag jelentős respiratorikus események között idős betegekben, illetve megfogalmazták, hogy randomizált, kontrollált vizsgálatok szükségesek a kapcsolat további pontosítására (24).

2.6 A késői posztoperatív pulmonális szövődmények jellemzése és az izomrelaxációval való kapcsolatuk

A késői PPC-k és PRNB kapcsolata számos vizsgálat tárgyát képezte napjainkig, azonban ezek több esetben egymásnak ellentmondó eredményt hoztak (22). A PRNB korai légzési szövődményei egyértelműen igazoltnak tekinthetők, ugyanakkor a műtét után jelentkező késői komplikációk és izomrelaxáció viszonya nem teljesen feltárt. A korrekt értelmezéshez röviden szükséges kitérni a PPC-k általános jellegzetességeire, mivel vizsgálatuk metodikai és diagnosztikai heterogenitása nagyban befolyásolják a következtetéseket (66). A kérdéskör a doktori értekezést megalapozó egyik saját közlemény kapcsán (neosztigmin vs. szugammadex és idős betegek PPC gyakoriság) vetődik fel, és részletesebb kifejtést igényel.

PPC-nek nevezünk összefoglalóan minden műtét után előforduló nemkívánatos, és klinikailag releváns légzőrendszeri rendellenességet, melyek a beteg felépülését és a műtėti kimenetelt kedvezőtlenül befolyásolják (67). Különböző súlyosságú és etiológiájú kórállapotok összességéről van szó, amelyek jelentős következménnyel járnak a kórházi tartózkodásra és mortalitásra nézve. Klasszikus értelemben a műtét után kialakuló pneumóniát, bronchitist, atelektáziát és légzési elégtelenséget soroljuk PPC kategóriába. A felsorolás tovább bővíthető bronchospasmus, reintubáció és gépi lélegeztetés szükségessége, elhúzódó oxigénigény, pleurális folyadékgyülem, tüdőödéma, ARDS-entitásokkal (68).

2015-ben jelent meg az ESA-ESICM közös munkacsoportja által alkotott szakértői konszensus (European Perioperative Clinical Outcome definíciók, EPCO), melyben a PPC fogalmait és diagnosztikai kritériumait egységesítették (67). E kezdeményezést a 2018-ban a British Journal of Anesthesiában Abott és mtsai. által jegyzett, széleskörű szakértői konszenzuson alapuló szisztematikus áttekintésben megerősítették, részletes klinikai példákkal demonstrálva a laboratóriumi, képalkotó és fizikális leletek kritériumait (68). A PPC megnevezést az egyes diagnózisokat összefoglalva, kompozit végpontként javasolják használni, vagyis - példaként véve - mind a radiológiailag igazolt pneumónia vagy elhúzódó oxigénigény, vagy radiológiai légtartalomcsökkenés egységesen PPC-nek minősítendő. Mindamellet az egységes nevezéktan, vagy a konszenzusos definíciók alapján validált pontrendszerek használata nem tekinthető megoldottnak, és az egyes vizsgálatok továbbra is heterogének.

A PPC előfordulási gyakorisága definíciótól és súlyosságtól függően 1-23 % (9), ezzel a leggyakoribb posztoperatív szövődmények közé tartoznak. A nagy szóráshoz a rizikófaktorok sokasága is hozzájárul, melyek betegtől, műtėti jellegzetességektől, illetve anesztéziai

tényezőktől függően összeadódnak. A kockázati tényezőket a 6. táblázatban foglaltam össze *Miskovc és Lumb British Journal of Anesthesia*-ban megjelent közleménye alapján (9).

Az egymást erősítő patofiziológiai folyamatokat a következőképpen lehet összefoglalni. Általános anesztézia során csökken a funkcionális reziduális kapacitás (FRC), tónustalanná válnak a légzőizmok és a rekeszt a hasi komplexum szervei a mellkas felé nyomják, e negatív hatások izomrelaxáció mellett kifejezettebbek. A fekvő helyzetű betegben ekkor a dependens tüdőszakasz disztelektáziájához még az is hozzájárul, hogy anatómiai okok miatt a rekeszizom dorsalis része inkább izmos, mint a ventrális, így az jobban relaxálódik, mint az elülső, bonyós rész. Az intraoperatív szakban kialakuló atelektáziahajlam a posztoperatív periódusban órákig fennálhat, különösen kiterjesztett hasi és mellkasi műtétek után. Egy esetlegesen fennálló PRNB a légúti átmérő csökkenése és inkoordinált nyelőmozgások révén mikroaspirációs tendenciát eredményez, így a fenti mechanizmusok fájdalommal, gyengült köhögéssel, légzésdepresszióval társulva későbbi pneumónia alapját teremthetik meg (9) (69).

Általánosságban elmondható, hogy a PPC-k gyakorisága nagy kockázatú betegcsoportokban magasabb (idős, elesett betegek, alvási apnoe szindrómában szenvedők, elhízott betegek), illetve az is magasabb kockázatot jelent, ha nem történik meg a betegről függő, módosítható rizikótényezők preoperatív rendezése. Általános anesztéziával összehasonlítva kiemelt szerepe van a regionális technikák preferálásának. Önálló kockázatot jelent az izomrelaxáns használat, a kvantitatív monitorozás hiánya és PRNB. Ezen túl egyértelműen megalapozott az intraoperatív lélegeztetési stratégia és PPC-k kapcsolata. A magas FIO₂ kerülendő, a tüdőprotektív elvek betartása - alacsony tidal volumen (4-8ml/kg), individualizált PEEP használat, alacsony platónyomás, recruitment manőver alkalmazása – igazoltan alacsonyabb PPC aránnyal járnak (9) (69). A preoperatív rizikóbecslésre leginkább elterjedt, validált pontrendszer az ARISCAT, mely 7 független változó alapján jelzi előre a PPC-k kockázatát (70).

A PPC-k előfordulásának és súlyosságának megítélésére több validált pontrendszer is rendelkezésre áll, melyek a gyakorlatban kevésbé terjedtek el, elsősorban klinikai vizsgálatok összehasonlíthatóságára alkalmazzák őket. Legismertebb a Melbourne Group Scale (MGS), amely nyolc klinikai változót tartalmaz, ezek közül négy vagy több egyidejű fennállása esetén tekinthető PPC jelenléte megalapozottnak (láz, leukocitózis, purulens köpet, köhögés, diszpnoe vagy tachypnoe, romló oxigenizáció, auszkultációs eltérés, radiológiai eltérés). A pontrendszert eredetileg fizioterápiás célokra fejlesztették ki, validitását prospektív vizsgálatban 2011-ben felhasi és mellkasi műtétek kapcsán igazolták (71) (72).

A Pulmonary Outcome Score (POS) mutatót 2014-ben Ledowski és munkatársai közzétették (73). Statisztikai módszerekkel, retrospektív adatokból származtattak egy pontozási rendszert a pulmonális morbiditás populációs szintű jellemzésére, kifejezetten kutatási céllal. A POS nem klinikai skála, hanem folytonos kimeneteli változó, mely a légzési szövődmények súlyossági kontinuumát kíséri meg leírni. Numerikus értékei nem konkrét bináris (igen/nem) tünetkombinációknak felelnek meg, hanem a vizsgált populációkon belüli állapotromlás relatív mértékét jelzik (73). (Megjegyzés: a pontrendszer leírását tartalmazó 2014-es European Journal of Anesthesia-ban megjelent közlemény a doktori értekezés alapjául szolgáló egyik publikáció közvetlen előzménye, részletesen az irodalmi összefoglaló végén kerül ismertetése.)

Ha önmagában az izomrelaxáció és pulmonális szövődmények kapcsolatát vizsgáljuk, az alábbi megfontolásokat lehet tenni. Egy 1954-ben megjelent, klasszikus közleményben 600000 műtét adatainak elemzésekor igazolódott, hogy a kurarizáció mintegy hatszorosára emeli a posztoperatív mortalitás rizikóját, visszatekintve ennek háttérében leginkább reziduális relaxáns hatásból adódó légzési szövődmények állhattak (74) (44). Berg és mtsai. 1997-ben közzétették az első prospektív vizsgálatot, melyben a PRNB és posztoperatív tüdőgyulladás kapcsolata kimutatható volt. A 691 beteg bevonásával járó vizsgálatban azt találták, hogy pancuronium relaxációkor az extubáció után mért TOFR $<0,7$ esetén gyakoribb volt a mellkasröntgennel igazolt infiltráció (75).

Beteggel kapcsolatos tényezők	Beavatkozással kapcsolatos tényezők	Leletek és preoperatív paraméterek
Nem-módosítható rizikófaktorok		
• Életkor • Férfi nem • ASA > II • Funkcionális korlátozottság • Egy hónapon belüli légúti infekció • Kognitív deficit • Szenzoros deficit • Korábbi cerebrovaszkuláris történés • Malignitás • Súlyvesztés >10% 6 hónapon belül • Szteroid terápia • Elhúzódó kórházi bentfekvés	• Műtési régió — Felső has — Hasi aorta aneurizma — Intratorakális — Idegsebészet — Fej-nyak — Érsebészeti • Sürgős műtét • Elhúzódó műtét • Reoperáció	• Urea > 7,5 mol/l • Emelkedett kreatinin • Alacsony albumin • Kóros májfunkciós tesztek
Módosítható rizikófaktorok		
• Dohányzás • COPD • Asthma • Szívelégtelenség • OSAS • BMI <18,5 vagy >40 • Hipertenzió • Krónikus májbetegség • Veseelégtelenség • Aszcites • DM • Gastroezofageális reflux • Alkohol abúzus • Perioperatív szepszis, sokk	• Lélegeztetési stratégia • Általános érzéstelenítés (vs. lokál anesztézia) • Nasogastricus szonda • Intraoperatív transzfúzió • Izomrelaxáns használat • PRNB • Neosztigmin (vs. szugammadex) • NM monitorozás mellőzése	• Hgb <100 g/l) • FEV1/ FVC <0,7 • pred. FEV1 <80 % • Kóros mRTG

6. táblázat: A posztoperatív pulmonális szövődmények rizikófaktorai (ASA: American Society of Anesthesia), COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség, DM: diabetes mellitus, FEV₁/FVC: forszírozott expirációs volumen a kilégzés első másodpercében, Hgb: hemoglobin, mRTG: mellkasröntgen, NM: neuromuszkuláris, OSAS: obstruktív alvási apnoe szindróma, PRNB: posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokádnak) (9).

2019-ben közzétették azt a multicentrikus, obszervációs kohorszvizsgálatot (POPULAR: P*ost*-anesthesia Pulmonary complications after Use of muscle Relaxants), amiben az önmagában vett relaxánsok használat és késői pulmonális szövődmények kapcsolata volt igazolható (5). 211 európai kórház, összesen 22000 általános anesztéziában részesülő beteg adatait dolgozták fel. A vizsgálat fő megállapítása, hogy a műtét alatti izomrelaxáció 40%-kal növeli a PPC-k arányát, azon betegekhez képest, akik nem részesültek relaxációban (PPC arány 7,6% vs. 6,1% OR = 1,40 95% CI 1,22–1,61). A várakozásokkal ellentétben, a kezdeti vizsgálat nem mutatott szignifikáns összefüggést arra nézve, hogy a kvantitatív monitorozás vagy a blokk felfüggesztése rizikócsökkentő hatással lenne. E megállapítás szemben áll az előző évtized és az azóta eltelt időszak egybehangzó eredményeivel, melyek a NM monitorozás és felfüggesztés szükségességét támasztják alá. Hozzá kell tenni, hogy a POPULAR vizsgálatot számos kritika érte a metodika inhomogenitása és inkonzisztens volta miatt (76) (77). Mindössze az esetek 24%-ban alkalmaztak kvantitatív monitorozást, ez sok esetben az eleve súlyosabb betegeknél történt, akceleromiográfia során nem volt követelmény a kalibráció. Az adatok újbóli, posthoc analízisével kimutatható volt, hogy akceleromigráffal monitorozott betegek között kisebb volt a PPC arány, ahol az extubáció TOFR $\geq 0,95$ mellett történt. Azóta a TOFR $\geq 0,95$ küszöbértéket – mint az extubáció szigorúbb kritériumát - több vizsgálatban is megerősítették (58) (59).

A relaxáció és pulmonális szövődmények kapcsolatának összefoglalása: Műtétek után kialakuló légzési rendellenesség gyakori szövődmény, eltérő súlyosság, heterogén patofiziológiai és klinikai háttér mellett. A diagnózisok, illetve laboratóriumi, radiológiai és fizikális eltérések definiálása nem egységes, azonban széles körben elfogadott konszenzus szerint az eltéréseket kompozit végpontként, mint PPC definiáljuk. A rizikótényezők szerteágazóak, és az egyes faktorok hatásai összeadódnak. A relaxáció önálló rizikót jelent mind a korai légzési szövődmények, mind PPC szempontjából, azonban az egyes rizikócsoporthoz azonosítása és a neuromuszkuláris monitorozás, reverzálás vagy PRNB valós szerepe jelenleg sem tekinthető feltártnak. A kérdéskör vizsgálatát több faktor is nehezíti: műtét után több nappal kialakuló, sokszor tünetszegény állapotok, eltérő műtéti típusok és társbetegségek, különböző felfüggesztési és monitorozási gyakorlat, eltérő lélegeztetési stratégia. Számos további tényező – például fájdalomcsillapítás módja, megváltozott tudatállapot, posztoperatív sebészeti szövődmény – hatását is figyelembe kell venni. (A különböző reverzálási módok és PPC-k kapcsolatát a fentebb említett POS értéket leíró közleménnyel együtt, az irodalmi összefoglaló végén részletezem.)

2.7 Mély neuromuszkuláris blokk

Az elmúlt évtizedekben az intraoperatív fenntartott mély NMB (TOFC=0) az anesztéziai gyakorlatban kerülendő jelenség volt a neosztigminnel való korlátozott felfüggeszthetőség és posztoperatív reziduális blokk gyakoribb előfordulása miatt. Monitorozás nélkül a blokk valós intraoperatív dinamikája (mély, mérsékelt, felületes blokk) ismeretlen marad, így a folyamatos mély NMB esetleges haszna nem merül fel. Napjainkban az objektív monitorok és a szugammadex elérhetőbbé váltak, illetve előtérbe került az ópiáthasználat csökkentésére irányuló törekvés (78) (79). Ezzel párhuzamosan megváltozott a sebészeti gyakorlat: a laparoszkópos és robotsebészet ugrásszerű növekedésével a mély NMB megítélése is változott (6) (80). A doktori értekezés alapjául szolgáló egyik saját közlemény (pipekurónium alkalmazása mély NMB során nagykockázatú betegcsoportban) megalapozása kapcsán az alábbiakban fejtem ki az ezzel kapcsolatos jelenlegi ismereteket.

A rekeszizom és a felső hasi izomzat teljes mozdulatlansága csak folyamatosan fenntartott mély NMB érhető el biztonsággal, ugyanakkor erre a műtétek nagy részében nincs szükség. Az intraoperatív mozdulatlansághoz legtöbbször elegendő mérsékelt NMB-t (TOFC 1-3) tartani, az ekkor fellépő esetleges akaratlan felhasi és rekeszmozgások az anesztézia mélyítésével, relaxáns ismétléssel rendezhetők (15).

Mindezek mellett laparoszkópos és robotasszisztált műtétek során a folyamatosan biztosított mély NMB jelentősége felértékelődik. Ez elsősorban a maximálisan ellazult hasfal és akaratlan rekeszmozgások hiánya miatti teljes mozdulatlanságból adódik, illetve abból, hogy a folyamatos és teljes relaxáció alacsonyabb intrabdominális nyomást (IAP) tesz lehetővé. Az elmúlt években több vizsgálat és metaanalízis is megerősítette, hogy mérsékelt NMB-kal összehasonlítva a folyamatosan fenntartott mély NMB egyértelműen jobb látóteret és sebészi feltételeket biztosít (80,81). A jobb sebészi feltételek felhasi (82,83), nőgyógyászati (84) és urológiai (85) laparoszkópia során is igazolhatók voltak, ez az előny azonban az eddigi vizsgálatok szerint nem fordítható át közvetlenül a kimenetelre nézve. A sebészi szövődmények arányában, vérvesztésben, kórházi tartózkodás hosszában a mély és mérsékelt blokk között nem volt kimutatható különbség (6) (86).

Mély NMB mellett kisebbek a pneumoperitoneummal (PP) járó hemodinamika változások. Laparoszkópia során a standard PP nyomása 12-15 Hgmm, alacsony nyomású PP-ről 6-10 Hgmm esetén beszélünk. Az insuffláció kezdetén (IAP: 5-7 Hgmm) a vena cava inferior (IVC) enyhe kompressziójával párhuzamosan javul a vénás visszaáramlás és a perctérfogat (CO). E kedvező hatás 15 Hgmm IAP-on túl már nem érvényesül, ugyanis az IVC,

vena portae és vena hepatica markánsabb összenyomódásával csökken a preload, ami tartós CO csökkenést eredményez. További CO csökkenés irányába hat a szisztémás vaszkuláris rezisztencia (SVR) emelkedése is, mely egyrészt az aortára tevődő direkt nyomásemelkedésnek, másrészt a penumoperitoneummal és az artériás szén-dioxid parciális nyomásának emelkedésével járó szimpatikus túlsúly következménye (87) (88). A szívfrekvencia és artériás középnyomás végső értékei e fenti folyamatok eredőjeként alakulnak ki, illetve módosulnak fektetéstől, volémiás státusztól, anesztézia módjától függően. IAP 10 Hgmm fölött romlik a vese perfúziója, ventiláció szempontjából a magas IAP csökkenti a FRC-t és tüdő compliance-t (6). A változásokat betegek legnagyobb része jól tolerálja, az alacsony nyomású PP elsősorban elesett, idős vagy beszűkült hemodinamikai rezervvel bíró esetekben jelent valódi előnyt (89).

A hemodinamikai szempontokon túl az alacsony nyomású PP több vizsgálat és metaanalízis szerint is kisebb posztoperatív fájdalommal jár (90). Laparoszópos műtétek utáni jelentkező felhasi és jellemzően jobb oldali vállfájdalom mechanizmusa összetett, szerepet játszik benne a CO₂ peritoneális irritatív hatása, a feszülő diaphragma és nervus phrenicus bántalom (91) (92).

A 2023-ban megjelent Európai Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság (ESAIC) neuromuszkuláris blokkról szóló irányelve külön foglalkozik a mély NMB kérdésével (93). Erős ajánlást (1B) fogalmaznak meg arról, hogy amennyiben sebészi szempontból indokolt, a feltételek javításának céljából javasolt a blokk mélyítése. Ugyanakkor deklarálják, hogy jelenleg nincs elegendő evidencia arra nézve, hogy a mély blokk általánosságban csökkentené a posztoperatív fájdalmat vagy a perioperatív szövődeményeket (2C) (93). (Megjegyzés: a szintén 2023-as amerikai ASA ajánlás nem tér ki külön a mély neuromuszkuláris blokk kérdésére.)

Egy 2025-ben megjelent, a 2020. év németországi ellátás gyakorlatát felmérő kérdőíves vizsgálatban 170 intézet aneszteziológiai osztályvezetőjének válaszait elemezték neuromuszkuláris blokk vonatkozásában. E szerint a németországi anesztéziái ellátóhelyek 60%-ban ismerik a mély blokkban végzett laparoszópia koncepcióját és rendszeresen alkalmazzák műtétek során, a válaszadó intézetek 6%-ában mindig így történnek a beavatkozások (94).

Hangsúlyozni kell, hogy mély blokk fenntartása csak adekvát kvantitatív monitorozás és szugammadex-szel végzett teljes felfüggesztés mellett jöhet szóba, amennyiben az intézményi háttér és személyi képzettség ezt lehetővé teszi.

2.8 A rokurónium és pipekurónium összehasonlítása

A NDMR-k szerkezetileg benzil-izokinolin és aminoszteroid vázas csoportokba sorolhatók. Hatástartamuk alapján rövid, közepes és hosszú hatású szereket különítünk el:

Aminoszteroid szerkezet: Pankurónium, Vekurónium, Rokurónium, Pipekurónium

Benzil-izokinolin szerkezet: Mivakúrium, Atrakúrium, Cisz-Atrakúrium

Rövid hatástartam: Mivakúrium (15-20 perc)

Közepes hatástartam: Atrakúrium (30-45 perc) Cisz-Atrakúrium (40-75 perc),
Vekurónium (40-95 perc), Rokurónium (30-80 perc)

Hosszú hatástartam: Pankurónium (60-120 perc), Pipekurónium (29-110 perc)

Megjegyzés: A hatástartam farmakológiai meghatározása a kezdeti, kalibrált ST-válasz vagy T1 érték 25%-ára való visszatérésének idejét jelenti egyszeri, intubációs dózissal vonatkozóan. A fenti időintervallumok széles körben elfogadott tankönyvi értékek (17) (28). TOFR 0,9 eléréséhez e hatástartamoktól jóval hosszabb időre lehet szükség. A nagy szórás a kezdeti intubációs dózis nagyságától, anesztézia típusától és módosító faktoroktól függően változik, vagyis a blokk valódi időtartama objektív monitorozás nélkül csak hozzávetőlegesen becsülhető. Egy 2003-ban megjelent 526 beteg bevonásával járó közleményben közepes hatástartamú izomrelaxánsok spontán visszatérését vizsgálták. Rokurónium, vekurónium, atrakúrium egyszeri, intubációs dózisát követően az ébredő helyiségben 2 óra elteltével, felfüggesztés nélkül a TOFR 0,9-re való visszatérés a betegek 37%-ban elégtelen volt (95).

Rokurónium: A rokurónium szteroid típusú, közepes hatástartamú nem-depolarizáló izomrelaxáns, melyet a vekurónium módosításával szintetizáltak (rapid-onset-vecuronium), a klinikumban 1994 óta van használatban. A rokurónium jelenleg világszerte a leginkább preferált hatóanyag az izomrelaxánsok között, melyet gyors hatásbeállási ideje és sugammadex-szel való teljes felfüggeszthetősége magyaráz. Az Egyesült Államokban, egy 2014-2019 közötti évek relaxánshasználatát felmérő országos kórházi adatbázis szerint a műtéti relaxáció 86%-ban rokuróniummal történt (96). Összevetésképpen, egy kínai aneszteziológiai gyakorlatot felmérő vizsgálatban 2022-ben a cisz-atrakúrium aránya 46 %, a rokurónium 36%, volt, atrakúriumot 15%-ban, vekuróniumot 3%-ban alkalmaztak (97).

A rokurónium az elérhető nem-depolarizáló relaxánsok közül a legkevésbé potens, ED₉₅ értéke 0,3 mg/kg, standard intubációs dózisa 0,6-0,9 mg/kg, ami mellett hatásbeállási ideje 60-90 másodperc, hatástartama 30-60 perc. 4xED₉₅=1,2 mg/kg mellett a hatásbeállási idő 1 percen belüli, mely a szukcinilkolinnal összevethető gyorsaságú intubációs feltételeket biztosít RSI esetén. E dózisban a rokurónium hatástartama 60-80 perc. A rokurónium <1-5%-ban metabolizálódik, vesén át 40%, az epével 60% ürül. Összehasonlításképpen a vekurónium 20%-ban esik át májmetabolizmuson, vese és biliáris exkréció aránya 30% - 70%. (28) (98)

Pipekurónium: A pipekurónium szteroid típusú, hosszú hatástartamú, nem-depolarizáló izomrelaxáns. A pankurónium származéka, eredeti magyar fejlesztés eredményeként az 1980-es években hozták forgalomba Arduan néven. A pipekurónium hisztamint nem szabadít fel, nincs vagolitikus hatása, kardiovaszkuláris mellékhatással nem kell számolni. Ebből adódóan korábban a szívsebészeti anesztéziában elterjedt volt a használata (99). ED₉₅ értéke 0,045 mg/kg, intubációs dózisa 2xED₉₅=0,9 mg/kg. Hatásbeállási ideje 2-6 perc közötti, átlagos hatástartama 1xED₉₅ és 2xED₉₅ dózis esetén, az anesztézia típusától függően 29, illetve 110 perc. (100–102). Túlnyomórészt a vesén keresztül ürül változatlan és deacetilált formában, biliáris exkréció aránya 2%. (98)

A közepes hatástartamú relaxánsok eltéréjedését követően az USA-ban és Nyugat-Európában már nem forgalmazták, majd 2011-ben hivatalosan is kivonták a forgalomból hosszú hatástartama, neosztigminnel való korlátozott felfüggeszthetősége és a gyakoribb posztoperatív reziduális blokk előfordulása miatt. Magyarországon továbbra is törzskönyvezett készítmény maradt, emellett például Oroszországban, Indiában és Kínában alkalmazzák rendszeresen. A pipekurónium blokk rokuróniumhoz és vekuróniumhoz hasonlóan sugammadex-szel felfüggeszthető, ugyanakkor a sugammadex a U.S. Food and Drug Administration (FDA) és European Medicines Agency (EMA) hivatalos gyógyszerleírataiban

ezen indikáció nem szerepel (103) (104). A szugammadex 2008-as bevezetésekor az USA-ban és a EU legtöbb országában már nem használtak pipekuróniumot.

A pipekurónium egyedi farmakológiai jellegzetessége, hogy a szugammadex erősebben köti, mint a rokuróniumot (K_a : $161 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ vs. K_a : $25 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$). A szugammadex a jelenleg elérhető relaxánsok közül legkevésbé erősen vekuróniumhoz kötődik (K_a : $10 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$) (105). A K_a érték (affinitási konstans) két molekula egyensúlyi állapotban való kötési erősségének mérőszáma, a K_d (disszociációs konstans) reciproka. További jellemző, hogy a pipekurónium kb. 6x potensebb, mint a rokurónium (ED₉₅ 0,045mg/kg vs. 0,3 mg/kg), vagyis ugyanakkora hatás eléréséhez kevesebb pipekurónium molekulára van szükség, így felfüggesztéskor az 1:1 arányú kötéshez is kevesebb szugammadex molekula szükséges. E farmakológiai megfontolásokat alapul véve munkacsoportunk több klinikai és ex vivo közlemény is megjelentetett a közelmúltban a pipekurónium biztonságos és költséghatékony felfüggeszthetőségével kapcsolatban (106) (107) (108).

2015-ben Tassonyi és mtsai. 50 beteg bevonásával járó randomizált, kontrollált tanulmányban igazolták, hogy szevoflurán anesztézia során a mérsékelt pipekurónium blokk (TOFC=2) 1 mg/kg és 2 mg/kg szugammadex-szel hatékonyan és biztonságosan felfüggeszthető. A TOFR >0,9 visszatérési idő a betegek 79%-ban 2 percen belül, a fennmaradó 21%-ban 5 percen belül volt. Posztoperatív időszakban reziduális blokk TOF monitorozás és klinikai jelek vizsgálatával nem fordult elő (106).

2018-ban publikált közleményben mély pipekurónium blokk (TOFC=0 és PTC=1) szugammadex-szel való felfüggeszthetőségét vizsgáltuk. Az 50 beteg bevonásával járó randomizált, kettős-vak, noninferioritási vizsgálatban szevoflurán anesztézia során 2 mg/kg és 4 mg/kg szugammadex-szel reverzáltunk mély pipekurónium blokkot. A 2 mg/kg csoportban a TOFR >0,9 visszatérési idő $1,73 \pm 1,03$ perc volt (95% CI 1.33-2.13 n=25), a 4 mg/kg csoportban $1,42 \pm 0,63$ perc (95% CI 1.17-1.67 n=25). Következtetésként levonható volt, hogy pipekurónium indukálta mély blokkban az alacsony (2 mg/kg) dózisú szugammadex nem rosszabb, mint a standard (4 mg/kg) dózis (107).

Mindezen eredmények mellett kevés a pipekuróniummal végzett klinikai vizsgálat, melyek legtöbb esetben 1990 előtti időszakból származnak. Ugyanakkor a gyógyszeres jellegzetességekből adódó tulajdonságok - hosszú hatástartam, kardiovaszkuláris stabilitás, kiváló felfüggeszthetőség - a mély neuromuszkuláris blokk térnyerésével új kontextusba helyezhetik a pipekurónium szerepét. (A kérdéskör vizsgálata doktori értekezés alapjául szolgáló egyik közlemény célkitűzése.)

2.9 Az izomrelaxáns hatás felfüggesztése

Az izomrelaxánsok hatása spontán módon azáltal szűnik meg, hogy elimináció következtében a vérplazmában lecsökken a gyógyszer szint és a gyógyszer molekulák gradiensüknek megfelelően a NMJ-ből a plazma felé diffundálnak. Így a többségbe kerülő acetilkolin molekulák újra elfoglalhatják a nAChR-at, az izomerő izomcsoportonként más-más ütemben tér vissza. A relaxáns hatás gyógyszeres felfüggesztése egyrészt indirekt módon lehetséges: AChE-gátló szerrel megemelhetjük az acetilkolin mennyiségét a junctionban, ami leszorítja a relaxáns a receptorról. Ekkor a relaxáns molekulák továbbra is jelen vannak és saját eliminációjuknak megfelelően csökken NMJ-beli szintjük. Másik lehetőségként a szteroid szerkezetű izomrelaxánsok (vekurónium, rokurónium, pipekurónium) felfüggesztőszereként gamma-ciklodextrin szerkezetű szugammadex alkalmazható, mely helikális szerkezetű kelátképző molekula és a plazmában lévő relaxánsok enkapszulációja révén hat. A relaxáns-szugammadex stabil komplexet képez, mely a vizelettel távozik.

Acetilcolinészteráz gátlók, neosztigmin:

Az acetilcolin-észteráz gátlók tercier vagy kvaterner-ammónium tartalmú karbamilát-észter származékok, az acetilcolinészteráz-enzimhez kötődve reverzibilisen gátolják az acetilcolin lebomlását, évtizedek óta standard reverzáló szer a neosztigmin. A neosztigmin kvaterner-ammónium tartalmú, ionos hatóanyag, mely a vér-agy gáton nem jut át. A vesén át eliminálódik, féléletideje 77 perc. Dózisa 15-70 µg/kg között változik, a dózis nagyságát és a reverzálás időzítését a blokk mélységéhez kell illeszteni (lásd alább) (28). A neosztigmin a NMJ mellett szisztémás acetilcolin felszaporodást is okoz, emiatt mindig antimuszkarin szerrel – atropinnal vagy glikopiróllal - együtt kell adni, hogy a nemkívánt paraszimpatikus hatások (nyálfolyás, bradycardia, bronchoconstrictio) kivédhetőek legyenek. Ahhoz, hogy a NMJ-ban elegendő mennyiségű acetilcolin szaporodhasson fel időre van szükség, vagyis a neosztigmin hatásának kifejlődése nem azonnali: a hatáskezdet kb. 10 percet igényel, a hatás 20-30 percen át tart (109). A hatás jellegzetessége a plafon-effektus (ceiling effect), mely azt jelöli, hogy a neosztigmin dózis egy ponton túli emelése már nem növeli az effektivitást. Amennyiben a NMJ-ban lévő összes rendelkezésre álló acetilcolin-észteráz enzim gátolt, az acetilcolin mennyisége ezen az úton nem tud tovább emelkedni (110).

Fenti hatásmechanizmus több következménnyel jár. Egyrészt komplett és mély blokk (TOFC=0) nem függeszthető fel biztonságos módon neosztigminnel, mivel ekkor még olyan nagy mennyiségű izomrelaxáns molekula van jelen a NMJ-ban, hogy azokat a maximálisan elérhető acetilcolinmennyiség sem képes leszorítani a receptorokról. Ali és mtsi már 1970-es közleményükben TOFC=2 visszatérést jelöltek meg, mint a neosztigminnel való reverzálás legkorábbi határát (111). Emellett a blokk lecsenegésekor – amikor már alig vagy egyáltalán nincs jelen relaxánsmolekula a junkcióban - a túlzott mennyiségű acetilcolin tartósan megnyithatja a felszabaduló nAChR-kat, ez pedig depolarizációs blokkhoz hasonló mechanizmussal izomerő csökkenést indukálhat. Az önmagában, izomrelaxáns nélkül adott neosztigmin paradox izomgyengéset okozó hatása önkénteseken végzett kísérletekben demonstrálható, de klinikai körülmények között valószínűleg nem releváns jelenség, az előzetesen adott NDMR védőhatása miatt (112).

A rutinszerű vagy klinikai becslés alapján történő antagonizálás neosztigminnel valójában nem oldható meg adekvátn. Egyszerűsítéssel élve: a hatáskezdet - különösen mérsékelt blokkban adva - lassú és nagy egyéni variabilitást mutat, a „túl korai” reverzálás hatástalan, a „túl késői” pedig az excesszív acetilcolinmennyiség miatt paradox izomgyengéssel járhat. Az amerikai és európai irányelvek nem egységesek az időzítésre és aktuális dózisára nézve, viszont egyöntetűen az objektív neuromuszkuláris monitoring szerint

vezetett reverzálást ajánlják, hangsúlyozva, hogy a neosztigmint minél később – felszínes vagy minimális blokk estén – használjuk. Amennyiben neosztigminnel történik a reverzálás az ESAIC ajánlás szerint TOFR >0,2 esetén javasolt 40 ug/kg (2), az ASA ajánlás TOFR >0,4 esetén javasol 15-30 ug/kg neosztigmint (1). A 2025-ben megjelent magyarországi ajánlás alapján hagyományosan és világszerte továbbra is elterjedt módon TOFC=2-től adható neosztigmin, ekkor azonban nagyobb dózisban (50 ug/kg, hatástalanság esetén max. 70 ug/kg-ig) kell alkalmazni (46). Mindegyik ajánlás kiemeli, hogy legalább 10 percet várni kell az extubációval neosztigmin beadás után. TOFR $\geq$ 0,9 esetén nem javasolt neosztigmin reverzálás paradox blokk lehetősége miatt.

Az irányelvek azt is hangsúlyozzák, hogy posztoperatív reziduális blokk megelőzésére a neosztigmin reverzálás önmagában, kvalitatív monitorozás nélkül nem alkalmas. 2015-ben publikált kanadai, valós kórházi gyakorlatot felmérő obszervációs vizsgálatban (RECITE-study) 8 kórház, 302 betegét vonták be. Az izomrelaxáció 99%-ban történt rocuróniummal, felfüggesztőszerként kizárólag neosztigmint alkalmaztak. Az esetek 73%-ban függesztették a blokkot, ehhez a résztvevő aneszteziológusok 60%-ban használtak perifériás idegstimulátort (szubjektív monitorozást), egyebként az extubációról való döntésben klinikai jelekre hagyatkoztak. A visszatérést a vizsgálati asszisztensek akceleromiográffal követték, a TOFC és TOFR értékekre az anesztéziát végzők vakosítva voltak. A teljes vizsgálati populációra vonatkoztatva a PRNB aránya 63,5% volt, mely statisztikailag nem különbözött a neosztigminnel reverzáltak PRNB arányától (64,6%) (7). Ugyanezt a vizsgálati elrendezést megismételték az USA-ban is, ahol az előbbivel megegyező PRNB arányt találtak (65%), ami itt sem különbözött neosztigminnel reverzáltak és reverzálás nélküli esetekben (RECITE-US) (8). Az adatgyűjtés mindkét vizsgálatban a szugammadex észak-amerikai bevezetése előtt történt. Saját munkacsoportunk által végzett vizsgálat tanúsága szerint a klinikai jelek alapján végzett extubáció és az aneszteziológus által szükségesnek tartott reverzálás esetén a neosztigmin adása ellenére 15% volt a PRNB aránya (113).

Neosztigmin előnyei	Neosztigmin hátrányai
• Olcsó • Könnyen elérhető • Legtöbb klinikai tapasztalat • Minden nem-depolarizáló relaxáns esetén használható	• <u>Muszkarinerg mellékhatások</u> • <u>Plafon-effektus:</u> mély blokk felfüggesztésre nem alkalmas • <u>Indirekt mechanizmus:</u> lassú hatáskezdet • <u>Depolarizációs blokk lehetősége</u> • Monitorozás nélküli felfüggesztésre nem alkalmas

7. táblázat: A neosztigmin előnyei és hátrányai.

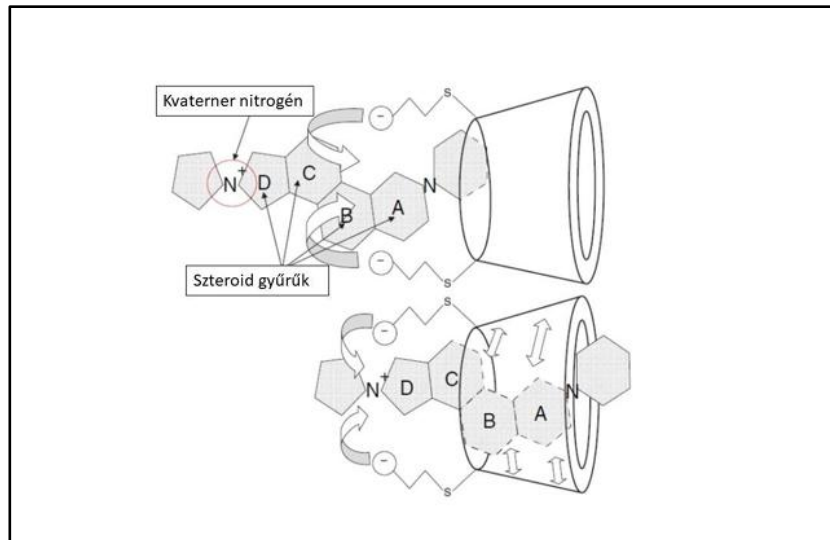
A neosztigmin jelenleg is világszerte a leggyakrabban használt, olcsó és hatékony felfüggesztőszer, mely optimális időzítéssel és megfelelő dózisban adva, neuromuszkuláris monitorozás mellett biztonságosan használható, elsősorban felszínes és minimális blokk reverzálásra (114) (115). Magasabb jövedelmű országokban (Európai Unió, USA) ahol a költségek megengedik a szugammadex használatát a neosztigmin használat csökkenőben van (1) (2).

Szugammadex:

A szugammadexet, mint a szteroid típusú izomrelaxánsok specifikus felfüggesztőszert Európában 2008-ban, az Egyesült Államokban 2015-ben vezették be a klinikumba, és ez jelentősen átalakította az izomrelaxáció gyakorlatát világszerte. A teljes, és mellékhatásoktól jórészt mentes felfüggeszthetőségből adódóan előtérbe került a rokurónium rutinszerű használata, a korábban elterjedt atrakúrium és cisz-atrakúrium visszaszorult, a neosztigmin alkalmazása lecsökkent (116).

A szugammadex lipofil központi csatornával és hidrofil külsővel bíró, helikális szerkezetű módosított gamma-ciklodextrin származék, mely a szteroid típusú relaxánsokkal 1:1 arányú komplexet képez a plazmában, a folyamatot enkapszulációnak nevezzük. A belső lipofil mag igen nagy affinitással köti a relaxánsok szteroid komponensét, a komplex a keringésben stabilan megmarad. A vegyületet eredetileg a rokurónium antagonistájaként fejlesztették ki, azonban a későbbiekben kiderült, hogy az összes szteroid-típusú NDMR-t megköti. A kötési erősség jellemzésére a korábban részletezett K_a értéket (affinitási konstans) használjuk. Ez alapján a szugammadex-relaxáns kötési erősség sorrendben: pipekurónium – rokurónium – vekurónium – pankurónium.

Mind a szabad szugammadex, mind a relaxáns-szugammadex komplex elhanyagolható mértékben kötődik plazmafehérjékhez vagy esik át metabolizmuson, és szinte teljesen változatlan formában ürül a vizelettel. Megoszlási térfogata 11-14 l/kg, mely az extracelluláris térnek felel meg, féléletideje normál vesefunkció esetén 2,2 óra (117). Egy farmakokinetikai vizsgálatban 4 mg/kg dózis esetén a féléletidő CrCl 30-50 ml/perc között 6 óra, CrCl <30 ml/perc esetén 19 óra volt, mely utóbbi eset normál vesefunkcióhoz képest 5x nagyobb teljes gyógyszerexpozíciót jelent (118). CrCl<30 ml/perc esetén a szugammadex alkalmazása a jelenleg érvényes gyógyszerleirat szerint nem javasolt, elsősorban a hosszú ideig plazmában keringő és esetlegesen újra szabaddá váló relaxánsmolekulák lehetősége miatt (117). A szugammadex 2008-as bevezetése óta a gyógyszerleirat nem változott, azonban számos olyan nagyetszámú klinikai vizsgálat és adatbáziselemzés történt, melyek a szugammadex veseelégtelenségben való biztonságos használata mellett szólnak (116).



5. ábra: A szugammadex szerkezete és a szteroid szerkezetű izomrelaxánsok enkapzulációja (119).

A szugammadex előnye a neosztigminhez képest, hogy a muszkarinerg hatásoktól mentes, direkt módon hat és bármely mélységű blokk felfüggesztésére alkalmas. A dózist a blokk mélységéhez kell igazítani: mély blokkban (TOFC=0, PTC > 0) 4 mg/kg, mérsékelt vagy ettől felületesebb blokkban (TOFC 1-3) 2 mg/kg. A fenti dózisok mellett TOFR 0,9-re való visszatérés ideje mérsékelt blokkban 3-4 perc, mély blokkban 5 percen belüli. A rokurónium közvetlen beadása után (légútvesztés, can't intubate-can't ventilate szituáció) esetén 16 mg/kg szugammadex alkalmas a relaxánshatás felfüggesztésére.

Mellékhatásai között ki kell emelni, hogy a szugammadex ritkán, de nem elhanyagolható gyakorisággal anafilaxiát okozhat. Az eredeti gyógyszerleirat 0,3% előfordulást határoz meg, azonban több későbbi, nagyetszámú vizsgálatban ennél alacsonyabb arányt találtak (120). Egyéb releváns mellékhatásként bradycardizáló effektus jön számításba, mely ritka, de dokumentált hatás és akár asystoliáig fokozódhat. Gyakorisága átlagpopulációban 2-4 mg/kg dózis mellett 1 % körüli, 16 mg/kg esetén kb. 5 % (121). Gyógyszerinterakciók szempontjából figyelembe kell venni, hogy megköti az orális anticoncepcienseket, szükség esetén egyéb fogamzásgátlásról kell gondoskodni.

A szugammadex széleskörű használatát sok helyen limitálja a neosztigminhez viszonyított magasabb költség, ugyanakkor 2023 óta elérhetők az originális készítmény (Bridion™) kedvezőbb árú generikumai. Ha a közvetlen gyógyszerköltségeken túl figyelembe vesszük a gyorsabb ébreszhetőségből, a műtéti hatékonyság növekedéséből és posztoperatív légzési szövődmények szempontjából előnyösebb tulajdonságokat, elmondható, hogy a

szugammadex rutinszerű használata - több, ezirányú vizsgálat eredménye alapján - a betegbiztonság és intézményi költséghatékonyság szintjén is megtérül (122) (123).

Neosztigmin vs. sugammadex reverzálás összehasonlítása:

A sugammadex bevezetése óta számos prospektív és retrospektív vizsgálat, valamint metaanalízis történt a neosztigminnel való összehasonlítás céljából, melyek eredményei konzekvensen a sugammadex reverzálás előnyei mellett szólnak, elsősorban a visszatérés gyorsaságának és a reziduális blokk kisebb arányának vonatkozásában (124). Egy 2017-es metaanalízisben a 2009 - 2016 közötti évek 41 randomizált, klinikai vizsgálat eredményeit foglalták össze: azt találták, hogy mérsékelt blokkból való visszatérés (TOFC=2 $\rightarrow$ TOFR $\geq$ 0,9) 2 mg/kg sugammadex vs. 0,05 mg/kg neosztigmin vonatkozásában 2,0 perc vs. 12,9 perc. Mély blokkból való visszatérés (TOFC=0 és PTC 1-5 $\rightarrow$ TOFR $\geq$ 0, 9) 4 mg/kg sugammadex vs. 0,07 mg/kg neosztigmin vonatkozásában 2,9 perc vs. 48,8 perc. PRNM relatív rizikója sugammadex esetén 0,4 (OR: 0.28-0.57 CI 95%, n= 1474) volt a neosztigmin kapókhöz képest. A PRNB jelenlétét mindegyik vizsgálatban azonos metodikával, akceleromiográfiával és klinikai jelek alapján mérték fel (125).

A hatékonyabb, gyorsabb és megbízhatóbb felfüggesztés a közvetlen posztoperatív szakon túl abban a kérdésben nyer külön jelentőséget, hogy a sugammadex a késői pulmonális szövődmények vonatkozásában is előnyösebb-e, mint a neosztigmin? A módszertan nehézségeit a PPC alfejezetben bontottam ki részletesen, megemlítve a Pulmonary Outcome Score-t, ami a statisztikai leírással tesz kísérletet PPC-k heterogenitásának áthidalására. Az alábbiakban Ledowski és mtsai. 2014-ből származó, European Journal of Anesthesia-ban megjelent közleményét ismertetem, mely a doktori értekezés közvetlen előzménye (73).

Az eredeti vizsgálat célja a különböző reverzálási stratégiák összehasonlítása volt pulmonális szövődmények szempontjából retrospektív elemzéssel. 2011 márciusa és augusztusa között a Nyugat-Ausztráliai Egyetemi Kórházban műtetre kerülő, intraoperatív izomrelaxációban részesülő betegeket vontak be, kizárva a szív- és mellkassebészeti, traumás, valamint aktív tüdőgyulladásos eseteket. A reverzálás 722 esetben sugammadex-szel történt (SUG csoport), míg 722 beteg neosztigmint kapott, vagy nem történt felfüggesztés (NON-SUG csoport). Az adatgyűjtéshez az aneszteziológiai jegyzőkönyveket és az elektronikus egészségügyi dokumentációt, valamint az ébredő helyiség jegyzőkönyveit használták fel.

A posztoperatív pulmonális szövődmények azonosítása és súlyosságuk leírása céljából az adatfeldolgozást megelőzően tíz bináris (igen/nem) paramétert választottak ki: mellkasröntgennel vagy CT-vel igazolt új keletű atelektázia vagy infiltrátum, 38 °C feletti

testhőmérséklet, fehérvérsejtszám $>11\ 000\ G/l$, pneumoniára utaló fizikális lelet, diszpnoe, bármilyen köhögés, produktív köhögés, légzésszám $>20/perc$, megnövekedett oxigénigény és deszaturáció.

A klinikai változók közötti együttjárást, valamint ezek kapcsolatát a radiológiai referenciaváltozóval – azaz atelectasiára vagy infiltrátumra utaló képalkotó eltérésekkel – tetrachorikus korreláció és Wilcoxon-féle rangösszeg-próba alkalmazásával vizsgálták. A kezdeti tíz változó közül faktoranalízissel egy, a pulmonális állapotromlással klinikailag is koherens főkomponens volt azonosítható, amely szoros együttjárást mutatott a radiológiailag igazolt légtartalomcsökkenéssel. Ezt a főkomponenst a leukocitózis, a láz, a diszpnoe és a pneumoniának megfelelő fizikális lelet együttese alkotta. Az egyéb, kevésbé korreláló tünetek kizárását követően e négy komponens azonos súlyozású leképezésével egy folytonos kimeneteli változót hoztak létre.

Az így képzett, modellált POS felső határértékkel nem rendelkezik; magasabb értéke a vizsgált populáción belül rosszabb pulmonális kimenetelt jelez, ugyanakkor nem fordítható vissza közvetlenül egyes tünetekre vagy konkrét diagnózisokra. Az eredeti módszertani megfontolás szerint ez a megközelítés nagyobb statisztikai érzékenységet biztosít a csoportok közötti különbségek kimutatására, mint az egyes tünetek külön-külön történő elemzése, és csökkent a gyengébben korreláló változókból eredő torzítás lehetőségét. Radiológiai referencialelet a retrospektív jelleg miatt 246 esetben állt rendelkezésre, amely a POS belső validálásának alapját képezte.

A vizsgálatban a betegeket ASA fizikai státusz, életkor, társbetegségek, valamint a szugammadex-szel (SUG) illetve anélkül (NON-SUG) kezelt csoportok szerint hasonlították össze. A Pulmonary Outcome Score-t alkotó négy paramétert – leukocitózis, láz, diszpnoe és pneumoniának megfelelő fizikális lelet – tekintetében egyenként véve nem volt kimutatható különbség a csoportok között, azonban a komponensek együttes, kompozit kimeneteli változóként történő értékelése (POS) több szignifikáns összefüggést tárt fel. Az ASA státusz szerint rendezett modellált POS-értékek ASA I esetén 6,4 pontot mutattak, és magasabb ASA kategóriákban növekvő, ASA III–IV esetén kifejezetten magasabb értékek voltak megfigyelhetők (ASA II: 2,5; ASA III: 9,2; ASA IV: 19,1; ASA III–IV vs. ASA I, $p < 0,001$). A POS életkor szerint átlagosan évtizedenként 2,9 ponttal emelkedett, továbbá az életkor és ASA státusz között szignifikáns pozitív interakció volt kimutatható a pulmonális kimenetel vonatkozásában. Egyéb vizsgált perioperatív tényezők – így a testtömeg, társbetegségek vagy a műtéti típus – nem mutattak összefüggést a POS értékével. Szugammadex alkalmazása az életkorral összefüggő POS emelkedést a teljes populációban szignifikánsan mérsékelte ($-2,3$

pont/évtized, $p < 0,05$) az összevont ASA III–IV betegcsoportban, azonban ez ASA I és ASA II csoportokban nem volt igazolható. Neosztigmin reverzálással vagy reverzálás nélkül (NON-SUG csoport) sem volt kimutatható kedvező hatás.

A közlemény végkövetkeztetése az volt, hogy a sugammadex reverzálás 60 év fölötti ASA III-IV betegcsoportban csökkenti a posztoperatív pulmonális szövődmények kockázatát. Limitációként emelhető ki a vizsgálat retrospektív jellege, illetve a POS megelőző validálásának hiánya. Ugyanakkor a POS alkalmazása mellett szól a nagy esetszám, a korrekt statisztikai módszertan és az, hogy a négy fenti faktor egyébként is része a klinikai gyakorlatnak, illetve a korábban említett és elterjedt Melbourne Group Scale validált pontrendszerének. A POS belső validációját a radiológiailag is pozitív referencialet adta. A szerzők prospektív, randomizált vizsgálatok szükségességét fogalmazzák meg az sugammadex vs. neostigmin reverzálás és pulmonális szövődmények részleteinek tisztázása céljából.

Ledowski és mtsai. 2014-es közleménye mellett a sugammadex előnyét késői pulmonális szövődmények tekintetében több retrospektív obszervációs vizsgálatban is kimutatták, melyek közül kiemelkedik a 2020-ban publikált STRONGER és 2022-es STIL-STRONGER tanulmány. A STRONGER (*Sugammadex versus Neostigmine for Reversal of Neuromuscular Blockade and Postoperative Pulmonary Complications*) multicentrikus, propensity-score alapján illesztett kohorszvizsgálat volt, melyben összesen 22856 SUG vs. NEO párt vetettek össze a 2014 és 2018 közötti évek nem-szívsebészeti műtéteiből, 12 Egyesült Államokbeli kórház adatainak elemzésével (126). A párosítás (propensity match) során figyelembe vették a betegek korát, nemét, testsúlyát, társbetegségeit, a műtét típusát és hosszát. A vizsgálat elsődleges végpontja a posztoperatív pneumónia és légzési elégtelenség előfordulási gyakorisága volt a két csoportban, másodlagos végpontként a pulmonális szövődmények részösszetevőit vagy egyéb légzéssel összefüggésbe hozható szövődményt határoztak meg (atelektázia, pneumonitis, kardiális dekompenzáció, tüdőembolia, pneumothorax). A SUG csoportban 796 major pulmonális szövődményt azonosítottak, a NEO csoportban 1096 esetet (3,6 % vs. 4,8 %), ami a sugammadex-szel reverzáltak csoportjában 30%-os relatív rizikócsökkenést jelentett. A későbbiekben az adatokból post-hoc analízist végeztek (STIL-STRONGER 2022), ahol egy szűkebb, PPC tekintetében nagy rizikójú populációban is elvégezték az összehasonlítást (127). A nagy rizikót ASA III-IV kategóriába sorolt 80 évnél idősebb betegek intraabdominális, intratorakális vagy 2 óránál hosszabb műtéteként definiálták. 3817 SUG vs. NEO párosítást lehetett elvégezni: 334 esetben találtak pulmonális szövődményt, melyből a SUG csoportban 100 esetet a NEO csoportban 224 esetet azonosítottak (2,9 % vs. 5,6%).

Az első prospektív, randomizált klinikai vizsgálatot 2020-ban közzétették Togioka és mtsai., melyben 70 évnél idősebb betegekben, 3 órát meghaladó műtétek esetén hasonlították össze a SUG vs. NEO reverzálást PPC vonatkozásában (128). Ebben a 200 beteg bevonásával járó, egy-centrumból származó vizsgálatban nem különbözött szignifikánsan a két betegcsoport posztoperatív pulmonális komplikációk tekintetében. A szerzők felvetik, hogy a várakozásokkal ellentétes eredményben közrejátszhatott az, hogy a beválogatott betegek egyharmada jó általános állapotú (ASA II) volt, és az átlagos kórházi tartózkodási idő rövid (4 nap) volt.

2.10 Az irodalmi áttekintés összefoglalása

Az értekezés első felében összefoglaltam a motoros rendszer felépítését, illetve az izomrelaxációval kapcsolatos anatómiai és élettani ismereteket. Kitértem az egyes fiziológiai jellegzetességekből adódó klinikailag is releváns összefüggésekre és röviden ismertettem a neuromuszkuláris monitorozás metodikáját. A különböző mélységű blokádok definiálását követően összefoglaltam a reziduális blokk patofiziológiai következményeit és légzési szövődményekkel való összefüggését, továbbá ismertettem a mély neuromuszkuláris blokk alkalmazásának naprakész gyakorlatát. Az értekezés alapjául szolgáló közleményekben használt gyógyszerek - rokurónium, neosztigmin, szugammadex - leírásához kapcsolódóan külön kiemeltem a kevésbé ismert és elterjedt pipekuróniumot, illetve kitértem a neosztigmin és szugammadex posztoperatív pulmonális komplikációkkal való ellentmondásos kapcsolatára. Az irodalmi összefoglalóban egyrészt bemutatattam a neuromuszkuláris vizsgálatok tervezésének és metodikai szempontjainak problémakörét, másrészt törekedtem kiemelni azokat a kérdéseket, melyek a doktori értekezés célkitűzésével és eredményeivel kapcsolatban felmerülnek.

A következőkben részletezem saját vizsgálataink eredményeit, melyeket nagy kockázatú betegcsoportokban végezett neuromuszkuláris blokk kivitelezésével, monitorozásával és felfüggesztésével kapcsolatban nyertünk.

3. Célkitűzések

Egyetemi doktori értekezésem célkitűzése az volt, hogy mindennapos klinikai körülmények között tanulmányozzuk a reziduális neuromuszkuláris blokk monitorozásának és felfüggesztésének lehetőségeit két, magas rizikójú betegcsoportban. A munka alapvetően két, prospektív tanulmányra épül:

1. Első vizsgálatunkban célkitűzésünk volt egy multicentrikus, prospektív, randomizált, kettősvak vizsgálatban összevetni a posztoperatív pulmonális komplikációkat neosztigminnel és szugammadex-szel való reverzálás függvényében nagykockázatú, idős betegek műtétei során. Hipotézisként azt fogalmaztuk meg, hogy a 75 évnél idősebb, ASA III-IV kategóriába tartozó betegek között a rocuroniummal végzett neuromuszkuláris blokádnál végzett végleges felfüggesztése neosztigmin, illetve szugammadex alkalmazásakor a posztoperatív kimenetel szempontjából különbségekhez vezet.
2. Második prospektív vizsgálatunkba igen magas kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeket vontunk be, akiknél laparoszkópos hasi sebészeti műtétre volt szükség. Ennek a vizsgálatnak a célkitűzése annak tanulmányozása volt, hogy a pipekuroniummal létrehozott mély neuromuszkuláris blokádnál adekvát módon megvalósítható-e alacsony intraabdominális nyomás alkalmazása mellett laparoszkópos műtét esetén, másrészt annak vizsgálata, hogy a beavatkozás során fenntartott mély blokk a műtét végén 2 mg/kg szugammadexszel gyorsan és biztonságosan antagonizálható-e.

A továbbiakban a betegek és módszerek fejezetet ennek megfelelően, két csoportra osztva fogom tárgyalni.

4. Betegek és módszerek I.

A reziduális neuromuszkuláris blokk felfüggesztése neostgminnel vagy szugammadexszel és ezek hatása a posztoperatív pulmonális szövődményekre magas rizikójú idős betegekben.

Elrendezés: prospektív, randomizált, multicentrikus kettős-vak klinikai vizsgálat

- A multicentrikus tanulmányban résztvevő intézmények a következők voltak:
- Nyugat-Ausztráliai Egyetem Orvostudományi Kar, Perth, Ausztrália
- Perthi Királyi Kórház, Aneszteziológiai és Fájdalomcsillapítási Osztály, Perth, Ausztrália.
- Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Debrecen, Magyarország.
- Maláj Egyetem Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Kuala Lumpur, Malájzia
- Nyugat-Ausztráliai Egyetem, Alkalmazott Statisztikai Intézet, Perth, Ausztrália
- Daelon Eluji Egyetemi Kórház, Aneszteziológiai és Fájdalomcsillapítási Osztály, Daejeon, Koreai Köztársaság
- Ulsani Egyetem, Egyetmi Kórház, Szöul, Koreai Köztársaság

A vizsgálat Prof. Thomas Ledowski (Nyugat-Ausztráliai Egyetem Orvostudományi Kar, Perth, Ausztrália) kezdeményezésére indult, a fentebb ismertetett vizsgálati centrumok közül a Debreceni Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinikájának Tassonyi Edömér Neuromuszkuláris munkacsoportja is részt vett.

A tanulmányt az Ausztráliai-Új-Zélandi Klinikai Vizsgálatok Nyilvántartásában regisztrálták (Australian New Zealand Clinical Trials Registry ACTRN12614000108617), majd a vizsgálati protokollt az összes résztvevő kutatóközpont és illetékes etikai bizottság jóváhagyta (Asan Medical Center, Szöul, Dél-Koreai Köztársaság, 2014. április 1.; Maláj Egyetem, Kuala Lumpur, Malajzia, 2014. május 15.; Nyugat-Ausztráliai Egyetem [UWA], Crawley, Ausztrália, 2015. május 16.; Debreceni Egyetem, Debrecen, Magyarország, 2015. október 15.; és Martini Általános Kórház, Groningen, Hollandia, 2016. május 12.).

Tájékozott beleegyezésről való írásos nyilatkozat aláírását követően 2015 májusa és 2019 márciusa között 180, 75 éves vagy annál idősebb, ASA III vagy IV besorolású beteget vontunk be a vizsgálatba, akik tervezett vagy sürgős, de nem vitális indikációval kerültek műtétre általános anesztézia alkalmazása és rokurónium relaxáció mellett. A betegeket műtét végén extubálni terveztük. A műtét végi reverzálószer alapján két betegcsoportot (SUG vs. NEO) képeztünk: A reverzálás a SUG csoportban 2 mg/kg szugammadex, a NEO csoportban 0,05 mg/kg (maximum 5 mg) neosztigmint és 0,015 mg/kg atropin alkalmazásával történt.

A vizsgálat elsődleges végpontja: A posztoperatív pulmonális szövödmények összehasonlíthatósága céljából elsődleges kimeneteli paraméterként a POS) különbségeit határoztuk meg a vizsgálati csoportok között az 1., 3. és 7. posztoperatív napon. A POS négy, azonos súlyozású paramétert tartalmazott:

- Testhőmérséklet $> 38^{\circ}\text{C}$
- Fehérvérsejt szám $> 11000 / \mu\text{L}$
- Pneumóniának megfelelő fizikális vizsgálati lelet
- Légzési nehezítettség

E pontrendszert az irodalmi áttekintésben részletezett, 2014-ből származó közleményben validálták Ledowski és mtsai. Jelen vizsgálatban az ott leírt 0–4 pontozás helyett 0/25/50/75/100% értékeket használtunk, a pontszám kiszámításához ugyanazokat a paramétereket alkalmaztuk. A „pneumóniának megfelelő fizikális lelet” paramétert az Amerikai Egyesült Államok Járványügyi és Betegségmegelőzési Központja (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) definíciói alapján határoztuk meg, külön radiológiai megerősítés nélkül. Az egyébként klinikailag is diagnosztizált és radiológiailag megerősített pneumóniát külön is dokumentáltuk. Dokumentáltuk a műtétet követő 7 napon belül klinikailag vagy képalkotóval diagnosztizált pneumónia miatti antibiotikumterápia tényét, illetve 7. posztoperatív napon túl, de a hazabocsátás előtt készült mellkas Röntgen vagy CT eredményeit. Rögzítettük és a két betegcsoportban összehasonlítottuk az alábbi pulmonális szempontból releváns kockázati tényezők előfordulását: dohányzás, asthma bronchiale, krónikus obstruktív tüdőbetegség.

Másodlagos végpontok:

- A bőrzárástól extubációig eltelt idő
- A felfüggesztőszer beadásától extubációig eltelt idő
- Posztoperatív hányinger és hányás előfordulása az ébredő helyiségben
- Deszaturáció előfordulása ($\text{SpO}_2 < 95\%$, $< 90\%$, $< 85\%$) Hudson-maszkon keresztül adagolt 6 l/min oxigén mellett
- Klinikailag egyértelmű aspiráció előfordulása az ébredő helyiségben
- Potenciálisan reziduális blokádnak jelenlétével összefüggő klinikai tünetek előfordulása (kettőslátás, nyelési nehezítettség, általános gyengeségérzés)
- Légúti elzáródás előfordulása; légútbiztosításhoz használt eszközök - orofaringeális vagy nazofaringeális tubus – szükségessége; reintubáció az ébredő helyiségben
- Előre nem tervezett intenzív osztályos elhelyezés
- Betegelégedettség vizsgálata az anesztéziával és ébredő helyiségben töltött időszakokkal kapcsolatban. Az értékelés egy 0-tól 10-ig terjedő NRS-skálán (Numeric Rating Scale) az ébredőből való elbocsátáskor, illetve a 3. posztoperatív napon.
- Az ébredő helyiségben való tartózkodás, ill. a kórházi tartózkodás hossza
- Légúti tünetekből adódó antibiotikumterápia előfordulása a műtétet követő hét napon belül
- Mellkasröntgen vagy mellkasi CT-vizsgálat előfordulása és eredményeik a műtétet követő hét napon belül
- 30 napos posztoperatív mortalitás

Beválogatási kritériumok: 75 év fölötti, ASA 3 vagy 4 kategóriába tartozó betegek, akiknél általános anesztéziára volt szükség tervezett vagy sürgős (nem életmentő) műtét miatt. Az izomrelaxáció minden esetben rokuróniummal történt, a műtét végén a betegeket extubálni terveztük.

Kizárási kritériumok: Életmentő (vitális indikációjú) műtét; a részvételhez való hozzájárulás képtelensége; aspiráció vagy kifejezett atelektázia vagy aktív pneumónia a műtétet megelőző 7 napon belül; tervezetten fenntartott intubáció a műtétet követő időszakban; az összes szív – és mellkassebészeti beteg, valamint jelentős mellkasi traumát szenvedett betegek; a vizsgálatban szereplő gyógyszerekkel vagy a rokuróniummal szembeni kontraindikáció; ismert súlyos neuropátia vagy miopátia, melyek a légutak nyitvatartását, a légzést vagy a neuromuszkuláris monitorozást befolyásolhatják; előzményben szereplő stroke, meglévő parézis; szepszis.

Intraoperatív szak: Anesztézia indukciót követően az intubációhoz legalább 0.6 mg/kg rokuróniumot alkalmaztunk. Később, amennyiben szükséges volt, további rokurónium bolusokat (5-20 mg) ismételtünk a műtét végéig, fenntartva a TOFC 1 – 2 értéket. Intravénás (TIVA) vagy volatilis anesztetikummal való anesztéziát végeztünk. Ópiátok közül fentanil, remifentanil, alfentanil, sufentanil, morfin és hidromorfon volt megengedett, az egyes vizsgálóhelyek helyi gyakorlatának megfelelően. Műtét közben kvantitatív és kvalitatív (egyszerű idegstimulátor) monitorok is használhatók voltak, szintén helyi hozzáférhetőség szerint. A műtét végi reverzálószeret egységesen TOFC=2 mellett adtuk be, ennek időpontját rögzítettük. A beadása utáni TOFC és TOFR értékeket az extubáció idejéig kutatási asszisztens rögzítette. A műtét végén a randomizációs szekvenciának megfelelően a SUG csoportban 2 mg/kg szugammadexet, a NEO csoportban 0,05 mg/kg (maximum 5 mg) neosztigmint és 0,015 mg/kg atropint kapott.

A reverzálószer beadásától kezdve az anesztéziát végző aneszteziológus részéről további neuromuszkuláris monitorozás a vizsgálat szempontjából nem volt kötelező, annak használata saját, egyéni megítélésen múlt. Amennyiben megszokott gyakorlata alapján nem használt monitort, dönthetett annak mellőzéséről. Amennyiben a szokásos módon egyébként is monitorozott volna, folytathatta azt. Az intraoperatív szakban TOF stimulációt legalább 5 percenként végeztünk, a TOFC értéket végig 1-2 között tartottuk. A felfüggesztőszert csak a kutatási asszisztens ismerte, az anesztéziát végző orvos nem. 30 perccel az extubáció előtt, antiemetikus profilaxisként minden beteg 4 mg ondansetront kapott.

Ébredő helyiségben töltött időszak: Extubálást követően a beteg az ébredő helyiségebe (PACU), amennyiben állapota úgy kívánta intenzív osztályra került. Itt egységesen Hudson-féle arcmaszkon keresztül 6 l/perc áramlással oxigént adagoltunk. Az ébredő helyiségben a vizsgálati protokoll szempontjából nem volt szükséges TOF monitorozást végezni. Abban az esetben, ha az aneszteziológus mégis a további monitorozás mellett döntött, ezt megtehetette, az eredményeket és/vagy az itteni gyógyszerelést dokumentáltuk. Az alábbi paramétereket vizsgáltuk vagy számítottuk:

- A bőrzárástól az extubálásig eltelt idő
- A felfüggesztőszer beadásától az extubálásig eltelt idő
- Antiemetikus gyógyszerelés szükségessége (gyógyszer és dózis)
- Bradycardia (HR <50/min) vagy tachycardia (HR >100/min) előfordulása
- Posztoperatív hányinger és hányás előfordulása az ébredő helyiségben
- Deszaturáció előfordulása (SpO₂ <95%, <90%, <85%) Hudson-maszkon keresztül adagolt 6 l/min oxigén mellett
- Aspiráció előfordulása
- Olyan klinikai tünetek előfordulása, melyek potenciálisan PRNB jelenlétével függenek össze (kettőslátás, nyelési nehezítettség, általános gyengeségérzés)
- Légúti elzáródás előfordulása; légútbiztosításhoz használt eszközök - orofaringeális vagy nazofaringeális tubus – szükségessége; reintubáció előfordulása.
- Előre nem tervezett intenzív osztályos elhelyezés.
- Betegelégedettség vizsgálata az anesztéziával és ébredő helyiséggel kapcsolatban 0-10 közötti skálán (NRS - NumericRating Scale).
- Az ébredő helyiségben töltött idő. (A tartózkodás idejét a felvételtől kezdve az intézetben alkalmazott összes elbocsátási kritérium teljesüléséig számítottuk, nem az aktuális osztályra bocsátás időtartamáig. Tehát nem az ébredőhelyiségben töltött tényleges időt használtuk fel, hanem az „ideális” tartózkodás hosszát.)
- Opioid igény a műtét alatt és az ébredő helyiségben (gyógyszer/dózis)

Osztályos időszak: A betegeket a műtétet követő 24 óra, majd 48 óra, ezt követően 84 óra elteltével vizsgáltuk (posztoperatív 1. 3. és 7. napon), a vizsgálatot a kutatást végzők egyik tagja végezte, aki a vizsgálati csoportok szempontjából vakosítva volt. A vizitek alkalmával vérmintát vettünk, melyből vérképmeghatározás történt. Amennyiben 24 órán belüli fehérvérsejtszám egyéb okból rendelkezésre állt, azt használtuk fel. (Ez csak a 48, ill. a 84 órás vérvételeknél volt releváns). Az aneszteziológiai vizitek során a következő szempontokat értékeltük:

- Fehérvérsejtszám $>11000/\mu\text{l}$
- Légzési nehezítettség (légszomj a beteg szubjektív beszámolója alapján)
- Hallgatózási vagy egyéb fizikális vizsgálati lelet, mely pneumóniának megfelelhet
- Testhőmérséklet $>38^{\circ}\text{C}$
- Készült-e mellkas Rtg vagy CT? A vizsgálati protokollban ez nem volt külön előírva, de ha az eredmények rendelkezésre álltak, azokat felhasználtuk
- Betegelégedettség vizsgálata az anesztéziával és ébredő helyiségben töltött időszakokkal kapcsolatban 0-tól 10-ig terjedő skálán. (NRS – Numeric Rating Scale) elbocsátáskor, illetve a 3. posztoperatív napon
- SpO_2 körlevegőn, illetve 4 l/perc O_2 adagolás mellett.
- A kórházi tartózkodás hossza
- 30 napos mortalitás
- posztoperatív napon túl, de a hazabocsátás előtt készült mellkas Rtg vagy CT eredményei
- A pulmonális kimenetel szempontjából releváns kockázati tényezők értékelése: dohányzás, asztma és krónikus obstruktív tüdőbetegség
- Dokumentáltuk a műtétet követő 7 napon belül klinikailag vagy képalkotóval diagnosztizált pneumónia miatti antibiotikumterápiát.
- 30 napos mortalitás, melyet a betegek írásos vagy telefonos megkeresésével mértünk fel

Elemzés szám kalkuláció és statisztikai módszerek: Ahhoz, hogy POS szerint értékelve a végső kimenetelben, 95%-os erő mellett (CI 0,90 – 0,98) 1 %-os vagy nagyobb különbség legyen azonosítható, az előzetes számítás szerint 180 beteget volt szükséges randomizálni a NEO vagy SUG csoportokba (n=90). A kalkulált elemszám az esetek 20%-ának „ elvesztését ” is figyelembe vette, ami például akkor áll elő, ha nem tervezhető okok miatt a beteg a műtét végén intubálva marad. A kategórikus adatok összehasonlítására Khi-négyzet tesztet és Fischer-féle egzakt tesztet használtunk. A numerikus adatokat ANOVA-teszt, Mann-Whitney teszt, illetve Kruskal-Wallis tesztek megfelelő alkalmazásával hasonlítottuk össze. A végső kimenetel vizsgálatában felmerülő torzító faktorok, valamint a POS elemzését többszörös lineáris regresszió analízissel végeztük.

Adatgyűjtés és adattárolás: A vizsgálati időszakban gyűjtött összes adatot mind papíron, mind elektronikus formában rögzítettük. A betegek adatait tartalmazó papír alapú iratokat az Etikai Bizottságok által meghatározott időtartamig megőrizzük. Az egyes betegek megfigyelési idejének végén az elektronikus adatok Excel-formátumban továbbítottuk a Nyugat-Ausztráliai Egyetemen (UWA) Központi Adatfeldolgozó Egységének. Az UWA 25 évig gondoskodik minden elektronikus adatot biztonságos tárolásáról. Mindamelllett az adatgyűjtés során keletkezett eredeti iratok kezeléséről a társ-kutatók gondoskodtak, név szerint az egyedi kutatócsoportok mindenkor feljebbvalója.

Randomizáció és vakosítás: A randomizálás egy központi randomizáló weboldalon (*Randomize.net*) keresztül zajlott, az oldal regisztrálta az egyes intézményi randomizálások számát és dátumát. A randomizálás során minden beteg egyedi azonosítót kapott, egyúttal a rendszer besorolta a beteget a NEO vagy SUG vizsgálati csoportok egyikébe. A randomizálási folyamatot kutatási asszisztens végezte, ő volt az egyedüli személy, aki a besorolást ismerte. A kutatási asszisztens a műtét végi reverzálásként a műtőben beadta a vizsgálati gyógyszert, egyébként az anesztéziában nem vett részt és további posztoperatív adatokgyűjtést sem végzett. A kutatási asszisztens a vizsgálati gyógyszereket az anesztéziáért felelős aneszteziológus jelenléte nélkül készítette elő, azt egy címkézetlen fecskendőben fiziológiás sóoldattal 5 ml-re hígította. Az anesztéziát végző végző aneszteziológus, valamint az adatgyűjtésben résztvevő többi vizsgáló előtt az adott beteg csoportja ismeretlen volt, vagyis vakok maradtak a vizsgálat végéig. A narkózist végző aneszteziológus felvilágosítása abban az esetben volt lehetséges, ha olyan sürgősségi helyzet alakult ki, mely során a vizsgálatban szereplő gyógyszerek azonosítása elengedhetetlen lett volna (például súlyos anafilaxiás reakció a vizsgálat gyógyszereire). A posztoperatív adatok gyűjtését egy másik kutatási asszisztens végezte, az esetleges

mellkasröntgenfelvételek és CT vizsgálatok eredményeit radiológus szakorvos leletezte. E személyek sem ismerték, hogy az adott beteg mely vizsgálati csoportba tartozott.

Az adatgyűjtés menete (flowchart) A beválogatási kritériumoknak összesen 297 beteg felelt meg, melyből 100 beteg visszautasította a beleegyezést, 14 esetben az anesztéziát végző aneszteziológus nem vállalta a részvételt, 3 esetben a műtét elmaradt. Az adatgyűjtési időszakot követően, a vakosítás feltárásakor derült ki, hogy hat esetben (a 93., 94., 96., 156., 157. és 160. számú személy) téves randomizáció történt. Fenti esetek hibásan lettek regisztrálva a weboldalon, anélkül, hogy a számok ténylegesen résztvevőket jelentettek volna. E randomizációs hiba miatt beválogatott betegszám 186-ra bővült. A vizsgálat végén összesen 180 beteg beválogatása és randomizációjára történt meg, 93 a SUG és 87 a NEO csoportokban. A betegkövetés során a SUG csoportban 8 esetet veszítettünk el: 3 beteg visszavonta a beleegyező nyilatkozatát, 3 beteg a műtét végén intubálva maradt, 2 esetben gyógyszerelévesztés történt (az anesztéziát végző aneszteziológus rokurónium helyett atrakúriumot ill, cisz-atrakúriumot használt). A NEO csoportban 4 esetet zártunk ki: 1 beteg visszavonta beleegyező nyilatkozatát, 2 beteg intubálva maradt, 1 esetben gyógyszerelévesztés történt (a beteg neosztigmin mellett szugammadexet is kapott). A végső statisztikai feldolgozás esetszáma 168, a SUG csoportban 85, a NEO csoportban 83 esettel.

5. Eredmények I.

A betegpopulációk demográfiai és intraoperatív jellemzői: A vizsgálati személyek többsége nő (n=105 nő vs. n=63 férfi); az átlaglagéletkor (szórás) [tartomány] 80 (4) [75–91] év volt. Minden beteg ASA III kategóriába tartozott. A csoportok között nem volt különbség a dokumentált pulmonális alapbetegségek, műtéti jellemzők, a műtét közben beadott rokurónium teljes dózis, az anesztézia és műtéti idő, valamint a bőrzárástól az ébredő helyiségbe való érkezésig eltelt idő vonatkozásában. Neuromuszkuláris monitorozás alapján időzített extubáció a SUG csoportban 49% és NEO csoportban 59% volt (8. táblázat).

A vizsgálati gyógyszer beadásától az extubációig eltelt idő rövidebb volt a SUG csoportban (SUG: 8,7 perc (5,4) vs. NEO: 11,1 perc (6,7) $p=0,009$). A SUG csoportban kedvezőbb volt a TOFR $>0,9$ értéket elérők aránya (SUG: 86% vs. NEO 60% $p=0,007$), illetve TOFR $<0,8$ előfordulása szignifikánsan alacsonyabb volt a SUG csoportban (9. táblázat).

	Szugammadex n=85	Neosztigmin n=83	P-érték	
Kor (év)	75 – 91	75 – 88	0,083	
BMI (kg/m ²) átlag (SD)	26 (4)	26 (4)	0,775	
Nem				
Férfi	31 (36,5%)	32 (38,6%)	0,452	
Nő	54 (63,5%)	51 (61,4%)		
Pulmonális társbetegség (%)	15 (18,1%)	15 (18,3%)	0,235	
Műtési típus				
- Általános sebészet - Ortopédia - Egyéb	46 24 15	49 21 13	0,813	
Műtét sürgőssége				
- Elektív műtét - Sürgős műtét	77 (90,6%) 8 (9,4%)	75 (90,4%) 8 (9,6%)		0,596
Műtét időtartama (perc) átlag (SD)	122 (67)	127 (72)	0,652	
Anesztézia időtartama (perc) átlag (SD)	167 (72)	173 (77)	0,579	
Teljes rokurónium dózis (mg) átlag (SD)	67 (79)	58 (22)	0,284	
Tejes rokurónium dózis/műtési időtartam (mg/kg/perc) átlag (SD)	0,58 (0,33)	0,58 (0,37)	0,957	
TOF monitorozás használata	42 (49%)	49 (59%)	0,136	

8. táblázat: A betegek demográfiai adatai és intraoperatív jellemzők. (SD standard deviáció)

	Szugammadex n=85	Neosztigmin n=83	P-érték
A reverzálástól az extubációig eltelt idő (perc) átlag (SD)	8,7 (5,4)	11,1 (6,7)	0,009
Extubációkor mért átlag TOFR (SD)	0,91 (0,18)	0,87 (0,15)	0,299
TOFR >0,9	36 (86%)	29 (60%)	0,007
TOFR >0,8	34 (90%)	32 (71%)	0,035

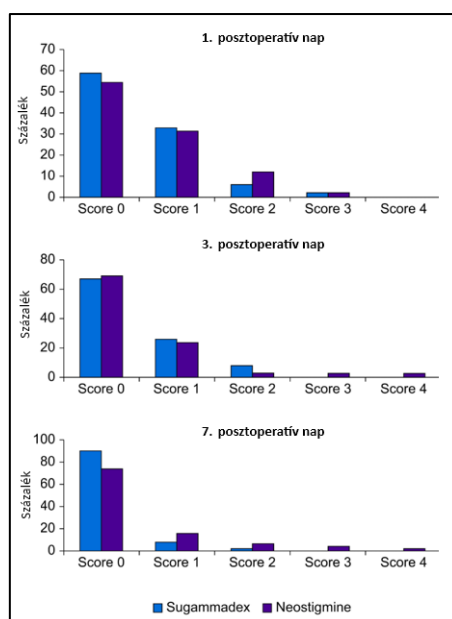
9. táblázat: A reverzálás jellemzői. Extubáláskor a SUG csoportban 38 esetben, a NEO csoportban 45 esetben történt TOF monitorozás, egyébként az extubáció klinikai jelek alapján történt. (SD standard deviáció, TOFR: TOF arány)

Korai posztoperatív szövődmények: Az ébredő helyiségben vizsgálat korai szövődmények tekintetében egyetlen vizsgálat paraméterben sem nem volt kimutatható különbség a csoportok között. (10. táblázat).

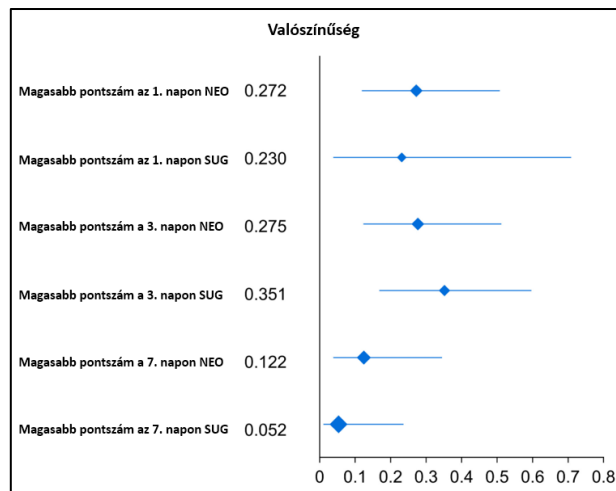
	Szugammadex n=85	Neosztigmin n=83	P-érték
SatO ₂ <95 %	9 (11%)	9 (11%)	0,577
SatO ₂ <90 %	3 (4%)	2 (2%)	0,511
SatO ₂ <85 %	1 (1%)	0 (0%)	0,506
Kettőslátás	0 (0%)	3 (4%)	0,118
Nyelési nehezítettség	7 (8%)	5 (6%)	0,400
Általános gyengeségérzés	27 (32%)	30 (36%)	0,331
Légszomj	4 (5%)	4 (5%)	0,627
Légúti elzáródás	1 (1%)	0 (0%)	0,506
Reintubáció	0 (0%)	0 (0%)	
Nem tervezett intenzív osztályos elhelyezés	2 (2%)	0 (0%)	0,254
PONV	10 (12%)	12 (14%)	0,387
Súlyos PONV	6 (7%)	8 (10%)	0,252
Aspiráció	0 (0%)	1 (1%)	0,494
Tachykardia/Bradycardia	7 (8%)	13 (16%)	0,111

10. táblázat: Akut légzési szövődmények az ébredő helyiségben szugammadex vagy neosztigmin alkalmazása után. Egyik paraméter esetében sem volt kimutatható szignifikáns különbség (χ^2 -próba). PONV, posztoperatív hányinger és hányás.

Pulmonális kimenetel: A SUG vs. NEO csoportokat összevetve a POS pontszámok között sem a kiindulási, sem a műtét utáni 1., 3. és 7. napon nem volt szignifikáns különbség. (6. ábra) Ugyanakkor megfigyelhető volt, hogy a posztoperatív 3. és 7. napon csak a NEO csoportban lévőek kaptak 3 vagy 4 pontszámot. Logisztikus regresszióval (generalised linear mixed model) vizsgáltuk annak valószínűségét, hogy a posztoperatív napokon a POS pontszám a preoperatív alapértéket meghaladja. A SUG csoportban a 7. posztoperatív napon a modell alapján mintegy 50%-kal alacsonyabb volt annak valószínűsége, hogy a POS pontszám meghaladja a kiindulási értéket, azonban az eltérés nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét. (7. ábra) Statisztikailag szignifikáns mértékben volt igazolható, és a kedvezőbb pulmonális kimenetel irányába mutató trenddel összhangban áll, hogy a SUG csoportban a 7. posztoperatív napon belül kevesebb, radiológiailag igazolt pneumónia fordult elő: a SUG csoportban két eset (2,4%), a NEO csoportban nyolc eset (9,6%) volt ($p=0,046$). A radiológiailag igazolt pneumoniák 80%-a neosztigminnel való reverzálás után jelentkezett.



6. ábra: A vizsgálati csoportok résztvevőinek százalékos megoszlása a műtét utáni 1., 3. és 7. napon a Pulmonary Outcome Score pontszámainak függvényében (0=legjobb 4=legrosszabb kimenetel) A vizsgálati csoportok között nem volt szignifikáns különbség. Leíró trendként megfigyelhető, hogy 3 vagy 4 pontszámot kapó betegek a 3. és 7. napon csak a neosztigminnel reverzáltak között fordultak elő.



7. ábra: Forest plot diagram, amely annak valószínűségét mutatja, hogy a posztoperatív 1., 3. és 7. napon a POS szám a két csoportban a preoperatív alapértékhez képest magasabb (rosszabb kimenetel). A csoportok közötti különbségek nem voltak statisztikailag szignifikánsak. Trendként megfigyelhető, hogy a posztoperatív 7. napon a SUG csoportban a magasabb pontszám valószínűsége mintegy 50%-a NEO csoport valószínűségének. (SUG: 0,052 vs. NEO: 0,122) NEO=neosztigmin; SUG=szugammadex.

További eredmények: A betegcsoportok között nem lehetett különbséget kimutatni a kórházi tartózkodás időtartamát vagy a 30 napos posztoperatív mortalitást illetően.

6. Betegek és módszerek II.

Mély neuromuszkuláris blokk alkalmazása magas kardiovaszkuláris rizikójú betegekben laparoszkópos műtétekhez

Ennek a vizsgálatnak a célkitűzése annak kérdésnek vizsgálata volt, hogy a pipekuroniummal létrehozott mély neuromuszkuláris blokád adekvát módon megvalósítható-e alacsony intraabdominális nyomást igénylő laparoszkópos műtéteknél, illetve annak bizonyítása, hogy az így fenntartott mély blokád 2 mg/kg-mal sugammadex-szel gyorsan és teljesen antagonizálható.

A vizsgálat rövid jellemzése: Egy központból származó, prospektív, obszervációs esetsorozat.

Etikai megfontolások, regisztráció: A vizsgálatot a Debreceni Egyetem és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet etikai bizottsága hagyta jóvá (OGYÉI/3968-1/2023), az önkéntes és tájékozott beleegyezésről minden beteg írásos nyilatkozatot tett, miután a vizsgálat céljait és menetét dokumentált formában megismerték. A betegek bevonását megelőzően a vizsgálat regisztrációja az Európai Klinikai Vizsgálati Adatbázisában (European Clinical Trials Datatbase, azonosító szám: 2022-004114-11), illetve a Klinikai Vizsgálatok Adatbázisában történt (Clinical Trials Database, azonosító száma: NCT06517524), vizsgálatvezető Prof. Fülesdi Béla.

Adatgyűjtés helye és ideje: Az adatgyűjtésre 2023. március és december közötti időszakban került sor a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Anesztéziai és Intenzív Terápiás Klinikáján (Debrecen, Magyarország).

Beválogatási kritériumok: Felnőtt, magas kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező, NYHA 3–4 (New York Heart Association) kategóriájú sebészeti beteg, aki szívműtetre vagy szívatültetésre vár, és akinél ezt megelőzően laparoszkópos hasi műtétet terveznek tumoreltávolítás vagy koleciszektómia céljából.

- Életkor: 18-65 év
- ASA III
- BMI 18,5-25
- Endotrachealis intubációval járó laparoszkópiás műtét
- Háton vagy oldaltfekvő testhelyzetben van a beteg és egyik karja hozzáférhető

Kizárási kritériumok: Neuromuszkuláris funkciót befolyásoló betegségek (miopátiák, súlyos máj- és vese elégtelenség)

- Neuromuszkuláris funkciót befolyásoló gyógyszerek (magnézium, aminoglikozidok)
- Nehéz légút, várható nehéz intubáció
- Terhesség
- Szoptatás
- Akut műtét
- COPD
- glaukóma

Az anesztézia menete: Perifériás véna biztosítás és Ringer-laktát infúzió adagolását követően standard műtéti monitorozását kezdtünk (prékordiális EKG, pulzoximéter, non-invazív vérnyomásmérés). Az intraoperatív szakban végkilégzési CO₂, végkilégzési sevoflurane mérést alkalmaztunk, a lélegeztetés IPPV módban történt. Neuromuszkuláris monitorozás céljából az egyik kart szabadon hagytuk, ide nem helyeztünk vérnyomásmérő mandzsettát. Öt percenként nyomon követtük és dokumentáltuk az intraabdominális nyomás változását.

Intravénás (iv.) midazolam (0,01-0,03 mg/kg, maximum 2 mg) beadását követően az anesztézia indukciót etomidáttal (0,3 mg/kg) végeztük, majd intravénásan 2 µg/kg fentanilt és pipekuronium-bromidot (Arduan®, Richter Gedeon Kft., Budapest, Magyarország) adtunk 0,09 mg/kg (2xED95) dózisban. Endotracheális intubáció után az anesztéziát 1-1,5 életkor alapján számított minimális alveoláris koncentrációjú (MAC) szevoflurán célértékkel tartottuk fenn, fájdalomcsillapításként intravénás bólusban 1 µg/kg fentanilt alkalmaztunk. Az izomrelaxáció monitorozására TOF-Watch SX® akceleromiográfot (Organon Ireland Ltd., Dublin, Ireland) használtunk, a pipekuronium-bromid ismétlésére PTC 4-8 között, 0,01-0,02 mg/kg dózisban került sor. A beavatkozás során a betegek szívfrekvenciáját és artériás középnyomását (MAP) rögzítettük. A sebész kollégák felé célként fogalmaztuk meg, hogy amennyiben lehetséges a műtétet alacsony nyomású penumoperitoneum mellett végezzék, melyet 10 Hgmm alatti nyomásként definiáltunk.

TOF-Watch SX® akceleromiográfiához előterhelőt alkalmaztunk, az elektródák fölötti bőrhőmérsékletet 32°C fölött tartottuk. A pipekuronium beadást megelőzően a készüléket tetanizáló stimulussal kalibráltuk, illetve az adatok feldolgozását normalizált TOF értékekkel végeztük, követve a helyes klinikai gyakorlat standardjait a Good Clinical Research Practice

(GCRP) 2023-as genfi revíziója alapján (134). Az eredmények számítógépes rögzítéséhez és a mérési adatok tárolásához a TOF-Watch-SX szoftver 2.2 INT verzióját (Organon Ireland Ltd. Dublin, Ireland) használtuk. A kalibráció és izomválaszok stabilizációja után adtuk be a pipekuróniumot, TOFC=0 elérése után a betegeket intubáltuk. A műtét során 5 percenként posztetánias stimulációt végeztünk, és amennyiben a műtét hossza szükségessé tette PTC 4-8 érték mellett a pipekuróniumot ismételtük 0,01-0,02 mg/kg dózisban. A hatás felfüggesztésére 2 mg/kg sugammadex-szet használtunk, a TOFR $\geq 0,9$ -re való visszatérés idejét dokumentáltuk. A pneumoperitoneum megszüntetése után befejeztük a szevoflurán adagolását, amint a beteg szóbeli utasítást végrehajtott extubáltuk a tracheát. A posztoperatív szakban 20, 40 és 60 perc elteltével az ébredő helyiségebn TOF-monitorozást és klinikai vizsgálatot végeztünk esetlegesen fennálló PRNB vizsgálatára.

A vizsgálat elsődleges végpontja: Laparoszkopos műtét során alacsony nyomású pneumoperitoneum (6-10 Hgmm) fenntarthatósága pipekuróniummal létrehozott mély neuromuszkuláris blokkban, ahol 2 mg/kg sugammadex adagolás után a TOFR $\geq 0,9$ -re való visszatérés 3 percen belül megtörténik.

A vizsgálat másodlagos végpontja: A hemodinamikai paraméterek változása, keringéstámogatás szükségessége.

A vizsgálat járulékos végpontja: A sebészi látótér minősége. Ennek megítélésére Baete és munkatársai 2017-es vizsgálatán alapuló öt pontos skálát alkalmaztunk (129). Az operáló sebész a látótér vonatkozásában az alábbiakból választhatott: 1 - nagyon rossz, 2 - rossz, 3 - elfogadható, 4 - jó, 5 - optimális.

Elemszám kalkuláció és statisztikai módszerek: Korábbi tanulmányunk alapján a PTC 1-2-től a TOFR 0,9 eléréséig szükséges idő: $1,73 \pm 1,03$ perc volt (107), mely alapján feltételeztük, hogy a TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idő 3 perc. Ezt figyelembe véve, 0,05-ös alfa, és 0,1-es béta értékkel számolva, 90%-os power mellett 7 beteget szükséges bevonni a koncepció bizonyításához.

A folyamatos változók esetén átlagértékeket és standard deviációt (SD) számoltunk. Az egyes hemodinamikai paraméterek, és az intraabdominális nyomás összefüggéseit Spearman-féle rank korreláció analízissel számítottuk ki.

7. Eredmények II.

A vizsgálatba tíz beteget vontunk be: öt betegnél kolecisztektómiát, háromnál laparoszkópos vastagbélműtétet, kettőnél laparoszkópos appendektómiát és adrenalektómiát végeztek. A műtéti idő 35–170 perc, a pneumoperitoneum időtartama 35–125 perc között alakult. Az egyszeri 0,09 mg/kg pipekurónium dózis hatásbeállási ideje 5,3 perc (25–75% interkvartilis tartomány IQR 2,3–6,3) volt. Ismétlésre TOFC=0 és PTC 4–8 esetén, 0,01–0,02 mg/kg dózisban került sor, mely a 10-ből 5 betegnél volt szükséges. Az intubációs pipekurónium dózis beadástól számítva ekkor $56,0 \pm 28,1$ perc (tartomány: 25–90 perc) telt el. Ismétléskor a PTC mediánja 5,0 (tartomány: 5–15) volt, ezen esetekben a pneumoperitoneum rendre 125, 75, 75, 35 és 45 percig tartott. További 4 esetben a hosszabb műtéti idő miatt másodszori ismétlés történt, harmadszori ismétlésre egy betegnél volt szükség. A második és harmadik dózis beadása között 45 perc telt el. Az intraoperatív neuromuszkuláris monitorozás adatait az 1. táblázat foglalja össze.

A műtétek végén a blokk mélysége 5 esetben PTC = 0, 3 esetben PTC = 1, 2 esetben pedig PTC = 6 volt. A teljes testtömegre (ABW) számított 2 mg/kg sugammadex beadása után a TOFR $\geq 0,9$ -re való visszatérés $3,5 \pm 1,6$ perc alatt, TOFR = 1,0-ra való visszatérés $4,3 \pm 1,2$ perc alatt következett be. A felfüggesztés után 15 perccel reziduális blokk („rekurarizáció”) TOF monitorozás és klinikai jelek vizsgálatával sem volt észlelhető. A reverzálásra vonatkozó adatokat a 2. táblázatban foglaltam össze. A pipekuróniummal végzett mély neuromuszkuláris blokádnál minden esetben alkalmas volt alacsony nyomású pneumoperitoneum fenntartására. Az átlagos intraabdominális nyomás (IAP) a beavatkozás során $8,1 \pm 1,1$ Hgmm (medián: 8,0, min: 6; max: 9) volt. A megfelelő műtéti látótér biztosításához szükséges legmagasabb átlagos IAP $9,7 \pm 1,1$ Hgmm volt. A legmagasabb átlagos intraabdominális nyomás átlagosan $6,6 \pm 4,7$ percig tartott. A legalacsonyabb átlagos intraabdominális nyomás $7,2 \pm 1,2$ Hgmm volt.

Hemodinamikai mutatók vonatkozásában: A betegek intraoperatív hemodinamikai mutatóinak átlagai a kiindulási értékekhez viszonyítva elhanyagolható változást mutattak. Az artériás középvérnyomás változását abszolút értékben és a kiinduláshoz viszonyított %-os értékeket a 8. és 9. ábrán láthatók. A műtét alatt perfúzorban adott folyamatos noradrenalin támogatásra egy beteg esetében volt szükség. Ekkor az anesztéziát végző aneszteziológus az indukció előtt is fennálló hipotenzió miatt döntött katekolamin terápia mellett.

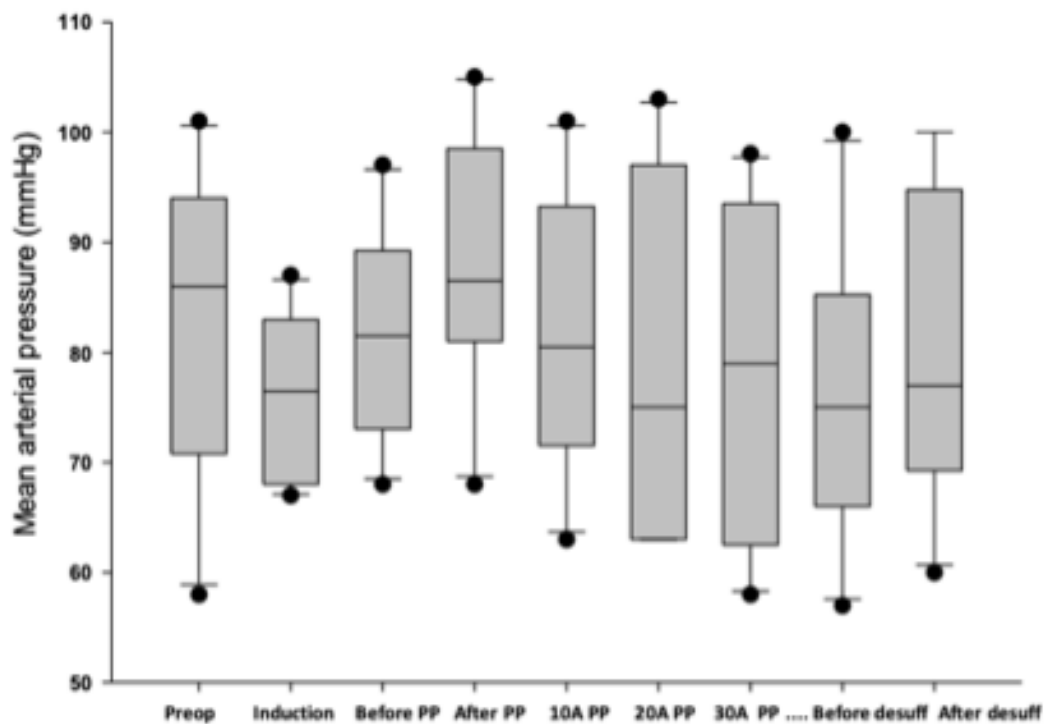
A sebészi látótér minőségének vonatkozásában Baete és munkatársai 2017-es vizsgálata alapján öt pontból álló skálát alkalmaztunk (129). Az operatőr az alábbi vélemények közül választhatott egyet a látótér értékelésére: 1-nagyon rossz, 2-rossz, 3-elfogadható, 4-jó, 5-optimális. A sebészek által adott átlagos pontszám $4,6 \pm 0,4$ volt, ez 8 esetben optimális, 2 esetben elfogadható minősítést jelentett.

TOF% a műtét kezdetén (izomrelaxáció előtt)	108.2±5.6
T1 a műtét kezdetén (izomrelaxáció előtt)	98 (93-102)
T4 a műtét kezdetén (izomrelaxáció előtt)	107.2±10.7
Pipekurónium intubációs dózisa (mg)	7 (7-8)
Ismétlésre volt szükség (esetszám)	5
Első ismétlő dózis nagysága, amennyiben szükséges volt (mg)	2 (1-2)
Ismétlésig eltelt idő (perc)	56.0±28.1
PTC az első ismétlő dózis beadásakor	8.6 ±4.6
Második ismétlésre volt szükséges (esetszám)	4
Második ismétlő dózis nagysága, amennyiben szükséges volt (mg)	1 (1-1,5)
Első és második ismétlő dózis között eltelt idő (perc)	51.2±19.7
PTC az első ismétlő dózis beadásakor	2.25±1.26
Harmadik ismétlésre volt szükséges (esetszám)	1
Harmadik ismétlő dózis nagysága, amennyiben szükséges volt (mg)	0.5
Második és harmadik ismétlő dózis között eltelt idő (perc)	45
PTC a harmadik ismétlő dózis beadásakor	3 (3-3)
Összes beadott pipekurónium (mg)	8.4±1.7
Összes beadott pipekurónium testsúlyra vonatkoztatva (mg/kg)	0.1 (0.09-0.11)
Felbontott pipekurónium ampullák száma	2 (2-3)

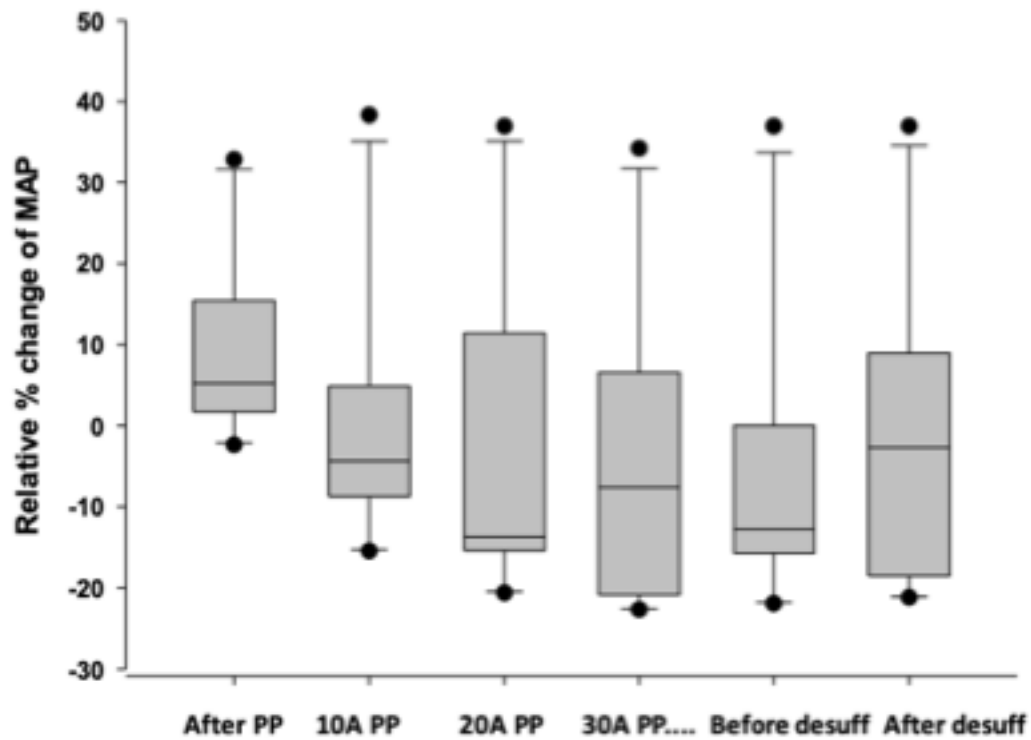
11. táblázat. A neuromuszkuláris blokk és intraoperatív monitorozás adatai. A feltüntetett értékek átlag±standard deviáció, illetve medián (25-75% interkvartilis tartomány) formátumban szerepelnek, amennyiben az releváns. TOF%: train-of-four arány; T1: TOF ingerlésre adott első izomválasz; T4: TOF ingerlésre adott negyedik izomválasz; PTC: posztetaniás szám

Az utolsó pipekurónium dózis óta eltelt idő (perc)	49.1±23.8
TOFC a szugammadex beadáskor	minden esetben 0
PTC a szugammadex beadáskor	PTC=0 5 eset PTC=1 3 eset PTC=6 2 eset
Szugammadex beadástól TOFR 0.9 eléréséig eltelt idő (perc)	3.45±1.6
Szugammadex beadástól TOFR 1.0 eléréséig eltelt idő (perc)	4.3±1.2
Végző normalizált TOF%	104.1±5.7
Szugammadex beadástól normalizált TOF100 % eléréséig eltelt idő (perc)	4.46±0.9
Szugammadex összdózis (mg)	158.0±28.1
Szugammadex ampulla betegenként	1 (1-1)

12. táblázat. Szugammadex-szel való reverzálás adatai. A feltüntetett értékek átlag±standard deviáció, illetve medián (25-75% interkvartilis tartomány) formátumban szerepelnek, amennyiben az releváns. TOFR: train-of-four arány; TOFC: TOF szám PTC: posztetánias szám



8.ábra. Az artériás középvernyomás változása a laparoszkópos beavatkozás különböző fázisaiban. Medián és 25-75%-os IQR értékek. Preop= préoperatív; Induction: indukció fázisa; Before PP: pneumoperitoneum előtt; After PP: pneumoperitonium után; 10A...20A...30A PP: a pneumoperitoneum megkezdése után 10, 20, 30 perccel; Before desuff: a has leengedése előtt; After desuff: a has leengedése után.



9. ábra: Az artériás középnyomás százalékos változása a kiindulási értékhez viszonyítva a laparoszkópos műtét egyes fázisaiban. Medián és 25-75%-os IQR értékek. After PP: pneumoperitonium után; 10A...20A...30APP: a pneumoperitoneum megkezdése után 10, 20, 30 perccel; Before desuff: a has leengedése előtt; After desuff: a has leengedése után.

8. Diszkusszió

Doktori értekezésem célkitűzése a betegbiztonság és anesztézia minőségének javítása volt a NMB kivitelezésének, felfüggesztésének és monitorozási lehetőségeinek vizsgálatán keresztül. E célkitűzés az izomrelaxáció klinikai gyakorlatának kontextusában értelmezhető, melyről rövid összefoglalásként az alábbi megállapításokat lehet tenni:

Az anesztézia elengedhetetlen része az izomrelaxáció, azonban az inadekvát kivitelezés súlyos szövődmények forrása lehet mind a korai, mind a késői posztoperatív szakban. Az izomrelaxáció és PRNB, valamint a közvetlen műtét utáni légzési szövődmények élettani és klinikai megalapozottsága egyértelműnek tekinthető, azonban a PPC (például posztoperatív pneumónia) és izomrelaxáció kapcsolata eddig ellentmondásos eredményeket hozott. A lehetséges összefüggés vizsgálatát az etiológia, a rizikófaktorok és a diagnosztikus kritériumok heterogenitása nehezíti.

Ugyanakkor az elmúlt évtizedben jelentősen megváltozott a relaxációval kapcsolatos szemlélet és mindennapos gyakorlat. Elmondható, hogy egyre inkább az aneszteziológiai köztudat részévé válik a PRNB negatív következményeinek figyelembevétele. Nemzetközi irányelvek jelentek meg a biztonságos izomrelaxáció kivitelezéséről (1) (2), elérhetőbbé váltak a kvantitatív NM monitorok és a szugammadex. Emellett azonban világszerte jelentős különbségek vannak az országok között és az egyes intézmények között is: eltérő monitorozási és reverzálási gyakorlattal kell számolni, általános jelenség, hogy a NM monitorozást és szugammadex reverzálást csak az esetek egy részében használják (40–42). Ebből is adódik, hogy eltérő a reziduális blokk és a respiratórikus szövődmények előfordulási gyakorisága, illetve ezen állapotok megítélése az aneszteziológusok körében (22,57).

Az izomrelaxáció korszerű szemlélete a PRNB szövődménylehetőségeinek figyelembevétele mellett magába foglalja az új monitorozási és gyógyszerhasználati gyakorlatból adódó lehetőségek kihasználását is. A laparoszkópia és robotsebészet terjedésével előtérbe kerül a mély NMB jelentősége, ahol az adekvát monitorozásnak, reverzálásnak kiemelt szerepe van. A mély NMB intraoperatív szerepe, kivitelezése szintén eltérő az egyes intézményekben, illetve nem tekinthető lezárt kérdésnek a mély NMB klinikai jelentősége és gyakorlata (47,90,91).

Az értekezés tárgyát megalapozó eredmények közül az első közlemény egy multicentrikus, prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálat volt, amely nagy kockázatú, idős

(75 év feletti) betegek körében hasonlította össze a NMB neosztigminnel és szugammadexszel történő reverzálását követő pulmonális kimenetelt. Eredményeink szerint szugammadex alkalmazása mellett szignifikánsan alacsonyabb volt a radiológiailag igazolt pneumónia előfordulása a késői posztoperatív időszakban. Pulmonális kimeneteli pontszám (POS) vonatkozásában a rosszabb posztoperatív kimenetel valószínűsége trendként alacsonyabbnak bizonyult a szugammadexszel reverzált betegek körében, azonban ez nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét, továbbá csoportok között nem lehetett különbséget kimutatni a kórházi tartózkodás időtartamát vagy a 30 napos posztoperatív mortalitást illetően.

Korábban több retrospektív és obszervációs vizsgálat is a szugammadex előnyét jelezte a pulmonális kimenetel szempontjából. Jelen vizsgálatunk közvetlen előzményét Ledowski és munkatársai 2014-ben publikált retrospektív tanulmánya adta, amelyben azt találták, hogy 60 év feletti, ASA III–IV státuszú betegek körében a szugammadexszel végzett reverzálás mérsékelte a POS emelkedésének mértékét a neosztigminnel történő reverzáláshoz képest, míg fiatalabb, illetve alacsonyabb kockázatú (ASA I–II) populációban ilyen összefüggés nem volt kimutatható (73).

A POS pontrendszert ebben a vizsgálatban fejlesztették ki és validálták, célja a PPC-k heterogén klinikai megjelenéséből és a definíciók sokféleségéből adódó torzítások csökkentése volt. Bár a POS széles körű elterjedése és külső validálása nem történt meg, mégis ennek alkalmazása mellett döntöttünk, módszertani megfontolások alapján. Egyrészt vizsgálatunk regisztrációja a PPC-k konszenzusos kritériumainak kialakítása előtt, 2015-ben történt, míg az adatgyűjtés 2015 és 2019 között zajlott. A POS négy komponense összhangban áll a pneumónia klinikai kritériumaival, és az egymással korreláló tünetek integrálásával kísérletet tesz a klinikai heterogenitásból eredő torzítások mérséklésére.

Eredményeink több szempontból is illeszkednek a szugammadex alkalmazásának potenciális előnyeit mutató korábbi vizsgálatok eredményeihez. Idős betegekben a PRNB előfordulása gyakoribb, mint fiatalabb populációban, és gyakrabban társul nyelészavarral, valamint a korai posztoperatív szakban észlelhető respiratorikus szövődeményekkel (24) (35). Idős korban gyakoribb a posztoperatív atelektázia és hipoventiláció előfordulása, amelyek együttesen a posztoperatív pneumónia kialakulásának irányába ható kockázati tényezők.

A szugammadex alkalmazása mély és mérsékelt NMB esetén gyorsabb, megbízhatóbb reverziót tesz lehetővé, és egyértelműen csökkenti a korai légzési szövődemények valószínűségét. Ugyanakkor megfelelő objektív NM monitorozás mellett a neosztigmin alkalmazása is biztonságos, amennyiben az extubációra TOFR $\geq 0,9$ mellett kerül sor. Objektív monitorozás hiányában a neosztigminnel történő reverzió nem biztosítja ezt a feltételt, míg

szugammadex alkalmazása esetén is – monitorozás nélküli reverzálás mellett – több vizsgálatban 4–6% közötti PRNB-előfordulást írtak le (130) (131).

Annak ellenére, hogy patofiziológiai megfontolások és korai szövődmények tekintetében is kedvezőbb a sugammadex reverzálás, a pulmonális kimenetelre gyakorolt hatást vizsgáló közlemények eredményei nem egységesek. Ezt részben magyarázhatja a bevont populációk eltérő kockázati profilja és a vizsgálati elrendezések különbségei. A korábban részletezett POPULAR vizsgálatban az izomrelaxáció és PPC-k közötti általános kapcsolat egyértelműen kimutatható volt, azonban sugammadex vs. neosztigmin tekintetében nem volt különbség a csoportok között (5). További nem várt eredmény volt, hogy a monitorozás használata nem csökkentette a PPC arányt. Ugyanakkor a vizsgálat módszertanát számos közleményben bírálták: mindössze az összes résztvevő 22%-át monitorozták, sok esetben csak az eleve magasabb kockázatú betegeket, és nem voltak egységesek a monitorozási kritériumok (58) (77).

Togioka és mtsai. 2020-ban publikált randomizált, kontrollált vizsgálatukban nem találtak szignifikáns különbséget PPC előfordulásában sugammadex- és neosztigmin-reverzió között idős populációban, azonban a vizsgálat viszonylag jó állapotú, ASA II–III, betegcsoportban történt. Ugyanakkor ebben a közleményben is megerősítették a sugammadex előnyét PRNB vonatkozásában (128). Oh és munkatársai 2019-ben közölt nagyméretű, valós klinikai gyakorlatot tükröző retrospektív elemzésükben a neosztigminnel reverzált betegek körében szignifikánsan gyakoribbnak találták a 30 napon belüli kórházi újrafelvételt – az eredmények interpretációjában pulmonális szövődmények gyakoribb arányát is felvetik (132).

Ezzel összhangban áll egy 2023-ban publikált metaanalízis, amelyben randomizált és obszervációs vizsgálatok összesített adatait elemezték. Itt több specifikus pulmonális végpont, így a pneumónia, az atelektázia, a noninvazív ventiláció igénye és a reintubáció tekintetében is szignifikáns különbséget igazoltak a sugammadex javára (133). Saját eredményeink e megfigyelések közé illeszkednek kifejezetten idős, nagy kockázatú populációra fókuszálva, melyben a reverzálási stratégia klinikai jelentősége valószínűsíthetően hangsúlyosabban érvényesült.

Vizsgálatunkban a reverzálásra egységesen TOFC=2 mellett került sor, míg a további monitorozásról és az extubáció időzítéséről az anesztéziát végző aneszteziológus saját belátása szerint döntött, ahogyan egyébként is folytatta volna a narkózist. Az objektív monitorozás alkalmazásának aránya 49% illetve 59% volt a két csoportban, ami mind a reverzálás időzítését, mind a monitorozás elterjedtségét tekintve jól tükrözi a világszerte jellemző gyakorlatot. A vizsgálati elrendezéssel a valós aneszteziológiai viszonyok modellezését tartottuk szem előtt. Vizsgálatunkban a sugammadex alkalmazása mellett szignifikánsan alacsonyabb volt a TOFR

$<0,9$, illetve TOFR $<0,8$ melletti extubáció aránya, továbbá rövidebbnek bizonyult a reverzálástól az extubációig eltelt idő azon esetekben, ahol az extubáció TOF-monitorozás alapján történt. Monitorozásra az esetek többségében AMG-t alkalmaztunk, de hozzá kell tenni, hogy a vizsgálatban perifériás idegstimulátor is használható volt. AMG monitorozás során előterhelő és T1 értékek normalizálása nem volt követelmény, mely a fenti adatok validitását gyengíti.

Bár az objektív neuromuszkuláris monitorozás és a sugammadex alkalmazása világszerte egyre elterjedtebb, hozzáférhetőségük továbbra is korlátozott. Gyakori jelenség a monitorozás mellőzése, a neosztigmin inadekvát használata, valamint az extubáció klinikai jelek alapján történő megítélése. Mindezek figyelembevételével a nemzetközi irányelvek mégis erős ajánlást fogalmaznak meg az objektív NM monitorozás rutinszerű alkalmazására, és hangsúlyozzák, hogy neosztigmin adására lehetőség szerint minél később, TOFR $0,2-0,4$ tartományában kerüljön sor (1) (2). Elmondható, hogy a szakmai standardok jóval magasabbak, mint ami szokványosnak tekinthető a mindennapos aneszteziológiai ellátásban, tehát ebben még világszerte jelentős fejlődés szükséges.

Azokon a helyeken azonban, ahol a sugammadexet és az objektív monitorizálást rutinszerűen és korlátozások nélkül alkalmazzák, a NMB „finomhangolására” nyílik lehetőség. Ezen intézményekben a PRNB kérdése közös infrastruktúra és gyógyszerelérhetőség szintjén megoldottnak tekinthető, kizárólag ilyen körülmények között kerülhet előtérbe a mély NMB (TOFC=0, PTC ≥ 1) szerepe. Ez a trend egyre inkább jellemző gyakorlattá válik a sebészi látótér javítására és alacsony nyomású pneumoperitoneum biztosítására laparoszkópos és robot-asszisztált műtétek alatt. A folyamat elsősorban az Európai Unióban és az Egyesült Államokban erősödik azon intézményekben, ahol a sugammadex és objektív monitorok minden anesztéziai állomáson hozzáférhetők. Mély NMB esetén különösen lényeges szempont a PRNB megelőzése, mely ekkor csak sugammadexszel biztosítható, a neosztigminnel való reverzálás farmakológiai tulajdonságokból adódóan nem jöhet szóba.

Jelenleg a mély NMB-ban zajló műtéteket világszerte rokurónium-sugammadex-objektív monitorozás kombináció mellett végzik, a reverzáláshoz szükséges sugammadex dózis 4 mg/kg . Amennyiben az intézményi felszereltség és személyi gyakorlat ezt nem teszik lehetővé, a laparoszkópos műtétek hullámzó neuromuszkuláris blokádnak, a nemkívánatos rekeszmozgások menedzselése egyéni megítélés alapján anesztézia mélyítéssel, ópiát adagolással történik. A rokurónium adagolására perfúzorral vagy gyakori gyógyszerismétléssel kerül sor.

Ebben a klinikai összefüggésrendszerben értelmezhető a pipekuróniummal létrehozott mély NMB lehetőségét felmérő obszervációs vizsgálatunk, melyben fő célunk volt egy kézenfekvő és reális alternatívát mutatni a rokuróniummal létrehozott blokádnak gyakorlatával szemben. A vizsgálat előzményeit Tassonyi és mtsai. 2015-ben és 2018-ban az *Anesthesia&Analgesia* folyóiratban megjelent, munkacsoportunk vizsgálatára épülő közleményei adták (106) (107). E publikációk a gyakorlatból eltűnőben lévő pipekurónium kedvező farmakológiai tulajdonságait demonstrálják szugammadexszel való felfüggeszthetőség vonatkozásában. A kedvező tulajdonságok kiemelten mély NMB-t igénylő műtétek során kerülnek előtérbe: kisebb relaxánsdózisra van szükség és a potens gyógyszerhatás miatt elhúzódó a mély NMB kialakításának tendenciája. Emellett a szugammadexnek pipekuróniumhoz való négyszer erősebb affinitása kisebb reverzálási dózist tesz lehetővé, mely financiálisan is előnyös. A szugammadex 2008-as bevezetése előtt a pipekurónium pont a nagy hatáserősség és a potenciálisan elhúzódó reziduális blokk lehetősége miatt szorult ki a mindennapos gyakorlatból, mivel az addig rendelkezésre álló neosztigmin általában nem volt alkalmazható reverzálásra. A szugammadex megjelenésével és erősebb affinitásával a pipekuróniumhoz, e szer potenciális alkalmazásának újragondolása van folyamatban.

A doktori értekezésben szereplő obszervációs kohorsz vizsgálatban demonstráltuk, hogy bolusban adott pipekurónium alkalmas alacsony nyomású pneumoperitonem és jó sebészi látóteret biztosító mély neuromuszkuláris blokk létrehozására laparoszkópos műtétek során, illetve stabilan felfüggeszthető 2 mg/kg szugammadexszel.

Az esetsorozat nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegek bevonásával történt, aláhúzza a mély NMB és folyamatosan alacsony nyomású pneumoperitoneum előnyét a hemodinamikai stabilitás megőrzésében. Értelemszerűen a fenti potenciális előny nem a relaxáns típusával, hanem a mély NMB tényével hozható összefüggésbe, vérnyomásváltozásokkal kapcsolatos eredményeink ezt demonstrálták pipekurónium relaxáció során.

Az irodalomban eltérő információk lelhetők fel arról, hogy egy anesztetizált beteget mikor tekintünk hemodinamikailag instabillnak. Saját vizsgálatunkban Senne és munkatársai retrospektív vizsgálatát vettük alapul, melyben hemodinamikai instabilitást az artériás középnyomás (MAP) több mint 30%-ot meghaladó változásaként definiálták (135). Egy másik vizsgálat klinikailag releváns, kardiovaszkuláris rizikó fokozódásával járó szisztolés vérnyomás változást 5-10 Hgmm-ben, a diasztolés vérnyomás változást 3-5 Hgmm-ben határozták meg (136).

A keringési paraméterek változását leíró korábbi eredmények alapján kijelenthető, hogy a betegek hemodinamikai stabilitása biztosítható volt a műtétek alatt. Folyamatos katekolamin adására egy esetben volt szükség, ekkor azonban ezt nem a laparoszkópia hatása, hanem a műtét előtt is fennálló hypotensio indokolta.

Célkitűzésünkhöz igazodva - az előző vizsgálatunkhoz képest - kisebb betegpopulációt vizsgáltunk, a neuromuszkuláris monitorozást és intraoperatív adatok regisztrációját szigorúbb kritériumok alapján folytattuk, igazodva a neuromuszkuláris kutatások standardjaihoz (134). Vizsgálatunk vitathatatlan limitációja a kis betegszám ($n = 10$), illetve a rokurónium kontroll hiánya. Azt azonban igazolni tudtuk, hogy a pipekuronium egy átlagos tartamú laparoszkópiás műtét során kielégítő hatástartammal rendelkezik, az általán kiváltott mély blokk megfelelően alacsony intraabdominális nyomás alkalmazását teszi lehetővé és a műtét végén hatékonyan antagonizálható 2 mg/kg szugammadexszel TOFC=0 és PTC=0 mellett is. Ez az esetszám a mindennapos gyakorlat számára alkalmazható általánosítást nem tesz lehetővé, ehhez nagyobb esetszámú, valós gyakorlatot felmérő vizsgálatok szükségesek a különböző betegcsoportok és műtéti típusok esetén. Ugyanakkor eredményeink összhangban vannak a korábbi, a munkacsoportunk által közölt vizsgálatokkal (106) (107) és alapot adnak további pipekuroniummal kapcsolatos kutatásoknak.

9.Összefoglalás

Az egyetemi doktori értekezés célkitűzése az anesztézia minőségének és biztonságosságának javítása volt a NMB kivitelezésének, monitorozásának és felfüggesztési lehetőségeinek vizsgálatán keresztül. Az értekezés vizsgálatai a PRNB diagnosztikájára, szövődményeire és a reverzálás lehetőségeire fókuszáltak. Mindkét vizsgálatban nagy rizikójú betegek vizsgálatát tűztük ki célul, hiszen ebben a betegcsoportban a perioperatív szövődmények aránya a súlyossággal párhuzamosan növekszik. Vizsgálataink megerősítik, hogy az objektív NM monitorok alkalmazása alapvetően járul hozzá a PRNB felismeréséhez és a biztonságos reverzálásához. A rendszeres objektív monitorozás alkalmazása lehetővé teszi, hogy a betegek műtéttípusra és állapotuk súlyosságára szabottan részesüljenek neuromuszkuláris menedzsmentben. Elsőként igazoltuk prospektív, randomizált tanulmányban, hogy idős, nagy kockázatú betegcsoportban a szugammadex-szel való reverzálás csökkenti a radiológiailag igazolt posztoperatív pneumonia gyakoriságát. Bár a rosszabb pulmonális kimeneteli pontszám valószínűségi trendje neosztigminnel való reverzálás esetén megállapítható volt, de szignifikáns különbséget e változóban nem lehetett igazolni szugammadex és neosztigmin között. A vizsgálat a korábbi és azóta eltelt időszak eredményeihez koherensen illeszkedik, melyek e vonatkozásban is a szugammadex-szel való reverzálás előnyeit igazolják. Második vizsgálatunkban demonstráltuk, hogy a pipekuróniummal létrehozott mély neuromuszkuláris blokk alkalmas laparoszkópos műtétek során az alacsony nyomású pneumoperitoneum folyamatos fenntartására, valamint a blokádnak mélységétől függetlenül, TOFC=0 és PTC=0 mellett is biztonságosan felfüggeszhető 2 mg/kg szugammadex-szel. A vizsgálattal bemutattuk, hogy a pipekurónium reális alternatívája lehet a jelenleg általánosan alkalmazott rokurónium-szugammadex kombinációnak mély NMB-t igénylő műtétek során, illetve alapot adtunk a további kutatásoknak, melyek a pipekurónium klinikai szerepének újrapozícionálását segítik elő.

10. Summary

The main objective of this Ph.D. thesis is to improve patient safety and the quality of anesthetic practice by examining management of neuromuscular blockade. The research in the dissertation focused on the diagnosis, complications, and reversal options for residual neuromuscular block. In both studies, we targeted high-risk patients, as the incidence of perioperative complications in this patient group increases in parallel with the severity of their medical condition. Our studies confirm that the objective neuromuscular monitoring plays a crucial role in the detection and safe reversal of residual neuromuscular blockade. The routine use of objective monitoring allows patients to receive neuromuscular management based on the type of surgery and the severity of their condition. We first demonstrated in a prospective, randomized study that reversal with sugammadex reduces the incidence of radiologically confirmed postoperative pneumonia in a group of elderly, high-risk patients. Although a trend toward worse pulmonary outcome scores was observed with neostigmine reversal, no significant difference in this variable could be demonstrated between sugammadex and neostigmine. The study is consistent with previous findings and those from the period since then, which also confirm the benefits of reversal with sugammadex in this context. Our second study demonstrated that deep neuromuscular blockade induced by pipecuronium is adequate for maintaining a low-pressure pneumoperitoneum during laparoscopic surgery and that, despite the degree of blockade, it can be safely reversed with 2 mg/kg sugammadex even when TOFC = 0 and PTC = 0. In this study, we demonstrated that pipecuronium may be a feasible alternative to the currently generally used rocuronium-sugammadex combination during surgeries requiring deep neuromuscular blockade, and we provided a basis for further research aimed at repositioning the clinical role of pipecuronium.

11. Új megállapítások

1. Multicentrikus, randomizált vizsgálatban igazoltuk, hogy idős betegekben az izomrelaxáns hatás neosztigminnel végzett reverzálás esetén megnyújtja az izomerőnek a biztonságosnak tartott TOFR 0,9-re történő visszatérését a szugammadexhez viszonyítva.
2. A vizsgálat azt is igazolta, hogy neosztigminnel történő reverzálás esetén az idős betegekben a posztoperatív 7. napon nagyobb a radiológiailag igazolt pneumónia kialakulásának veszélye.
3. Megállapítottuk, hogy 0,9 mg/kg pipekurónium alkalmazásával a laparoszkópos műtéti beavatkozások időtartamára biztosítható a mély neuromuszkuláris blokk.
4. Igazoltuk, hogy a pipekuróniummal indukált mély blokk alkalmazásával az intraabdominális nyomás a műtét alatt tartósan alacsonyan tartható úgy, hogy a sebési látótér megfelelő.
5. Megerősítettük, hogy az alacsony intraabdominális nyomásnak a magas kardiovaszkuláris rizikójú betegekben az a jelentősége, hogy elkerülhetők a magas intraabdominális nyomás mellett jelentkező hemodinamikai mellékhatások.
6. Igazoltuk, hogy a laparoszkópos műtétek végén bármilyen mélységű pipekurónium blokk 2 mg/tskg szugammadex alkalmazásával néhány percen belül reverzálható.

12. Irodalomjegyzék

1. Thilen SR, Weigel WA, Todd MM, Dutton RP, Lien CA, Grant SA, et al. 2023 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Monitoring and Antagonism of Neuromuscular Blockade: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuromuscular Blockade. *Anesthesiology*. 2023 Jan 10;138(1):13–41. doi:10.1097/ALN.0000000000004379
2. Fuchs-Buder T, Romero CS, Lewald H, Lamperti M, Afshari A, Hristovska AM, et al. Peri-operative management of neuromuscular blockade. *Eur J Anaesthesiol*. 2023 Feb;40(2):82–94. doi:10.1097/EJA.0000000000001769
3. Meara JG, Leather AJM, Hagander L, Alkire BC, Alonso N, Ameh EA, et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *The Lancet*. 2015 Aug 8;386(9993):569–624. doi:10.1016/S0140-6736(15)60160-X
4. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual Neuromuscular Blockade and Critical Respiratory Events in the Postanesthesia Care Unit. *Anesth Analg*. 2008 Jul;107(1):130–7. doi:10.1213/ane.0b013e31816d1268
5. Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, Jonsson Fagerlund M, Hoeft A, Hollmann M, et al. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2019 Feb;7(2):129–40. doi:10.1016/S2213-2600(18)30294-7
6. Rosenberg J, Fuchs-Buder T. Deep Neuromuscular Blockade During General Anesthesia: Advantages, Challenges, and Future Directions. *Anesthesia Research*. 2025 Mar 26;2(2):8. doi:10.3390/anesthres2020008
7. Fortier LP, McKeen D, Turner K, de Médicis É, Warriner B, Jones PM, et al. The RECITE Study. *Anesth Analg*. 2015 Aug;121(2):366–72. doi:10.1213/ANE.0000000000000757
8. Saager L, Maiese EM, Bash LD, Meyer TA, Minkowitz H, Groudine S, et al. Incidence, risk factors, and consequences of residual neuromuscular block in the United States: The prospective, observational, multicenter RECITE-US study. *J Clin Anesth*. 2019 Aug 1;55:33–41. doi:10.1016/J.JCLINANE.2018.12.042 PubMed PMID: 30594097.

9. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth*. 2017 Mar 1;118(3):317–34. doi:10.1093/BJA/AEX002 PubMed PMID: 28186222.
10. Carlson BM. Chapter 5 - The Muscular System. In: Carlson BM, editor. *The Human Body* [Internet]. Academic Press; 2019. p. 111–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128042540000053>
doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804254-0.00005-3>
11. Greig CA, Jones DA. Muscle physiology and contraction. *Surgery (Oxford)*. 2016;34(3):107–14. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2016.01.004>
12. Ropper AH, Martin SA, Klein JP, Prasad S. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Twelfth. New York: McGraw Hill; 2023. 1370–1372 p.
13. Henneman E. The size-principle: a deterministic output emerges from a set of probabilistic connections. *Journal of Experimental Biology*. 1985 Mar 1;115(1):105–12. doi:10.1242/jeb.115.1.105
14. Hudson AL, Gandevia SC, Butler JE. A Principle of Neuromechanical Matching for Motor Unit Recruitment in Human Movement. *Exerc Sport Sci Rev* [Internet]. 2019;47(3). Available from: https://journals.lww.com/acsm-essr/fulltext/2019/07000/a_principle_of_neuromechanical_matching_for_motor.5.aspx
15. Rodney G, Raju P, Brull SJ. Neuromuscular block management: evidence-based principles and practice. *BJA Educ*. 2024 Jan;24(1):13–22. doi:10.1016/j.bjae.2023.10.005
16. Cammu G, De Witte J, De Veylder J, Byttebier G, Vandeput D, Foubert L, et al. Postoperative Residual Paralysis in Outpatients Versus Inpatients. *Anesth Analg*. 2006 Feb;102(2):426–9. doi:10.1213/01.ane.0000195543.61123.1f
17. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology*. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. Seventh. McGraw Hill; 2022. 193–198 p.
18. Ortega R, Brull SJ, Prielipp R, Gutierrez A, De La Cruz R, Conley CM. Monitoring Neuromuscular Function. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 25;378(4). doi:10.1056/NEJMvcm1603741
19. Trinder J, Jordan AS, Nicholas CL. Discharge properties of upper airway motor units during wakefulness and sleep. In. 2014. p. 59–75. doi:10.1016/B978-0-444-63488-7.00004-5
20. Kubin L. Neural Control of the Upper Airway: Respiratory and State-Dependent Mechanisms. In: *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2016. p. 1801–50. doi:10.1002/cphy.c160002

21. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual Neuromuscular Blockade and Critical Respiratory Events in the Postanesthesia Care Unit. *Anesth Analg*. 2008 Jul;107(1):130–7. doi:10.1213/ane.0b013e31816d1268
22. Eikermann M, Santer P, Ramachandran SK, Pandit J. Recent advances in understanding and managing postoperative respiratory problems. *F1000Res*. 2019 Feb 18;8:197. doi:10.12688/f1000research.16687.1
23. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul 1;39(4):412–23. doi:10.1093/ageing/afq034
24. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear TD, Vender JS, et al. Residual Neuromuscular Block in the Elderly. *Anesthesiology*. 2015 Dec;123(6):1322–36. doi:10.1097/ALN.0000000000000865
25. Martyn JAJ, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. *Anaesthesia*. 2009;64(s1):1–9. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05865.x
26. Betts JG, Young KA, Wise JA, Johnson E, Poe B, Kruse DH, et al. Skeletal Muscle. In: *Anatomy and Physiology* [Internet]. Houston, Texas: OpenStax; 2013 [cited 2025 May 26]. Access for free at: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/10-2-skeletal-muscle>
27. Khirwadkar R, Hunter JM. Neuromuscular physiology and pharmacology: an update. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2012 Oct 1;12(5):237–44. doi:10.1093/bjaceaccp/mks030
28. Peck TE., Hill SA. *Pharmacology for anaesthesia and intensive care*. Fourth. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. 161–168 p.
29. Slater C. The Structure of Human Neuromuscular Junctions: Some Unanswered Molecular Questions. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 19;18(10):2183. doi:10.3390/ijms18102183
30. Martyn JAJ, Sparling JL, Bittner EA. Molecular mechanisms of muscular and non-muscular actions of neuromuscular blocking agents in critical illness: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2023 Jan 1;130(1):39–50. doi:10.1016/J.BJA.2022.08.009 PubMed PMID: 36175185.
31. Shear TD, Martyn JAJ. Physiology and biology of neuromuscular transmission in health and disease. *J Crit Care*. 2009 Mar;24(1):5–10. doi:10.1016/j.jcrc.2008.08.002

32. Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. *Br J Anaesth*. 2009 Jul;103(1):108–14. doi:10.1093/bja/aep150
33. Broens SJL, Boon M, Martini CH, Niesters M, van Velzen M, Aarts LPHJ, et al. Reversal of Partial Neuromuscular Block and the Ventilatory Response to Hypoxia. *Anesthesiology*. 2019 Sep;131(3):467–76. doi:10.1097/ALN.0000000000002711
34. Honing M, Martini C, van Velzen M, Niesters M, Dahan A, Boon M. Cholinergic Chemotransmission and Anesthetic Drug Effects at the Carotid Bodies. *Molecules*. 2020;25(24). doi:10.3390/molecules25245974
35. Cedborg AIH, Sundman E, Bodén K, Hedström HW, Kuylensstierna R, Ekberg O, et al. Pharyngeal Function and Breathing Pattern during Partial Neuromuscular Block in the Elderly. *Anesthesiology*. 2014 Feb;120(2):312–25. doi:10.1097/ALN.0000000000000043
36. Honing M, Martini C, van Velzen M, Niesters M, Dahan A, Boon M. Cholinergic Chemotransmission and Anesthetic Drug Effects at the Carotid Bodies. *Molecules*. 2020;25(24). doi:10.3390/molecules25245974
37. Fuchs-Buder T, Brull SJ, Fagerlund MJ, Renew JR, Cammu G, Murphy GS, et al. Good clinical research practice (<sc>GCRP</sc>) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents <sc>III</sc>: The 2023 Geneva revision. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023 Sep 22;67(8):994–1017. doi:10.1111/aas.14279
38. Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2010;111(1):120–8.
39. Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2010;111(1):120–8.
40. Fedor M, Fónyad B, Nemes R, Asztalos L, Fülesdi B, Pongrácz A. Az izomrelaxáció műtét alatti monitorozási és felfüggesztési gyakorlata a hazai aneszteziológusok körében. *Orv Hetil*. 2024 Apr 14;165(15):574–83. doi:10.1556/650.2024.33010
41. Olesnický BL, Lindberg A, Marroquin-Harris FB, Ren K. A survey of current management of neuromuscular block and reversal in Australia and New Zealand. *Anaesth Intensive Care*. 2021 Jul 9;49(4):309–15. doi:10.1177/0310057X21995498
42. Naguib M, Brull SJ, Hunter JM, Kopman AF, Fülesdi B, Johnson KB, et al. Anesthesiologists' Overconfidence in Their Perceived Knowledge of Neuromuscular Monitoring and Its Relevance to All Aspects of Medical Practice: An International

- Survey. Anesth Analg. 2019 Jun;128(6):1118–26. doi:10.1213/ANE.0000000000003714
43. Brull SJ, Murphy GS. Residual Neuromuscular Block. Anesth Analg. 2010 Jul;111(1):129–40. doi:10.1213/ANE.0b013e3181da8312
 44. Naguib M, Brull SJ, Johnson KB. Conceptual and technical insights into the basis of neuromuscular monitoring. Anaesthesia. 2017 Jan 2;72(S1):16–37. doi:10.1111/anae.13738
 45. Khirwadkar R, Hunter JM. Neuromuscular physiology and pharmacology: an update. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain. 2012 Oct 1;12(5):237–44. doi:10.1093/bjaceaccp/mks030
 46. Nemes R, Pongrácz A, Asztalos L, Nagy G, Szabó-Maák Z, Fedor M, et al. Ajánlás az izomrelaxánsok biztonságos perioperatív használatára. Orv Hetil. 2025 Apr 13;166(15):569–77. doi:10.1556/650.2025.33285
 47. Asztalos L, Kanyári Z, Szabó-Maák Z, Farkas O, Tóth D, Fülesdi B. A mély neuromuscularis blokk szerepe a laparoszkópos műtétek során. Orv Hetil. 2024 Dec 29;165(52):2039–46. doi:10.1556/650.2024.33192
 48. Durga P, Mantha S. Monitoring of Neuromuscular Junction. Article in Indian Journal of Anaesthesia [Internet]. 2002. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/269691464>
 49. LEE CM. Train-of-4 Quantitation of Competitive Neuromuscular Block. Anesth Analg. 1975 Sep;54(5):649–653. doi:10.1213/00000539-197509000-00021
 50. 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 Anaesth. 2000 Dec;85(6):856–60. doi:10.1093/bja/85.6.856 PubMed PMID: 11732519.
 51. Waud BE, Waud DR. The Relation between the Response to “Train-of-four” Stimulation and Receptor Occlusion during Competitive Neuromuscular Block. Anesthesiology. 1972 Oct 1;37(4):413–6. doi:10.1097/00000542-197210000-00011
 52. Fuchs-Buder T, Schreiber J -U., Meistelman C. Monitoring neuromuscular block: an update. Anaesthesia. 2009 Mar 13;64(s1):82–9. doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05874.x
 53. Pongrácz A, Nemes R, Breazu C, Asztalos L, Mitre I, Tassonyi E, et al. International survey of neuromuscular monitoring in two European countries: a questionnaire study among Hungarian and Romanian anaesthesiologists. Rom J Anaesth Intensive Care. 2019 Apr;26(1):45–51. doi:10.2478/rjaic-2019-0007 PubMed PMID: 31111095.

54. Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ. A Survey of Current Management of Neuromuscular Block in the United States and Europe. *Anesth Analg.* 2010 Jul;111(1):110–9. doi:10.1213/ANE.0b013e3181c07428
55. Naguib M, Brull SJ, Hunter JM, Kopman AF, Fülesdi B, Johnson KB, et al. Anesthesiologists' Overconfidence in Their Perceived Knowledge of Neuromuscular Monitoring and Its Relevance to All Aspects of Medical Practice: An International Survey. *Anesth Analg.* 2019 Jun;128(6):1118–26. doi:10.1213/ANE.0000000000003714
56. Fedor M, Fónyad B, Nemes R, Asztalos L, Fülesdi B, Pongrácz A. Az izomrelaxáció műtét alatti monitorozási és felfüggesztési gyakorlata a hazai aneszteziológusok körében. *Orv Hetil.* 2024 Apr 14;165(15):574–83. doi:10.1556/650.2024.33010
57. Raval AD, Anupindi VR, Ferrufino CP, Arper DL, Bash LD, Brull SJ. Epidemiology and outcomes of residual neuromuscular blockade: A systematic review of observational studies. *J Clin Anesth.* 2020 Nov 1;66:109962. doi:10.1016/J.JCLINANE.2020.109962 PubMed PMID: 32585565.
58. Blobner M, Hunter JM, Meistelman C, Hoeft A, Hollmann MW, Kirmeier E, et al. Use of a train-of-four ratio of 0.95 versus 0.9 for tracheal extubation: an exploratory analysis of POPULAR data. *Br J Anaesth.* 2020 Jan;124(1):63–72. doi:10.1016/j.bja.2019.08.023
59. Asztalos L, Boktor M, Kukuly M, Sólyom D, Pongrácz A, Brull SJ, et al. The Relationship Between Neuromuscular Block Depth and Airway Retroglossal Area: A Prospective, Nonrandomized, Observational Clinical Trial. *J Clin Med.* 2025 Jun 19;14(12):4374. doi:10.3390/jcm14124374
60. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylensstierna R, Eriksson LI. The Incidence and Mechanisms of Pharyngeal and Upper Esophageal Dysfunction in Partially Paralyzed Humans. *Anesthesiology.* 2000 Apr 1;92(4):977–84. doi:10.1097/00000542-200004000-00014
61. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J. Accelerometry of Adductor Pollicis Muscle Predicts Recovery of Neuromuscular Blockade in Anesthetized Patients. *Anesthesiology.* 2003 Jun 1;98(6):1333–7. doi:10.1097/00000542-200306000-00006
62. Herbstreit F, Peters J, Eikermann M. Impaired Upper Airway Integrity by Residual Neuromuscular Blockade: Increased Airway Collapsibility and Blunted Genioglossus Muscle Activity in Response to Negative Pharyngeal Pressure. *Anesthesiology.* 2009 Jun 1;110(6):1253–60. doi:10.1097/ALN.0b013e31819faa71

63. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual Neuromuscular Blockade and Critical Respiratory Events in the Postanesthesia Care Unit. *Anesth Analg*. 2008 Jul;107(1):130–7. doi:10.1213/ane.0b013e31816d1268
64. McLean DJ, Diaz-Gil D, Farhan HN, Ladha KS, Kurth T, Eikermann M. Dose-dependent Association between Intermediate-acting Neuromuscular-blocking Agents and Postoperative Respiratory Complications. *Anesthesiology*. 2015 Jun;122(6):1201–13. doi:10.1097/ALN.0000000000000674
65. Asztalos L, Kanyári Z, Szabó-Maák Z, Farkas O, Tóth D, Fülesdi B. A mély neuromuscularis blokk szerepe a laparoszkópos műtétek során. *Orv Hetil*. 2024 Dec 29;165(52):2039–46. doi:10.1556/650.2024.33192
66. Abbott TEF, Fowler AJ, Pelosi P, Gama de Abreu M, Møller AM, Canet J, et al. A systematic review and consensus definitions for standardised end-points in perioperative medicine: pulmonary complications. *Br J Anaesth*. 2018 May 1;120(5):1066–79. doi:10.1016/J.BJA.2018.02.007 PubMed PMID: 29661384.
67. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, Smith A, Schultz MJ, Pelosi P, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine. *Eur J Anaesthesiol*. 2015 Feb;32(2):88–105. doi:10.1097/EJA.0000000000000118
68. Abbott TEF, Fowler AJ, Pelosi P, Gama de Abreu M, Møller AM, Canet J, et al. A systematic review and consensus definitions for standardised end-points in perioperative medicine: pulmonary complications. *Br J Anaesth*. 2018 May 1;120(5):1066–79. doi:10.1016/J.BJA.2018.02.007 PubMed PMID: 29661384.
69. Shirley E, Rengel KF, Pascual RM, Kertai MD. Postoperative Pulmonary Complications. *Int Anesthesiol Clin*. 2025 Jul;63(3):21–9. doi:10.1097/AIA.0000000000000485
70. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Valles J, Castillo J, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1338–50.
71. Agostini P, Naidu B, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat MS, et al. Comparison of recognition tools for postoperative pulmonary complications following thoracotomy. *Physiotherapy*. 2011 Dec;97(4):278–83. doi:10.1016/j.physio.2010.11.007
72. Parry S, Denehy L, Berney S, Browning L. Clinical application of the Melbourne risk prediction tool in a high-risk upper abdominal surgical population: an observational cohort study. *Physiotherapy*. 2014 Mar;100(1):47–53. doi:10.1016/j.physio.2013.05.002

73. Ledowski T, Falke L, Johnston F, Gillies E, Greenaway M, De Mel A, et al. Retrospective investigation of postoperative outcome after reversal of residual neuromuscular blockade. *Eur J Anaesthesiol.* 2014 Aug;31(8):423–9. doi:10.1097/EJA.000000000000010
74. BEECHER HK, TODD DP. A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599, 548 anesthetics in ten institutions 1948-1952, inclusive. *Ann Surg.* 1954 Jul;140(1):2–35. doi:10.1097/00000658-195407000-00001 PubMed PMID: 13159140.
75. BERG H, VIBY-MOGENSEN J, ROED J, MORTENSEN CR, ENGBÆK J, SKOVGAARD LT, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997 Oct 30;41(9):1095–103. doi:10.1111/j.1399-6576.1997.tb04851.x
76. Blobner M, Hunter JM, Ulm K, Hollmann M. Neuromuscular monitoring and reversal: responses to the POPULAR study – Authors' reply. *Lancet Respir Med.* 2019 Feb 1;7(2):e7–8. doi:10.1016/S2213-2600(18)30462-4
77. Fuchs-Buder T, Brull SJ. Is less really more? A critical appraisal of a POPULAR study reanalysis. *Br J Anaesth.* 2020 Jan 1;124(1):12–4. doi:10.1016/j.bja.2019.09.038
78. Beloeil H. Opioid-free anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019;33(3):353–60. doi:https://doi.org/10.1016/j.bpa.2019.09.002
79. Beloeil H, Garot M, Lebuffe G, Gerbaud A, Bila J, Cuvillon P, et al. Balanced Opioid-free Anesthesia with Dexmedetomidine versus Balanced Anesthesia with Remifentanyl for Major or Intermediate Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2021 Apr 25;134(4):541–51. doi:10.1097/ALN.0000000000003725
80. Brintjes MH, van Helden EV, Braat AE, Dahan A, Scheffer GJ, van Laarhoven CJ, et al. Deep neuromuscular block to optimize surgical space conditions during laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2017 Jun;118(6):834–42. doi:10.1093/bja/aex116
81. Richebé P, Boussette N, Fortier LP. A narrative review on the potential benefits and limitations of deep neuromuscular blockade. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2021 Aug;40(4):100915. doi:10.1016/j.accpm.2021.100915

82. Boon M, Martini ChrisH, Aarts LP, Torensma B, Dahan A. Deep Neuromuscular Block and Surgical Conditions During Bariatric Surgery. *Anesth Analg*. 2017 Jun;124(6):2094–5. doi:10.1213/ANE.0000000000002101
83. Staehr-Rye AK, Rasmussen LS, Rosenberg J, Juul P, Lindekaer AL, Riber C, et al. Surgical Space Conditions During Low-Pressure Laparoscopic Cholecystectomy with Deep Versus Moderate Neuromuscular Blockade. *Anesth Analg*. 2014 Nov;119(5):1084–92. doi:10.1213/ANE.0000000000000316
84. Dubois PE, Putz L, Jamart J, Marotta ML, Gourdin M, Donnez O. Deep neuromuscular block improves surgical conditions during laparoscopic hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol*. 2014 Aug;31(8):430–6. doi:10.1097/EJA.0000000000000094
85. Koo CH, Chung SH, Kim BG, Min BH, Lee SC, Oh AY, et al. Comparison between the effects of deep and moderate neuromuscular blockade during transurethral resection of bladder tumor on endoscopic surgical condition and recovery profile: a prospective, randomized, and controlled trial. *World J Urol*. 2019 Feb 2;37(2):359–65. doi:10.1007/s00345-018-2398-0
86. Liu S, He B, Deng L, Li Q, Wang X. Does deep neuromuscular blockade provide improved perioperative outcomes in adult patients? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2023 Mar 9;18(3):e0282790. doi:10.1371/journal.pone.0282790
87. Dexter SPL, Vucevic M, Gibson J, McMahon MJ. Hemodynamic consequences of high- and low-pressure capnoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 1999 Apr 6;13(4):376–81. doi:10.1007/s004649900993
88. Atkinson TM, Giraud GD, Togioka BM, Jones DB, Cigarroa JE. Cardiovascular and Ventilatory Consequences of Laparoscopic Surgery. *Circulation*. 2017 Feb 14;135(7):700–10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023262
89. Dexter SPL, Vucevic M, Gibson J, McMahon MJ. Hemodynamic consequences of high- and low-pressure capnoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 1999 Apr 6;13(4):376–81. doi:10.1007/s004649900993
90. Lu K, Peng X, Lan K, Zhang F, Cheng Y, Yang H. Low pneumoperitoneum pressure facilitates postoperative pain relief and gastrointestinal function recovery in laparoscopic gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2025 Aug 21;15. doi:10.3389/fonc.2025.1665112
91. Liu S, He B, Deng L, Li Q, Wang X. Does deep neuromuscular blockade provide improved perioperative outcomes in adult patients? A systematic review and meta-

- analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2023 Mar 9;18(3):e0282790. doi:10.1371/journal.pone.0282790
92. Tsai HW, Wang PH, Yen MS, Chao KC, Hsu TF, Chen YJ. Prevention of Postlaparoscopic Shoulder and Upper Abdominal Pain. *Obstetrics & Gynecology*. 2013 Mar;121(3):526–31. doi:10.1097/AOG.0b013e318283fcca
 93. Fuchs-Buder T, Romero CS, Lewald H, Lamperti M, Afshari A, Hristovska AM, et al. Peri-operative management of neuromuscular blockade. *Eur J Anaesthesiol*. 2023 Feb;40(2):82–94. doi:10.1097/EJA.0000000000001769
 94. Soukup J, Menzel FS, Bucher M, Menzel M. Management der neuromuskulären Blockade während der Allgemeinanästhesie. *Die Anaesthesiologie*. 2025 Apr 5;74(4):207–17. doi:10.1007/s00101-025-01511-y
 95. 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 May;98(5):1042–8. doi:10.1097/00000542-200305000-00004 PubMed PMID: 12717123.
 96. Bash LD, Turzhitsky V, Black W, Urman RD. Neuromuscular Blockade and Reversal Agent Practice Variability in the US Inpatient Surgical Settings. *Adv Ther*. 2021 Sep 28;38(9):4736–55. doi:10.1007/s12325-021-01835-2
 97. Wu H, Lin Z, Zhou R, Huang S, Chen L, Su Y, et al. Neuromuscular Blocking Agents and Monitoring in China: A Cross-Sectional Survey of Current Management. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Apr 27;9. doi:10.3389/fmed.2022.770105
 98. Radkowski P, Szewczyk M, Łęczycka A, Kowalczyk K, Kęska M, Stompór T. Impact of Liver Disease on Use of Muscle Relaxants in Anesthesia: A Comprehensive Review. *Medical Science Monitor*. 2024 Nov 19;30. doi:10.12659/MSM.945822
 99. Wierda JMKH, Karliczek GF, Vandenbrom RHG, Pinto I, Kersten-Kleef UW, Meijer DKF, et al. Pharmacokinetics and cardiovascular dynamics of pipecuronium bromide during coronary artery surgery. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1990 Mar;37(2):183–91. doi:10.1007/BF03005467
 100. Wierda JM, Richardson FJ, Agoston S. Dose-response relation and time course of action of pipecuronium bromide in humans anesthetized with nitrous oxide and isoflurane, halothane, or droperidol and fentanyl. *Anesth Analg*. 1989 Mar;68(3):208–13. PubMed PMID: 2537588.

101. Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, Duncalf D, Goldiner PL. Neuromuscular and cardiovascular effects of pipecuronium. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1990 Jul;37(5):549–55. doi:10.1007/BF03006324
102. Larijani GE, Bartkowski RR, Azad SS, Seltzer JL, Weinberger MJ, Beach CA, et al. Clinical Pharmacology of Pipecuronium Bromide. *Anesth Analg* [Internet]. 1989;68(6). Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/1989/06000/clinical_pharmacology_of_pipecuronium_bromide.7.aspx
103. U.S. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022225lbl.pdf. 2015. Sugammadex Prescribing Information.
104. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bridion>. 2008. Bridion (sugammadex) prescribing information .
105. Honing G, Martini C, Bom A, van Velzen M, Niesters M, Aarts L, et al. Safety of sugammadex for reversal of neuromuscular block. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Oct 3;18(10):883–91. doi:10.1080/14740338.2019.1649393
106. Tassonyi E, Pongrácz A, Nemes R, Asztalos L, Lengyel S, Fülesdi B. Reversal of Pipecuronium-Induced Moderate Neuromuscular Block with Sugammadex in the Presence of a Sevoflurane Anesthetic. *Anesth Analg*. 2015 Aug;121(2):373–80. doi:10.1213/ANE.0000000000000766
107. Tassonyi E, Asztalos L, Szabó-Maák Z, Nemes R, Pongrácz A, Lengyel S, et al. Reversal of Deep Pipecuronium-Induced Neuromuscular Block With Moderate Versus Standard Dose of Sugammadex: A Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial. *Anesth Analg*. 2018 Dec;127(6):1344–50. doi:10.1213/ANE.00000000000003719
108. Fábián ÁI, Tassonyi E, Csernoch V, Fedor M, Sohajda T, Szenté L, et al. Carboxymethyl- γ -cyclodextrin, a novel selective relaxant binding agent for the reversal of neuromuscular block induced by aminosteroid neuromuscular blockers: an ex vivo laboratory study. *BMC Anesthesiol*. 2021 Dec 17;21(1):206. doi:10.1186/s12871-021-01424-4
109. Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Lindholm P, Severinsen IK, Bülow K. Time to peak effect of neostigmine at antagonism of atracurium- or vecuronium-induced neuromuscular block. *J Clin Anesth*. 1995 Dec 1;7(8):635–9. doi:10.1016/0952-8180(95)00088-7 PubMed PMID: 8747561.

110. Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *BJA Educ.* 2020 Aug;20(8):259–65. doi:10.1016/j.bjae.2020.03.008
111. ALI HH, UTTING JE, GRAY C. STIMULUS FREQUENCY IN THE DETECTION OF NEUROMUSCULAR BLOCK IN HUMANS. *Br J Anaesth.* 1970 Nov;42(11):967–78. doi:10.1093/bja/42.11.967
112. Naguib M, Kopman AF. Neostigmine-induced weakness: what are the facts? *Anaesthesia.* 2018 Sep 21;73(9):1055–7. doi:10.1111/anae.14322
113. Nemes R, Fülesdi B, Pongrácz A, Asztalos L, Szabó-Maák Z, Lengyel S, et al. Impact of reversal strategies on the incidence of postoperative residual paralysis after rocuronium relaxation without neuromuscular monitoring. *Eur J Anaesthesiol.* 2017 Sep;34(9):609–16. doi:10.1097/EJA.0000000000000585
114. Luo J, Chen S, Min S, Peng L. Reevaluation and update on efficacy and safety of neostigmine for reversal of neuromuscular blockade. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Dec;Volume 14:2397–406. doi:10.2147/TCRM.S179420
115. Tajaate N, Schreiber JU, Fuchs-Buder T, Jelting Y, Kranke P. Neostigmine-based reversal of intermediate acting neuromuscular blocking agents to prevent postoperative residual paralysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2018 Mar;35(3):184–92. doi:10.1097/EJA.0000000000000741
116. Elkhateb R, Campbell DL, Zhao X, Mentz G, El Sharawi N, Kumar S, et al. Neuromuscular Blockade and Antagonism in Patients with Renal Impairment: A Multicenter Retrospective Cross-sectional Study. *Anesthesiology.* 2025 Jun 10;142(6):1009–24. doi:10.1097/ALN.0000000000005411
117. Ravindranath S, Backfish-White K, Wolfe J, Ranganath YS. Sugammadex for Neuromuscular Blockade Reversal: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2025 Jun 11;14(12):4128. doi:10.3390/jcm14124128
118. Min KC, Lasseter KC, Marbury TC, Wrishko RE, Hanley WD, Wolford DG, et al. Pharmacokinetics of sugammadex in subjects with moderate and severe renal impairment^[PSEP]. *Int Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2017 Jul 6. doi:10.5414/CP203025
119. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 2009 Jul;103(1):115–29. doi:10.1093/bja/aep093
120. Chia PA, Wolfe MW. Sugammadex-Associated Anaphylaxis: Summary and Proposed Management. *Anesth Analg.* 2024 Aug 6;139(2):273–7. doi:10.1213/ANE.00000000000006759

121. Fierro C, Medoro A, Mignogna D, Porcile C, Ciampi S, Foderà E, et al. Severe Hypotension, Bradycardia and Asystole after Sugammadex Administration in an Elderly Patient. *Medicina (B Aires)*. 2021 Jan 19;57(1):79. doi:10.3390/medicina57010079
122. Bartels K, Fernandez-Bustamante A, Vidal Melo MF. Reversal of neuromuscular block: what are the costs? *Br J Anaesth*. 2023 Aug 1;131(2):202–4. doi:10.1016/J.BJA.2023.04.037 PubMed PMID: 37246063.
123. Martinez-Ubieto J, Aragón- Benedí C, de Pedro J, Cea-Calvo L, Morell A, Jiang Y, et al. Economic impact of improving patient safety using Sugammadex for routine reversal of neuromuscular blockade in Spain. *BMC Anesthesiol*. 2021 Dec 16;21(1):55. doi:10.1186/s12871-021-01248-2
124. Honing G, Martini C, Bom A, van Velzen M, Niesters M, Aarts L, et al. Safety of sugammadex for reversal of neuromuscular block. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Oct 3;18(10):883–91. doi:10.1080/14740338.2019.1649393
125. Hristovska A -M., Duch P, Allingstrup M, Afshari A. The comparative efficacy and safety of sugammadex and neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. A Cochrane systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2018 May 27;73(5):631–41. doi:10.1111/anae.14160
126. Kheterpal S, Vaughn MT, Dubovoy TZ, Shah NJ, Bash LD, Colquhoun DA, et al. Sugammadex versus Neostigmine for Reversal of Neuromuscular Blockade and Postoperative Pulmonary Complications (STRONGER). *Anesthesiology*. 2020 Jun;132(6):1371–81. doi:10.1097/ALN.0000000000003256
127. Colquhoun DA, Vaughn MT, Bash LD, Janda A, Shah N, Ghaferi A, et al. Association between choice of reversal agent for neuromuscular block and postoperative pulmonary complications in patients at increased risk undergoing non-emergency surgery: STIL-STRONGER, a multicentre matched cohort study. *Br J Anaesth*. 2023 Jan;130(1):e148–59. doi:10.1016/j.bja.2022.04.023
128. Togioka BM, Yanez D, Aziz MF, Higgins JR, Tekkali P, Treggiari MM. Randomised controlled trial of sugammadex or neostigmine for reversal of neuromuscular block on the incidence of pulmonary complications in older adults undergoing prolonged surgery. *Br J Anaesth*. 2020 May;124(5):553–61. doi:10.1016/j.bja.2020.01.016
129. Baete S, Vercruysse G, Vander Laenen M, De Vooght P, Van Melkebeek J, Dylst D, et al. The Effect of Deep Versus Moderate Neuromuscular Block on Surgical Conditions and Postoperative Respiratory Function in Bariatric Laparoscopic Surgery: A

- Randomized, Double Blind Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2017 May;124(5):1469–75. doi:10.1213/ANE.0000000000001801
130. Nemes R, Fülesdi B, Pongrácz A, Asztalos L, Szabó-Maák Z, Lengyel S, et al. Impact of reversal strategies on the incidence of postoperative residual paralysis after rocuronium relaxation without neuromuscular monitoring. *Eur J Anaesthesiol*. 2017 Sep;34(9):609–16. doi:10.1097/EJA.0000000000000585
 131. Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, Ogawa S, Takagi S, Ozaki M, et al. Reversal with Sugammadex in the Absence of Monitoring Did Not Preclude Residual Neuromuscular Block. *Anesth Analg*. 2013 Aug;117(2):345–51. doi:10.1213/ANE.0b013e3182999672
 132. Oh TK, Oh AY, Ryu JH, Koo BW, Song IA, Nam SW, et al. Retrospective analysis of 30-day unplanned readmission after major abdominal surgery with reversal by sugammadex or neostigmine. *Br J Anaesth*. 2019 Mar 1;122(3):370–8. doi:10.1016/j.bja.2018.11.028
 133. Liu HM, Yu H, Zuo YD, Liang P. Postoperative pulmonary complications after sugammadex reversal of neuromuscular blockade: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Anesthesiol*. 2023 Apr 20;23(1):130. doi:10.1186/s12871-023-02094-0
 134. Fuchs-Buder T, Brull SJ, Fagerlund MJ, Renew JR, Cammu G, Murphy GS, et al. Good clinical research practice (<sc>GCRP</sc>) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents <sc>III</sc>: The 2023 Geneva revision. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023 Sep 22;67(8):994–1017. doi:10.1111/aas.14279
 135. Senne M, Wichmann D, Pindur P, Grasshoff C, Mueller S. Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma: A Retrospective Cohort Analysis. *J Clin Med*. 2022 Dec 16;11(24):7471. doi: 10.3390/jcm11247471.
 136. David E. K, Felix M, Michael A. W, Raymond T, Gianfranco P., Naomi D.L. F., et al. Clinical Trial Design Principles and Outcomes Definitions for Device-Based Therapies for Hypertension: A Consensus Document From the Hypertension Academic Research Consortium. *Circulation*. 2022;145:847–863

13. Tárgyszavak

Neuromuszkuláris blokk, Neuromuszkuláris Monitorozás, Posztoperatív Reziduális Neuromuszkuláris Blokk, Postoperatív Légzési Szövődmények, Posztoperatív Pneumonia, Mély Neuromuszkuláris Blokk, Rokurónium, Pipekurónium, Sugammadex, Neosztigmine

Neuromuscular Blockade, Neuromuscular Monitoring, Postoperative Residual Neuromuscular Blockade, Postoperative Pulmonary Complications, Postoperative Pneumonia, Deep Neuromuscular Blockade, Rocuronium, Pipecuronium, Sugammadex, Neostigmine

14. Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, Prof. Dr. Fülesdi Bélának, aki e doktori értekezés létrejöttét folyamatosan támogatta, és akinek a DEKK Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika vezetőjeként létrehozott orvostudományi műhelye szemléletformáló erővel és kisugárzással bír. Az értekezést megalapozó közlemények a Tassonyi Edömér Neuromuszkuláris Munkacsoport keretein belül születtek meg. E nemzetközi szinten elismert munkacsoport a közelműben elhunyt Tassonyi Professzor Úr kezdeményezésére jött létre, megalakulása óta Fülesdi Professzor Úr vezetése mellett működik, és az elmúlt évek során számos rangos publikációval gazdagította az aneszteziológia tudományos irodalmát. Köszönetemet fejezem ki kollégáimnak, a munkacsoport minden volt és jelenlegi tagjának, különösen Dr. Asztalos Lászlónak a közös munkáért és barátságért.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Molnár Csillának, aki az AITK Idegsebészeti Egység vezetőjeként évek óta bizalommal támogat, illetve megköszönöm a DEKK-AITK orvosainak és asszisztenseinek a klinikumban nyújtott mindennapos segítségüket.

Köszönetemet fejezem ki Tokodi László OP, Major Pius OP, Prof. Dr. Oláh László, Dr. Gyarmati Gábor felé, illetve elhunyt Dr. Leszkovszky György Pál OP felé.

Hálás vagyok feleségemnek, Dr. Nagy Zsuzsannának évek óta tartó türelméért és támogatásáért, továbbá szüleimnek, illetve családom elhunyt és élő orvos tagjainak, akiknek eddigi pályám alakulását köszönhetem.

15. Függelék



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/192/2026.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szabó-Maák Zoltán
Doktori Iskola: Ideg tudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Asztalos, L. *, **Szabó-Maák, Z. ***, Berhész, M., Kanyári, Z., Nagy, G., Pongrácz, A., Nemes, R., Brull, S. J., Fülesdi, B.: Deep neuromuscular block with pipecuronium in patients undergoing laparoscopic surgery: a prospective case series.
Anaesth. Crit. Care Pain Med. 44 (2), 1-4, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.accpm.2025.101493>
* Megosztott első szerzős közlemény.
IF: 4.7 (2024)
2. Ledowski, T., **Szabó-Maák, Z.**, Loh, P. S., Turlach, B. A., Yang, H. S., Boer, H. D. d., Asztalos, L., Shariffuddin, I. I., Chan, L., Fülesdi, B.: Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine or sugammadex and postoperative pulmonary complications: a prospective, randomised, double-blind trial in high-risk older patients.
Br. J. Anaesth. 127 (2), 316-323, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2021.04.026>
IF: 11.719

További közlemények

3. Nemes, R., Pongrácz, A., Asztalos, L., Nagy, G., **Szabó-Maák, Z.**, Fedor, M., Fülesdi, B.: Ajánlás az izomrelaxánsok biztonságos perioperatív használatára.
Orv. hetil. 166 (15), 569-577, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2025.33285>
IF: 0.9 (2024)
4. Asztalos, L., Kanyári, Z., **Szabó-Maák, Z.**, Farkas, O., Tóth, D., Fülesdi, B.: A mély neuromuscularis blokk szerepe a laparoszkópos műtétek során.
Orv. hetil. 165 (52), 2039-2046, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2024.33192>
IF: 0.9





5. **Szabó-Maák, Z.**, Molnár, V., Kis, B., Belán, I., Fülesdi, B.: A nagyérocclusióval járó ischaemiás stroke endovascularis ellátásának anesztéziája.
Orv. hetil. 165 (51), 1999-2007, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2024.33186>
IF: 0.9
6. **Szabó-Maák, Z.**, Kis, B., Oláh, L.: Az endovascularis terápia szerepe és jelentősége a stroke-ellátási láncban.
Orv. hetil. 165 (1), 14-23, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2024.32952>
IF: 0.9
7. Simon, É., Csipkés, C., Andrászkó, D., Kovács, V., **Szabó-Maák, Z.**, Tankó, B., Buchholcz, G., Fülesdi, B., Molnár, C.: Preoperatively administered single dose of dexketoprofen decreases pain intensity on the first 5 days after craniotomy: a single-centre placebo-controlled, randomized trial.
Transl. Neurosci. 14 (1), 1-8, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/tnsci-2022-0323>
IF: 1.8
8. Tassonyi, E., Asztalos, L., **Szabó-Maák, Z.**, Nemes, R., Pongrácz, A., Lengyel, S., Fülesdi, B.: Reversal of Deep Pipecuronium-Induced Neuromuscular Block With Moderate Versus Standard Dose of Sugammadex: a Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial.
Anesth. Analg. 127 (6), 1344-1350, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000003719>
IF: 3.489
9. Nemes, R., Fülesdi, B., Pongrácz, A., Asztalos, L., **Szabó-Maák, Z.**, Lengyel, S., Tassonyi, E.: Impact of reversal strategies on the incidence of postoperative residual paralysis after rocuronium relaxation without neuromuscular monitoring: a partially randomised placebo controlled trial.
Eur. J. Anaesth. 34 (9), 609-616, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000585>
IF: 3.958
10. Asztalos, L., **Szabó-Maák, Z.**, Gajdos, A., Nemes, R., Pongrácz, A., Lengyel, S., Fülesdi, B., Tassonyi, E.: Reversal of Vecuronium-induced Neuromuscular Blockade with Low-dose Sugammadex at Train-of-four Count of Four: a Randomized Controlled Trial.
Anesthesiology. 127 (3), 441-449, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000001744>
IF: 6.523





11. Végh, T., **Szabó-Maák, Z.**, Szatmári, S., Hallay, J., László, I., Takács, I., Fülesdi, B.: A normokapniás és a permisszív hiperkapniás tüdőprotektív egytűdős lélegeztetés hatása az artériás oxigén tenzióra.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 40 (4), 194-200, 2010.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 35,789

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
16,419**

A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2026.04.17.

