

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**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

**A NEUROMUSZKULÁRIS BLOKÁD KIVITELEZÉSÉNEK,
MONITOROZÁSÁNAK ÉS FELFÜGGESZTÉSÉNEK VIZSGÁLATA
NAGY KOCKÁZATÚ BETEGBEN**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Szabó-Maák Zoltán, orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi Doktori Iskolája
keretében

Témavezető: Prof. Dr. Fülesdi Béla, MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Csiba László, akadémikus
tagok: Prof. Dr. Bereczki Dániel, MTA doktora
Dr. Klekner Álmos, MTA doktora

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék könyvtára
2026. november 9, 11:00

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Bogár Lajos, MTA doktora
Dr. Boczán Judit, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Csiba László, akadémikus
tagok: Prof. Dr. Bogár Lajos, MTA doktora
Dr. Boczán Judit, PhD
Prof. Dr. Bereczki Dániel, MTA doktora
Dr. Klekner Álmos, MTA doktora

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet
„A” épület tanterme
2026. november 9, 13:00

Bevezetés

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

Az egyértelmű előnyök mellett azonban a betegbiztonságot veszélyeztető posztoperatív reziduális blokáddal (PRNB) és ebből adódó légzési szövődményekkel is számolnunk kell. 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, az extubáció határértéke $\text{TOFR} \geq 0,9$. Amennyiben maradék relaxánshatás van jelen, adekvát reverzálásra van szükség. A gyógyszeres felfüggesztés egyrészt indirekt módon, az acetilkolin-észteráz enzim gátlásán keresztül ható neosztigmin alkalmazásával történhet, mely évtizedek óta bevett és napjainkban is világszerte elterjedt gyakorlat. Másik lehetőségként a szteroid szerkezetű izomrelaxánsok (vekurónium, rokurónium, pipekurónium) szugammadex-szel direkt módon reverzálhatók: a helikális szerkezetű kelátképző molekula a plazmában lévő relaxánsok enkapszulációja révén hat.

A szugammadex gyorsabb, megbízhatóbb reverziót tesz lehetővé, és egyértelműen csökkenti a korai légzési szövődmények valószínűségét, továbbá alkalmas teljes és mély neuromuszkuláris blokk (DNMB) antagonizálásra is. Ugyanakkor a szugammadex költségei magasabbak, mindennapos elérhetősége pedig sok esetben korlátozott. Sekély és minimális blokkban, objektív monitorozás mellett a neosztigminnel való reverzálás is biztonságos, amennyiben az extubációra $\text{TOFR} \geq 0,9$ mellett kerül sor. A neosztigmin világszerte a leggyakrabban alkalmazott felfüggesztőszer a mindennapos anesztéziai gyakorlatban.

A neuromuszkuláris 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, ami arra utal, hogy az ajánlások implementációja nem megfelelő. A közvetlenül műtétet követő szövődményekeken túl, az utóbbi években nyilvánvalóvá vált a relaxáció és késői posztoperatív pulmonális komplikációk (PPC) - például tüdőgyulladás - kapcsolata, ami nagy kockázatú betegcsoportokban (idős, elesett betegek, alvási apnoében szenvedők, elhízottak) az átlagpopulációhoz képest kifejezettebb lehet.

A szugammadex és az objektív neuromuszkuláris monitorozás rutinszerű elterjedésével az izomrelaxáció az elmúlt évtizedben biztonságosabbá és szofisztikáltabbá vált. A PRNB szövődményeinek figyelembevétele mellett új monitorozási és gyógyszerhasználati gyakorlatból adódó lehetőségek is felmerültek. A laparoszkópia és robotsebészet terjedésével előtérbe került a DNMB jelentősége, ahol az adekvát monitorozásnak és reverzálásnak kiemelt szerepe van. Mindamellet a mély blokk valós klinikai helye és kivitelezése nem tekinthető lezártnak kérdéskörnek.

Doktori értekezésem célkitűzése a betegbiztonság és anesztéziai gyakorlat minőségének javítása a neuromuszkuláris blokádnak kivitelezésének, felfüggesztésének és monitorozási lehetőségeinek vizsgálatán keresztül. Nagy kockázatú betegek izomrelaxációja kapcsán mutatom be saját eredményeinket a blokk felfüggesztése és pulmonális szövődmények kapcsolatáról, másrészt nagy kardiális kockázatú betegek laparoszkópos műtéteinek vizsgálatával ismertetek egy új, de potenciálisan előnyös aneszteziológiai gyakorlatot a pipekurónium-szugammadex kombináció alkalmazhatóságáról DNMB-ban.

Célkitűzések

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 műtéti során. Hipotézisként azt fogalmaztuk meg, hogy a 75 évnél idősebb, ASA 3 - 4 kategóriába tartozó betegek között a rokuróniummal végzett neuromuszkuláris blokádnál mély felfüggesztése neosztigmin, illetve szugammadex alkalmazásakor a posztoperatív kimenetel szempontjából különbségekhez vezet.

Második prospektív vizsgálatunkba igen magas kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeket vontunk be, akiknél laparoszkopos hasi sebészeti műtétre volt szükség. Ennek a vizsgálatnak a célkitűzése annak tanulmányozása volt, hogy a pipecuróniummal létrehozott mély neuromuszkuláris blokádnál adekvát módon megvalósítható-e alacsony intraabdominális nyomás alkalmazása mellett laparoszkopos 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.

1. vizsgálat: A reziduális neuromuszkuláris blokk felfüggesztése neosztigminnel vagy szugammadexszel és ezek hatása a posztoperatív pulmonális szövődményekre magas rizikójú idős betegekben. 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 műtetre 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 sugammadex, 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 szövődmények összehasonlíthatósága céljából elsődleges kimeneteli paraméterként a Pulmonary Outcome Score (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 mellkasröntgen vagy CT eredményeit. Az adatelemzés során felhasználtuk az alábbi - kimenetel szempontjából releváns kockázati tényezőket: 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 6l/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 előfordulás és eredményeik a műtétet követő hét napon belül
- 30 napos posztoperatív mortalitás

Beválogatási kritériumok: 75 év fölötti, ASA III vagy IV 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, szufentanil, 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 ondanszetront 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 (szívfrekvencia <50/min) vagy tachycardia (szívfrekvencia >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 megfelelő lehet
- Testhőmérséklet $>38^{\circ}\text{C}$
- Készült-e mellkasröntgen 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 mellkasröntgen 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 Pulmonary Outcome Score 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 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.

Eredmények I.

A betegpopulációk demográfiai és intraoperatív jellemzői: A vizsgálati személyek megoszlása nemek szerint: nő (n=105 nő vs. n=63 férfi); az átlagéletkor (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.

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 is szignifikánsan alacsonyabb volt a SUG csoportban.

Korai posztoperatív szövődmények: Az ébredő helyiségben vizsgálat korai szövődmények tekintetében egyetlen vizsgálat paraméterben sem nem volt kimutatható különbség a csoportok között. (11. táblázat).

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. Ugyanakkor megfigyelhető volt, hogy a posztoperatív 3. és 7. napon csak a NEO csoportban lévők 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. Statisztikailag szignifikáns mértékben volt igazolható, és ez 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 pneumóniák 80%-a neosztigminnel való reverzálás után jelentkezett.

Betegek és módszerek II.

2. vizsgálat: Mély neuromuszkuláris blokk alkalmazása magas kardiovaszkuláris rizikójú betegekben laparoszkópos műtétekhez.

Ennek a vizsgálatnak a célkitűzése annak kérdésnek vizsgálata volt, hogy a pipekuróniummal 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 Aneszteziológiai 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 műtetet terveznek tumoreltávolítás vagy koleciszektómia céljából.

- Életkor: 18-65 év
- ASA 3
- BMI 18,5-25
- Endotrachealis intubációval járó laparoszkópiás műtét
- Háton vagy oldalt fekvő 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 az rutinszerű műtéti monitorozását kezdtünk (prékordiális EKG, pulzoximéter, non-invazív vérnyomásmérés). Az intraoperatív szakban végkilégzési CO₂, végkilégzési szevoflurán 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 pipekurónium-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 pipekurónium-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 pipekurónium 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 pipiekuróniumot 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 egy esetlegesen fennálló reziduális neuromuszkuláris blokk vizsgálatára.

A vizsgálat elsődleges végpontja: Laparoszópos 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.

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.

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 pipekuroniummal 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.

A betegek intraoperatív hemodinamikai mutatóinak átlagai a kiindulási értékekhez viszonyítva elhanyagolható változást mutattak. Az artériás középvérnyomás változásai sem abszolút értékben, sem a kiinduláshoz viszonyított változások arányaiban nem voltak szignifikánsan különbözőek a műtét egyes fázisaiban. 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 értékelt öt pontból álló skála szerint a sebészek által adott átlagos pontszám $4,6 \pm 0,4$ volt, ami 8 esetben optimális, 2 esetben elfogadható minősítést jelentett.

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 respiratórikus szövődményekkel (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 szövődmények 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 szugammadex reverzalás, 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 szugammadex 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 szugammadex- és neosztigmin-reverzió között idős populációban, azonban a vizsgálat viszonylag jó állapotú, ASA II–III, betegcsoportban történt. Ugyanakkor ebben a közleményben is megerősítették a szugammadex 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 szugammadex javára (133). Saját eredményeink e megfigyelések közé illeszkednek kifejezetten idős, nagy kockázatú populációra fókuszálva, melyben a reverzalási stratégia klinikai jelentősége valószínűsíthetően hangsúlyosabban érvényesült.

Vizsgálatunkban a reverzalásra 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 reverzalás 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 szugammadex alkalmazása mellett szignifikánsan alacsonyabb volt a TOFR <0,9, illetve TOFR <0,8 melletti extubáció aránya, továbbá rövidebbnek bizonyult a reverzalástól 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 szugammadex 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 szugammadexet és az objektív monitorizálást rutinszerűen és korlátozások nélkül alkalmazzák, a NMB „finomhangolására” nyílik lehetőség. Ezen intézményekben a PRNB kérdése eszközös infrastruktúra és gyógyszerelérhetőség szintjén megoldottnak tekinthető, kizárólag ilyen körülmények között kerülhet előtérbe a mély NMB (TOFC=0, PTC $\geq$ 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 szugammadex és objektív monitorok minden anesztéziái állomáson hozzáférhetők. Mély NMB esetén különösen lényeges szempont a PRNB megelőzése, mely ekkor csak szugammadexszel biztosítható, a neosztigminnel való reverzálás farmakológiai tulajdonságokból adódóan nem jöhet szóba.

Jelenleg a mély NMB-ban zajló műtéteket világszerte rokurónium-szugammadex-objektív monitorozás kombináció mellett végzik, a reverzáláshoz szükséges szugammadex dózis 4 mg/kg. Amennyiben az intézményi felszereltség és személyi gyakorlat ezt nem teszik lehetővé, a laparoszkópos műtétek hullámozó neuromuszkuláris blokádnak mellett zajlanak, 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 vizsgálataira épülő közleményei adták (106) (107). E publikációk a gyakorlatból eltűnőben lévő pipekurónium kedvező farmakológiai tulajdonságait demonstrálják szugammadexszel való felfüggeszthezetőség 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 bólusban 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, aláhúзва a mély NMB és folyamatosan alacsony nyomású pneumoperitoneum előnyét a hemodinamikai stabilitás megőrzésében. Értelemszerűen e 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 hipotenzió 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 pipekurónium 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 pipekuróniummal kapcsolatos kutatásoknak.

Összefoglalva: A jelen egyetemi doktori értekezés vizsgálatai a reziduális neuromuszkuláris blokk diagnosztikájára 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. A mi vizsgálataink is megerősítik, hogy az objektív neuromuszkuláris monitorok alkalmazása alapvetően hozzájárul a reziduális blokk felismeréséhez és a beteg számára biztonságot jelentő reverzálásához. A rendszeres objektív monitorozás alkalmazása lehetővé teszi, hogy a műtét típusra és a beteg állapotának súlyosságára szabott neuromuszkuláris menedzsmentben részesüljenek a betegek.

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 sugammadexhez 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 sebészi 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 mély pipekurónium blokk 2 mg/kg sugammadex alkalmazásával néhány percen belül reverzálható.



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

Jelölt: Szabó-Maák Zoltán

Doktori Iskola: Idegudományi 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., Buchholz, 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





**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

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. Intenziv 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.

