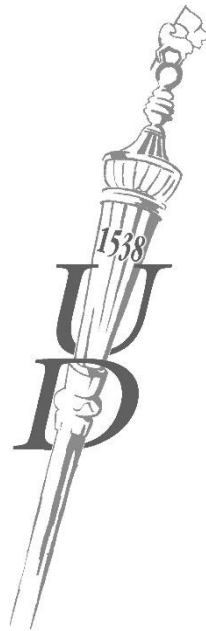


Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS  
BLOKK ANTAGONIZÁLÁSÁNAK ÚJ LEHETŐSÉGEI**

Dr. Pongrácz Adrienn

Témavezető: Prof. Dr. Fülesdi Béla



**DEBRECENI EGYETEM**  
Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2015

## **A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk antagonizálásának új lehetőségei**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében

a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Pongrácz Adrienn, általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi Doktori Iskolája  
keretében

Témavezető: Prof Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Kovács László, akadémikus

Prof. Dr. Darvas Katalin, kandidátus

A doktori szigorlat időpontja: 2015. december 7. 11:00 óra, Debreceni Egyetem ÁOK Anatómiai,  
Szövet-és Fejlődéstan Intézet

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Bogár Lajos, az MTA doktora

Prof. Dr. Magyar János, az MTA doktora

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Kovács László, akadémikus

Prof. Dr. Bogár Lajos, az MTA doktora

Prof. Dr. Magyar János, az MTA doktora

Prof. Dr. Darvas Katalin, kandidátus

Az értekezés védésének időpontja: 2015. december 7. 13:00 óra, Debreceni Egyetem ÁOK  
Belgyógyászati Intézet „A épület” Tanterme

## 1. BEVEZETÉS

A kuráréból előállított d-tubokurarint 1942-ben Harold Griffith és Enid Johnson, montreali aneszteziológusok alkalmazták elsőként műtéti izomrelaxáció céljából emberen, új fejezetet nyitva ezzel az aneszteziológia és a sebészet történetében. Az izomrelaxáció, a balanszírozott anesztézia részeként, hamar népszerűvé vált az egész világon. Az izomrelaxánsok alkalmazása mára a modern aneszteziológia szerves részét képezi. Az aneszteziológusnak azonban nem csak a sebészi munkához megfelelő mélységű izomrelaxáció létrehozása és fenntartása a feladata, hanem annak biztosítása is, hogy a műtét végén a beteg izomereje teljesen visszatérjen. Posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokkról (PRNB) akkor beszélünk, ha a műtét végeztével, az extubációt követően a beteg még mindig izomrelaxáns hatás alatt áll.

Nem csak a súlyos fokú ( $TOFR < 0,5$ ), hanem a felületes ( $0,5 < TOFR < 0,9$ ) posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk is életveszélyes szövődmények forrása lehet. Ennek oka az, hogy a szervezet izmai különböző mértékben érzékenyek a nem depolarizáló izomrelaxánsokkal szemben. Legkevésbé érzékeny a rekesz, amelynek mozgása már  $TOFR < 0,5$  értéknél visszatér, és a légzési tidal volumen normális lesz. Izomrelaxánsok iránt legérzékenyebbek a garat, a nyelvizmok, a nyelvcső felső harmada harántcsíkolt izomzata. Ezen izmok ereje csak 0,9 értéket meghaladó TOF hányadosnál normalizálódik. Ezért a felületes ( $0,5 < TOFR < 0,9$ ) posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk nyelészavarral jár, ami aspirációhoz vezethet. Kimutatták, hogy az intenzív osztályokon a lélegeztetéssel kapcsolatos tüdőgyulladások (ventilator-associated pneumonia) hátterében az ún. „silent” pulmonális aspiráció áll. Ugyanez a mechanizmus szerepet játszhat a műtét utáni pneumonia létrejöttében is.  $TOFR$  0,9 érték alatt a m. genioglossus működési zavara következtében a felső légút „összeesésre való hajlama” nő. Ez hypoxiához, súlyosabb esetben negatív nyomású tüdőoedemához vezethet. Az izomrelaxánsok blokkolják a glomus caroticumban lévő kemoreceptorokat, amelyek a súlyos akut hypoxiára jelentkező légzésválaszt, azaz a percventilláció emelkedését vezérlik.  $TOFR$  0,9 érték alatt e receptorok blokkolja akár súlyos hypoxia kialakulását okozhatja. Ezen kívül a maradék izomrelaxáció súlyos szubjektív tüneteket okozhat, mint általános gyengeségérzés, kettős látás, köhögési nehezítettség. Nem meglepő ezért, hogy műtét utáni maradék izomrelaxáció a posztoperatív morbiditás és mortalitás emelkedéséhez vezethet.

Mindezen tények ellenére a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk napjainkban még mindig igen magas, körülbelül 38%-os előfordulási gyakoriságú. Mivel évente több, mint 400 millió betegnél alkalmaznak izomrelaxánst, a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk felismerése és megszüntetése igen nagy jelentőségű.

A maradék izomrelaxáció megszüntetése hagyományosan az acetilkolin-észteráz gátlásával történik, növelve a neuromuszkuláris junctionban jelenlévő acetilkolin mennyiségét, amely képes leszorítani az izomrelaxáns molekulákat a receptorról, a blokk megszűnik. A neostigmin alkalmazásának azonban gátat szab számos, súlyos mellékhatása, és az ún. „plafon-effektus”, amikor is az összes acetilkolin-észteráz enzim gátlásakor kialakul a gyógyszer maximális hatása, amely a dózis emelésével tovább már nem növelhető. Ezért a neostigmint túl mély – TOFC 2 blokknál mélyebb – blokkban nem ajánlott alkalmazni. Ugyanakkor, ha túl felületes blokkban, vagy annak megszűnése után alkalmazzuk a neostigmint, az önmagában is neuromuszkuláris blokkot válthat ki.

A sugammadex új típusú felfüggesztőszer, egy módosított  $\gamma$ -cyclodextrin, amely belsejében képes megkötni bizonyos molekulákat. A sugammadexet a rocuronium molekula megkötésére fejlesztették ki, azzal komplexet képez, amelynek disszociációs rátája igen alacsony. Megkötve a plazmában lévő szabad rocuronium molekulákat, az izomrelaxáns koncentrációja csökken. A neuromuszkuláris junkcióból a relaxáns molekulák a koncentráció gradiensnek megfelelően a plazmába diffundálnak, így a szinapszisban számuk egyre csökken, túlsúlyba kerülnek az acetilkolin molekulák és a blokk megszűnik. Ez a folyamat igen gyorsan, percek alatt következik be. A sugammadex a rocuroniumtól eltérő asszociációs állandóval képes megkötni a többi aminoszteroid típusú izomrelaxáns molekulát is. Azonban fontos megjegyezni, hogy a sugammadex nem köti meg a benzil-izokinolin és a depolarizáló izomrelaxánsokat, ezért az azok által létrehozott blokk felfüggesztésére nem alkalmas. A sugammadex - a neostigmintól eltérő módon - képes felfüggeszteni bármilyen mélységű neuromuszkuláris blokkot, amennyiben megfelelő dózisban alkalmazzák. Mellékhatásprofilja igen kedvező.

Vizsgálataink során két különböző izomrelaxáns által kiváltott posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk sugammadex-szel történő antagonizálásának új lehetőségét tanulmányoztuk.

## 2. CÉLKITŰZÉS

### 2.1. A reziduális rocuronium blokk felfüggesztése sugammadex alkalmazásával.

Korábbi dóziskereső vizsgálatok megállapították a sugammadex hatékony dózisait a teljes (TOFC0, PTC 0), mély (TOFC 0, PTC 1-2), mérsékelt (TOFC 2) és felszínes (TOFR >0,5), rocuroniummal létrehozott neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére, azonban a reziduális (TOFC 4) rocuronium blokk antagonizálására az ideális dózist eddig nem határozták meg.

Vizsgálatunk *elsődleges célja* volt azon időintervallumok meghatározása, amely alatt a különböző dóziszú – 0,5; 1,0 és 2 mg/kg – sugammadex alkalmazásával, a rocuroniummal létrehozott reziduális (TOFC 4) neuromuszkuláris blokk megszüntethető, ha a neuromuszkuláris blokk megszűnésének a nem normalizált TOFR 1,0 érték elérését tekintjük. Elsődleges végpontként a gyors visszatéréshez (átlagosan  $\leq 2$  perc, de maximum 5 perc) szükséges sugammadex dózisok meghatározását jelöltük ki. Másodlagos végpont a lassabb visszatérést (átlagosan  $\leq 5$  perc, de maximum 10 perc) biztosító sugammadex dózisok definiálása volt.

A vizsgálat *másodlagos célja* volt a neostigmin és a sugammadex hatásának összehasonlítása, a TOFC 4 szintű rocuronium blokk felfüggesztésekor tapasztalható visszatérési idők összevetésével.

### 2.2. Pipecuronium által kiváltott mérsékelt neuromuszkuláris blokk felfüggesztése sugammadex alkalmazásával, sevoflurane anesztézia mellett

Második vizsgálatunk alapját a sugammadex kifejlesztésekor történt vizsgálatok eredményei adták, amelyek azt mutatták, hogy a sugammadex nagy affinitással bír a pipecuronium molekula iránt is. In

vivo vizsgálatok erre vonatkozóan mindezidáig azonban nem történtek. Feltételeztük, hogy a sugammadex hatékonyan és gyorsan felfüggeszti a pipecuroniummal létrehozott neuromuszkuláris blokkot.

Vizsgálatunk elsődleges célja volt, hogy meghatározzuk a mérsékelt (TOFC 2) szintű, pipecuroniummal létrehozott neuromuszkuláris blokk felfüggesztéséhez szükséges sugammadex dózist. Feltételeztük, hogy a rocuronium blokád reverzálására elegendő (1 – 4 mg/kg) sugammadex dózisok a pipecuronium blokk felfüggesztésére is megfelelőek lesznek.

Másodlagos cél volt annak vizsgálata, hogy a sugammadex alkalmazása befolyásolja-e a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk előfordulását, illetve jelentkezik-e használata mellett visszatérő izomrelaxáció. Feltételeztük, hogy a sugammadex alkalmazását követően minimális lesz a PRNB, illetve a visszatérő relaxáns hatás előfordulása.

### **3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK**

#### **3.1. A reziduális rocuronium blokád felfüggesztése sugammadex alkalmazásával.**

Egy vizsgálat központos, prospektív, randomizált, kontrollált, kettős vak, 4 ágú vizsgálatunkat jóváhagyta a Debreceni Egyetem Regionális Kutatásértékelési Bizottsága (DEOEC RKEB/IKEB: 3315-1/2011), az Országos Gyógyszerészeti Intézet és az Egészségügyi Tudományos Tanács Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottsága (OGYI/17316-1/2011). A vizsgálat EudraCT száma: 2011-001683-22. A vizsgálatot a Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrumában végeztük 2011 és 2012 áprilisa között. A vizsgálatba 80 beteg került bevonásra.

Betegtoborzás: A beválogatási kritériumok a következők voltak: 18-65 év közötti életkor; testtömeg index (BMI) 18,5-25,0 kg/m<sup>2</sup>; ASA I-III besorolás; általános anesztéziában, intratracheális intubálással tervezett sebészeti beavatkozás, melynek várható időtartama több mint 50 perc. Kizárási tényezőt jelentett a várható nehéz intubáció, terhesség, szoptatás és az anamnézisben szereplő asthma bronchiale, krónikus obstruktív tüdőbetegség, ismert neuromuszkuláris betegség, feltételezhető malignus hipertermia, májelégtelenség, veseelégtelenség, glaukóma. Emellett kizártuk azokat a betegeket, akiknél olyan gyógyszer került alkalmazásra, amely befolyásolhatta volna az izomrelaxánsok hatását (magnézium, aminoglikozidok), illetve akiknél felmerült érzékenység a vizsgálatban alkalmazott bármely gyógyszerre.

Randomizáció: A betegeket négy vizsgálati csoportba randomizáltuk. A műtét végén, a randomizációnak megfelelően 0,5; 1,0; 2,0 mg/kg sugammadexet, vagy 0,05 mg/kg neostigmin és 0,015 mg/kg atropin keveréket kaptak a fennálló neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére. A csoportonkénti egyenlő betegeloszlás biztosítására blokk-randomizációt használtunk.

A betegek előkészítése: A műtét során non-invazív vérnyomás mérést, EKG és oxigén szaturáció monitorozást végeztünk. Az anesztézia indukciója intravénásan adott propofollal (1,5-2,5 mg/kg) és fentanylal (2 µg/kg) történt, a fenntartáshoz sevoflurane (1,1-1,8 t<sup>o</sup>%) és levegő-oxigén keverék került alkalmazásra, igény szerinti fentanyl bólusokkal. A beavatkozás kezdetén a betegeket arc-maszkon keresztül lélegeztettük az intubálásig, úgy hogy az oxigén szaturációt 96% felett tartottuk,

stabil kilégzés végi sevoflurane koncentrációt és normokapniát biztosítva. A beteg maghőmérsékletét légbefúvós betegmelegítő rendszer alkalmazásával 36,0°C-on, vagy a fölött tartottuk.

A neuromuszkuláris monitorozást a nemzetközi konszenzus irányelveinek megfelelően végeztük. Az ulnaris ideg stimulálásával kiváltott m. adductor pollicis válaszokat vizsgáltuk, TOF-Watch-SX® készülék segítségével (Organon Teknika B.V., Boxtel, Hollandia). Az akceleromiográfias jelek stabilizálódása után 0,6 mg/kg rocuroniumot alkalmaztunk intravénásan. TOFC 0 érték elérésekor a beteget intubáltuk. A műtét során a rocuroniumot 0,1-0,15 mg/kg dózisban ismételtük szükség szerint, a TOFC 1 érték megjelenésekor.

Az izomrelaxáció felfüggesztése: A műtét végén engedték a neuromuszkuláris blokádnak spontán megszűnését, majd amikor három egymást követő mérés alkalmával a TOFC 4 érték visszatért, beadásra került a randomizáció alapján előkészített felfüggesztőszer. Ezt a gyógyszert az elkészítő aneszteziológus adta be, a betegért felelős aneszteziológus utasítására, aki előtt nem volt ismeretes a fecskendő tartalma. A visszatérést teljesnek és a vizsgálat hatékonysági végpontját teljesültnek vettük, ha az akceleromiográf által kijelzett TOF arány visszatért 1,0 értékre. A megfelelő szintű visszatérés biztosítása érdekében, a kijelzőn visszatéréskor megjelenő TOF értékeket normalizáltuk, vagyis a kiindulási (a rocuronium beadása előtti) értékekhez viszonyítottuk. A felfüggesztő szer beadása előtt mért TOF arányokat szintén normalizáltuk. A műtét végén megszüntettük a sevoflurane adagolását, és az ébredést követően extubáltuk a beteget. Amennyiben a TOF arány nem érte el az 1,0 értéket a felfüggesztőszer beadását követő 15 percen belül, 2,0 mg/kg sugammadex került alkalmazásra, mint „mentő gyógyszerelés”, a maradék izomrelaxáció megelőzésére. Amennyiben a későbbiekben a TOFR 1,0 érték visszatért 0,9 érték alá, az esetet visszatérő blokkként rögzítettük.

Posztoperatív észlelés: Az extubálást követően minden beteget a posztoperatív őrzőben figyeltünk meg, legalább egy órán keresztül, az izomgyengeség, légzési elégtelenség és keringési elégtelenség kizárása céljából. Ez alatt monitoroztuk az oxigén szaturációt, légzésszámot, szívfrekvenciát és a vérnyomást. Az őrzőből történő elbocsátást követően a betegeket még 24 óráig követtük, a késői szövődmények felderítésére.

A vizsgálat végpontjai: A vizsgálat hatékonysági végpontjaként a TOF arány 1,0 elérését határoztuk meg. A felfüggesztőszer beadásának kezdetétől az akceleromiográf által kijelzett (nem normalizált) TOFR 1,0 értékre való visszatéréséhez szükséges időintervallumokat mértük meg. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a gyors visszatéréshez (átlagosan  $\leq 2$  perc, de maximum 5 perc) szükséges sugammadex dózisok meghatározását jelöltük ki. Másodlagos végpont a lassabb visszatérést (átlagosan  $\leq 5$  perc, de maximum 10 perc) biztosító sugammadex dózisok definiálása volt.

Az adatok kiértékelése: A protokoll szerint meghatározott csoportokban a visszatérést TOFC-4 szintű neuromuszkuláris blokkból vizsgáltuk. Normalizált TOF értékeket számoltunk az antagonizáláskor és a visszatéréskor. Az adatok kiértékelésére parametrikus statisztikai próbákat alkalmaztunk, amennyiben a tesztek feltételei teljesültek. Ha a parametrikus feltételek nem teljesültek, nem-parametrikus tesztet használtunk, vagy logaritmusos transzformációt alkalmaztunk. A változók normál eloszlásának vizsgálatára Kolmogorov-Smirnov próbát, a varianciák egyenlőségének vizsgálatára pedig Levene tesztet alkalmaztunk. A visszatéréshez szükséges időket másodpercben rögzítettük, melyeket percbé konvertáltunk, majd logaritmusos transzformációnak ( $\log_{10}$ ) vetettük alá, a varianciák egyenlőségének biztosítására, a parametrikus

tesztekben. Elsőként megvizsgáltuk, hogy volt-e a betegek demográfiai adataiban és terápiájában olyan eltérés a csoportok között, amely befolyásolhatta az eredményeket (nem transzformált adatok, Kruskal-Wallis teszt). Ezt követően vizsgáltuk a visszatérési időket (logaritmikusan transzformált adatok, ANOVA teszt). A vizsgálati csoportok átlagainak post hoc összehasonlítására a Tukey HSD tesztet alkalmaztuk. Az elsődleges és másodlagos vizsgálati végpontok változói (gyors visszatérés és lassú visszatérés) vizsgálatára a betegeket az előre meghatározott kritériumok szerint csoportosítottuk. Vizsgáltuk a gyors vs. lassú visszatérés előfordulását a sugammadex-szel kezelt csoportok (összevonva) és a kontroll csoport (neostigmin) között, relatív kockázat számítással. Emellett a gyors és lassú visszatérés előfordulását esélyhányados számítással hasonlítottuk össze a sugammadex csoportokban. A statisztikai elemzéshez 17.0 verziójú SPSS for Windows (IBM Corporation, Armonk, NY) programcsomagot használtunk. Statisztikailag szignifikánsnak fogadtuk el, ha  $p < 0,05$ .

### **3.2. Pipecuronium által kiváltott mérsékelt neuromuszkuláris blokk felfüggesztése sugammadex alkalmazásával, sevoflurane anesztézia mellett**

Egy vizsgáló központos, prospektív, randomizált, kontrollált, kettős vak, 5 ágú vizsgálatunkat jóváhagyta a Debreceni Egyetem Regionális Kutatásetikai Bizottsága (DEOEC RKEB/IKEB: 3585-2012), az Országos Gyógyszerészeti Intézet és az Egészségügyi Tudományos Tanács Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottsága (OGYI/25260-1/2012). A vizsgálat EudraCT száma: 2012-00029-14. A vizsgálatot a Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrumában végeztük 2012 augusztus és 2014 január között. A vizsgálatba 50 beteg került bevonásra.

A betegtoborzás: A beválogatási kritériumok annyiban tértek el előző vizsgálatunktól, hogy az általános anesztéziában, intratracheális intubálással tervezett sebészeti beavatkozás várható időtartama legalább 90 perc kellett, hogy legyen. A további beválogatási kritériumok, és a kizárási kritériumok a két vizsgálatnál teljesen megegyeztek.

Randomizáció: A betegeket öt vizsgálati csoportba randomizáltuk, akik a műtét végén, a randomizációnak megfelelően 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 mg/kg sugammadexet, vagy placebo (fiziológiás sóoldatot) kaptak, a fennálló neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére. A csoportonkénti egyenlő betegeloszlás biztosítására blokk-randomizációt használtunk, hasonlóképpen előző vizsgálatunkhoz. A felfüggesztőszert egy független aneszteziológus készítette elő, egy jelületlen fecskendőben, a randomizációs besorolásnak megfelelően.

A betegek előkészítése, és a neuromuszkuláris monitorozás az előző vizsgálatnak megfelelően történt, azzal a különbséggel, hogy az akceleromiográfias jelek stabilizálódása után 0,06 mg/kg pipecuronium került beadásra intravénásan. A pipecuroniumot 0,01 mg/kg dózisban ismételtük a műtét során, az első izomválasz megjelenésekor (TOFC 1). Az előző vizsgálattól annyiban térünk még el, hogy a TOF-Watch-SX® készülék által jelzett értékek elektronikusan is rögzítésre kerültek egy számítógépes program segítségével (TOF-Watch-SX® software 2,2 INT version, Organon Ireland Ltd. Dublin, Ireland).

Az izomrelaxáció felfüggesztése: A műtét végén engedték az izomrelaxáció spontán megszűnését, majd TOFC 2 szintű blokk megjelenésekor a felfüggesztőszert előkészítő aneszteziológus, a betegért

felelős altatóorvos utasítására azt a betegnek beadta. A beteget altató orvos az előkészített fecskendő tartalmát nem ismerte. A mérhető TOF arányok, és azon belül az első összehúzó ereje (T1) elektronikusan rögzítésre kerültek, és később ezen adatokat elemeztük. Az akceleromiográf által kijelzett TOFR 1,0 érték megjelenésekor az izomrelaxációt megszüntnek tekintettük. A beteget a műtéti beavatkozás végén felébresztettük, és extubáltuk. „Mentő gyógyszerelésre” került sor abban az esetben, amikor a kijelzett TOF arány nem érte el az 1,0 értéket a felfüggesztőszer beadását követő 45 percen belül, illetve hamarabb, ha a visszatérő TOF arány stabilizálódott és nem emelkedett tovább. A „mentő gyógyszer” 0,05 mg/kg neostigmin és 0,015 mg/kg atropin volt.

Posztoperatív észlelés: Az extubálást követően a betegeket a posztoperatív őrzőbe szállítottuk. A posztoperatív őrzőben egy harmadik aneszteziológus, aki nem ismerhette az alkalmazott felfüggesztőszert, akceleromiográfiás és klinikai vizsgálatokat végzett, az őrzőbe történő érkezéskor, és minden 20. percben, egészen a posztoperatív 60. percig. PRNB-nak tekintettük a TOFR 0,9 alatti értékeket. Az oxigén szaturációt, légzésszámot, szívfrekvenciát és a vérnyomást is monitoroztuk. A posztoperatív őrzőből történt elbocsátást követően 24 óráig a betegeket követtük, a késői szövődmények észlelése végett.

A vizsgálat végpontjai: A vizsgálat elsődleges végpontja a felfüggesztőszer beadásának kezdetétől a normalizált TOFR 0,9 értékre való visszatéréshez szükséges idő megmérése volt. A normalizációt úgy végeztük, hogy a rocuronium beadása előtti, kiindulási (kontroll) TOF aránnyal elosztottuk a kapott értékeket. A vizsgálat másodlagos végpontja a felfüggesztőszer beadásának kezdetétől a legmagasabb, végső T1 eléréséhez szükséges idő megmérése volt. A T1 az első izom-összehúzó erejét jellemzi a TOF ingerlést követően. A vizsgálat alternatív végpontja a felfüggesztőszer beadásának kezdetétől a nem normalizált (készülék által kijelzett) TOFR  $\geq 1,0$  eléréséhez szükséges idő megállapítása volt. A vizsgálat posztoperatív kimeneteli végpontja volt a PRNB (nem normalizált TOFR  $< 0,9$ ) előfordulásának vizsgálata a betegek között, szubjektív izomgyengeséggel vagy légzési elégtelenséggel, illetve azok nélkül.

Adatok kiértékelése: Az aránybeli eltérések vizsgálatára alkotott 2x2-es kontingencia-táblázatokat a Fisher egzakt valószínűségi teszttel elemeztük. Az arányok körüli 95%-os konfidencia-intervallumok (CI) kiszámítására a Wilson score módszert, illetve az összes esemény megfigyelése esetén a Clopper-Pearson módszert használtuk. Folytonos változók elemzése esetén parametrikus statisztikai tesztek csak akkor használtunk, ha a tesztek feltételeinek adataink eleget tettek. A varianciák homogenitását Bartlett-teszttel, míg a varianciaanalízis (ANOVA) után számított reziduum-értékek normalitását Shapiro-Wilk teszttel vizsgáltuk. A 0,05-nél kisebb p értékek a homogenitástól vagy a normalitástól való szignifikáns eltérést jeleztek. Mivel a legtöbb háttérváltozó (betegek adatai, perioperatív változók) eltért a normál eloszlástól és a varianciák heterogének voltak, a nem-parametrikus Kruskal-Wallis teszttel hasonlítottuk össze a háttérváltozókat a kísérleti csoportok között. A kísérleti eredmények egyutas ANOVA-val történő elemzésénél, amikor szükséges volt, a függő változókat logaritmikus transzformációnak vetettük alá, hogy biztosítsuk a varianciák homogenitását és a reziduum-értékek normalitását. Legvégül pedig az elsődleges és a másodlagos végpontok eléréséig eltelt idők összehasonlítására minden kísérleti csoport esetén páros t-tesztet alkalmaztunk. Minden elemzést az R statisztikai környezetben végeztünk (verziószám: 2.15.2).

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1. A reziduális rocuronium blokad felfüggesztése sugammadex alkalmazásával.

Összesen 80 beteg kapott vizsgálati készítményt. Öt beteget zártunk ki a vizsgálatból: 4 betegnél a TOF arány nem tért vissza 1,0 értékre a felfüggesztőszer beadását követő 15 percen belül, ezért e betegeknél 2 mg/kg sugammadex került alkalmazásra „mentő gyógyszerelésként”, a maradék izomrelaxáció megelőzésére. Mind a négy betegnél neostigmin volt a randomizáció alapján beadott felfüggesztőszer. Egy betegnél (0,5 mg/kg sugammadex csoport) a felfüggesztő szer TOFR 0,6 értéknél került beadásra (minor protokollsértés). Az öt beteg kizárását követően, a végső elemzésnél 75 beteg adatait vizsgáltuk.

A négy vizsgálati csoport betegei között nem volt kimutatható szignifikáns különbség olyan tényezők tekintetében, melyek befolyásolhatták az eredményeket. Így csoportonként a betegek nem különböztek egymástól nem, életkor, testtömeg index, ASA pontszám tekintetében. Nem volt szignifikáns különbség az alkalmazott kezelést illetően (beadásra került teljes rocuronium dózis, az utolsó rocuronium dózis beadásától az antagonizálásig eltelt idő, sevoflurane koncentráció az indukciókor és az antagonizáláskor), illetve a felfüggesztőszer beadásakor fennálló neuromuszkuláris blokk mélységében és a visszatért TOF arányokban ( $p > 0,085$ ).

A visszatérési idők nem normalizált TOFR 1,0 értékre (normalizált TOFR 0,98 - 1,0) az injekció beadását követően sorrendben a következők voltak a 0,5 – 1,0 – 2,0 mg/kg sugammadex csoportokban:  $4,1 \pm 1,9$ ;  $2,1 \pm 0,8$  és  $1,8 \pm 0,9$  perc (átlag  $\pm$  SD). A visszatérési idő nem normalizált TOFR 1,0 értékre (normalizált TOFR 1,0) 0,05 mg/kg neostigmin beadását követően  $8,5 \pm 3,5$  perc volt (átlag  $\pm$  SD). A visszatérési idők szignifikánsan különböztek a négy vizsgálati csoportban ( $p < 0,001$ ). Azoknál a betegeknél, akik felfüggesztőszerként 1,0 vagy 2,0 mg/kg sugammadexet kaptak, szignifikánsan gyorsabb volt a visszatérés TOFR 1,0 értékre TOFC 4 értékről, mint azoknál a betegeknél, akiknél 0,5 mg/kg sugammadex vagy 0,05 mg/kg neostigmin került alkalmazásra ( $p < 0,001$ ).

A 0,5 mg/kg sugammadex alkalmazása után tapasztalt visszatérési idő szignifikánsan rövidebbnek bizonyult, mint a neostigmin beadása után mért időintervallum ( $p < 0,001$ ). Nem volt szignifikáns különbség a visszatérési időkben az 1,0 illetve 2,0 mg/kg sugammadex alkalmazása után ( $p = 0,581$ ).

A gyors visszatérés (elsődleges végpont) incidenciája magasabb volt a sugammadex csoportokban, mint neostigmin alkalmazása után ( $p = 0,022$ ). A sugammadex alkalmazását követően gyors visszatérés szignifikánsan gyakrabban volt észlelhető, mint lassú visszatérés (másodlagos végpont) ( $p < 0,001$ ).

A posztoperatív időszakban nem észleltünk visszatérő neuromuszkuláris blokkot, kritikus légzési vagy keringési elégtelenséget.

### 4.2. Pipecuronium által kiváltott mérsékelt neuromuszkuláris blokk felfüggesztése sugammadex alkalmazásával, sevoflurane anesztézia mellett

A vizsgálatba összesen 50 beteg került bevonásra. Egy beteget az 1 mg/kg sugammadex csoportból és egy beteget a placebo csoportból minor protokollsértés miatt utólag kizártunk a vizsgálatból. Egy

betegnél, a 4 mg/kg sugammadex csoportban, technikai hiba történt, ezért az ő adatai sem kerültek elemzésre. Végül összesen 47 beteg adatait értékeltük.

Az öt terápiás csoport között nem volt különbség a demográfiai adatokat illetően (életkor, nem, testtömeg index, magasság, testtömeg) ( $p > 0,1$ ). Nem volt különbség az ASA státuszt illetően, a kiindulási (kontroll) TOF arányokban és kiinduláskor a TOF ingerlést követő első izomösszehúzó erejében sem (T1 %) ( $p > 0,1$ ). Nem volt különbség a csoportok betegei között a visszatérési időket befolyásolni képes egyéb tényezők tekintetében sem (beadásra került teljes pipecuronium dózis, sevoflurane koncentráció kiinduláskor és felfüggesztéskor ( $p > 0,3$ )). Szintén nem volt szignifikáns eltérés az utolsó pipecuronium dózis beadásától a blokádtól TOFC 2 szintre való spontán visszatéréséig eltelt időben a csoportok között ( $p = 0,57$ ).

Elsődleges végpontként az antagonizálástól a normalizált TOFR 0,9 érték visszatéréséhez szükséges időintervallumokat elemeztük. Minden betegnél, akinél sugammadex került alkalmazásra 5 percen belül visszatért a normalizált TOF arány 0,9 értékre (95% alsó konfidencia-intervallum a legalacsonyabb sugammadex dózissal 70,1%, minden dózissal együtt 90,8%). A sugammadex felfüggesztésben részesült betegek 79%-a a normalizált TOFR 0,9 értéket 2 percen belül érte el, az antagonizálását követően (95% alsó konfidencia-intervallum a legalacsonyabb sugammadex dózissal 26,7%, minden dózissal együtt 63,7%). Észlelhető volt egy nem túl jelentős, de statisztikailag szignifikáns különbség a sugammadex terápiában részesült csoportok között ( $p = 0,044$ ), mivel a normalizált TOFR 0,9 értékre való visszatérés szignifikánsan rövidebb volt 3 mg/kg sugammadex dózis alkalmazása után, mint 1 mg/kg sugammadex adását követően ( $p = 0,0497$ ).

A placebo csoportban egy beteg esetében sem tért vissza a normalizált TOFR 0,9 érték, a blokk TOFR  $0,2 \pm 0,08$  értéken stabilizálódott (átlag  $\pm$  SD). Ezért e csoport összes betege ( $N = 9$ ) 0,05 mg/kg neostigmin és 0,015 mg atropin kapott „mentő gyógyszerelésként”, az antagonizálást követően  $32,1 \pm 9,9$  perc (átlag  $\pm$  SD), (min-max: 19,5-45,8; 95% CI: 24,4-39,6) múlva. A neostigmin alkalmazása után a normalizált TOFR 0,9 érték visszatéréséhez  $11,6 \pm 5,5$  (átlag  $\pm$  SD), (min-max: 2,8-20,3; 95% CI: 7,3-15,9) percre volt szükség. Mivel vizsgálatunk azzal a céllal történt, hogy a különböző sugammadex dózisok alkalmazása után tapasztalható visszatérési időket összehasonlítsuk a placebo beadását követő visszatérési idővel, a neostigminnel kezelt betegek (visszatérési időkre vonatkozó) eredményeit kivettük a végső értékelésből.

Másodlagos végpontként az antagonizálástól a maximális T1 eléréséig eltelt időintervallumokat vizsgáltuk. Minden sugammadex terápiában részesült csoport esetében a maximális T1 eléréséhez szignifikánsan több időre volt szükség, mint a normalizált TOFR 0,9 értékre való visszatéréshez ( $0,0003 < p < 0,018$ ). A négy sugammadex csoport között a maximális T1 eléréséhez szükséges időintervallumokban nem volt különbség ( $p = 0,327$ ).

A vizsgálat alternatív végpontja a nem normalizált TOFR 1,0 értékre való visszatéréshez szükséges időintervallumok vizsgálata volt. A visszatérési idő a négy sugammadex csoportban nem különbözött szignifikánsan a normalizált TOFR 0,9 értékre való visszatérési időktől ( $p = 0,24$ ).

A posztoperatív végpont elemzésekor kijelenthetjük, hogy a műtét utáni első 60 percen egyik csoportban sem fordult elő PRNB (TOFR  $< 0,9$ ). Az öt terápiás csoportban az átlag TOFR  $\geq 1,0$  volt. Korai nem kívánatos esemény, szövődmény nem volt észlelhető.

## 5. MEGBESZÉLÉS

Az aneszteziológiai témájú publikációk között egyre nagyobb teret kapnak a posztoperatív reziduális izomrelaxációval foglalkozó tanulmányok. Bebizonyosodott, hogy a felületes, TOFR 0,5 és 0,9 közötti értékkel jelzett izomrelaxáció is súlyos szövődmények forrása lehet. A szövődmények egy része a közvetlen posztoperatív szakban jelentkezhet (deszaturáció, légzési elégtelenség, gyengeségérzés, látászavarok), amelyek ekkor, ha gondosan észlelik a beteget, könnyen elháríthatóak. Igen gyakori azonban, hogy a PRNB következményeivel csak napokkal később találkoznak (pneumonia, atelektázia). Ilyenkor a szövődmény forrása már nem is igazán egyértelmű, sokszor nem is gyanítják a háttérben a reziduális izomrelaxáció korábbi fennállását. Mivel a PRNB következményei sokszor igen súlyosak, sőt akár halálosak is lehetnek, fontos lenne megváltoztatni az aneszteziológusok berögzült rossz szokásait, a korábban megtanult, elavult elméleteket.

Napjainkban, a szakmai közvéleményben egyfajta paradigmaváltás idejét éljük. E paradigmaváltás három alapvető eleme közül az első kettő a műtét közbeni és a posztoperatív neuromuszkuláris monitorozás indokoltságának hangsúlyozása, valamint a reverzálás szükségessége a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk megelőzésére. A paradigmaváltás második eleme, a reverzálás szükségessége vonatkozásában a közelmúltban elterjedt új reverzáló szer, a sugammadex alakítja át némileg a szakmai közvéleményt. A szer jelenleg már széles körben elérhető, de magas beszerzési ára miatt a használata szerte a világban korlátozott. Ugyanakkor a dózis-meghatározó tanulmányok tanúsága szerint bizonyos esetekben (felületesebb neuromuszkuláris blokkban) az alacsonyabb dózis is biztonságos reverzálási körülményeket teremt – alacsonyabb költségvonzat mellett. A harmadik elem jelenleg még csak a szakma néhány képviselője részéről fogalmazódik meg: eszerint az a jelenleg uralkodó elv, hogy – akár a hátrányosabb mellékhatás profil árán is – a közepes hatástartamú izomrelaxánsok alkalmazását kell preferálni a mindennapi gyakorlatban, az utóbbi időben megkérdőjeleződni látszik. Az új reverzáló szernek, a sugammadexnek, a hosszabb hatású pipecuroniummal kapcsolatos hatékonysága indokoltta teheti, hogy e kevesebb mellékhatással bíró izomrelaxánst szélesebb körben alkalmazza a szakma. E paradigmaváltáshoz, és ezáltal az anesztézia biztonságosabbá tételéhez igyekeztünk klinikai vizsgálataink eredményeivel hozzájárulni.

A paradigmaváltás első eleme a neuromuszkuláris monitorozás szükségességének hangsúlyozása, a műtétek alatt és a posztoperatív szakban egyaránt. A kvantitatív monitorok használata – több vizsgálat által is bizonyítottan – csökkenti a PRNB előfordulását. Napjainkban könnyen alkalmazható, széles körben használt kvantitatív monitorozási forma az akceleromiográfia. Tekintve, hogy az akceleromiográfia egy non-invazív, viszonylag olcsó, könnyen alkalmazható módszer, elvárható lenne annak használata minden izomrelaxációval járó narkózis alatt és után. Azonban több felmérés is azt mutatja, hogy csak a műtétek töredékében történik az izomerő monitorozása. Érthetetlen a szakma idegenkedése, de valószínűleg, amíg a neuromuszkuláris monitorozás nem lesz kötelező, addig az aneszteziológusoknak csak töredéke fogja alkalmazni azt. Ezért is igen fontos az izomrelaxáció megfelelő felfüggesztése a műtétek végén.

Az izomrelaxánsok antagonizálásának hagyományos „módszere” az acetilkolin mennyiségének növelése, amely a relaxáns molekulák leszorítását eredményezi az acetilkolin receptorokról, így a beteg izomereje visszatér. Az izomrelaxáns molekulák azonban nem tűnnek el a neuromuszkuláris

junkcióból, ezért az acetilkolin mennyiségének csökkenése az izomrelaxáció újbóli visszatérését eredményezheti. Ezen az elven működő reverzáló gyógyszerünk a neostigmin, amely az acetilkolin-észteráz enzim gátlásával az acetilkolin mennyiségének növekedését okozza. Alkalmazáskor azonban számos mellékhatás jelentkezhet, köszönhetően az acetilkolin muszkarin típusú receptorokon kifejtett agonista hatásának. Ezek a mellékhatások igen súlyosak is lehetnek, ezért sok aneszteziológus igyekszik kerülni a neostigmin adását, vagy csak töredék dózisban alkalmazza azt. Túl mély neuromuszkuláris blokkot nem képes felfüggeszteni, illetve felszínes izomrelaxációban, vagy az izomrelaxáció megszűnte után alkalmazva a neostigmint, önmaga is neuromuszkuláris blokkot idéz elő. Ezért is lehetséges az, hogy e felfüggesztőszer monitorozás nélküli használata után, nem csökkent a posztoperatív reziduális blokk előfordulása. Ez a magyarázat arra is, hogy egy nagy esetszámú, retrospektív tanulmány során az igazolódott, hogy az izomrelaxáció monitorozásának mellőzésekor alkalmazva a neostigmint, az emelte a posztoperatív légzési elégtelenség kialakulásának kockázatát.

A fentebb említett okokra vezethető vissza, hogy régóta folyik a kutatás egy ideálisabb antagonistá után. A 2000-es évek elején piacra került sugammadex teljesítheti az ideális felfüggesztőszerre vonatkozó feltételek zömét. Hatásmechanizmusa teljesen eltér a neostigmin hatásmechanizmusától. Molekulája belsejébe „zárja” a relaxáns molekulákat, komplexet alkotva azokkal. Az intermolekuláris kötés erőssége igen nagy, szinte egy új molekula jön létre, amely változatlan formában a vizelettel távozik a szervezetből. A sugammadexet a rocuronium molekula megkötésére fejlesztették ki, de képes a többi aminoszteroid izomrelaxáns antagonizálására is. A sugammadex mellékhatásprofilja igen kedvező, mentes a neostigmin adása után észlelhető súlyos nem kívánt tünetektől. A sugammadex bármilyen szintű neuromuszkuláris blokkban alkalmazható, képes felfüggeszteni akár a teljes izomrelaxációt is, a relaxáns beadását követően azonnal alkalmazva. Hatását jellemzően igen gyorsan, percekben belül fejti ki, bármilyen szintű blokk felfüggesztésekor, míg a neostigmin hatásának kialakulásához sokszor 15 percnél is több időre van szükség. A sugammadex hátránya, hogy csak az aminoszteroid típusú nem depolarizáló izomrelaxánsok felfüggesztésére képes. Ezen kívül, igen magas beszerzési ára korlátozza széleskörű használatát. Ez utóbbi okra vezethető vissza, hogy felmerült – felületesebb neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére – a sugammadex alacsonyabb dózisban való alkalmazásának lehetősége. Ezt a gondolatot az a tény alapozta meg, hogy a sugammadex rocuroniummal való kötődése, egy az egyhez arányú molekuláris interakció. Elméletben tehát, a felületesebb rocuronium blokád antagonizálásakor – amikor kevesebb izomrelaxáns molekula megkötése szükséges a blokk megszüntetéséhez – alacsonyabb dózisú sugammadex is elegendő.

Korábbi dóziskereső vizsgálatok megállapították a sugammadex hatékony dózisait a teljes (TOFC0, PTC 0), mély (TOFC 0, PTC 1-2), mérsékelt (TOFC 2) és felszínes (TOFR >0,5) rocuronium blokk felfüggesztésére. Amely dózisok 16 mg/kg, 4 mg/kg, 2 mg/kg és 0,25 mg/kg sorrendben. Azonban, a műtétek végén gyakran áll fenn, e mélységektől eltérő, úgynevezett reziduális blokk, amikor a TOF ingerlésre megjelenik mind a négy izomválasz (TOFC 4), és az akceleromiográf még vagy nem jelez ki mérhető TOF arányt, vagy nagyon alacsony hányados észlelhető csak. A reziduális rocuronium blokk antagonizálására az ideális sugammadex dózist ez ideig nem határozták meg, ilyen irányú vizsgálat nem történt. A gyártó – vizsgálatok hiányában – a TOFC 2 szintű, és annál felületesebb rocuronium blokád felfüggesztésére 2 mg/kg sugammadex dózis alkalmazását javasolja.

Első vizsgálatunkban reziduális (TOFC 4) rocuronium blokk antagonizálására 0,5 – 1 – 2 mg/kg dózisú sugammadex hatékonyságát vizsgáltuk. Placebo kontrollt nem alkalmaztunk, tekintettel arra, hogy a sugammadex hatékonysága a rocuronium blokkad felfüggesztésére már bizonyított. Placebo helyett a neostigmin hatékonyságának vizsgálatát határoztuk el. A neostigmint teljes dózisban alkalmaztuk (0,05 mg/kg). Az anesztézia fenntartása sevoflurane alkalmazásával történt.

A felfüggesztőszer beadását követően az akceleromiográf által kijelzett TOFR 1,0 érték megjelenéséhez szükséges időintervallumot vizsgáltuk. Elsődleges vizsgálati végpontként a gyors visszatérést (átlagosan  $\leq 2$  perc, de maximum 5 perc), másodlagos végpontként a lassabb visszatérést (átlagosan  $\leq 5$  perc, de maximum 10 perc) biztosító sugammadex dózisok meghatározását jelöltük ki. Ezeket az időintervallumokat, a korábbi dóziskereső vizsgálatokban meghatározott időintervallumoknak megfelelően állítottuk fel, hogy eredményeink könnyebben összehasonlíthatóak legyenek az előző tanulmányokéval.

A korábbi dózis kereső tanulmányok a nem normalizált TOFR 0,9 értékre való visszatérés idejét vizsgálták. Akceleromiográfia alkalmazása során megfigyelhető azonban, hogy a kiindulási érték igen gyakran meghaladja a TOFR 1,0 értéket. Ez a jelenség az izom-összehúzóerő számításának indirekt módjából adódhat. Az elvégzett tanulmányok igazolták azt a feltételezést, hogy az akceleromiográfia során nem elegendő a TOFR 0,9 értékre való visszatérése. Létezik azonban két módszer, amely az akceleromiográfia pontosságát megnöveli: a normalizálás, azaz a kiindulási értékhez való viszonyítás, illetve az előzetes kalibráció után TOFR 1,0 értékre való visszatérés a 0,9 érték helyett. Vizsgálatunkban ezért határoztuk meg végpontként a kijelzett TOFR 1,0 értékre való visszatérést. Az eredmények elemzésekor azonban a normalizálást is elvégeztük.

Vizsgálatunkban a TOFR 1,0 érték eléréséhez szükséges idők nem különböztek egymástól szignifikánsan az 1 illetve 2 mg/kg dózisú sugammadex-szel történt antagonizálást követően. 1 mg/kg sugammadex alkalmazása után  $2,1 \pm 0,8$  perc (átlag $\pm$ SD) alatt a nem normalizált TOFR 1,0 értékre visszatért. A legrövidebb visszatérési idő 1,2 perc volt, míg a leghosszabb 4,5 perc. Az ebben a csoportban lévő 20 beteg közül 19 esetben teljesültek a gyors visszatérés kritériumai. 0,5 mg/kg sugammadex dózis alkalmazásakor a visszatéréshez  $4,1 \pm 1,9$  (átlag $\pm$ SD) percre volt szükség (min-max: 1,7-8,0). Az e csoportban lévő betegek 84%-nál a lassabb visszatérés, míg 16%-nál a gyors visszatérés kritériumai teljesültek. Megjegyzendő, hogy a lassabb visszatérés, tehát az izomrelaxáció 10 percen belüli megszűnése, klinikailag még teljesen elfogadható időintervallumot takar.

Vizsgálatunkban a neostigmin alkalmazása után mért visszatérési idők jóval hosszabbnak bizonyultak, a sugammadex adása után mért értékeknél. Még a legalacsonyabb (0,5 mg/kg) dózisú sugammadex is körülbelül fele annyi idő alatt szüntette meg a reziduális rocuronium blokkot, mint a neostigmin. A neostigmin csoport betegeinél a gyors visszatérés kritériumai nem teljesültek egy esetben sem, és csupán a betegek 37,5%-nál volt tapasztalható a lassabb, tíz percen belüli visszatérés. A csoport többi betegénél még ennél is elhúzódóbb időintervallumokat regisztráltunk. Ráadásul e csoport betegei közül négy esetben nem tért vissza a felfüggesztőszer beadását követő 15 percen belül a TOFR 1,0 értékre, így ők úgynevezett „mentő gyógyszerelésben” részesültek, azaz 2 mg/kg sugammadexet kaptak. Ha megvártuk volna ezeknél a betegeknél is a teljes visszatérést, összességében még elhúzódóbb idő-eredményeket tapasztalhattunk volna ebben a csoportban. A vizsgálatunkban alkalmazott sevoflurane anesztézia a neostigmin hatásának kialakulását tovább

késleltethette. Több tanulmány bizonyítja ugyanis, hogy míg a sevoflurane a sugammadex hatását nem befolyásolja, addig a neostigmin alkalmazását követő visszatérési időket igen megnyújtja.

TOFC 4 szintű – azaz reziduális neuromuszkuláris blokk igen gyakran fordul elő a műtétek végén. Az ilyen szintű neuromuszkuláris blokk kvalitatív monitorozás alkalmazása mellett is könnyen felismerhető (a négy izomválasz érzékelhető tapintással vagy vizuálisan), így az, az előre meghatározott sugammadex dózissal egyszerűen, percekben belül, felfüggeszthető. Amennyiben izomrelaxánsként rocuroniumot alkalmaznak, akkor saját vizsgálatunk alapján a TOF ingerlést követő négy izomválasz megjelenésekor 1 mg/kg sugammadexet adva, elegendő 5 perc várakozás, és a beteg extubálható. A biztonságot adó várakozási idő 0,5 mg/kg sugammadex használata után 10 perc. A reziduális rocuronium blokkad neostigminnel történő antagonizálásakor igen elhúzódó visszatérési időkre is lehet számítani, főleg inhalációs anesztetikumok alkalmazásakor. Ezt vizsgálatunk is bizonyította. Ezért neostigmin alkalmazása, kvantitatív monitorozás hiányában, ilyen szintű neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére nem javasolt.

Fontos megjegyezni, hogy vizsgálatunk eredményei kizárólag rocuronium által létrehozott neuromuszkuláris blokk antagonizálására vonatkoznak. Más szteroid típusú izomrelaxánsok által kiváltott blokkadnál a felfüggesztéshez szükséges időintervallumok eltérhetnek az általunk tapasztaltaktól.

A korábban vázolt paradigmaváltás harmadik eleme, azaz a hosszú hatású izomrelaxánsok revideálása. Az 1990-es évek végén prospektív, multi-centrikus vizsgálattal igazolták, hogy hosszú hatású izomrelaxáns (pancuronium) alkalmazása után szignifikánsan nagyobb arányban fordul elő súlyos (TOFR <0,7) posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk, ami szignifikánsan emelte a posztoperatív pneumonia kialakulásának valószínűségét. E közlemény hatására világszerte erősen visszaszorult a hosszú hatású izomrelaxánsok alkalmazása. Bár azt várták, hogy ennek hatására csökken a reziduális paralízis gyakorisága, meglepő módon, a közepes hatású izomrelaxánsok szinte kizárólagos használata ellenére, több tanulmány is igazolta a PRNB továbbra is magas előfordulási arányát. E jelenség hátterében az állhat, hogy az izomrelaxánsok hatástartama kiszámíthatatlan, azt több tényező is befolyásolja, és már egy dózis alkalmazása után is tovább tart, mint ahogy azt az aneszteziológusok gondolják. A PRNB előfordulásának valószínűsége növekszik az izomrelaxáns ismételt adagolásával, vagy infúzióban történő alkalmazásakor, tehát a hosszabb sebészeti beavatkozások után. Ezért az elhúzódó műtéteknél megfontolandó újra a hosszú hatású izomrelaxánsok alkalmazása, amely megfelelő mélységű neuromuszkuláris blokkot biztosít a sebészeti beavatkozás végéig. Ennek tükrében pedig felmerül a kérdés, miért válasszunk egyáltalán közepes hatású izomrelaxánst hosszú műtétekhez. Az ismételt adagolással eltűnik a gyógyszer rövidebb hatástartamának előnye, eltűnik a PRNB kialakulási kockázatának csökkenése, és előtérbe kerülhetnek a gyógyszer kiválasztásának egyéb, nem kevésbé fontos szempontjai, mint a mellékhatások, vagolitikus hatás, anafilaxiás reakciók kiváltásának gyakorisága. Különösen egyértelmű lenne a választás, amennyiben létezne olyan hosszú hatású izomrelaxáns, amelynek mellékhatásprofilja kedvezőbb, és hatása percekben belül, megbízhatóan antagonizálható. A közepes hatású izomrelaxánsok közül a rocuronium világszerte egyre népszerűbb. Köszönhető ez rövid hatásbeállási idejének, de legfőképpen sugammadex-szel való, pár perc alatti felfüggeszthetőségének. Sajnos azonban a gyógyszer szélesebb körű alkalmazásával egyre növekszik a vele szemben megjelenő anafilaxiás reakciók gyakorisága.

A sugammadex kifejlesztésekor elvégzett in vitro vizsgálatok eredményeinek tanulmányozásakor felfedezhető, hogy annak pipecuroniumhoz való affinitása mintegy tízszer erősebb, mint a rocuroniumhoz való affinitása. In vivo vizsgálatok, amelyek a sugammadex hatékonyságát vizsgálták volna a pipecuroniummal létrehozott neuromuszkuláris blokk antagonizálására, azonban még nem történtek.

Második tanulmányunkat azzal a céllal végeztük, hogy meghatározzuk a mérsékelt (TOFC 2) szintű pipecuronium blokk felfüggesztésére alkalmas sugammadex dózist. Azért döntöttünk a mérsékelt szintű (TOFC 2) pipecuronium blokk antagonizálása mellett, mert a rocuronium blokk megszüntetéséhez szükséges sugammadex dózist meghatározó tanulmányok nagy része ilyen szintű neuromuszkuláris blokk felfüggesztését vizsgálta. A 2 mg/kg sugammadex dózis hatékonyságát azért vizsgáltuk, mert ez az ajánlott dózis hasonló szintű rocuroniummal és vecuroniummal létrehozott neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére. A pipecuronium mintegy hat-hétszer potensebb izomrelaxáns, mint a rocuronium, ezért ugyanolyan szintű neuromuszkuláris blokk kiváltásához kevesebb izomrelaxáns molekula szükséges a pipecuronium, mint a rocuronium esetében. Mivel a sugammadex-izomrelaxáns 1-1 arányú molekuláris interakció, ezért elméletben a hasonló szintű neuromuszkuláris blokk felfüggesztéséhez, pipecuronium blokk esetében kevesebb sugammadex molekulára van szükség, mint rocuronium blokk antagonizálásakor. Az 1 mg/kg sugammadex, mint legalacsonyabb dózis vizsgálata mellett erre a tényre alapozva döntöttünk. Tekintettel arra, hogy a sugammadex hatékonyságát a pipecuronium blokk megszüntetésére in vivo még nem vizsgálták, magasabb sugammadex dózisok tesztelését (3 mg/kg és 4 mg/kg), és placebo csoport felállítását is elhatároztuk. A placebo csoportra azért volt szükség, hogy összehasonlíthassuk a kapott eredményeket a blokk spontán megszűnésének idejével. Feltételeztük, hogy placebo – illetve alacsonyabb dózisú sugammadex – alkalmazása után a blokk megszűnésének ideje elhúzódhat, ezért „mentő gyógyszerelésként” neostigmin alkalmazását is lehetővé tettük.

Tanulmányunkkal igazoltuk, hogy a sugammadex hatékonyan antagonizálja a pipecuroniummal létrehozott mérsékelt (TOFC 2) szintű neuromuszkuláris blokkot. A vizsgálat elsődleges hatékonysági végpontja, a normalizált TOFR 0,9 értékre való visszatérés, a legalacsonyabb dózisú sugammadex (1 mg/kg) alkalmazását követően, a betegeknél  $2,3 \pm 0,95$  (átlag $\pm$ SD) perc alatt teljesült. A sugammadex antagonizálásban részesült betegek 79%-nál 2 perc alatt, a fennmaradó 21%-nál pedig 5 percen belül tért vissza a TOF arány a normalizált 0,9 értékre. Kijelenthetjük, hogy a TOFC 2 szintű pipecuronium blokk megszüntetésére a sugammadex 1 vagy 2 mg/kg dózisban való alkalmazása megfelelő. A pipecuronium hosszú hatástartama ellenére, felfüggesztést követően az izomrelaxáció nem tért vissza egy esetben sem.

A placebo csoport minden betegénél „mentő gyógyszerelésre” került sor, nagyjából fél órával a fiziológiás sóoldat beadását követően. A neuromuszkuláris blokk ekkor reziduális szintűnek felelt meg, a TOFR átlagban 0,2 értékű volt. A neostigmin alkalmazása után  $11,6 \pm 5,5$  (átlag $\pm$ SD) (min-max: 2,8-20,3) perccel tért vissza a normalizált TOF arány 0,9 értékre. Vizsgálatunk megerősíti azt az előző tanulmányunkban már tapasztalt tény, miszerint a reziduális neuromuszkuláris blokk neostigminnel való antagonizálása sokszor 15 percnél is hosszabb időt vesz igénybe, különösen, ha inhalációs anesztetikummal történik a narkózis fenntartása.

A vizsgálat elsődleges végpontja a felfüggesztőszer beadása után a normalizált TOFR 0,9 eléréséhez szükséges időintervallum megállapítása volt. Mint azt korábban említettem, napjainkban –

akceleromiográfiás vizsgálat esetén – a normalizált TOFR 0,9, vagy a nem normalizált 1,0 értékre való visszatérés az elfogadott, a maradék izomrelaxáns hatás kizárása szempontjából. Vizsgálatunkban nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést a normalizált TOFR 0,9 és a nem normalizált TOFR 1,0 értékre való visszatérési idők között. A normalizáció elvégzése sokszor nehézkes műtéti körülmények között, ezért a monitor által kijelzett TOFR 1,0 értékre való visszatérés ilyenkor alkalmasabb lehet a neuromuszkuláris blokk kizárására. Ennek megbízhatóságát saját vizsgálatunk is megerősítette.

Tanulmányunkban a monitorozásra vonatkozó új, eredeti megfigyeléseket tettünk. TOF ingerlést követően az első izom-összehúzó erejét a T1 érték jellemzi. Klasszikusan, a neuromuszkuláris blokk spontán megszűnésekor illetve a neostigmin beadását követően, a T1 visszatérés megelőzi a TOF arány visszatérését. Nemrégiben észlelték azonban, hogy sugammadex alkalmazását követően, ez a sorrend megfordul. Vizsgálatunk másodlagos végpontja ezért, a felfüggesztőszer beadásának kezdetétől a legmagasabb, végső T1 eléréséhez szükséges idő megmérése volt. Ez az időintervallum 5-8 perccel hosszabbnak bizonyult, mint a normalizált TOFR 0,9 érték visszatérési ideje. Ez a jelenség tehát nem a pipecuroniumra specifikus, hanem a sugammadexre. A jelenség háttere még nem teljesen tisztázott. A lehetséges magyarázat a következő: Míg a fáradás jelensége a preszinaptikus receptorok gátlásával kapcsolatos, addig a T1 magassága a posztszinaptikus receptorok antagonizáltsági fokát jellemzi. In vitro vizsgálatok igazolták, hogy a nem depolarizáló izomrelaxánsok sokkal nagyobb affinitással kötődnek a posztszinaptikus ( $\alpha_{1(2)}\beta_{1\delta\gamma}$ ) acetilkolin receptorokhoz, mint a preszinaptikus ( $\alpha_3\beta_2$ ) receptorokhoz. A sugammadex magas koncentrációban történő alkalmazásakor csak igen kevés molekula marad a szinaptikus résben, amely molekulák így inkább a posztszinaptikus receptorokhoz kötődnek. Ezért – bár fáradás már nem észlelhető – a T1 érték ilyenkor még alacsonyabb marad. Teljesnek akkor mondhatjuk a neuromuszkuláris blokk megszűnését, ha a mind a T1, mind a TOFR a kiindulási értékre visszatért. A jelenség klinikai jelentősége egyelőre nem tisztázott, mert a TOFR 1,0 érték megjelenését néhány perccel követi a T1 kiindulási értékre való visszatérése is. Vizsgálatunkban mi nem tapasztaltunk posztoperatív reziduális kurarizációt, elképzelhető azonban, hogy speciális körülmények között a T1 visszatérés „megcsúszásának” klinikai jelentősége is lehet. Magnézium, vagy aminoglikozid antibiotikumok műtét utáni alkalmazásakor, illetve olyan neuromuszkuláris betegségekben, mint a myasthenia gravis, a T1 elmaradás elméletben jelentősebb ideig is eltarthat, amely a PRNB következményeit vonhatja maga után. Ezért, bár a T1 monitorozás még „gyerekcipőben jár”, a későbbiekben lehetséges, hogy jelentőségének tisztázásával és a monitorok fejlődésével, a T1 érték visszatérése is feltétele lesz a PRNB kizárásának.

Mindkét vizsgálatunkkal igyekeztünk hozzájárulni az anesztézia biztonságosabbá tételéhez, és támogatni a fentebb vázolt paradigmaváltás elemeit. A sugammadex hatékonyságát vizsgáltuk új, csökkentett dózisban a reziduális rocuronium blokk antagonizálásánál. Illetve vizsgáltuk a felfüggesztőszer hatékonyságát egy teljesen új indikációban, a hosszú hatású pipecuroniummal létrehozott neuromuszkuláris blokk megszüntetésére.

## 6. EREDMÉNYEINK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Először vizsgáltuk a TOFC 4 szintű rocuronium blokk reverzálását különböző dózisú sugammadex alkalmazásával, és írtuk le a reziduális rocuronium blokk felfüggesztését kis dózisú sugammadex-szel

2. A TOFC 4 szintű rocuronium blokkad 1,0 illetve 2,0 mg/kg dózisú sugammadex-szel történt antagonizálását követően, a nem normalizált TOFR 1,0 érték eléréséhez szükséges idők nem különböztek egymástól szignifikánsan.
3. Igazoltuk, hogy a reziduális rocuronium blokk 1 mg/kg dózisú sugammadex alkalmazásával is megbízhatóan, 5 percen belül antagonizálható.
4. A 0,5 mg/kg dózisú sugammadex használata után a biztonságos reverzálási idő TOFC 4 rocuronium blokkban 10 perc. A neostigminnel való felfüggesztés sevoflurane anesztézia mellett igen elhúzódó visszatérést eredményez.
5. A nemzetközi irodalomban először tanulmányoztuk a pipecuronium által kiváltott mérsékelt neuromuszkuláris blokk felfüggesztésének lehetőségét sugammadex alkalmazásával, sevoflurane anesztézia mellett.
6. Elsőként megállapítottuk, hogy 1 mg vagy 2 mg/kg sugammadex adekváтан megszünteti a mérsékelt pipecuronium blokkot.
7. Bizonyítottuk, hogy a pipecuronium sugammadex felfüggesztése után nem jön létre posztoperatív neuromuszkuláris blokk a hosszú hatástartam ellenére sem.
8. Megállapítottuk, hogy 1.0 TOFR azonos a normalizált 0.9 TOFR értékkel a biztonságos reverzálás szempontjából.
9. Leírtuk, hogy a klasszikus visszatéréstől különbözik a sugammadex hatására kialakuló visszatérés, mert a T1 később tér vissza, mint a TOFR.

Vizsgálataink gyakorlati jelentősége abban van, hogy lehetővé teszi kisebb sugammadex dózisok alkalmazását, ami alacsonyabb költséget jelenthet. A pipecuronium antagonizálhatósága sugammadex-szel lehetővé teszi ennek a relaxánsnak a széles körű alkalmazását. Eredményeink a monitorozás szempontjából is új elemeket tartalmaznak.

## **7. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS**

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, Prof. Dr. Fülesdi Bélának bizalmáért, támogatásáért és munkámhoz nyújtott segítségéért.

Szeretnék köszönetet mondani Prof. Dr. Tassonyi Edömérnek, aki végig segítette munkámat. Tapasztalata, ötletei és tudományos munkája alapvetően hozzájárultak a közlemények megszületéséhez.

Nagyon köszönöm Dr. Nemes Rékának, Dr. Asztalos Lászlónak és Dr. Szatmári Szilárdnak a vizsgálatokban nyújtott nélkülözhetetlen segítségüket, és barátként a támogatásukat.

Köszönöm aneszteziológus kollégáimnak a vizsgálatok elvégzésében nyújtott önzetlen segítséget.

Külön köszönetemet fejezem ki a Sebészeti Intézet dolgozóinak, hogy lehetővé tették számunkra a tanulmányhoz szükséges vizsgálatok végrehajtását. Külön szeretnék köszönetet mondani az aneszteziológus asszisztenseknek, akik segítsége nélkül a munka elvégezhetetlen lett volna.

Köszönöm Dr. Lengyel Szabolcsnak a statisztikai elemzésekhez nyújtott segítségét.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családomnak és barátaimnak a türelmüket, a támogatásukat, és a sok biztatást, amit kaptam tőlük.



Nyilvántartási szám: DEENK/203/2015.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Pongrácz Adrienn  
Neptun kód: NWUZS6  
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10037108

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Tassonyi, E., **Pongrácz, A.**, Nemes, R., Asztalos, L., Lengyel, S., Fülecsi, B.: Reversal of Pipecuronium-Induced Moderate Neuromuscular Block with Sugammadex in the Presence of a Sevoflurane Anesthetic.  
*Anesth. Analg.* 121 (2), 373-380, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000000766>  
IF:3.472 (2014)
2. **Pongrácz, A.**, Szatmári, S., Nemes, R., Fülecsi, B., Tassonyi, E.: Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex at the reappearance of four twitches to train-of-four stimulation.  
*Anesthesiology.* 119 (1), 36-42, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e318297ce95>  
IF:6.168





---

**További Közlemények**

3. Sárkány, P., Tassonyi, E., Nemes, R., Timkó, A., **Pongrácz, A.**, Fülecsi, B.: Testing rocuronium-induced neuromuscular blockade at the stapedius muscle using stapedius reflex measurements.

*Acta Physiol. Hung.* 98 (4), 471-478, 2011.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/APhysiol.98.2011.4.11>

IF:0.821

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 10,461**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 9,64**

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

Debrecen, 2015.09.29.

