

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Csernoch Vera

**A neuromuszkuláris junkció működésének tanulmányozása
n. phrenicus-diaphragma preparátumon**

DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2024

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A neuromuszkuláris junkció működésének tanulmányozása
n. phrenicus-diaphragma preparátumon**

Dr. Csernoch Vera

Témavezető: Prof. Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora

Dr. Fábián Ákos István, PhD



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2024

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	1
2. Irodalmi áttekintés	2
2.1. A motoros egység anatómiája.....	2
2.2. A neuromuszkuláris junkció anatómiája és élettana.....	2
2.2.1. A neuromuszkuláris transzmisszió biztonsági tartaléka.....	5
2.3. A neuromuszkuláris transzmisszió farmakológiája.....	5
2.3.1. Depolarizáló izomrelaxáns	6
2.3.2. Nem depolarizáló izomrelaxánsok.....	7
2.3.3. A neuromuszkuláris blokk fokozatai	10
2.3.4. Az izomrelaxánsok hatástartamát befolyásoló tényezők.....	11
2.4. Magnézium	11
2.4.1. A magnézium homeosztázisa.....	11
2.4.2. A magnézium használata a klinikumban	12
2.4.3. A magnézium hatása az izomműködésre	14
2.4.4. A magnézium hatása az izomrelaxációra.....	15
2.5. A neuromuszkuláris blokk függesztése	18
2.5.1. Acetilcolin-észteráz gátlók.....	18
2.5.2. Ciklodextrin származék, a sugammadex.....	19
2.6. A neuromuszkuláris blokk monitorozása	25
2.6.1. A klinikumban leggyakrabban használt izom stimulációs minták	25
2.7. A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk és jelentősége.....	29
2.7.1. Definíció.....	29
2.7.2. A reziduális neuromuszkuláris blokk következményei klinikai tanulmányok alapján...30	
2.8. A patkány nervus phrenicus-diaphragma szövetpreparátum.....	31
2.8.1. Bülbring féle patkány nervus phrenicus-diaphragma izolált szövetpreparátum.....	32
2.8.2. A preparátum korlátai	34

2.8.3. A patkány nervus phrenicus-diaphragma preparátum használata a tudományban	34
3. Célkitűzések	36
4. Metodikák.....	37
4.1. Állatok.....	37
4.2. Anyagok	37
4.2.1. Carboxymethyl- γ -ciklodextrin hatásának vizsgálata.....	37
4.2.2. Magnézium hatásának vizsgálata	38
4.3. Kísérleti módszerek.....	38
4.3.1. Ex vivo patkány szövetpreparátum kivitelezése.....	38
4.3.2. Carboxymethyl- γ -ciklodextrin hatásának vizsgálata.....	40
4.3.3. A magnézium hatásának vizsgálata	41
4.4. Statisztikák.....	44
4.4.1. Carboxymethyl-gamma-cyclodextrin hatásának vizsgálata-power analízis.....	45
4.4.2. Magnézium hatásának vizsgálata – power analízis.....	45
5. Eredmények	46
5.1. Carboxymethyl- γ -ciklodextrin hatásának vizsgálata	46
5.1.1. Koncentráció-hatás kapcsolat a különböző izomrelaxánsok esetén	46
5.1.2. Az izomrelaxánsok által kiváltott neuromuszkuláris blokk felfüggesztésének mechanizmusa CMGCD-vel	47
5.1.3. A CMGCD potenciálja a neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére a sugammadexhez képest	48
5.1.4. Szelektív relaxáns kötő ágensek affinitása a neuromuszkuláris blokkoló szerekhez.....	50
5.2. A magnézium hatásának vizsgálata	51
5.2.1. Magnézium hatása a neuromuszkuláris transzmisszióra	51
5.2.2. Magnézium hatása a rocuronium által kiváltott neuromuszkuláris blokkra	52
5.2.3. Magnézium hatása a rocuronium által kiváltott neuromuszkuláris blokk sugammadexszel való függesztésére	53

5.2.4. Magnézium hatása a sugammadexszel történt neuromuszkuláris blokk felfüggesztését követően	54
6. Megbeszélés	56
6.1. Carboxymethyl- γ -ciklodextrin hatásának vizsgálata	56
6.2. Magnézium hatásának vizsgálata	61
7. Saját eredmények, új megállapítások	66
8. Összefoglalás	67
9. Summary.....	68
10. Irodalomjegyzék	69
10.1. Felhasznált irodalom.....	69
10.2. Publikációs jegyzék.....	83
11. Tárgyszavak.....	84
11.1. Magyar.....	84
11.2. Angol.....	84
12. Köszönetnyilvánítás.....	85
13. Rövidítések jegyzéke.....	86

1. Bevezetés

A kuráre 1942-ben történt bevezetése óta a neuromuszkuláris blokkoló szerek lehetővé tették a betegek műtétek alatti immobilizációját, javították a sebészeti beavatkozások kivitelezhetőségét, valamint a trachealis intubációs körülményeket [1] [2] [3] [4]. A neuromuszkuláris blokkoló szerek használata viszont hatszorosára növelte a mortalitás rizikóját, mely megmutatta a megnövekedett kockázatot az izomrelaxánsok használata esetén [5]. Az évtizedek alatt számos fejlesztés valósult meg, annak érdekében, hogy növelni lehessen a betegbiztonságot általános anesztézia alatt használt izomrelaxánsok mellett. Számos új neuromuszkuláris blokkoló szert sikerült szintetizálni, és kifejleszteni, a minél ideálisabb izomrelaxáns hatás létrehozása érdekében [6]. Megjelentek az izomműködés kvalitatív és kvantitatív monitorozására szolgáló eszközök [7] [8] [9]. A maradék izomrelaxáns hatás függesztésére már az 1950-es években bevezették a neostigmin használatát [10], és évtizedekig ez volt az egyetlen függesztőszer a klinikusok számára. Az acetilkolin-észteráz gátló számos mellékhatása, és azon tulajdonsága miatt, hogy képtelen mély izomblokk függesztésére, messze áll a tökéletes függesztőszer ideáljától [11]. 2008-ban megjelent a klinikumban egy új típusú szelektív relaxáns kötő ágens, a sugammadex, ami egy γ -ciklodextrin származék [12]. Ez a vegyület képes bármilyen mélységű izomblokk gyors, és teljes függesztésére [12], de ennek is megvannak a korlátai. Csak aminoszteroid izomrelaxánsokra van hatással, és leírtak egyebek mellett anafilaxiás reakciót, és bradikardiát használata mellett [13] [14] [15] [16]. Az ideális izomrelaxáns függesztő szer feltalálása tehát még várat magára. Az elmúlt 70 év számos innovációjának hatására a neuromuszkuláris blokkoló szerek okozta direkt mortalitás ugyan lecsökkent, de a légzési szövődmények rizikója továbbra is fennáll. A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk incidenciáját mai napig 2–64% közé teszik [17]. A fennmaradó izomrelaxáció nem kívánatos hatásai közé tartozik a hypoxia, légzésdepresszió, bronchoaspiráció, atelektázia, pneumónia, vagy akár a halál is [18]. Nagyon nagy jelentősége van tehát annak, hogy a műtétek végén az aneszteziológusok biztosítsák a teljes izomerő visszatérést, és ne maradjon reziduális izomrelaxáns hatás, mely megnövelheti a betegek mortalitását és morbiditását.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A motoros egység anatómiája

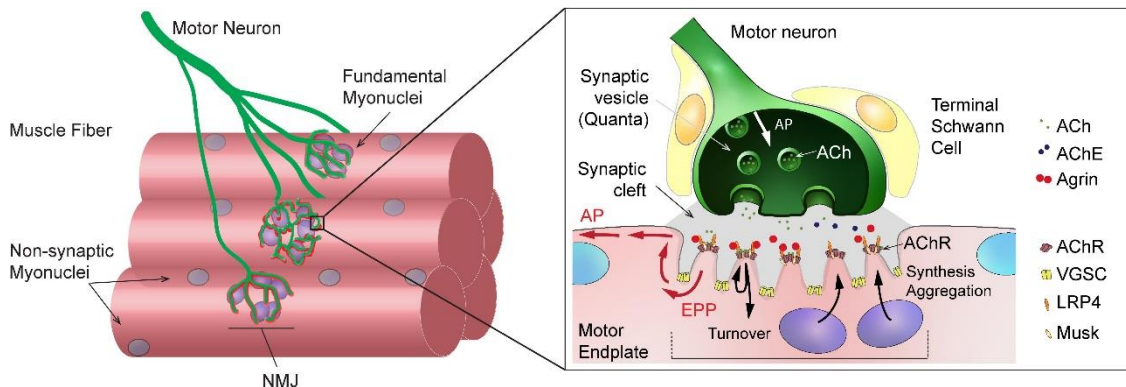
A harántcsíkolt izmok izomrostokból épülnek fel, melyek 10–100 μm átmérőjűek, és olyan hosszúságúak, mint maga az izom. Számos sejtmaggal rendelkeznek a sejtek periferiáján. Minden egyes izomrost számos miofibrillumból tevődik össze, amiket citoplazma vesz körül, melyben mitokondriumok, szarkoplazmatikus retikulum, a T-tubulusok és glikogén található. A harántcsíkolt mintázat, ami fénymikroszkóppal detektálható, a vastag miozin és vékony aktin filamentumok rendszerezett organizációjának köszönhető. A szarkomer az izomkontrakció alapegysége, melyet a Z-vonalak határolnak. A harántcsíkolt izmokat a motoneuronok idegezik be, melyek a gerincvelő ventrális szarvából, valamint az agytörzsből erednek. Egy motoneuron több izomrostot idegez be. A motoneuront és az általa beidegzett összes izomrostot motoros egységnek nevezzük. A motoneuron és izom kapcsolódási pontja a neuromuszkuláris junkció [19].

2.2. A neuromuszkuláris junkció anatómiája és élettana

A neuromuszkuláris junkció (NMJ) egy preszinaptikus idegvégződésből, egy szinaptikus részből, és egy posztzinaptikus izommembránból, a motoros véglemezéből áll, ahol nikotinos acetilkolin (nACh) receptorok vannak. Az elektromos impulzus, mely végighalad a motoneuronon preszinaptikus acetilkolin (ACh) felszabadulást okoz, mely neurotranszmitter a posztzinaptikus ACh receptorokhoz kapcsolódik, melynek hatására a motoros véglemez depolarizálódik, és egy kiterjesztett akciós potenciált hoz létre a környező izommembránon. Ezt pedig az excitációs-kontrakciós csatolás révén izomkontrakció követi [19] [20] (1. ábra).

Az idegen végig futó akciós potenciál hatására, Na^+ csatornák nyílnak meg a prejunkcionális idegmembránon. Ez a folyamat aktiválja a feszültségfüggő gyors, P-típusú, Ca^{2+} csatornákat, ami Ca^{2+} beáramlást eredményez az idegsejt citoplazmájába [23]. Ennek, valamint az intracelluláris raktárakból történő Ca^{2+} felszabadulásnak a hatására, az acetilkolint tároló szinaptikus vezikulumok (SV) mobilizálódnak, majd hozzácsatlakoznak a preszinaptikus membránhoz [24]. Ezt az utóbbi folyamatot hívjuk dokkolásnak. A vezikulumok dokkolásában a SNARE komplex vesz részt [25]. A Clostridium neurotoxinok, a tetanusz, és botulinum toxinok, a SNARE komplex hasítását okozzák, ezáltal megakadályozva az exocitózist [26] [23]. Egy szinaptikus vezikulum egy „kvantumnyi”, azaz körülbelül 5 000–10 000 molekula ACh-t tartalmaz. A dokkoló vezikulumok a Ca^{2+} szignál hatására fuzionálnak a preszinaptikus membránnal, és létrejön az exocitózis [23]. Az

excitóziót követően a SV membrán komponensei endocitózissal visszakerülnek az idegterminálisba, és további használatra újrahasznosulnak [27].



1. ábra. Az emlős neuromuszkuláris junctió (NMJ) általános elrendezése és funkciója. Bal oldali ábra: Séma, ami a motoros ideget mutatja be, ami elágazik, és kialakítja a NMJ-t, hogy innerválja a vázizomrostokat. A NMJ alatt szubszinaptikus magok látszódnak. Jobb oldali ábra: A NMJ kinagyított ábrája, mely mutatja a Schwann sejteket, melyek közeli kontaktusban vannak az izommal és az axonnal, a junctonális redőket, a szinaptikus fehérjék felhalmozódását a posztszinaptikus izommembránon, a szinaptikus vezikulumok felszabadítását a preszinaptikus membránról az akciós potenciál érkezését követően. ACh: acetilkolin, AChE: acetilkolin-észteráz, AChR: acetilkolin receptor, AP: akciós potenciál, EPP: végtelemez potenciál, LRP4: LDL Receptor Related Protein 4, VGSC: feszültségfüggő Na⁺ csatorna [22].

A szinaptikus vezikulumokból excitózióval kiszabadult ACh molekulák a szinaptikus részbe kerülnek, ami egy 50 nm vastagságú rés a motoneuron és a posztszinaptikus izommembrán között. A szinaptikus részben acetilkolin-észteráz (AChE) variánsok, lipoprotein–receptor–related protein 4 (Lrp4), agrin, és számos kollagén, mint például a kollagén Q (ColQ) hat egymásra [21]. A neuromuszkuláris junctióban az acetilkolin-észteráz (AChE), egy karboxil-észteráz enzim, felelős az ACh gyors hidrolíziséért. Az ACh molekuláknak körülbelül 50%-a hidrolizálódik acetáttá és kolinná, mielőtt átdiffundálna a szinaptikus résen, és elérné az AChR-okat [28]. Az AChE nagy része az aszimmetrikus, A12 formában található meg a neuromuszkuláris junctióban, ami három tetramer, katalizáló alegységből, és egy kovalensen hozzákapcsolt kollagén szerű farok részből áll, mely révén kapcsolódik a bazális laminához [23].

A posztjuncionális membrán számos redőből áll, amiknek a tetején található az acetilkolin receptorok egy nagy denzitású csoportosulása (10 000 receptor/ μm^2), az aljukon pedig a feszültségfüggő Na⁺ csatornák. A receptorok magas denzitása biztosítja, hogy az ACh megfelelő mértékű depolarizációt tudjon kiváltani az izommembránon, hogy létrejöhessen az izomkontrakció [21].

Az acetilkolin receptorok (AChR) két formában vannak jelen a motoros végtelemezen: érett, felnőtt juncionális receptorok, valamint az éretlen, főtális receptorok formájában. A felnőtt, érett nikotinos AChR-ok (nAChR) öt alegységből tevődnek össze: $\alpha 2\beta\delta\epsilon$. Ezek az alegységek úgy kapcsolódnak egymáshoz, hogy egy transzmembrán pórust, valamint egy extracelluláris kötőhelyet alakítsanak ki az acetilkolin molekulának. Egy alegység négy membrán átvívelő hélixet formáz: M1–M4

[29]. Az egyes alegységek M2 transzmembrán átívelő szegmense határolja a kation szelektív pórust [30][23]. Amennyiben nincs jelen ACh, vagy egyéb agonista, a pórus egy stabil zárt állapotban van, mely nem engedi a kationok áramlását az elektrokémiai gradiensüknek megfelelően. Két ACh molekula szimultán kötődése a nAChR-hoz konformáció változást iniciál, melynek hatására a pórus megnyílik [31] [21]. Az AChR másik formája az éretlen, főtális típusú extrajunkcionális receptorok. Ezek leginkább a magzatban vannak jelen, de felnőtt korban is képesek differenciálódni felső vagy alsó motoneuron sérülést követően, szepszisben, vagy égés következtében. Ezek a receptorok is pentamer szerkezetűek, de más összetételűek, mint a felnőtt variáns, $\alpha 2\beta\delta\gamma$. 18–24 órával a sérülés után már megjelennek, a féléletidejük 24 óra. Ezeknek a receptoroknak a nyitási ideje 2–10-szerese a felnőtt variánshoz képest, ezáltal megnövelve a kiáramló K^+ mennyiséget, ami hiperkalémia veszélyével járhat [21]. A nAChR-nak egy harmadik formája, melyek a preszinaptikus terminálison találhatók, a neuronális nAChR. Összetételét tekintve $\alpha 3\beta 2$ alegységek-ből tevődik össze. A receptorok pozitív visszacsatolásként működnek, hogy igény szerint növeljék az ACh szintézisét, rezerv vezikulumokban való tárolását, az ACh mobilizációt, és a vezikulumokból történő exocitózist [32]. A nem depolarizáló neuromuszkuláris blokkoló szerek is hatnak ezeken a receptorokon, csökkentve az ACh mobilizációját, amely hatásuknak a neuromuszkuláris monitorozásban a fáradás jelenség (fade) vizsgálata során is fontos szerepe van (lásd később) [33].

Az ACh nAChR-hoz való kapcsolódása következtében megnyílik a ligand-kapuzott kation csatorna, és megindul a Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , és ammónium áramlás a csatornán keresztül a koncentráció gradiensüknek megfelelően, melynek hatására az izomsejt membránja a szinapszisnál depolarizálódik. Intracelluláris elektródákkal a motoros véglemezben miniatűr véglemez potenciálok (MEPP) detektálhatók bármiféle ideg aktivitás nélkül. A jelenséget az egy–egy SV-ből történő ACh kvantális felszabadulásának tulajdonítják. A spontán és random módon megjelenő MEPP-ok, egy konstans 0,5–1 mV amplitúdót generálnak, mely feszültség normál esetben nem képes az izommembránon akciós potenciál kiváltására. Egy, az idegen végig futó elektromos impulzus hatására viszont, körülbelül 20–200 SV exocitózisa jön létre, melyből körülbelül 300 000 ACh molekula szabadul fel a milliszekundum tört része alatt. A számos MEPP szummációjaként motoros véglemez potenciál (EPP) jön létre az aktív zónáknál, melynek csúcs amplitúdója 15–20 mV [19].

A motoros véglemezen létrejövő lokális depolarizáció a közeli feszültségfüggő Na^+ csatornák aktivációját okozza, amely akciós potenciált vált ki az izomrost felszínén, és le a T-tubulusok mentén, ahol nagy koncentrációban Ca^{2+} csatornák vannak jelen. A dihidropiridin receptorok (DHRP) a transzverzális tubulusokban feszültség szenzorként funkcionálnak, felismerik a depolarizációt, és fehérje–fehérje interakción keresztül megnyitják a szomszédos 1-es típusú ryanodine receptorokat (RyR1), mely hatására Ca^{2+} áramlik ki a szarkoplazmatikus retikulumból [34] [23]. A

kiáramló Ca^{2+} hatására izomkontrakció jön létre. Az elektromos szignálnak, ami a felszíni membránon jön, az átalakítása Ca^{2+} kiáramlássá a szarkoplazmatikus retikulumból, mely végül izomkontrakcióhoz vezet, az úgynevezett excitációs–kontrakciós csatolás (excitation-contraction coupling) [35]. A Ca^{2+} kötődése a troponin komplexhez megváltoztatja a tropomiozin és a kontraktilis rendszer közti kapcsolatot, ami révén létrejön a megfelelő kötődés az aktin molekulák és a miozin fej között. Így az izomkontrakció létrejön a miofilamentumok elcsúszása révén. Ahogy a Na^+ csatornák nyitása alábbhagy, Cl^- áramlás indul meg a feszültség szenzitív Cl^- csatornákon keresztül, hogy visszaállítsa a membrán potenciált a nyugalmi szintjére ($-70 - -90$ mV) [20].

2.2.1. A neuromuszkuláris transzmisszió biztonsági tartaléka

Normál élettani szituációban több ACh molekula hozza létre a végleges potenciált, mint amennyire szükség lenne, egy olyan mértékű választ generálva, ami nagyobb, mint amire szükség lenne. A neuromuszkuláris transzmisszióknak, tehát van egy biztonsági tartaléka, egy úgynevezett „margin of safety”-je. Ennek a jelenségnek a klinikai gyakorlatban nagy jelentősége van a neuromuszkuláris blokkoló vegyületek használatánál. Klinikai kutatások mérései azt bizonyítják, hogy az izomrelaxánsok által kiváltott neuromuszkuláris blokk csak akkor válik evidenssé, ha a receptoroknak már 70–80%-át elfoglalja a nem depolarizáló izomrelaxáns. Ahhoz, hogy komplett blokk jöjjön létre, a receptoroknak 90–95%-át el kell foglalja a nem depolarizáló izomrelaxáns [36] [37] [38] [39]. Ugyanezen az elven, a műtétek végén, kvantitatív monitorokkal mérve a neuromuszkuláris funkciót, ha az már visszatért egy normál szintre, az acetilkolin receptorok 70–80%-a a neuromuszkuláris juncióban még mindig blokkolva lehet nem depolarizáló izomrelaxánsok által. Ebben a szituációban az ACh felszabadulás bármilyen csökkenése fokozhatja a neuromuszkuláris blokkot, és rekurarizációt válthat ki [40].

2.3. A neuromuszkuláris transzmisszió farmakológiája

A neuromuszkuláris blokkoló szereket (NMBD) Griffith és Johnson vezette be először az anesztéziába, 1942-ben, amikor is egy kuráre származékot, az intocostint, sikeresen alkalmazták 25 általános anesztéziában végzett sebészeti beavatkozás során, izomrelaxáció elérésére [1]. Két liverpooli orvos, Gray és Halton, a II világháború alatt, 1946-ban már d-tubokurarint használt több mint 1000 beteg sebészi relaxálására. Ők már egy egyszeri nagyobb dózisú kurárét alkalmaztak, kontrollált lélegeztetés mellett, megalkotva ezzel a „Liverpool Anesthetic Technique”-et [41] [12]. Azóta már majdnem 80 év telt el, és az izomrelaxálás mai napig nélkülözhetetlen eleme az anesztéziának. Az évtizedek alatt számos tanulmány készült, mely az izomrelaxánsok használatának szükségességét mutatja be. A mély neuromuszkuláris blokkról kimutatták, hogy javítja a sebészi

környezetet, jobb feltárást eredményez, valamint csökkenti a posztoperatív fájdalmat laparoszkópos műtéteknél [3] [42]. Az neuromuszkuláris blokkoló szerek a mikrosebészeti műtéteknél is elengedhetetlenek a szövődmények elkerülése végett [43]. Az izomrelaxánsok használata továbbá megkönnyíti a direkt laringoszkópiát, a trachealis intubációt, valamint hatékony a hangszalag sérülés megelőzésében is [2] [44].

A ma használatban lévő neuromuszkuláris blokkoló szerek mind kvaterner ammónium vegyületek. A vegyületek a pozitív nitrogén atomjuk révén tudnak a posztszinaptikus nAChR-ok α alegységéhez kötődni. Számos neuromuszkuláris blokkoló szer (pl.: szukcinilkolin, pancuronium, atracurium) két kvaterner ammónium csoporttal rendelkezik. Az izomrelaxánsok két kvaterner ammónium csoportja egy áthidaló struktúrával van elválasztva egymástól, mely lipofil tulajdonságú, és vegyületenként változó méretű. Az áthidaló struktúrákban való különbözőségeik nagyban befolyásolják a NMJD-k potenciálját [36].

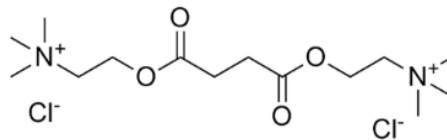
Attól függően, hogy a NMJD-ok hogyan hatnak a posztjuncionális nAChR-on, két csoportba soroljuk őket: depolarizáló és nem depolarizáló izomrelaxánsok csoportjába.

2.3.1. Depolarizáló izomrelaxáns

Szukcinilkolin az egyetlen depolarizáló izomrelaxáns, amit a klinikumban használunk. Két összekapcsolt ACh molekulából tevődik össze. A két kvaterner ammónium egység a nAChR két α alegységéhez kapcsolódik, és depolarizáció jön létre a motoros véglemezen. Mivel a szukcinilkolint nem metabolizálja az AChE, így a nAChR-ok meghosszabbított aktivációja jön létre, a Na^+ csatornák inaktív állapotban maradnak, és a neuromuszkuláris transzmisszió blokkolódik. Az izom petyhüdté válik. A depolarizáló blokkot Phase I blokknak is hívják, és gyakran izom fascikuláció előzi meg. A Phase I blokk függesztődése a szukcinilkolinnak a koncentráció gradiensének megfelelően a NMJ-ből való eldiffundálásával jön létre. A szukcinilkolint ugyanis a pszeudokolinészteráz bontja, ami révén a vegyület plazma koncentrációja folyamatosan csökken. A neuromuszkuláris junció hosszan tartó kitettsége szukcinilkolinra (például: ismételt adás, vagy folyamatos adagolás esetén) vagy deszenzitizációs blokkot, vagy Phase II blokkot eredményez [36]. A Phase II blokk esetén a relaxált izom úgy viselkedik, mintha nem depolarizáló izomrelaxáns hatása alatt állna.

A szukcinilkolin intubációs dózisa 1–1,5 mg/kg. Ez a dózis mély blokkot hoz létre 60 másodperc alatt. Hatástartama 12–15 perc. A pszeudokolinészteráz olyan gyorsan hidrolizálja a vegyületet, hogy csak egy kis része éri el egyáltalán a neuromuszkuláris junciót. Számos nem kívánatos mellékhatása van, ami korlátozza a használatát. Ezek közül csak párat emelnék ki. Mellékhatásainak

egy része abból adódik, hogy csak úgy, mint azt ACh, nem csak a nikotinos, de a muszkarinos AChR-okat is stimulálja. Atropin-rezisztens bradikardiát, vezetési zavarokat okozhat. Használata után leírtak izomfájdalmat. Malignus hipertermiát, valamint anafilaxiás reakciót válthat ki. Megnöveli az intraokuláris-, intragasztriális nyomást. K^+ koncentráció növekedést okozhat, mely súlyos hiperkalémiával is járhat égett, izomdisztrófiás, paraplégias betegekben. Csökkent plazma kolinészteráz aktivitásnál pedig hosszan tartó paralízis alakulhat ki használatát követően [36] (2. ábra).



2. ábra. Szukcinilkolin¹.

2.3.2. Nem depolarizáló izomrelaxánsok

A nem depolarizáló neuromuszkuláris blokkoló szerek kompetitív módon antagonizálják az ACh hatását a posztjuncionális nAChR-nál. Nem okoznak konformáció változást a receptoron, mint a depolarizáló vegyületek. Az egyik, vagy mindkét alegységhez való kötődésük megakadályozza a receptor ACh általi depolarizációját. A nem depolarizáló izomrelaxánsok továbbá blokkolják a prejuncionális neuronális ACh receptorokat is [36].

2.3.2.1. Benzilizokinolin vázas vegyületek

Ezek közé tartozik az atracurium, mivacurium, cisatracurium, és a tubokurarin. Két kvaterner ammónium csoporttal rendelkeznek, amik egy vékony metil csoportos láncal vannak összekötve. Hajlamosabbak a plazmában való lebomlásra, mint az aminoszteroid vegyületek. Nincs vagolitikus hatásuk, de nagyobb valószínűséggel szabadítanak fel hisztamint. A metil lánc egy vagy több királis atomot tartalmaz, ami számos sztereoizomer formáját eredményezi ezeknek a vegyületeknek. Tekintettel arra, hogy vizsgálatainkban ezeket nem tanulmányoztuk, részletes ismertetésüktől itt eltekintek.

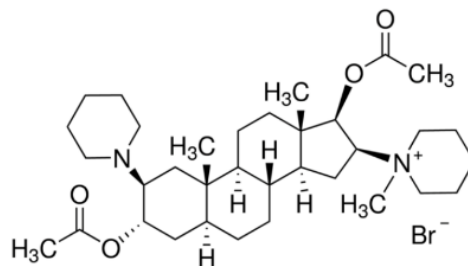
¹ Axios Research. Succinylcholine chloride. Axios Research. Accessed January 24, 2024. <https://www.axios-research.com/products/succinylcholine-chloride>.

2.3.2.2. Aminoszteroid vegyületek

Az aminoszteroid vegyületeknek szterán váza van, amihez ACh szerű egységek csatlakoznak az A és D gyűrűknél. Nem okoznak hisztamin felszabadítást. Nagyrészüket szerv funkciótól függően a lebomlásában. Egyesek deacetiláción mennek keresztül a májban, és a deacetilált metabolitoknak lehet neuromuszkuláris blokkoló hatásuk.

2.3.2.2.1. Pancuronium

Pancuronium volt az első szteroid neuromuszkuláris blokkoló szer, amit a klinikumban használtak. Intubációs dózisa 0,1 mg/kg. Hatásbeállása 220 másodperc. Klinikai hatástartama 75 perc. Hosszú a hatástartama, ami megnő renális érintettségben, mivel a vegyület 60%-ban változatlan formában ürül a vesén keresztül. Pancuronium nem szabadít fel hisztamint, de direkt vagolitikus és szimpatomimetikus hatása van. Növeli a szívfrekvenciát, vérnyomást, és a keringési perctérfogatot (3. ábra).

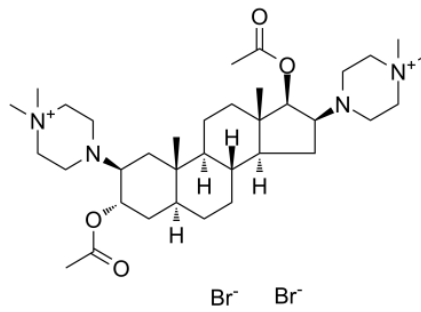


3. ábra. Pancuronium bromid².

2.3.2.2.2. Vecuronium

Vecuronium nem stabil oldatban, ezért liofilizált porban van kizserelve. Az intubációs dózisa 0,1 mg/kg, 3 perc a hatásbeállása, a hatástartama pedig körülbelül 30 perc. Pancuroniumhoz képest lipidoldékonyabb, ezért van egy szignifikáns máj felvétele, és epe kiválasztása. 30–40%-a a vegyületnek deacetiláción megy keresztül a májban, és az egyik metabolitja, a 3-desacetylvecuronium, 80%-ban olyan potens, mint az anyavegyület. Veseelégtelenségben a 3-desacetylvecuronium akkumulálódhat, és fokozhatja a neuromuszkuláris blokkot, elnyújtott vecuronium infúzió esetén. Vecuronium nem szabadít fel hisztamint, és nincs direkt hatása a kardiovaszkuláris rendszerre (4. ábra).

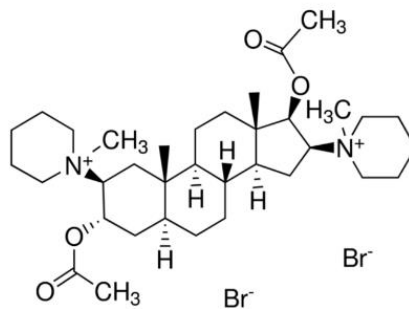
² Scientific Laboratory Supplies Ltd. © 2005-2024. All rights reserved. P1918-100MG. <https://www.scientificlabs.co.uk>. Accessed January 25, 2024. <https://www.scientificlabs.co.uk/product/biomolecules/P1918-100MG?fbclid=IwAR3B1M1pou4sWifVRVvgiLLKyMe1zf42RjL92ezVTwVLEDMECSOBYVHSCbI>.



4. ábra. Vecuronium bromid³.

2.3.2.2.3. Pipecuronium

Pipecuronium kémiai szerkezetét, hatásbeállítását, és klinikai hatástartamát tekintve hasonlít a pancuroniumra. Az utóbbi vegyületnél viszont potensebb, az intubációs dózisa 0,08 mg/kg. Hatásbeállítás ideje 300 másodperc. Hatástartama 95 perc. Pancuroniummal szemben nincs vagolitikus és szimpatomimetikus hatása. A vegyület nagy része vesén keresztül ürül, és a hatástartama megnő veseelégtelenségben (5. ábra).



5. ábra. Pipecuronium bromid⁴.

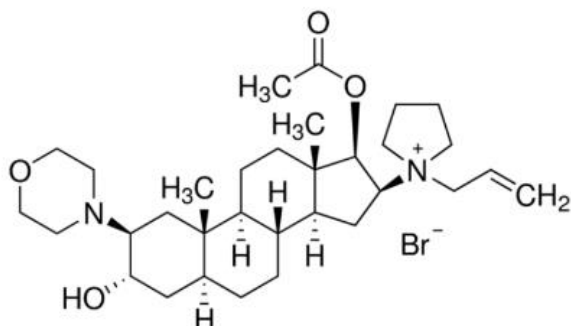
2.3.2.2.4. Rocuronium

Rocuronium egy monokvaterner amin, gyors hatásbeállással, és közepes hatástartammal. A vecuroniumhoz képest kevésbé potens vegyület, az előbbi 6–8-szor potensebb. Az intubációs dózisa 0,6 mg/kg, ami mellett megfelelő intubációs körülmények vannak 60–90 másodpercen belül. Hatástartama 33 perc. Lipofilebb, mint a vecuronium, és a vegyület nagy része a máj által bomlik, és

³ Scientific Laboratory Supplies Ltd. © 2005-2024. All rights reserved. 76904-10MG. <https://www.scientificlabs.co.uk>. Accessed January 25, 2024. https://www.scientificlabs.co.uk/product/bioreagents/76904-10MG?fbclid=IwAR3iEA34e-5rw_eJ51-DXypErXKBWMs1AY7VjC66fv_wjKLWg532JygHWPI.

⁴ Pipecuronium bromide. GlpBio. Accessed January 25, 2024. https://www.glpbio.com/pipcuronium-bromide.html?fbclid=IwAR1jtoT7VsI_KxMRfcjPNsQb5U3DiI1YXFqb1BNz29skl5okvLC0NejoANM.

az epén keresztül választódik ki. Az egyetlen metabolitja, ami a plazmában detektálható, a 17-des-acetylrocuronium, ami 20-szor kevésbé potens, mint az anyavegyület, és nem járul hozzá a neuromuszkuláris blokkhoz. Rocuroniumnak nincs direkt szimpatomimetikus hatása, de magas koncentrációban enyhe vagolitikus hatása van. Nagyobb valószínűséggel okoz anafilaxiás reakciót, mint a pancuronium és a vecuronium [36] (6. ábra).



6. ábra. Rocuronium bromid⁵.

A részletesebben említett izomrelaxánsok fontosabb jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze.

Vegyület	ED ₉₅ ⁶ (mg/kg)	Intubációs dózis (mg/kg)	Hatásbeállítás ideje ⁷ (másodperc)	Klinikai hatástartam ⁸ (perc)
Szukcinilkolin	0,3	1,0	60	10
Pancuronium	0,07	0,1	220	75
Vecuronium	0,05	0,1	180	33
Pipecuronium	0,045	0,08	300	95
Rocuronium	0,3	0,6	75	33

1. táblázat. A Szukcinilkolin, a pancuronium, a vecuronium, a pipecuronium és a rocuronium főbb jellemzői.

2.3.3. A neuromuszkuláris blokk fokozatai

Egy 2018-as konszenzus alapján meghatározták a neuromuszkuláris blokk fokozatainak nomenklatúráját, mely az adductor pollicis izomra helyezett kvantitatív neuromuszkuláris monitor eredményei alapján a következőképpen csoportosítja az izomblokkok mélységét [45].

- 5-ös szint: Komplet blokk Post-tetanic count (PTC) = 0
- 4-es szint: Mély blokk PTC > 1, Train-of-four count (TOFC) = 0

⁵ 2. Scientific Laboratory Supplies Ltd. © 2005-2024. All rights reserved. Y0001580. <https://www.scientificlabs.co.uk>. Accessed January 25, 2024. https://www.scientificlabs.co.uk/product/-nocategory-/Y0001580?fbclid=IwAR2FpVD8PKlid1zIz2JrdTNI4p_K7EO8p2V9SX5KQUFFqcWd0Ay-55tPgQ0.

⁶ Az a dózis, mely az izom elektromos ingerlésére létrejövő impulzus magasságát 95%-kal lecsökkenti.

⁷ Az idő, mely ahhoz szükséges, hogy 95%-ra csökkentse a train-of-four ingerlés első impulzusát.

⁸ Az idő, mely ahhoz szükséges, hogy 25%-ban visszatérjen a train-of-four ingerlés első impulzusa.

- 3-as szint: Moderált blokk TOFC = 1–3
- 2b szint: Sekély blokk Train-of-four rate (TOFR) < 0,4
- 2a szint: Minimális blokk TOFR = 0,4–0,9
- 1-es szint: Megfelelő izomerő visszatérés TOFR ≥ 0,9

2.3.4. Az izomrelaxánsok hatástartamát befolyásoló tényezők

Mivel az izomkontrakció élettana igen összetett, és számos receptor, csatorna, fehérje részt vesz a működésében, igen sok tényező befolyásolhatja annak működését, melyek az izomrelaxánsok által kiváltott neuromuszkuláris blokkra is hatással vannak. A klinikusok számára elengedhetetlen ezen kapcsolatok ismerete, hogy a betegeknél megelőzzék a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokkot. Többek között potenciózzák az izomrelaxánsok hatását a volatilis anesztetikumok [46], a lokál anesztetikumok [47], az aminoglikozid antibiotikumok [48], az antiepileptikumok, és a hipotermia. Számos szervi betegség, mint például a veseelégtelenség, májelégtelenség az izomrelaxánsok eliminációjának befolyásolásával meghosszabbíthatják az izomrelaxánsok hatástartamát. Neuromuszkuláris betegségek, mint például a Guillain-Barré szindróma, a myasthenia gravis, vagy az amiotrófiás laterálsklerózis is befolyásolhatják az izomrelaxánsok működését [46]. Ezeken felül még részletesebben írnék a magnézium izomrelaxánsokra kifejtett hatásáról, mivel kísérleteink során mi is ezt vizsgáltuk.

2.4. Magnézium

2.4.1. A magnézium homeosztázisa

A magnézium a negyedik leggyakoribb kation a szervezetben, és a kálium után intracellulárisan a második leggyakoribb kation. Alapvető szerepe van több mint 300 enzimreakcióban kofaktor-ként, többek között energia metabolizmusban, és nukleinsav szintézisben. Ezen kívül szerepe van számos procedúrában, mint például hormon receptor kötés, kalcium csatorna kapuzás, transzmembrán ion csere és adenilát cikláz reguláció, izomkontrakció, neuronális aktiváció, vazomotor tónus kontrollja, kardiális excitabilitás, neurotranszmitter kibocsátás. Számos hatásában kalcium antagonistaként működik [49].

A felnőtt szervezetben 24 g (1 mol) magnézium található, melynek nagyrésze (53%) a csontban található, valamint az izmok (27%), és kötőszövetek (19%) intracelluláris kompartmentjében. 90%-a az intracelluláris magnéziumnak organikus mátrixokhoz kötődik. Az extracelluláris tér csak 1%-át tartalmazza a magnéziumnak. A plazma magnézium koncentrációja összesen 0,3%-át adja a totál test magnéziumnak, ahol három állapotban fordul elő. Ionizált (60%), fehérjéhez kötött

(33%), nagyrészt albuminhoz, és anionokkal komplexet képezve, mint például citráttal és foszfáttal (7%). A normál szérum magnézium koncentráció 0,7–1,0 mmol/L (1,7–2,4 mg/dL) között van [49] [50]. Az ion homeosztázisának fenntartásáért nagyrészt a vékonybélben keresztüli abszorpció, és a vesén keresztüli kiválasztás a felelős, melyek regulációjában szerepet játszik a parathormon, a D vitamin és az inzulin is [50].

2.4.2. A magnézium használata a klinikumban

A magnéziumot már évszázadok óta használják terápiás szerként, elsőként katartikus hatása miatt került használatba, és mai napig ez a leggyakoribb felhasználási területe. Magnézium gazdag vizet, mint az Epsom fürdőt, már az 17. század óta előnyösnek vélik [49]. A magnézium parenterális használata az 1940-as évek óta terjedt el különböző betegségek kezelésére, mint például tetanusz, hipertenzió, nefritisz, paroxizmális tachycardia, digitalis intoxikáció [51]. A magnézium széleskörű terápiás alkalmazása leginkább annak köszönhető, hogy szinte valamennyi szervrendszer működésére hatással van. A magnéziumnak leginkább kalcium antagonistaként betöltött szerepe, az energia áramlás regulációjában játszott szerepe, valamint membránstabilizáló szerepe a meghatározó terápiás használatában.

A magnézium legsikeresebb felhasználási területe, a konvulzióval járó toxémiás terhességek kezelésében és megelőzésében volt. Az 1930-as évektől a magnéziumot használják, mint elsővonalbeli szert, a kezelésére az USA-ban [49]. Ma már Class I, Level of Evidence (LOE) A ajánlás van a magnézium használatára súlyos preeklampsziás, és eklampsziás betegekben [50] [52] [53]. Az ajánlás szerint 20–30 perc alatt beadott 4–6 g MgSO₄ feltöltő dózist 1–2 g/óra fenntartó dózissal kell folytatni, amit minimum 24 órával a szülés utánig kell folytatni [50].

A magnézium a koronáriák, és a szisztémás erek vazodilatációját okozza, javítja a szívizomsejtek metabolizmusát, tompítja az ischaemiás-reperfúziós sérülését a miokardiális szövetnek, valamint megnöveli az abszolút refrakter időt, és csökkenti a relatív refrakter időt, ezáltal csökkentve az infarktussal összefüggő aritmiák incidenciáját [50]. A 2007-es Cochrane Regiszter adatai alapján azt találták, hogy bár a magnézium nem csökkentette a mortalitást akut miokardiális infarktuson átesett betegekben, de a ventrikuláris fibrilláció, ventrikuláris tachycardia, súlyos aritmiák incidenciáját igen, amellet, hogy növelte a hipotenzió és bradikardia előfordulását [54]. Egy 2017-es nagy metaanalízis azt találta, hogy 60 mmol bólusban adott magnézium csökkentette a szívsebészeti műtétek utáni pitvarfibrillációt [55]. Aritmiák kezelésében pedig az ACC/AHA/ESC 2006-os ajánlása alapján Class IIa LOE B szintű ajánlás van a magnézium intravénás használatára hosszú QT szindróma és torsade de pointes epizódok kezelésében [56].

A magnézium katekolamin felszabadítás gátlásán keresztül, vazodilatáló hatásának, és antiaritmiás hatásának köszönhetően szerepet játszik a hemodinamikai stabilitás fenntartásában pheochromocytoma műtéteknél, a standard terápia kiegészítéseként [57]. Egy 1989-es vizsgálatban azt találták, hogy 40–60 mg/kg magnézium adása intubáció előtt, majd 2 g/óra dózissal folytatva infúzióban, kiegészítve szükség szerinti bólus magnézium adással, a szisztémás artériás vérnyomás jó kontrollálhatóságát biztosította a tumorkezelés előtt [58]. Pheochromocytoma műtéteknél a szérum magnézium koncentráció 2–4 mM között tartása javasolt a maximális hatás elérése érdekében [58] [50].

A magnézium indukálta bronchodilatáció lehetővé teszi az ion terapiás használatát asztmás betegek kezelésében. A magnézium többek között, a bronchiális simaizomkontrakció csökkentésén keresztül [59], a kolinerg neuromuszkuláris transzmisszió gátlásán keresztül [50], antiinflammatórikus hatásán keresztül [60] és a β agonisták hatásának potenciórozásán keresztül [61] fejt ki a hatását. Az asthma kezelésének 2007-es irányelve alapján intravénás magnézium adása javasolt azon betegeknek, akiknek akut életveszélyes asztmája van, mely 1 óra intenzív konvencionális terápia után sem javul [62].

Bár a magnézium az N–metil–D–aszpartát (NMDA) receptorok antagonistájaként, és számos egyéb mechanizmus által neuroprotektív hatást vált ki, a jelenlegi akut stroke ellátás AHA/ASA irányelve nem javasolja a magnézium használatát (Class III, LOE A) [63]. A 2012-es MASH II Trial (Magnesium for Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage) eredményei is azt mutatták, hogy a magnéziumnak nincs kedvezőbb hatása, a placeboval szemben, a kedvezőtlen kimenetel csökkentésére subarachnoideális vérzést szenvedett betegeknél [64].

Egyelőre nem tisztázott, hogy adjuváns fájdalomcsillapítószerként (az NMDA receptorokon kifejtett hatás révén) szerepe lehet-e a magnéziumnak a perioperatív ellátásban. [50]. Egy 2002-es tanulmányban azt találták, hogy bólus 30 mg/kg magnézium, melyet 10 mg/kg/óra magnézium infúzió követett szignifikánsan csökkentette a propofol igényt általános anesztézia alatt [65]. Egy 2012-es metaanalízis továbbá azt találta, hogy a perioperatív intravénásan adott magnézium csökkentette az ópiát szükségletet, és bár kisebb mértékben, de csökkentette a fájdalom pontszámokat a posztoperatív időszak első 24 órájában [66]. Egy 2023-as metaanalízis szerint epidurálisan a lokál anesztetikumok mellett adott magnézium, szintén csökkenti a posztoperatív 24 órás ópiát felhasználást és a korai posztoperatív fájdalom intenzitását [67]. Egyes nyugat-európai országokban a klinikai gyakorlat részeként a műtői narkózis befejezésének fázisában a betegek analgetikus adju-

váns szerként 2–4 g Magnézium-szulfátot kapnak 15 perces rövid infúzióban. Vannak olyan vélemények is, amelyek szerint nem is annyira az analgetikus, mint inkább a szedatív hatása aknázható ki [68].

2.4.3. A magnézium hatása az izomműködésre

A magnézium túladagolásának veszélye már évszázadok óta ismert. Az első feljegyzett esete a magnézium mérgezésnek 1891-ből való, amikor is 4 uncia Epsom só teljes izom paralízist okozott egy 35 éves nőnél [49]. A magnézium izomműködésre kifejtett hatásának kutatásában mér-földkőnek számított delCastillo és munkatársai 1954-ben békák idegizom preparátumain végzett kísérlete. A kutatócsoport három mechanizmust írt le, melyek révén a magnézium hatással van a neuromuszkuláris funkcióra. Ezek közül a legjelentősebb, hogy preszinaptikusan csökkenti az acetilkolin felszabadítást a motoneuron idegvégződésénél, ezáltal drasztikus csökkenést eredményezve a véglemez potenciálok amplitúdójában. A magnézium továbbá csökkenti az acetilkolin depolarizáló hatását a motoros véglemezen, valamint csökkenti az izomrostmembrán excitabilitását. Az utóbbi két mechanizmus azonban eltörpül a magnézium preszinaptikusan kifejtett hatásához képest [69]. Továbbá azt is megállapították, hogy az acetilkolin mennyisége, mely felszabadul az idegvégződésből, és a következményes változás a véglemez potenciál amplitúdójában, a kalcium és magnézium ionok relatív koncentrációjának a függvénye, és nagyon szenzitív már kismértékű változtatásokra is. Növekvő kalcium koncentrációval antagonizálni tudták a magnézium izomrelaxáló hatását [69]. Egy 1957-ben végzett állatkísérletben továbbá a kalcium és magnézium ionok kompetícióját feltételezték egy preszinaptikusan elhelyezkedő receptoron, mely receptor kontrollálja az idegimpulzusra felszabaduló ACh mennyiségét [70]. Egy 1992-es patkány idegizom preparátumokon végzett állatkísérlet során sikerült kimutatni, hogy a preszinaptikus kalcium influxért és a következményes acetilkolin felszabadításért a neuromuszkuláris junctionban, nagyrészt a P típusú feszültségfüggő kalcium csatornák a felelősek [71]. A magnézium ennek a csatornának a gátlásán keresztül fejt ki a preszinaptikus izomrelaxáló hatását [21]. Kevésbé jelentős mértékű, de fontos hatása a magnéziumnak, hogy posztszinaptikusan az ionok megváltoztatják a miozin aktivitást az aktin kötődésének és leválásának befolyásolásával [72]. A magnéziumról továbbá azt is kimutatták, hogy fontos szerepet játszik, több mechanizmuson keresztül, az izomrostok ryanodin receptorainak nyitásának gátlásában.[73], és az ion versenyez a kalciummal a SERCA kötőhelyért is [74]. Annak megítélésére, hogy milyen a magnézium okozta neuromuszkuláris blokk elektromos ingerlére adott izomválaszának karakterisztikája in vivo, 1996-ban altatott sertésen végeztek egy kísérletet. Eredményeikben azt tapasztalták, hogy sem „Train-of-four”, sem tetániás ingerlésre nem volt fáradás jelensége, mely eredmények a magnézium prejunctionálisan

kifejtett hatását tükrözték, valamint, hogy mechanomiográfiával (MMG) a kapott izomválaszok alacsonyabbak voltak, mint elektromiográfiával (EMG) mérve, amit a magnézium közvetlen izomkontraktilitásra kifejtett hatásával magyaráztak [75].

2.4.4. A magnézium hatása az izomrelaxációra

2.4.4.1. Magnézium hatása az izomrelaxánsok hatástartamára

Az 1940-es évektől a magnézium parenterális használatának kiszélesedése egyre több aneszteziológusban vetett fel aggályokat az ionnal összefüggő perioperatív komplikációk terén. Emiatt készült egy tanulmány 1968-ban, melyben a magnézium neuromuszkuláris blokkolók potencírozó hatását vizsgálták. Az amerikai aneszteziológusok azt találták, hogy a magnéziummal kezelt toxémiás betegeknek a császármetszés közben kevesebb szukcinilkolinra volt szükségük, mint a nem komplikációs császármetszésen átesett terhesek anesztéziájánál [76]. A macskákon végzett in vivo kísérletük eredménye a magnézium és d-tubokurarin illetve a magnézium és szukcinilkolin additív hatását feltételezte [76]. Bár a későbbi évek kísérletei ellentmondásos eredményeket mutatnak a magnéziumnak a szukcinilkolin relaxációra kifejtett hatásáról, a magnéziumnak a tubokurarin izomrelaxációra kifejtett hatását egyértelműen potencírozónak írják le [77] [78]. A 80-as években a vecuronium megjelenését követően számos kísérlet jelent meg a magnéziumnak ezen relaxáns alkalmazása mellett kifejtett hatásáról. Az állatokon és betegeken végzett in vivo mérések, és esettanulmányok azt igazolják, hogy a magnézium csökkenti a vecuronium 50%-os effektív dózist (ED₅₀) [79], és növeli az izomrelaxáns hatástartamát [78] [80], 6,2 mEq/L szérumban magnézium koncentráció mellett 8-szoros hatástartam növekedést tapasztaltak [81]. A rocuronium klinikumban való megjelenését követően, egy 1997-es in vivo kísérletben, melyben 60 mg/kg magnézium előkezelést követően vizsgálták a 0,6 mg/kg rocuronium kiváltotta izomrelaxáció hatáshosszát, azt kapták eredményül, hogy a magnéziummal előkezelt csoportban az izomerő single twitch 10%-os, valamint 25%-os visszatértéhez szignifikánsan több időre volt szükség (49,0 és 56,6 perc), mint a kontroll csoportban (33,0 és 35,6 perc) [82]. A magnézium mivacuriummal végzett relaxációra kifejtett hatásának vizsgálatakor szintén az ion izomrelaxáns potencírozó hatása igazolódott. Eredményeikben azt találták, hogy 4,0 mEq/L szérumban magnézium koncentráció mellett a mivacurium infúziós rátája szignifikánsan csökkent [83]. 2003-ban szívsebészeti betegeken végzett kísérletek eredményei azt hozták, hogy 1,2 mmol/L totál plazma magnézium koncentráció mellett a bólus 0,1 mg/kg cisatracurium hatáshossza 76%-kal növekedett meg, valamint, hogy kevesebb fenntartó dózisra volt szükség az izomrelaxánsból a műtétek alatt. [84]. 2021-ben gége tumoros betegeken végzett rigid laringoszkópos beavatkozások alatt azt találták, hogy az 50 mg/kg magnéziummal előkezelt betegeknél 0,4 mg/kg rocuronium 26%-kal rövidebb hatásbeállást, mélyebb

neuromuszkuláris blokkot és mélyebb anesztéziát eredményezett stabilabb hemodinamikai értékekkel, mint a magnézium adása nélkül alkalmazott 0,6 mg/kg rocuronium. Viszont a magnéziummal előkezelt csoportban az izomrelaxáció hatástartama 15%-kal megnövekedett [85]. Korábbi tanulmányokkal összehasonlítva az eredményeiket megállapították, hogy különböző dózisokban adagolt rocuronium és magnézium, valamint a magnézium adminisztráció idejének módosítása mind fontos szerepet játszik a rocuronium hatásának modifikálásában [82] [85] [86]. Szinte valamennyi fentebb említett tanulmány felhívja a klinikusok figyelmét a magnézium nem depolarizáló izomrelaxánsokra kifejtett potenciórozó hatására, és hogy az ion használata mellett fokozott odafigyelés szükséges a megfelelő izomerő monitorozásra, és a megfelelő izomerő visszatértének biztosítására, a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk elkerülése végett [79] [78] [84].

2.4.4.2. Magnézium hatása az izomrelaxánsok hatásbeállításának idejére

A magnézium nem depolarizáló izomrelaxánsokra kifejtett potenciórozó hatásából kifolyólag felmerült a lehetősége annak, hogy csökkentheti olyan mértékben a hatásbeállításuknak az időtartamát, hogy „rapid sequence” intubációhoz is használhatók legyenek a szukcinilkolin alternatívájaként. 1991-ben egy in vivo tanulmányban 1 perc alatt beadott 60 mg/kg magnézium előkezelést követően 1 perccel beadott intubációs dózisu pancuronium hatásbeállításának idejét vizsgálták, és bár csökkenést tapasztaltak, a mértéke nem volt szignifikáns [87]. 1995-ben egy in vivo tanulmányban, melyben a magnéziumnak vecuroniumra kifejtett hatását vizsgálták, viszont azt találták, hogy a 15 perc alatt beadott, 40 mg/kg magnéziummal előkezelt csoportban olyan mértékben csökkent a vecuronium hatásbeállításának ideje, hogy használható volt a kombináció rapid sequence intubációhoz olyan esetekben, ahol a szukcinilkolin kontraindikált. Ugyanakkor felhívták a figyelmet arra, hogy a vecuronium hatástartamának hossza, azaz az izomrelaxáció időtartama viszont nagymértékben megnövekedett [80]. 2010-ben is végeztek egy in vivo tanulmányt, melyben azt vizsgálták, hogy a magnéziumnak van-e hatása a rocuronium hatásbeállítására. Egy korábban végzett tanulmánnyal szemben [82], ahol azt találták, hogy szignifikánsan nem csökkentette a hatásbeállítás idejét, itt bólus magnézium helyett infúzióban, 15 perc alatt adták be a 60 mg/kg magnéziumot. Ebben a tanulmányban azt találták, hogy a magnéziummal előkezelt csoportban a 0,6 mg/kg rocuronium hatásbeállításának ideje 35%-kal csökkent a kontroll csoporthoz képest. Ők ezt azzal magyarázták, hogy valószínűleg a magnéziumnak szüksége van valamennyi időre, hogy penetrálja a neuromuszkuláris junctiont, mielőtt mérhető hatása észlelhető lehetne a rocuronium indukálta neuromuszkuláris blokknak. Meg kell jegyezni, hogy a magnézium perifériás vérátáramlást növelő hatása is befolyással lehetett a rocuronium rövidebb hatásbeállítására. Azt is megfigyelték a tanulmányban, hogy a magnéziummal előkezelt csoportban kevesebb volt a variabilitás a hatásbeállítások idejében, mint a kontroll csoportban (18 mp, szemben 48 mp-cel). Így elmondható,

hogy magnéziummal való előkezelés nem csak megrövidíti a rocuronium hatásbeállításának idejét, de kiszámíthatóbbá is teszi, így egy potenciális alternatíva lehet rapid sequence intubációban. A tanulmányban azt is kimutatták, hogy a magnézium 25%-kal növelte az izomerő teljes visszatéréséhez szükséges időt a rocuronium kiváltotta izomrelaxációból [86].

2.4.4.3. A magnézium hatása az izomrelaxánsok függeszthetőségére

A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk megelőzése végett fontos a maradék izomrelaxáns hatás gyógyszeres függesztése a műtétek végén. Annak megítélésére, hogy a magnézium befolyással van-e a függesztőszerek hatására, és az izomrelaxáció függeszthetőségére, számos tanulmány készült az elmúlt években. Egy 1999-es in vivo kísérletben azt vizsgálták, hogy hogyan alakul a neostigmin dózis-hatás kapcsolata vecuroniummal történő izomrelaxálás függesztése során 60 mg/kg magnéziummal előkezelt betegek esetében. Eredményeikben azt találták, hogy 0,02 mg/kg neostigminnel végzett felfüggesztést követően 30%-kal kisebb volt a teljes felfüggeszthetőség a magnéziummal kezelt csoportban, mint a kontroll csoportban, de ezt leginkább a spontán izomerő visszatérének lassításának tulajdonították, nem pedig neostigminre adott csökkent válasznak [88]. A sugammadex megjelenését követően több tanulmány is készült, melyben azt vizsgálták, hogy a magnézium befolyással lehet-e a függesztőszer hatékonyságára. A kísérletek eredményei azt mutatják, hogy a magnéziumos előkezelés nem befolyásolja szignifikánsan a rocuroniummal kiváltott izomrelaxáció sugammadexszel történő függesztéséhez javasolt dózis hatékonyságát [89] [90]. Továbbá egy mikrokalorimetriás vizsgálat is azt igazolta, hogy nincs affinitás a magnézium és a sugammadex között [13].

2.4.4.4. A magnézium hatása az izomrelaxáció függesztését követően

A magnézium használatának kiterjedése mind az anesztézia alatti időszakra, mint hipertónia kezelése, aritmiák kezelése, mind a posztoperatív periódusra, szükségessé tette annak a vizsgálatát, hogy milyen hatással van a magnézium az izomműködésre az izomrelaxánsok hatásának felfüggesztését követően [40] [49]. Egy 1996-os in vivo, vecuroniummal végzett kísérletben azt találták, hogy a TOF arány $> 0,7$ -re való spontán visszatérését követően beadott magnézium szulfát hatására nagymértékű rekurarizáció lépett fel. A tanulmányban felhívják a figyelmet arra, hogy a posztoperatív periódusban figyelni kell azon betegek légzését és izomműködését, akiknek magnézium került beadásra [40]. Egy 2012-es in vivo tanulmányban, ahol a magnézium rocuroniumra kifejtett rekurarizáló hatását vizsgálták, spontán TOFR 0,9-re visszatért blokk esetében, szintén azt találták, hogy az ion koncentrációjának megemelése TOF ráta csökkenést okoz [91]. Több esettanulmány is került leírásra, mely a posztoperatív alkalmazott magnézium rekurarizáló hatására hívja fel a figyelmet. 2003-ban arról számolnak be, hogy egy betegben rekurarizáció lépett fel

a posztoperatív őrzőben, nóvum pitvarfibrilláció miatti magnézium adását követően, a cisatracuriummal kiváltott izomblokk neostigminnel való függesztését követően [92]. 2015-ben megjelent esetriportban, szintén a posztoperatív alkalmazott magnézium rekurarizációt kiváltó hatásáról számolnak be. Itt rocuroniummal kiváltott izomrelaxációt az irányelveknek megfelelő dózisban függesztettek sugammadexszel, majd ezt követően fellépő nóvum pitvarfibrilláció miatt került beadásra a magnézium. Az esettanulmányban felhívják a figyelmet arra, hogy magnézium adása izomrelaxáns használata mellett véghez vitt általános anesztéziát követően nem javasolt. Kvantitatív monitorozása az izomfunkciónak elengedhetetlen az izomrelaxánsok megfelelő függesztésének biztosítása érdekében [93].

2.5. A neuromuszkuláris blokk függesztése

A műtétek végeztével a teljes izomerő visszatérte elengedhetetlen a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk, és annak szövődményeinek elkerülése végett. Amennyiben nincs teljes mértékű spontán visszatérés az izomrelaxációból, a neuromuszkuláris blokkoló szerek gyógyszeres függesztése szükséges a megfelelő izomerő visszanyerése érdekében. A gyakorlatban több felfüggesztő szer is létezik, de egyik sem ideális. Az ideális vegyületnek feltétele, hogy bármilyen izomrelaxáns felfüggesztésére képes legyen, bármilyen mélységű blokkot fel tudjon függeszteni, gyorsan, azaz percekben belül elérje maximális hatásereőségét, ne legyenek kardiovaszkuláris mellékhatásai, ne legyenek muszkarinos mellékhatásai, ne szabadítson fel hisztamint, vagy okozzon anafilaxiás reakciót, eliminációja ne legyen szervfüggő, ne legyen plafon effektusa, ne okozzon depolarizáló blokkot túldozírozás esetén, olcsó legyen, és oldatban elérhető legyen. Az ideális függesztő szer feltalálása mai napig várat magára, és jelenleg is számos kísérlet, klinikai teszt folyik különböző izomrelaxáns függesztő vegyületekkel [11].

2.5.1. Acetilcolin-észteráz gátlók

Az acetilcolin-észteráz gátlók megnövelik az ACh koncentrációját a neuromuszkuláris junkcióban, miután az felszabadult az idegvégződésekből, azáltal, hogy gátolják az acetilcolin-észteráz enzimet. Az AChE inhibitorok hatása hasonló ahhoz, mint amikor túlzott stimulációja jön létre a kolínerg rendszernek, ezért ezeket a vegyületeket, a muszkarinos mellékhatásai miatt, muszkarin antagonistákkal kell együtt adni, mint például atropinnal, glycopyrroniummal, hogy ellensúlyozzuk a felesleges ACh-t, ami felhalmozódik a muszkarin típusú szinapszisokban, a bélben, bronchusokban, és a kardiovaszkuláris rendszerben. Azok az AChE gátlók, melyek kvaterner ammónium csoporttal rendelkeznek, mint a neostigmin, nem tudnak a vér agy gáton átmenni, ezért nagyrészt perifériás nikotinos és muszkarinos receptorokon fejtik ki hatásukat. AChE inhibitorok azáltal,

hogy megnövelik az ACh tartózkodási idejét a neuromuszkuláris junkcióban lehetővé teszik a transzmitter újrakötődését a nAChR-okhoz, így kompetitív előnybe helyezve a neuromuszkuláris blokkoló szerekkel szemben. Kardiovaszkulárisan vagális stimulálás révén bradikardiát okoznak, ami perctérfogat és vérnyomás csökkenéssel járhat. Megnövekedett légúti váladéktermelés révén bronchospazmust, ezáltal hipoxiát okozhatnak. A gasztrointesztinális rendszerben növelik a nyelőső, és gyomor motilitását, a gyomorsav szekréciót. Nagy dózisokban alkalmazva hányás, hasmenés és inkontinencia léphet fel. A szemén mióziót okoz. A megemelkedett szemnyomást csökkenti. Az acetilkolin-észteráz gátlók (AChEI) növelik a kiválasztó mirigyek szekrécióját, bronchiális, nyál, izzadság, könny, gyomor, bél, és hasnyálmirigyekét [94].

2.5.1.1. Neostigmin

A neostigmin egy kvaterner ammónium vegyület, ami egy erős bázisos karbamil csoporttal rendelkezik, ami az AChE anionos részéhez kapcsolódik. Utána az észter alegységhez transzferálódik, és hidrolizálódik. A hidrolízis sokkal lassabb, mint az ACh-é. Intravénás dózisa 0,05–0,07 mg/kg. Hatásbeállás ideje 1 perc, maximális hatását 10 perc alatt éri el, hatástartama 20–30 perc. Az eliminációs féleletideje körülbelül 77 perc. Plazma észterázok metabolizálják kvaterner alkohol vegyületekké, a vegyület 60%-a vesén keresztül ürül. Veseelégtelenség megnöveli a plazma clearance-t. A glycopyrronium hatásideje jobban egyezik a neostigminével, mint az atropiné. Bradikardiát okoz, és nagy dózisban szív megállást is írtak le. Növeli a posztoperatív hányingert, hányást. Reziduális neuromuszkuláris blokk felfüggesztése nem lehetséges, ha az izomerő monitorozása során detektált twitch magasság nem érte el a kontroll 20%-át, vagy amíg két twitch nem válik láthatóvá TOF (train-of-four) ingerlés során. Minél mélyebb a blokk, amit függeszteni akarunk, egy standard dózisban adott AChEI-nak annát több idő szükséges a teljes izomerő visszatérésének megfelelő felfüggesztést végrehajtani. [94].

2.5.2. Ciklodextrin származék, a sugammadex

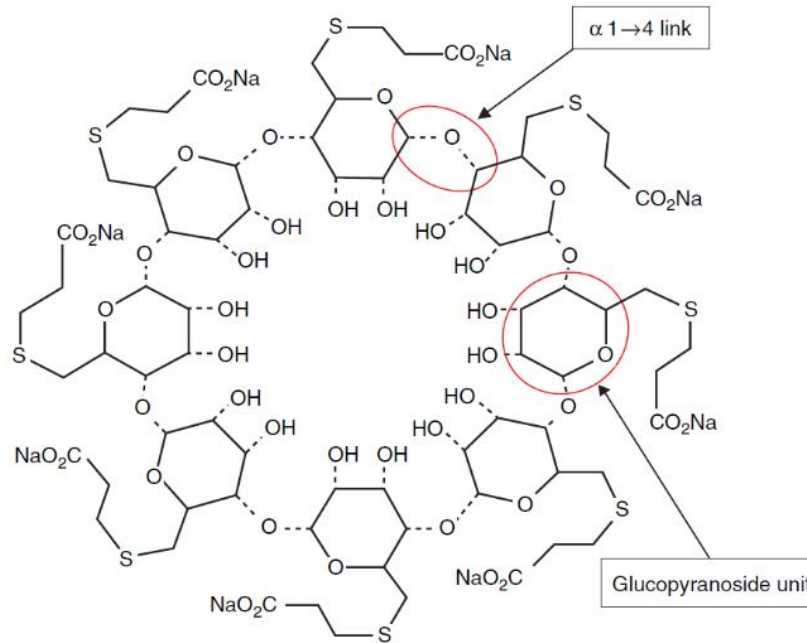
2.5.2.1. Ciklodextrinek

A makrociklikus ciklodextrineket (CD), amik a keményítőnek egy enzim általi átalakításának a végtermékei, 1891-ben találták fel, és az 1970-es évek óta használják az iparban, mint biológiailag aktív vegyületek karrierje, mint enzim modellek vagy kromatográfiában szeparáló ágensek, valamint mint katalizátorok [95] [96]. A ciklodextrinek ciklikus oligoszacharidok. A családnak három fő képviselője van: az α -, a β -, és a γ -ciklodextrinek. Az α hat, a β hét, a γ pedig nyolc D-glükopiranozid láncból tevődik össze, mely láncok α 1-4 kötésekkel kapcsolódnak össze, egy üreges gyűrűszerű struktúrát létrehozva, amit toroidnak hívunk. A toroid egy olyan geometrikus alakzat,

ami rotálni tud a tengelye körül, anélkül, hogy keresztezné a tengely pályáját. A CD-nek egy tágabb és egy keskenyebb nyílása van, amiket másodlagos és elsődleges felszínnek hívunk. A negatív töltött hidroxil csoportok, amik az elsődleges és másodlagos felszínen vannak, felelősek a molekula hidrofilitásáért. Ezzel szemben a CD-ek belső felszíne szén atomokkal határolt, ami az α 1–4 kötésekkel egy lipofil üreget hoz létre. A CD-ek ezen kettős tulajdonságaik révén képesek enkapszulálni a toroid belsejében megfelelő méretű lipofil vegyületeket, és egyúttal -külső felületük révén- megtartani a vízdékonyságukat. A ciklodextrinek hidrophil és lipofil tulajdonságai vegyületenként változik. Az egyes CD molekulák üreg mérete 0,8 nm a γ -, 0,6 nm a β -, és 0,5 nm az α -CD esetében. A toroid belsejében a lipofil vegyületek termodinamikus, van der Waals, hidrofób, hidrogén és töltés transzfer interakciókkal képesek megkötődni [97]. A CD-ek hidroxil csoportjainál, vagy atomjainál történő szubsztitúciókkal lehet változtatni a vegyületek aktivitását. A számos szubsztitúciós lehetőség következtében ma már több mint 1500 különböző féle CD molekula létezik [95] [96].

2.5.2.2. A sugammadex szerkezete, hatásmechanizmusa

Az Org 25969, amit sugammadex néven ismer a világ, egy γ -cyclodextrin származék (per-6-[2-carboxyethylthio]-per-6-deoxygamma-cyclodextrin nátrium só), amit 2002-ben azért fejlesztettek ki, hogy enkapszulálja az aminoszteroid neuromuszkuláris blokkoló rocuroniumot 1:1 arányban, ezáltal terminálva az izomrelaxáns hatását [98]. Az affinitása a rocuronium iránt hasonló, mint az ACh affinitása a posztiszinaptikus nAChR-hoz ($10^7/M$) [12]. Azóta már kimutatták, hogy a sugammadex nem csak a rocuronium, de a vecuronium, pancuronium, és pipecuronium kiváltotta izomrelaxációt is képes függeszteni [99] [100] [101]. A sugammadex a benzilzokinolin származékokat, mint az atracurium, vagy mivacurium, viszont nem függeszti [14]. A sugammadex iv alkalmazását követően a vegyület a felszínén lévő negatív hidroxil töltései révén magához vonzza az aminoszteroid molekulák pozitívan töltött kvaterner ammónium csoportját, majd enkapszulálja azokat a toroidba, ezáltal lecsökkentve a szabad koncentrációjukat a plazmában. Ez egy koncentráció gradienst hoz létre, ami előmozdítja az izomrelaxánsok leválását a neuromuszkuláris junctionból vissza a plazmába, ahol további enkapszulációjuk történik meg a sugammadex által. A neuromuszkuláris blokk így gyorsan terminálódik [97] (7. ábra).



7. ábra. Sugammadex struktúrája, a nyolc glucopyranosid egységgel, amik α 1–4 kötésekkel vannak összekapcsolva, hogy fenntartsa a fánk formát [97].

2.5.2.3. A sugammadex farmakokinetikája

A sugammadex megoszlási térfogata 10–15 liter, ami hasonló az extracelluláris tér volumenéhez. A plazma eliminációs féleletideje 2,2 óra. A clearance-e 91 mL/perc, ami hasonló a glomeruláris filtrációs rátához. A szervezetben nem metabolizálódik, és a vesén keresztül ürül változatlan formában, mely az enkapszulált komplexre is igaz. A sugammadexnek alacsony a plazma fehérjékhez való kötődése, és minimális a vér-agy gát penetrációja és placenta transzferje. A sugammadex-rocuronium komplexnek nagyon magas az asszociációs rátája (10^7 /M), és nagyon alacsony a diszszociációs rátája. Körülbelül minden 25 milliomodik sugammadex-rocuronium komplexből van egy olyan, ami disszociálódik. A sugammadex nem fejt ki reproduktív toxicitást, nem teratogén, vagy genotoxikus [97].

2.5.2.4. Sugammadex mellékhatásai

A sugammadex használata mellett fellépő káros hatások, melyek eddig lejelentésre kerültek, elég ritkák. A leggyakoribb mellékhatásai a vegyületnek a hányás, szájszárazság, szag- és ízérzékelésbeni különbségek, szédülés, tachycardia, és hipotenzio [102] [4]. Nagy dózisban alkalmazott sugammadex esetén írtak le súlyos hipotenziót, és QT megnyúlást az EKG-n, de klinikai szignifikanciája ezeknek a mellékhatásoknak limitált [12] [102]. Megjelent pár esetríport, melyben bradikardia, atropin rezisztens bradikardia, vagy aszisztólia lépett fel sugammadex használata után

[103] [104] [16]. Ezekből kifolyólag javasolják a fokozott figyelmet sugammadex használata mellett, kifejezetten azoknál, akik kardiovaszkuláris betegségben szenvednek, és akik szívritmus lassítót szednek. Javasolják azt is, hogy a függesztőszert csak a szükséges dózisban, lassan adagolva alkalmazzák a klinikusok, folyamatos EKG kontroll mellett, iv atropinnal és vazoaktív gyógyszerekkel odakészülve [105]. Írtak le a sugammadexnek olyan hatását, hogy megnöveli az alvadási időt, de ezt klinikai vizsgálatok eddig nem támasztották alá [12]. Egy patkány kísérletben azt találták, hogy a sugammadexnek kisebb a felső légút dilatációt okozó hatása, mint a neostigminnek, ami előnyös lehet a posztoperatív pulmonális komplikációk megelőzésében [106]. 2012-ben anafilaxiás reakciót írtak le a sugammadex dextrin komponensére, ami miatt az USA-ban csak 2015-től kapott engedélyt a szer [102] [107] [108]. Egy 2018-as tanulmányban, amiben három év adatait gyűjtötték össze Japánban, azt találták, hogy a sugammadex által létrehozott anafilaxiás reakció előfordulása 0,039% volt [15]. A sugammadex gyógyszerinterakcióinak felmérésére végzett in vitro vizsgálatok azt mutatták ki, hogy a vegyület képes enkapszulálni más szteroid, és nonszteroid vegyületeket, mint például ösztrogén típusú vegyületeket, kortizont, remifentanilt, atropint, verapamilt, vancomycint és gentamycint, de azt találták, hogy ezek a vegyületek 120–700-szor kevésbé kötődnek a sugammadexhez, mint a rocuronium, ezért klinikai körülmények közt inszignifikáns a jelentőségük [4]. Ennek ellenére azonban a 2015-ös ajánlása az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatalának (FDA) az, hogy hormonális típusú fogamzásgátlók használata esetén dózis sugammadex adását követően a következő hét napban nem hormonális fogamzásgátlás használata is szükséges [108]. A sugammadex klinikai gyakorlatban történő alkalmazását leginkább az limitálja, hogy jóval magasabb az ára, mint a neostigminnek, valamint azt, hogy csak aminoszteroid izomrelaxánsok függesztésére képes [12].

2.5.2.5. A neuromuszkuláris blokk függesztése sugammadexszel

2.5.2.5.1. Rocuronium és vecuronium kiváltotta mérsékelt izomblokk függeszthetősége sugammadexszel

Több in vivo kísérlet is bizonyította, hogy a sugammadex hatásosan képes dózis dependens módon függeszteni mind a rocuronium, mind a vecuronium által kiváltott moderált izomblokkot [109]. A sugammadex 2–4 mg/kg dózisban hatásosan függeszti a mély és elhúzódó rocuronium kiváltotta izomblokkból spontán TOFC 2-s szintre visszatért blokkot is, [110]. A sugammadex neostigminnel történő összehasonlításának mérései azt bizonyították, hogy az előbbi szer a vecuroniummal létrehozott moderált izomrelaxációt szignifikánsan gyorsabban függesztette TOFR \geq 0,9-re, mint a neostigmin [111] [112]. Egy 2008-as közlemény eredményei alapján a rocuroniummal kiváltott TOFC 2 szintű izomblokkot a sugammadex 2,0 mg/kg dózisban 4,7-

szer gyorsabb függesztette, mint a cisatracurium kiváltotta TOFC 2 szintű blokkot a neostigmin, 50 µg/kg dózisban alkalmazva [113].

Összességében elmondható, hogy a sugammadex 2 mg/kg dózisban gyorsan, 2 perc alatt függeszti fel a mérsékelt rocuronium által létrehozott izomblokkot (TOFC 2), ami hatás szignifikánsan gyorsabb, mint a neostigminé [113].

2.5.2.5.2. A rocuronium kiváltotta mély izomblokk függeszthetősége sugammadexszel

Számos vizsgálat bizonyítja, hogy a sugammadex képes a mély neuromuszkuláris blokk gyors függesztésére. A szert 16 mg/kg dózisban alkalmazva, képes az 1,2 mg/kg rocuroniummal kiváltott izomrelaxáció kevesebb mint 2 perc alatti függesztésére TOFR \geq 0,9-re, pár perccel az izomrelaxáns beadását követően [114] [115]. Egy 2007-es tanulmányban az került megállapításra, hogy a sugammadex képes a rocuronium kiváltotta mély, PTC 1–2, blokk függesztésére már akár \geq 2 mg/kg dózisban [116]. A Phase III-s vizsgálatok azt bizonyítják, hogy a neostigminhez képest, a sugammadex szignifikánsabban gyorsabban függeszti a mély rocuronium és vecuronium kiváltotta izomblokkot [117] [118]. Egy 2009-es Phase III-s kísérlet eredményei pedig azt mutatták, hogy a magas dózisú, 1,2 mg/kg rocuronium függesztése 16 mg/kg sugammadexszel szignifikánsabb rövidebb ideig tart, mint az 1 mg/kg szukcinilkolinból történő spontán visszatérés [119].

Szemben a neostigminnel, a sugammadex tehát megfelelő dózisban képes felfüggeszteni az aminosteroid izomrelaxánsokkal létrehozott mély izomblokkokat is [118]. Mély neuromuszkuláris blokkban, amikor TOF válasz nem detektálható, de a PTC 1–2 kiváltható, az izomblokk függeszthető sugammadexszel 4–8 mg/kg dózisban [116]. A neostigmin hatástalan ilyen mély izomblokk esetében és nem is alkalmazható. Ez a függesztési technika szükségessé válhat laparoszko-pos műtétek során, ugyanis biztosítja a jó sebési hozzáférést az anesztézia alatt, megkönnyíti az alacsony nyomású pneumoperitoneum használatát, ami alacsonyabb fájdalom pontszámot eredményez a posztoperatív szakban [3], és gyors izomerő visszatérést biztosít a műtét végén [120]. A sugammadexet 16 mg/kg-ban alkalmazva azt találták, hogy 1 percen belül képes felfüggeszteni az izomblokkot, rocuronium adását követően [119]. Ez előny lehet például a „cannot intubate”, „cannot ventilate” szituációkban, de limitációja felnőttekben, hogy a számos ampulla kibontása, és felszívása elég időigényes, ráadásul a gyógyszerköltség is jelentős.

2.5.2.5.3. Az izomblokkok alacsony dózisú sugammadexszel történő függesztése

A gyártó javaslata szerint a felszínes blokkok felfüggesztésére 2 mg/kg, a mély blokk felfüggesztésére 8-16 mg/kg sugammadex adása javasolt. A sugammadex magas ára miatt, és a pontos dózis-

hatások meghatározása érdekében az elmúlt években készült pár tanulmány az alacsonyabb dózisban alkalmazott sugammadex izomrelaxáns hatást függesztő hatékonyságáról. Több megfigyelés azt bizonyította, hogy az alacsony dózisu (0,5 mg/kg) sugammadex nem bizonyult elégségesnek a mély (PTC 1–2) rocuronium és vecuronium kiváltotta izomblokk függesztéséhez [99] [121]. Egy 2013-as tanulmányban viszont sikeresen, kevesebb mint 10 perc alatt, függesztették a rocuronium kiváltotta TOFC 4 mélységű blokkot 0,5 mg/kg sugammadexszel [122]. Egy másik tanulmányban TOFR 0,2 rocuronium blokkot 5 percen belül függesztettek TOFR \geq 0,9-re 0,5 mg/kg dózisban alkalmazott sugammadexszel, ami bizonyítja, hogy alacsonyabb dózisu, mint a jóváhagyott 2,0 mg/kg, sugammadex is képes a rocuronium kiváltott TOFR \geq 0,2 izomblokk biztonságos felüggesztésére [123]. Egy másik vizsgálatban azt találták, hogy 0,22 mg/kg sugammadex elégnek bizonyult, hogy függeszse a TOFR 0,5 blokkot átlagosan 2 perc alatt [124]. Egy 2017-es vecuroniummal végzett tanulmányba viszont azt az eredményt kapták, hogy a sugammadex 1,0 mg/kg dózisban, szemben a 0,5 mg/kg dózissal, megfelelően függesztette a TOFC 4-es mélységű vecuronium által kiváltott izomrelaxációt, de még ez a dózis sem előzte meg a reparalízis előfordulását [125].

A tanulmányok alapján lehetséges a sugammadex dózisának alacsonyabb használata rocuronium kiváltotta sekély izomblokk függesztésére, megfelelő odafigyeléssel, és folyamatos kvantitatív izomerő monitorozással.

2.5.2.5.4. Pipecuronium függeszthetősége sugammadexszel

2015-ben készült egy tanulmány, melyben a pipecuronium felfüggeszthetőségét vizsgálták sugammadexszel, és eredményeikben azt kapták, hogy az izomerő TOFR \geq 0,9-re való visszatérése 5 percen belül megvalósult, tehát a sugammadex 2,0 mg/kg dózisban, kielégítő módon függeszti a moderált TOFC 2-es pipecuronium által létrehozott izomblokkot [101]. 2018-ban egy tanulmányban a mély pipecuronium kiváltotta neuromuszkuláris blokk függeszthetőségét vizsgálták sugammadexszel, és eredményeik azt bizonyították, hogy a relaxáns kötő ágens, 2–4 mg/kg dózisban, átlagosan kevesebb, mint 2 perc alatt függesztette a mély pipecuronium által kiváltott izomblokkot [126].

2.5.2.5.5. Az aminoszteroid izomrelaxáció függesztésének irányelvei sugammadexszel

A sugammadexszel történő aminoszteroid izomrelaxánsok függesztésének 2017-es irányelvei a következők [12].

- Komplet blokkban 16 mg/kg javasolt.
- Mély izomblokkban, amikor a PTC < 7, 4–8 mg/kg a javasolt dózis.

- Moderált blokkban, amikor a TOFC 1–2, illetve ennél sekélyebb blokkoknál 2 mg/kg dózisban javasolt alkalmazni a sugammadexet.

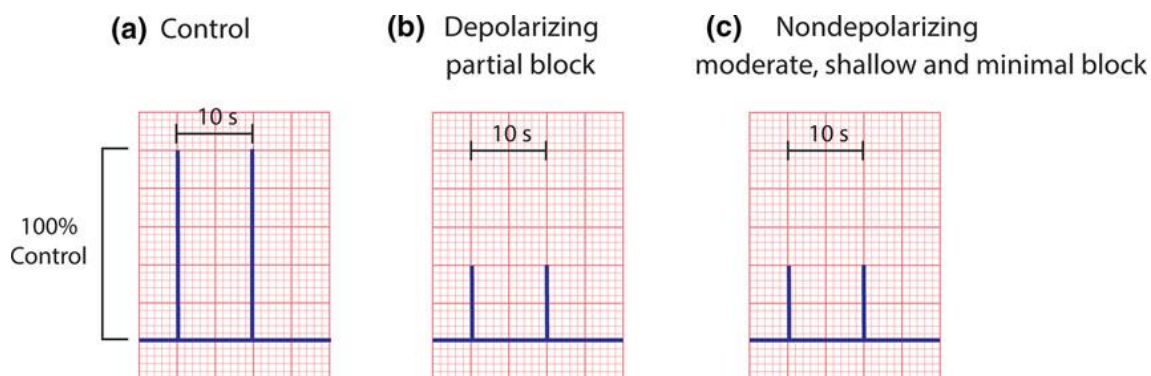
2.6. A neuromuszkuláris blokk monitorozása

A fel nem ismert posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk, az izomrelaxánsok használatának anesztéziába történő bevezetése óta, a mai napig gyakran előforduló szövődménye az altatásnak [127]. Ennek megelőzésére Churchill-Davidson már 1958-ban megalkotta az első perifériás idegstimulátort (PNS), amit klinikai körülmények között is lehetett használni [7]. Önmagában a perifériás idegstimulálás, és az általa kiváltott izomkontrakció szubjektív módszerekkel történő obszerválása viszont nem bizonyult elégségesnek a pontos izomerő méréséhez. Az évtizedek alatt megjelentek a klinikumban az elektromos ingerlésre adott izomválasz objektív eszközökkel történő mérésére szolgáló eszközök, mint például a mechanomiográfia, az akceleromiográfia, az elektromiográfia vagy a kinemiográfia [127]. Annak ellenére, hogy már évtizedek óta elérhető az intraoperatív neuromuszkuláris monitorozás, a klinikumban továbbra sem rutinszerű a használata [128], és a betegek ki vannak téve, a potenciálisan súlyos, reziduális hatásainak a neuromuszkuláris blokkoló szereknek [18].

2.6.1. A klinikumban leggyakrabban használt izom stimulációs minták

2.6.1.1. Single twitch (ST) stimuláció

Ennél az ingerlési mintázatnál egyszeri supramaximális elektromos impulzusokat adunk le egy perifériás idegnek 0,1 vagy 0,15 Hz frekvenciával (1 összehúzóadás 10 másodpercenként vagy 6,7 másodpercenként), ami, egy nem izomrelaxált betegen, egyszeri izomkontrakciókat fog eredményezni. A ST stimulálás használatához először a ST amplitúdó standardizálására és kalibrálására van szükség, mielőtt a neuromuszkuláris blokkoló beadásra kerülne, azért, hogy megfelelő összehasonlítást lehessen csinálni. Leggyakrabban a ST stimulálást a neuromuszkuláris blokkoló szerek potenciáljának felmérésére (koncentráció-hatás görbék felvétele) használják. Magasabb frekvenciájú ST stimulálás (például 1 Hz-es) izomfáradást eredményez, és a nem depolarizáló izomrelaxánsok potenciáljának túlbecsülését eredményezheti [127] [129]. Ez a stimulációs minta nem tud különbséget tenni a nem depolarizáló, és a depolarizáló neuromuszkuláris blokk között. Klinikumban a post tetanic twitch count részeként van jelentősége (8. ábra).

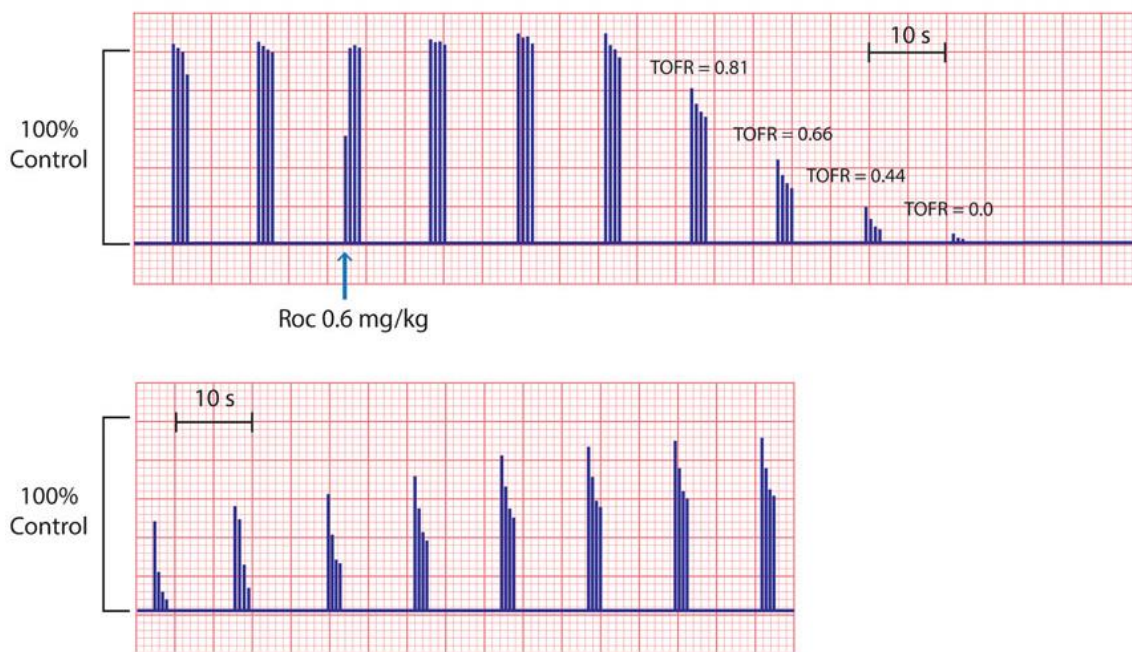


8. ábra. Single twitch stimuláció. Az izomkontrakciós válasz ábrázolása 0,1 Hz frekvenciával leadott single twitch (ST) stimulációra a: kontroll, normál vezetés esetén, b: parciális depolarizáló izomblokk esetén, c: moderált, sekély vagy minimális nemdepolarizáló izomblokk esetén. Sem depolarizáló, sem nemdepolarizáló izomblokk esetén nincs fáradás az első kiváltott ST és az azt követően kiváltott ST között, ezen ingerlési frekvencia mellett. A kontroll érték a nervus ulnaris supramaximális stimulálására adott kiváltott mechanikai válasz az adductor pollicis izmon [127].

2.6.1.2. Train-of-four (TOF) stimulálás

Ezt azt ingerlési mintát Ali, Gray és munkatársai mutatták be először 1970-ben több publikáción keresztül [8] [130] [131]. Ezzel az új ingerlési mintával nem volt szükséges egy kontroll érték meghatározása a használata előtt. Ez a stimulációs minta 4 elektromos impulzus leadásából áll 0,5 másodpercenként (2 Hz-es frekvencia), ami négy izomösszehúzódást fog eredményezni nem relaxált betegekben. A TOF ingerlés általában 10–15 másodpercenként meg van ismételve, és a TOF arány (TOFR), vagy „fáradás” arány van kikalkulálva, úgy, hogy elosztjuk a negyedik izomválasz (T4) amplitúdóját, az első (T1) izomválasz amplitúdójával, azaz a TOFR, az $T4/T1$. Gray és munkatársai azt javasolták, hogy a TOFR minimum 0,7-re való visszatérése javasolt a betegek extubációjához [132]. Nem paralizált emberben a TOF arány 1,0, (amennyiben mechanomiográfiával, vagy elektromiográfiával mérjük) Nem depolarizáló izomrelaxánsal kiváltott neuromuskuláris blokkban TOF halványodás látható, tehát a TOF kevesebb lesz, mint 1,0. Nem depolarizáló izomrelaxáns beadását követően progresszív csökkenés lesz tapasztalható a négy izomösszehúzódás amplitúdójában, melyek közül a negyedik izomkontrakció a legérintettebb. Ahogy az izomblokk mélyül, eltűnik az izomválasz. Először a negyedik, aztán harmadik, a második, majd az első izomkontrakció. Az izomválasz visszatérésekor pedig fordított sorrendben jelennek meg az izomkontrakciók, tehát az első először, a negyedik stimulusra adott válasz utoljára. A TOF count (TOFC) definíció szerint az a szám, ahány kiváltott válasz detektálható TOF ingerlésre, értéke 0–4 lehet. A nem depolarizáló izomrelaxánsokkal szemben a szukcinilkolin, ami egy depolarizáló izomrelaxáns, egy progresszív, azonos mértékű, csökkenést mutat mind a négy izomválasz amplitúdójában, halványodás nélkül, addig, amíg mind a négy izomkontrakció meg nem szűnik. Az izomerő visszatérésénél ugyanez a minta látható az utóbbi gyógyszernél. TOF halványodás csak Phase II blokknál látható, amikor is a szukcinilkolin nagy dózisban (általában $> 3 \text{ mg/kg}$) van adagolva. A TOF arány meghatározására kvantitatív monitorozásra van szükség. A kvantitatív

monitorokkal különbséget lehet tenni a nem depolarizáló, és a Phase I depolarizáló neuromuszkuláris blokkok között. Szubjektív meghatározásához a TOF stimulálásnak, a klinikusnak meg kell határoznia az izomkontrakciók számát (TOFC), valamint az első, és negyedik kontrakció erejét össze kell tudnia hasonlítani taktílisán, vagy vizuálisan. TOFC 1, 2, 3, 4 körülbelül 10%, 20%, 30%, 40% ST kontroll kontrakciós amplitúdónak felel meg, rendre [127]. A TOF arány kvalitatív meghatározásának limitációja, hogy TOFR 0,4-nél a klinikusok már nem tudják szubjektíve érzékelni a halványodást az izomerőben a kontrakciók között, és így nem tudják pontosan felmérni, hogy megfelelő-e az izomerő visszatérés a biztonságos extubációhoz [133] [134]. A TOF a legmegfelelőbb stimulálási minta a neuromuszkuláris funkció monitorozására a klinikumban. Éber betegekben is tolerálható a stimulálási minta. Brull és munkatársainak egyik tanulmányának eredménye kimutatta, hogy submaximális áramerősséggel használt TOF ingerlés is pontos eredményeket hozott éber betegekben, ha már mind a négy izomkontrakció jelen volt [135] (9. ábra).



9. ábra. Train-of-four (TOF) stimuláció. A felső ábrán két TOF ingerlés felvétele látszik, amit rocuronium adminisztrációja követ. A következő három TOF ingerlés során a TOF ráta 1,0 marad, amit egy progresszív növekedés követ a fáradásban, azaz a TOF ráta csökken 0,81-re, majd egészen 0,0-ra a neuromuszkuláris blokk hatásbeállításakor. Az alsó ábrán a neuromuszkuláris blokkból történő felépülés van ábrázolva. A TOF ráta folyamatosan növekszik 1,0 érték irányába. Az ábrázolt értékek a nervus ulnaris supramaximális stimulálására adott kiváltott mechanikai válaszok az adductor pollicis izmon [127].

2.6.1.3. Tetániás stimuláció (TET), és post tetanic twitch count (PTC)

A tetániás stimuláció egy magas frekvenciájú elektromos ingerlési minta. A klinikumban használt leggyakoribb tetániás stimuláció, az 5 mp-ig, 50 Hz-es frekvencia mellett alkalmazott elektromos ingerlés. Ha egy 5 mp hosszú 50 Hz frekvenciájú tetániás ingerlés után 3 mp-cel leadunk 20 darab

ST ingerlést 1 Hz frekvenciával, és megszámloljuk a létrejött izomösszehúzóásokat, akkor megkapjuk a post tetanic twitch count-ot (PTC) [45]. Nem paralizált embereknél a mechanikai válasz egy 50 Hz-es tetánias stimulusra egy megtartott, és fokozott izomkontrakció, fáradás és poszt tetánias potencírozás nélkül. A fokozott izomkontrakció élettana azon alapul, hogy az akciós potenciálnak és a „refrakter” periódusnak már vége van, mielőtt az izomkontrakció elkezd visszatesni, így a repetitív stimulusok összedóznak. Ha a repetitív stimulus elég magas frekvenciájú az eredmény egy „smooth” tetanusz, egy magasan tartott feszüléssel [19]. Magasabb frekvenciájú (100–200 Hz) tetánias stimulus már nem fiziológias, és izomfáradást válthat ki neuromuszkuláris blokkoló szer jelenléte nélkül is, és használata nem javasolt klinikai körülmények között [136] [137]. A tetánias fáradás, és a poszt tetánias potencírozás a nem depolarizáló blokkok és Phase II depolarizáló blokkok karakterisztikája. A tetánias stimuláció egy látszólagos felgyorsulását mutatja a neuromuszkuláris blokkból való visszatérésnek a poszt tetánias potencírozás alatt. Emiatt a tetánias stimuláció a neuromuszkuláris blokkoló szerek adagolásának szükségtelen ismétlésével járhat, vagy pedig a neuromuszkuláris blokk mélységének téves megítélésével, ezért az javasolt, a tetánias stimuláció 2–3 percig ne legyen ismételve [138]. Tetánias stimuláció egy fájdalmas beavatkozás, és éber betegeken nem használható. Klinikai körülmények között a PTC-ot a neuromuszkuláris blokk mélységének monitorozására használják, ha például mély izomblokk szükséges a műtét végéig ($PTC \geq 1$, de a TOFC még 0) mint nyitott szemműtétek általános anesztéziája alatt vagy intrakraniális műtéteknél [139] [140] [127]. PTC arra is használható, hogy körülbelül meghatározzuk az időt, ami szükséges az első TOF válasz megjelenéséig, hogy a beteg felszabaduljon a mély izom blokkból [141] [142]. Amikor a PTC eléri a 10–12-t, egy TOFC 1 már megjelenik, amennyiben közepes hosszúságú neuromuszkuláris relaxáns volt használva.

A PTC és fáradás jelenségek mögött álló mechanizmusokat a következő képpen írhatjuk le. A poszt tetánias potencírozás jelensége mögött az rejlik, hogy a tetánias stimuláció megnövekedett intraterminális kalcium koncentrációt eredményez a motoneuronban, ami megnöveli az acetil-kolint tartalmazó szinaptikus vezikulumok mobilizálását és fúzióját a preszinaptikus membránba. Exocitózis ezeknek a fuzionált vezikulumoknak megnöveli a kvantum mennyiséget. A végeredmény egy átmeneti növekedés a végleges potenciálban, ami átmenti növekedést okoz az izomkontrakció erejében [143] [144] [23].

A fáradás élettana, amit ismételt ideg stimulációra látunk TOF és tetánias ingerlés esetén, még mai napig sem teljesen tisztázott. Az izomerő depressziója és a fáradása két különböző jelenséggel van magyarázva. Az izomerő depressziója a posztszinaptikus $\alpha 2\beta \delta \epsilon$ nikotinos ACh receptorok blokkolása révén jön létre [36], míg a fáradás a preszinaptikus $\alpha 3\beta 2$ nikotinos ACh receptorok blokkol-

lásával magyarázható [145]. A preszinaptikus nikotinos receptorok pozitív visszacsatolásként működnek, hogy többszörös ideg stimuláció esetén is fenn tudja tartani a szükséges acetilkolin mennyiséget. A preszinaptikus receptorok blokkolása neuromuszkuláris gyógyszerekkel megakadályozza az acetilkolin elérhetőségét, hogy fenn tudja tartani az izomkontrakciót magas frekvenciájú ingerlés (tetániás, vagy TOF ingerlés) esetén. Mivel a felszabadított acetilkolin nem elégíti ki az igényt, fáradás jön létre, és így csökkent izomösszehúzódás lesz tapasztalható a stimulusokra. A preszinaptikus neuronális nikotinos ACh receptorok kizárólagos érintettsége a fáradás mechanizmusában mára már meg lett kérdőjelezve, ugyanis kutatók azt találták, hogy a jelenség létrehozásában a posztjuncionális receptorok is részt vesznek [33].

2.7. A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk és jelentősége

2.7.1. Definíció

Posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokkról (PORNB) akkor beszélünk, ha az izomgyengeség jelei vagy tünetei állnak fenn a posztoperatív időszakban intraoperatív izomblokkoló szer használatát követően. Az izomerő visszatérte akkor megfelelő, ha képesek normálisan lélegezni, a felső légutak megtartottak, valamint megtartottak a védekező légúti reflexek, tudnak nyelni, köhögni, mosolyogni és beszélni [17]. Áttörést jelentett a reziduális neuromuszkuláris blokk fennállásának megítélésére az Ali és munkatársai által 1970-ben bevezetett TOF idegstimulálási minta [130]. Méréseik alapján azt találták, hogy TOFR 0,7 mellett a betegek légzési térfogata visszatért a normál szintre, ezért először a TOFR 0,7-et definiálták a biztonságos tracheális extubáció határaként [132]. A következő évtizedek vizsgálatai viszont azt igazolták, hogy TOFR 0,7 mellett is fennállnak olyan reziduális izomrelaxáns hatások, melyek rizikót jelentenek a betegek számára [146], ezért az 1990-es évek végén, 2000-es évek elején felemelték a biztonságos extubáció TOFR határát $\geq 0,9$ -re [147] [148]. A 2018-as szakmai konszenzus alapján, az izomerő megfelelő visszatértét a neuromuszkuláris blokkból, azaz a biztonságos extubáció feltételét, TOFR $\geq 0,9$ -ben határozták meg, az adductor pollicis izmon mérve [45]. Vannak viszont betegek, akik egyértelmű izomgyengeséget mutatnak még TOFR $> 0,9$ -nél, másoknál viszont már teljes izomerő visszanyerés tapasztalható TOFR $< 0,9$ -nél. Ezért PORNB-ról nem csak akkor beszélünk, ha a műtét végén a TOFR $< 0,9$ objektív neuromuszkuláris monitorizáló eszközökkel mérve, hanem akkor is, ha fizikális vizsgálattal izomerő csökkenést tapasztalunk, neuromuszkuláris blokkoló szer hatására [17]. A TOFR $\geq 0,9$ -es határát, a biztonságos extubáció feltételeként, viszont mára már többen megkérdőjelezték. Eikermann és munkatársai, vizsgálataikban azt találták, hogy az 1 másodperc

alatti erőltetett belégzési térfogat csökkent volt egészen TOFR 0,95-ig, és bár a TOFR-nak 1,0-re való visszatérése már megfelelő felépülést jelent a neuromuszkuláris blokkból, a légzési funkciók még érintettek lehetnek [149]. A POPULAR, prospektív, obszervációs vizsgálat post hoc analízise a posztoperatív pulmonális komplikációról (PPC) azt találta, hogy azokban a betegekben, akiknél kvantitatív neuromuszkuláris monitorozás történt, a PPC kevesebb volt, amennyiben tracheális extubáció előtt a TOFR > 0,95 volt, összevetve azokkal, akiknél a TOFR > 0,9 volt [151]. Broens és munkatársai a perifériás kemoreceptorok érintettségét találták még TOFR > 0,9 értékeknél sugammadex, neostigmin függesztés és spontán izomerő visszanyerés esetén is rocuronium alkalmazása után. Sugammadex esetében 45%-ban, neostigmin esetében 64%-ban, spontán felfüggesztés esetén 83%-ban találtak hipoxiára adott kemoreflex válasz csökkenést TOFR 1 esetén [150]. Ma már többen úgy látják, hogy a javasolt TOFR \geq 0,9-es határértéke a megfelelő neuromuszkuláris felépülésnek, és a biztonságos extubációnak, felülvizsgálatot igényel, különösen veszélyeztetett betegek esetében (idősek, obstruktív, és TOFR > 0,99 lenne szükséges, elektromiográfiával, vagy mechanomiográfiával mérve [152], és valószínűleg még magasabbra akceleromiográfiával mérve [147]).

2.7.2. A reziduális neuromuszkuláris blokk következményei klinikai tanulmányok alapján

Az éber önkénteseken végzett klinikai kísérletek, és az egyre több számban megjelenő klinikai bejegyzési tanulmányon alapuló cikkek elég bizonyítékot adnak arra, hogy a PORNB befolyásolhatja a felépülést általános anesztézia után, és megnövelheti a kedvezőtlen respiratórikus történések rizikóját a posztoperatív időszakban [17]. A reziduális neuromuszkuláris blokkot már 1997-ben összefüggésbe hozták a megnövekedett posztoperatív hipoxémiával [153] [155]. Egy tanulmány bizonyítja, hogy a PORNB megnöveli a felső légúti obstrukció incidenciáját transzport alatt a PACU-ra [156]. Egy 2008-as 7450 betegre kiterjedő tanulmányban azt találták, hogy a PACU-n magasabb a kritikus respiratórikus történések rizikója TOFR < 0,7-nél [157]. Bizonyítást nyert, hogy hosszú hatású izomrelaxánsok esetében húzódik a PACU-ról történő elbocsáthatóság, és a betegeknel súlyos izomgyengeség tünetei jelentkezhetnek, szemben azzal, ha közepes hatású izomrelaxánst használtak [158]. Szívsebészeti betegekben a PORNB elhúzódó posztoperatív lélegeztető gépről való leszoktatást, és hosszabb intubált állapot okozott [160]. Ezen kívül a PORNB megnöveli a posztoperatív pulmonális komplikációk (PPC) előfordulását. PPC-k közé tartozik a légúti infekció, légzési elégtelenség, pleurális beszűrődés, atelektázia, légmell, bronchospazmus, aspirációs pneumonia, pneumonia, ARDS, tracheobronchitis, pulmonáris ödéma, korábbi tüdőbetegség súlyosbodása, és a pulmonális embólia [18]. Az izomaktivitás részleges érintettsége a poszt-

operatív periodusban az intraoperatív adott NMBD-k maradék hatásán keresztül számos mechanizmus következtében járul hozzá a PPC kialakulásához. Ezek közé tartozik, hogy károsodik a légzőizmok kontrakciója, ami atelektázia kialakulásához vezet, valamint a köhögés és nyelés nem megfelelő kivitelezése szintén hozzájáruló faktor, továbbá a légúti szekréciónak felszaporodása, és a gyomortartalom aspirációja is hozzájárul a kialakulásához [18] [159]. Egy 2016-os tanulmányban azt találták, hogy a pneumonia incidenciája 1,79-szeres volt azokban a betegekben, akik NMBD-t kaptak, szemben azokkal, akik nem kaptak NMBD-t, valamint, hogy akiknél nem függesztették az izomrelaxáns neostigminnel, ott 2,26-szoros volt az előfordulás, azokhoz képest, akik kaptak neostigmint [161]. Egy 2012-es tanulmányban a közepes hatástartamú izomrelaxánsok használatát összefüggésbe hozták extubáció utáni deszaturációval, a perifériás oxigén szaturáció $< 90\%$ vagy akár $< 80\%$ -ra is lecsökkent, valamint posztoperatív reintubációval, és nem tervezett intenzív osztályra szállítással, és gépi lélegeztetéssel [162]. Egy 2013-as tanulmányban megállapították, hogy súlyos állapotú betegekben az izomgyengeség független előre jelzője a pharyngeális diszfunkciónak, és a szimptomás aspirációnak [163].

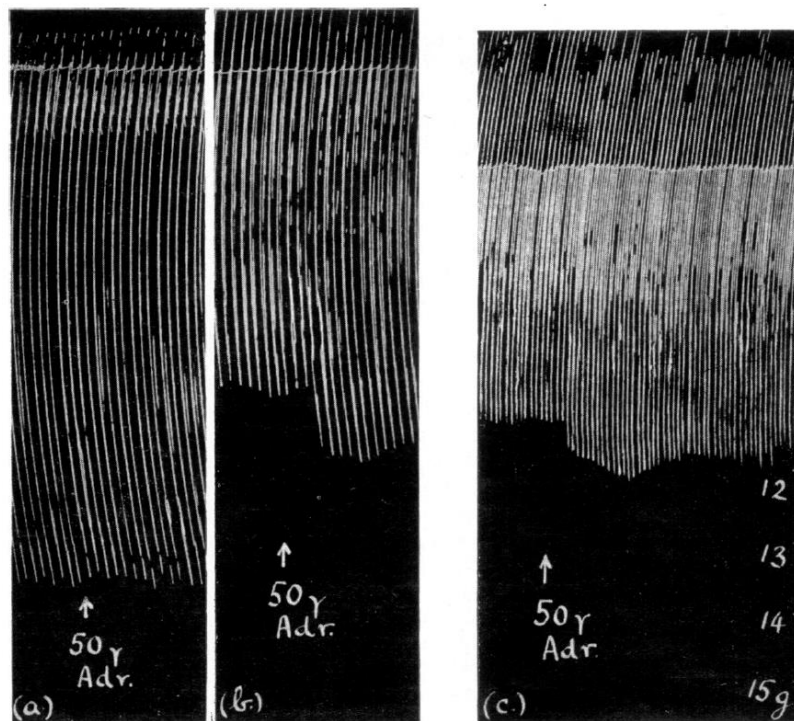
2.8. A patkány nervus phrenicus-diaphragma szövetpreparátum

Kísérleteinkben izolált patkány nervus phrenicus-hemidiaphragma szövetpreparátumokat használtunk, ezért részletesebb összefoglalást nyújtok erről az ex vivo kísérleti módszerről.

Az 1940-es években Edith Bülbring az adrenalin befolyását kutatta az ACh hatására és a szövetfunkciókra melyeket normál esetben kiváltott az ACh, és azt tapasztalta, hogy az adrenalin nem csak vazokonstrikció révén fejtette ki hatását, hanem közvetlenül is hatással van a neuromuskuláris transzmisszióra és az ACh hatására az izmon. Ekkor még csak olyan emlősökön végrehajtható állatkísérletek léteztek, melyekben megtartott volt a normál keringés, vagy perfundáltak voltak a szövetek. Eredményei igazolására szükségszerű volt egy olyan izolált ideg-izom szövetpreparátum kialakítása, melyben kiküszöbölhető az adrenalin vaszkuláris hatása. Erre legmegfelelőbbnek az izolált patkány nervus phrenicus-diaphragma preparátumot találta, ugyanis a patkány izomszövet kellő vékonysága relatíve könnyűvé teszi a szövet oxigenizálhatóságát, és a megfelelő ionegyensúly fenntartását a rostmembránokon keresztül. A tudós 1946-ban írt tanulmányában mutatta be új kísérleti módszerét. Az által kapott kísérleti eredményeket bár nehéz interpretálni, de magának a szövetpreparátum létrehozásának nagy jelentősége lett, és azóta számos kísérletben használták. Ennek a módszernek a kifejlesztése járult hozzá a későbbiekben az egyéb izolált izompreparátumoknak a kifejlesztéséhez, mint például az izolált innervált tenuissimus izom a macskából vagy az izolált triangularis sterni izom az egérből [164] [165].

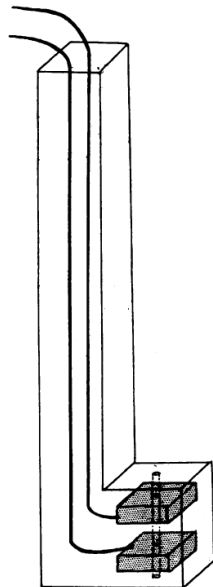
2.8.1. Bülbring féle patkány nervus phrenicus-diaphragma izolált szövetpreparátum

Bülbring a kísérleteihez felnőtt patkányokat használt. A patkányokat megölte, majd kivégezte. A mellkas feletti bőr leválasztása után, megnyitotta a mellkast a sternum jobb oldala mentén és a jobb thoracalis fal frontális részét eltávolította. A mediastinumot a sternum mögött kivágta, és egy vágást ejtett a diaphragma elülső behúzója fölött, úgy, hogy a nervus phrenicust ne sértse. Ezt követően az bal thoracalis fal elülső részét vette ki, melyet követően a nervus phrenicus kifejezetten láthatóvá vált. Mind a két bal tüdőlebenyt kivette. A bal hasfali izmot elvágta a costális határ mentén, és az utolsó bordát egy csipesszel megfogta. Ezt követően a diaphragma egy darabját kivágta. Két konvergáló vágást ejtett a bordán keresztül a diaphragma inas része felé, párhuzamosan az izomrostokkal, 3 mm-rel jobb oldalra, 3 mm-rel bal oldalra a nervus phrenicus becsatlakozási pontjához képest. Végeredményben egy diaphragma izomsáv került kimetszésre az inas részével együtt, melyhez körülbelül 2,5 cm hosszú nervus phrenicus csatlakozott hozzá. Az elkészült preparátumnak legyező alakja volt, ami 3 mm széles az inas végén, és 12 mm széles a costális határánál. Miután elvégezte az idegizom-szövet kipreparálását, a szövetpreparátumot egy szövetfürdőbe helyezte, ahol azt egy üveg rúddal fixálta. Egy fonal, amit a diaphragma inas részéhez kötöttek, összekapcsolta a preparátumot egy könnyű izotóniás erőkarral, ami végül mérte az izomkontrakciókat és rögzítette az összehúzódások mértékét (11. ábra).



10. ábra. Patkány diaphragma izomkontrakcióinak ábrázolása a Bülbring-féle kísérletben [165].

Az ideg igerléséhez egy elektróda párt használt, mely a következőképpen volt összeállítva. Egy plexi tömbbe két platina lemezt helyezett, melyekhez egy–egy 6 cm hosszú huzal futott a plexin keresztül. Az egymással párhuzamosan elhelyezett platina lemezek 1 mm vastagságúak, és 3×3 mm szélességűek és hosszúságúak voltak, melyet egy 5×5 mm nagyságú, 6 mm vastag plexiben helyeztek el oly módon, hogy a két platina lemez között egy 2 mm-es sáv maradjon. A plexi tömbbe, ahol a platina lemezek voltak elhelyezve, egy 1 mm átmérőjű üreget fúrt centrálisan, hogy így befogadást biztosítson a nervus phrenicusnak, ami ezáltal egy két platina gyűrűt tartalmazó plexi hengeren haladt keresztül. Ez az elrendezés biztosította a megfelelő kontaktust az elektromos stimuláláshoz, és megfelelő nedvességes az idegnek, hogy megakadályozza annak kiszáradását. Az elektródákat függőlegesen fixálták, úgy hogy épp érintsék a szövetfürdőben lévő oldat felszínét. Miután a nervus phrenicust áthúzták a lyukon, egy nedves pamut vattát helyeztek a tetejére (11. ábra).



11. ábra. A nervus phrenicus elektromos ingerlésére szolgáló eszköz modellje [165].

Bülbring a nervus phrenicust egyszeres áramimpulzusokkal ingerelte, egy neon lámpa áramkörrel 5–50/perc frekvenciával. 12/percet nem meghaladó egyszeres elektromos ingerlési mintával, több órán keresztül fennálló konstans izom összehúzódásokat tudott generálni. A szövetfürdőben Tryrode oldatot használt, kétszeres dextróz dózissal. A szövetfürdő aljára egy üvegből készült gáz elosztó csövet fixált, ami 95% O_2 + 5% CO_2 -val látta el a szövetpreparátumot. A szövetfürdő térfogata 100 cm^3 volt, az oldat hőmérsékletét pedig 36°C és 37°C között tartotta [165].

2.8.2. A preparátum korlátai

A kísérleti módszer megjelenését követően több kutatás is irányult arra, hogy megvizsgálják a preparátum alkalmasságát az izomműködés vizsgálatára [164]. Egy kísérlet eredménye azt mutatja, hogy annak ellenére, hogy az izomkontrakciók mértéke állandó marad órákon át, az izomrostok és környezetük közti ionegyensúly felborul, ami az izomrostok fokozatos depolarizációját okozza szignifikáns káliumion veszteséssel, ami végül az izomkontrakciók csökkenésében is megmutatkozik [166]. Egy másik kísérletben 5–6 órán át tartó, 10–15 percenként alternáló elektromos stimulálás (5–40/másodperc) és pihentetés után azt tapasztalták, hogy az intracelluláris nátrium koncentráció jóformán megegyezett a Ringer Laktát oldat nátrium koncentrációjával, a kálium koncentráció pedig kevesebb, mint harmadára csökkent a kontroll értékhez képest. Méréseik azt mutatták, hogy amennyiben 37 °C helyett 22 °C-on tartották a szövetpreparátumot, 12 órán keresztül is stabil maradt a szövet ionösszetétele. Eredményeiket részben a károsodott aerob metabolizmusnak tulajdonították [167]. Az is kimutatásra került, hogy a szövetpreparátum kezelése és mosása csökkentette az oxigén felhasználást, amit az enzimek, és az oxidálható endogén szubsztrátok elvesztésével magyaráztak [167]. A preparátum neuromuszkuláris blokkoló szerekre való érzékenységet tekintve, azt találták, hogy kifejezetten szenzitív tubokurarinra és egyéb benzilizokinolin vázas vegyületekre, és mint más patkány izmok, viszonylag kevésbé szenzitív egyéb neuromuszkuláris blokkoló szerekre (emberek izmaival összevetve), mint például az aminoszteroid típusúakra, és különösen a depolarizáló típusúakra, mint a szukcinilkolin. A depolarizáló izomblokkoló szerek nem tisztán depolarizálóként hatnak, hanem kompetitív blokkolók karakterisztikáját is mutatják, valamint olyan karakterisztikákat, amelyek egyikre sem jellemzőek [168].

2.8.3. A patkány nervus phrenicus-diaphragma preparátum használata a tudományban

Az izolált patkány nervus phrenicus-diaphragma preparátumon számos kísérletet végeztek a neuromuszkuláris junkció élettanának felkutatásában, mint például a véglemez potenciálok kimérése [169]. A preparátumon több vegyület hatását is kutatták a neuromuszkuláris junkció farmakológiájának a megismerésére, ilyen például a hexamethonium [170], vagy az inhalációs anesztetikumok [171]. Ezen a patkány preparátumon végezték a tubokurarin biotesztjeit is [164]. 1949-ben a patkány nervus phrenicus-diaphragma preparátumon vizsgálták a botulinum toxin neuromuszkuláris blokkoló hatását. A kísérlet eredménye bizonyította, hogy a toxin a motoneuronon fejt ki hatását, a neuromuszkuláris junkciónál, ahol irreverzibilis kötődésének következtében gátolja az ACh kibocsátását a neuronból, ami miatt létrejön a neuromuszkuláris blokk. Továbbá ebben a kísérletben kifejlesztettek ki egy technikát a retrográd ACh injektálásra az izolált diaphragma ereibe [172].

A farmakológiai különbségek ellenére, amiket tapasztaltak az emberi izmokban létrejövőkhöz képest, valamint a szövet preparátum fentiekben leírt korlátai ellenére, az izolált patkány nervus phrenicus-diaphragma preparátum, a kutatók számára, akik tisztában vannak a preparálás módszerével, számos izom élettani és farmakológiai kísérlet megvalósításához bizonyul kiváló módszernek napjainkig is. Ismereteink szerint ilyen preparátum vizsgálatára Európán belül Münchenben a Technische Universität Neuromuszkuláris kutatócsoportjában, illetve klinikánk neuromuszkuláris munkacsoportjában van lehetőség.

3. Célkitűzések

Vizsgálataink során ex vivo állatkísérletben, amiben egy izolált patkány nervus phrenicus-diaphragma szövetpreparátumot használtunk, vizsgáltuk az izomrelaxánsok hatását, és azoknak a függeszthetőségét két különböző kísérletsorozatban.

Első kísérletsorozatunk célja az volt, hogy egy új γ -ciklodextrin származék, a carboxymethyl- γ -ciklodextrin, hatékonyságát vizsgáljuk, három a klinikumban is használatban lévő izomrelaxáns, a rocuronium, a vecuronium és a pipecuronium, függeszthetőségére. További célkitűzésünk az volt, hogy a carboxymethyl- γ -ciklodextrin hatékonyságát összevessük a már forgalomban lévő, klinikai gyakorlatban használatban lévő másik γ -ciklodextrin származék, a sugammadex hatékonyságával.

Második kísérletsorozatunkban, amit szintén az ex vivo patkány nervus phrenicus-diaphragma preparátumon végeztünk, különböző magnézium koncentrációk hatását vizsgáltuk a rocuroniummal kiváltott izomrelaxációra és annak sugammadexszel történő függeszthetőségére. Célunk az volt, hogy meghatározzuk a megnövelt magnézium koncentráció hatását a rocuronium kiváltotta izomrelaxációra, a függeszthetőségére és a rekurarizációra.

4. Metodikák

4.1. Állatok

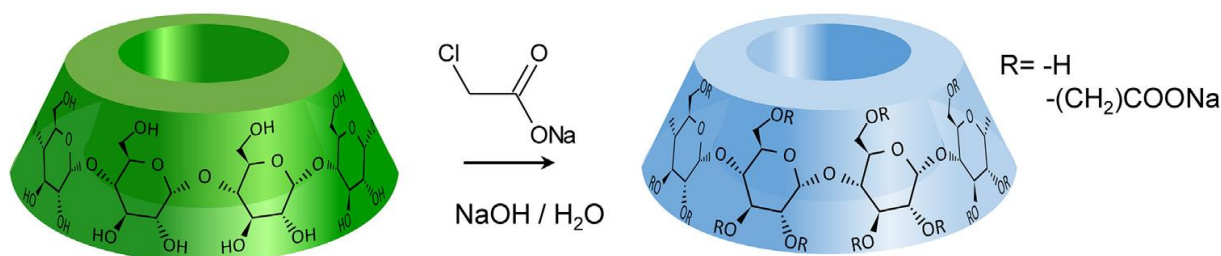
Mindkét kísérletsorozatunk patkány preparátumokon hajtottuk végre. Etikai jóváhagyás a kutatáshoz (1/2013/DE MÁB) a Debreceni Egyetem Állatkísérleti Tudományos Etikai Tanács (Elnök Prof Furka I.) által történt 2013. április 15-én. A két kutatáshoz kutatásonként 20–20 hím Wistar patkányt használtunk, súlyban 250–563 g-osak. Az intézményi irányelvek az állatokkal való megfelelő bánásmódról, és kutatási célokra való felhasználásukról, szigorúan betartottuk. Az állatokat random módon választottuk ki a kísérletek reggelén, és közvetlenül a kísérletek megkezdése előtt eutanizáltuk őket.

4.2. Anyagok

4.2.1. Carboxymethyl- γ -ciklodextrin hatásának vizsgálata

Ezekben a kísérletekben rocuroniumot (Esmeron; MSD Pharma Hungary, Budapest, Magyarország), pipecuroniumot (Arduan; Richter Gedeon, Budapest, Magyarország), vecuroniumot (Vecuronium Inresa; Inresa Arzneimittel Ltd, Freiburg, Németország), és sugammadexet (Bridion; MSD Pharma Hungary, Budapest, Magyarország) használtunk, melyeket kereskedelmi forgalomból vásároltunk és Krebs oldatban oldottunk fel, oly mértékben, hogy 10–100 μ L-es térfogatban lehessen dozírozni.

A kísérlethez továbbá, egy új γ -ciklodextrin származékot, a carboxymethyl- γ -ciklodextrint (CMGCD) használtuk, melyet a Cyclolab Ltd, Budapest, Magyarország fejlesztett ki, és gyártott. A vegyület szintéziséhez a γ -ciklodextrint feloldották a nátrium-klóracétát vizes oldatában. Az így kapott oldatot 70°C-ra melegítették. Amikor elérték a 60°C-ot vizes NaOH-t adagoltak cseppenként az oldathoz 3 óra alatt, majd tovább keverték az oldatot 75°C-on további 4 órán keresztül. Ezt követően, mikor a reakcióelegy visszahűlt szobahőmérsékletűre, egy erős ioncserélő gyantával kezelték meg, majd a filtrátumot szénnel tisztították. A színtelen oldatot végül liofilizálták. A kapott CMGCD variánsok a szubsztitúció fokában (degree of substitution DS) különböznek egymástól, melynek mértékét nukleáris mágneses rezonancia spektroszkópiával (NMR), és kapilláris elektroforézissel (CE) határozták meg. Előzetes ex vivo adatok alapján, mi CMGCD DS = 4.1 variánsát használtuk a kísérleteinkhez. Az egyszerűsített szintézis folyamatot a 12. ábra mutatja be [174].



12. ábra. Egyszerűsített ábrázolása a carboxymethyl- γ -ciklodextrin származékok szintézisének folyamatáról [174].

4.2.2. Magnézium hatásának vizsgálata

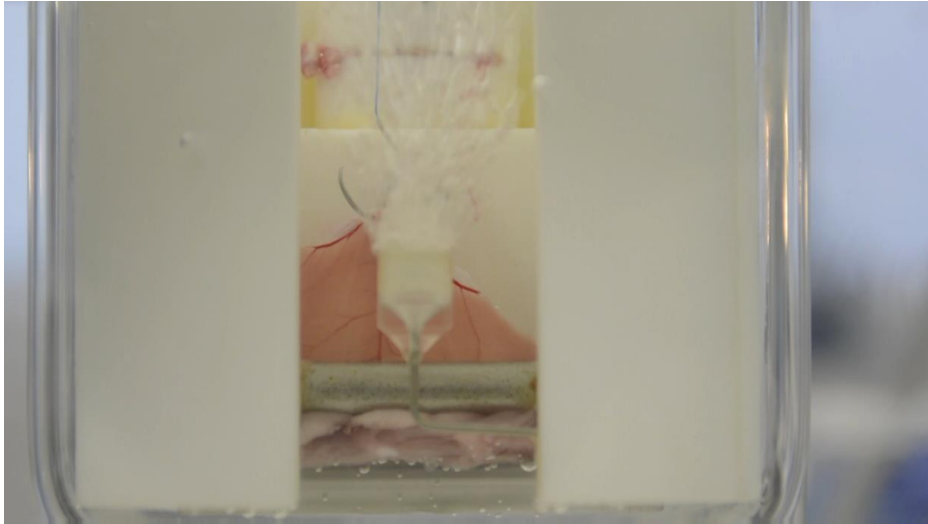
Ebben a kísérletsorozatban rocuroniumot (Esmeron; MSD Pharma Hungary, Budapest, Magyarország) és sugammadexet (Bridion; MSD Pharma Hungary, Budapest, Magyarország) használtunk, melyeket kereskedelmi forgalomban vásároltunk, és Krebs oldatban oldottunk fel, oly mértékben, hogy 10–100 μ L-es térfogatban lehessen dozírozni.

Továbbá magnézium heptahidrát szulfátot (Cormagnesin, Wörwag Pharma GmbH, Böblingen, Németország) használtunk és hígítás nélkül adtuk a puffer oldathoz, hogy elérjük a magnézium megfelelő végső koncentrációját.

4.3. Kísérleti módszerek

4.3.1. Ex vivo patkány szövetpreparátum kivitelezése

Patkány nervus phrenicus-hemidiaphragma preparátumot használtunk mind a két kísérletsorozatához. A patkányokat az peritoneumba befecskendezett, túldozírozott thiopentallal (60 mg/kg) öltük meg, majd kivéztettük őket a dorsalis véna cavan ejtett vágáson keresztül. A hemidiaphragma preparációjához a Bülbring által leírt módszernek egy módosított verzióját használtuk [165]. Bilaterális thoracotómiát hajtottunk végre, majd kiemeltük a sternumot. Ezt követően ki-preparáltuk a két nervus phrenicust kraniális irányból rostrális irányba, egészen a diaphragmába való becsatlakozásukig. Ezután a két hemidiaphragmát preparáltuk ki a hozzájuk tartozó nervus phrenicusokkal. A preparálást követően a nervus phrenicus-hemidiaphragma preparátumokat egy speciális szövettartóba helyeztük (IS0-07-TSZ2D, Experimetria Ltd., Budapest, Magyarország), 75 mL Krebs oldatba (110 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,25 mM CaCl₂, 1 mM MgSO₄, 1 mM KH₂PO₄, 5 mM glucose, 20 mM NaHCO₃), amit 95% O₂-vel és 5% CO₂-al (Vol%) buborékolattunk át. Az oldatot 37°C-on tartottuk. (AMP-09 Hőmérséklet szabályozó, Experimetria Ltd., Budapest, Magyarország) (13. ábra).

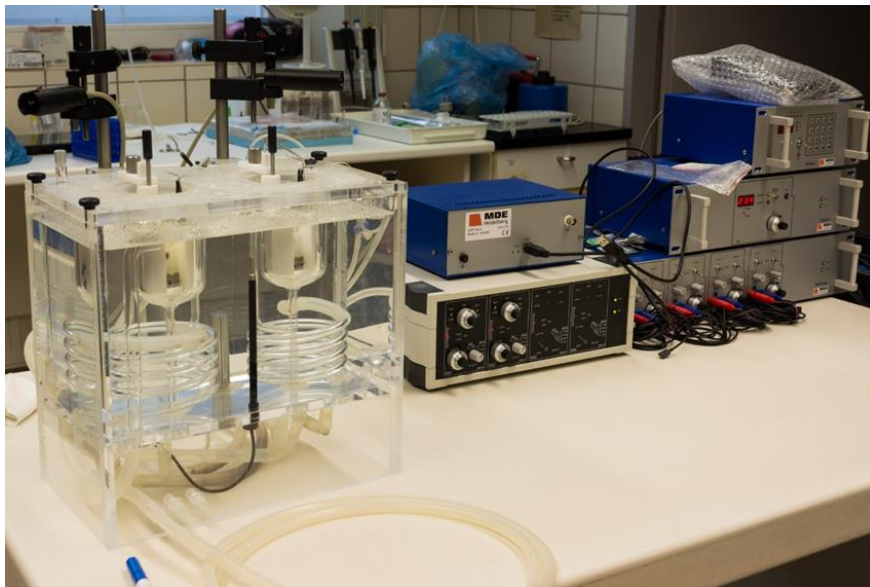


13. ábra. A patkány nervus phrenicus-hemidiaphragma szövetszerkezetének készítése.

A hemidiaphragmákat egy izometriás erőátvivő transzducerhez (FSG-01/200 Force Transducer, Experimenta Ltd., Budapest, Magyarország) erősítettük a diaphragma centrum tendinumánál egy 5/0 átmérőjű sebészi varrattal. A méréseket egy AMP-01-SG Classic bridge erősítővel erősítettük fel, és egy 16 csatornás professzionális software csomaggal (S.P.E.L. Advanced Isosys software, Experimenta Ltd., Budapest, Magyarország) rögzítettük. A nervus phrenicus vagy single twitch (ST) impulzusokkal ingereltük 5 másodpercenként (0,3 ms hosszúságú, téglalap alakú supramaximális erősségű impulzusok) vagy train-of-four (TOF) ingerlési mintával 15 másodpercenként (2 Hz frekvenciával leadott, négy egymást követő, egyenként 0,2 ms hosszúságú téglalap alakú supramaximális erősségű impulzusok, mely sorozatot 15 másodpercenként megismételtünk). Az elektromos ingerlést egy négyszög impulzust generáló elektromos stimulátorral adtuk le (ST-03-O4, Experimenta Ltd., Budapest, Magyarország).

A preparátum puffer oldatba való helyezését követően, hagytuk a szöveteket akklimatizálódni 10 percet, amely időtartam alatt nem ingereltük az ideget, csak egy alap 20–30 mN-os feszülést használtunk. Ezt követően megkezdjük a nervus phrenicus elektromos ingerlését, amit 1–1,5 órán keresztül folytattunk, miközben az oldathoz nem adtunk egyéb szereket, csak a puffer oldatot cseréltük szükség szerint, egészen addig, amíg egy stabil bázis feszülést el nem értünk. Az izomrelaxánsokat, a szelektív relaxáns kötő ágenseket, valamint a magnéziumot, csak a stabilizációs periódust követően adagoltuk az oldathoz. Egy adott koncentráció-hatás görbe leolvasását követően a puffer oldatot 5-ször cseréltük át egy 30 perces időintervallum alatt, hogy teljes kimosását biztosítsuk az oldathoz adott anyagoknak, mielőtt új koncentráció-hatás görbe mérésébe kezdtünk volna bele.

Több mérést végeztünk egy adott patkányon, de egy állat egy koncentráció-hatás görbéhez csak egy mérésel járult hozzá. Annak érdekében, hogy lecsökkenthessük a szövetben az idő előrehaladásával jelentkező degradációból fakadó hatásokat, a koncentráció-hatás görbéket variált sorrendben vettük fel az állatokban. A preparátumokat nem használtuk tovább, ha már nem tudtunk egy stabil bázis feszülést fenntartani. Minden egyes koncentráció-hatás görbe, amiket az ábrákon bemutatunk, 5 különböző állatból felvett koncentráció-hatás görbéből származnak (14. ábra).



14. ábra. A kísérlet sorozathoz használt eszközök.

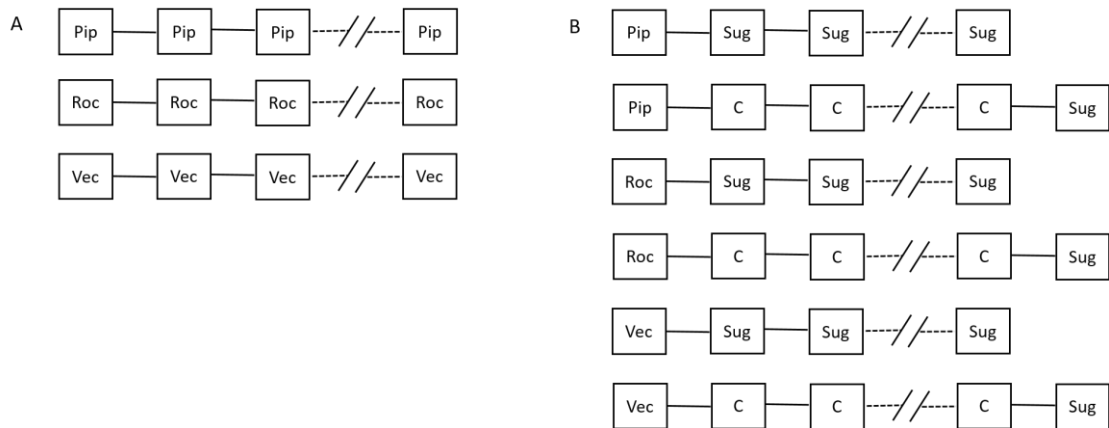
4.3.2. Carboxymethyl- γ -ciklodextrin hatásának vizsgálata

4.3.2.1. A rocuronium, vecuronium és pipecuronium koncentráció-hatás görbéi

Ebben a kísérlet sorozatunkban először három izomrelaxáns, a rocuronium, a vecuronium és a pipecuronium koncentráció-hatás görbéit vettük fel. Az izomrelaxánsok hatását a nervus phrenicusra kifejtett, single twitchek (ST) formájában leadott, elektromos impulzusok által kiváltott izom összehúzódások erejének csökkenésén keresztül mértük (a továbbiakban ST erő amplitúdó). A neuromuszkuláris blokkoló szereket 15 perces intervallumokban adagoltuk. Az ST erő amplitúdót egy adott gyógyszer koncentrációnál, öt egymást követő izomkontrakció átlagából kalkuláltuk ki, amikor a kontrakciós amplitúdók már stabilizálódtak, és vizuálisan nem változtak idővel. Az értékeket az alapfeszüléshez korrigáltuk, amit a kontrakciók között mértünk, valamint a nem kezelt preparátum maximális kontrakciós amplitúdójához normalizáltuk, hogy létrehozassuk a kumulatív koncentráció-hatás görbéket. Mindegyik preparátum 5–8 mérési pontot biztosított a görbére.

4.3.2.2. A sugammadex és CMGCD koncentráció-hatás görbéi az aminoszteroid izomrelaxánsok kiváltotta izomblokk függesztésénél

Annak érdekében, hogy meghatározzuk a szelektív relaxáns kötő ágensek (SRBA) hatását, egy egyszeri izomrelaxáns dózist adtunk a pufferoldathoz, amivel 90–95%-os ST erő amplitúdó csökkenést értünk el.



15. ábra. Kísérleti elrendezés. A: Neuromuszkuláris blokkoló szerek koncentráció-hatás görbéinek szerkesztése. 15 percenként bólus izomrelaxánsokat adagoltunk, amíg a ST válasz teljes szupressziója el nem értük. B: SRBA-ek koncentráció-hatás görbéinek szerkesztése. Egy iniciális bólus NMBD adása után, hogy 90–95%-os ST depresszió jöjjön létre, SRBA-ek adagolása történt 15 percenként, amíg meg nem valósult a neuromuszkuláris blokk teljes függesztése. Egy reverzáláshoz szükséges dózisu sugammadexet adtunk a C-vel történő függesztést követően, hogy igazolható lehessen a teljes függesztés megvalósulása. NMBD: neuromuszkuláris blokkoló szer, ST: single twitch, SRBA: szelektív relaxáns kötő ágens, Pip: pipecuronium, Roc: Rocuronium, Vec: Vecuronium, Sug: Sugammadex, C: Carboxymethyl-γ-ciklodextrin.

Ezt követően SRBA dózisokat 15 percenként adagoltuk, addig, amíg további dózisok már nem okoztak további növekedést a ST erő amplitúdóban. Egy sikeres felfüggesztés a TOF arány meghatározásával állapítottuk meg, amennyiben a TOF arány nagyobb volt, mint 90%. A TOF arány a négy elektromos stimulus negyedik (T4) és első (T1) impulzusának aránya (T4/T1). A CMGCD görbékhez, egy függesztési dózis (0,5 mg) sugammadex is adtunk, hogy garantáljuk az adott izomrelaxáns teljes felfüggesztését. A ST erő amplitúdót az SRBA beadását megelőző ST erő amplitúdóhoz korrigáltuk, és normalizáltuk a maximális kontrakciós amplitúdóhoz a teljes felfüggesztést követően, hogy létrehozzuk a kumulatív koncentráció-hatás görbéket. A 15. ábra mutatja be a kísérleti tervünket.

4.3.3. A magnézium hatásának vizsgálata

4.3.3.1. A magnézium és rocuronium koncentráció-hatás görbéi

Először a magnézium és rocuronium koncentráció-hatás görbéit határoztuk meg a diaphragma-nervus phrenicus preparátumunkon. A magnézium és rocuronium hatásait az izomkontrakciós erőre, a single twitch erő amplitúdójának depressziójával számszerűsítettük. A magnézium és rocuronium egy adott koncentrációjánál az egy méréshez tartozó single twitch erő amplitúdót, öt

egymást követő kontrakció átlagos értéke adta meg, amikor a kontrakciós amplitúdók már stabilizálódtak. A kapott értéket pedig az alaptenzióhoz korrigáltuk. A single twitch erő amplitúdót a még kezeletlen preparátum maximális single twitch erő amplitúdójához normalizáltuk, a kumulatív koncentráció-hatás görbék meghatározásához. A magnézium koncentráció-hatás görbéjének kimérése során 9,2 mg magnéziumot fecskendeztünk a puffer oldatba minden 10. percben addig, amíg a ST erő amplitúdó teljes depresszióját el nem értük. Minden egyes preparátum 11–12 mérési ponttal járult hozzá a görbe felállításához. A rocuronium koncentráció-hatás görbéjének meghatározásához 15 percenként adagoltuk a vegyületet az oldathoz. Az izomrelaxáns esetében két görbét határoztunk meg, két különböző magnézium koncentráció mellett. Az egyik esetben a rocuronium koncentráció-hatás görbéjét 1 mM magnézium koncentráció mellett vettük fel, a másik esetben pedig 1,5 mM magnézium koncentráció mellett. Az 1 mM magnézium koncentráció esetében a rocuronium kezdő dózisa 0,2 mg volt, amit 0,1 mg dózisok követtek, amíg kontrakció már nem volt érzékelhető ideg stimulációt követően. Mindegyik preparátum 5–7 mérési ponttal járult hozzá a görbe kialakításához. A 1,5 mM magnézium koncentráció mellett felvett koncentráció-hatás görbénél az első rocuronium dózis 0,1 mg volt, melyet két 0,05 mg dózisú rocuronium követett, majd 0,025 mg dózisokban folytattuk a rocuronium adagolását, addig amíg már nem volt kiváltható izomkontrakció elektromos stimulusra. Mindegyik preparátum 7–11 mérési ponttal járult hozzá a görbe kialakításához.

4.3.3.2. A magnézium préblokk hatásának megítélése

Végeztünk egy méréssorozatot annak meghatározása érdekében, hogy az izomrelaxálás megkezdése előtt, azaz préblokk alkalmazott különböző magnézium koncentrációknak milyen hatása van a neuromuszkuláris blokk függeszthetőségére. Ebben a kísérletsorozatban két különböző magnézium koncentráció mellett mértük a rocuroniummal kivitelezett izomrelaxáció sugammadexszel történő függeszthetőségét. 1,5 mM magnézium koncentráció mellett egy egyszeri 0,3 mg dózisú rocuroniumot adtunk az oldathoz, 1 mM magnézium koncentráció mellett egy egyszeri 0,5 mg dózisú rocuroniumot adtunk az oldathoz, hogy 90–95%-os single twitch erő amplitúdó depressziót érjünk el. Ezt követően 10 percenként adagoltuk a sugammadexet, hogy felvegyük a vegyület koncentráció-hatás görbéjét. A ST erő amplitúdót az alapvonalhoz korrigáltuk, ami a sugammadex beadását megelőző ST erő amplitúdó volt, valamint normalizáltuk a teljes reverzálás utáni maximális kontrakciós amplitúdóhoz, hogy megalkothassuk a kumulatív koncentráció-hatás görbéket. 1 mM magnézium koncentráció mellett a kezdő sugammadex dózis 0,2 mg volt, amit négy 0,1 mg-os dózis követett, majd egy 0,15 mg-os dózis, végül pedig 0,25 mg-os dózisok addig, amíg a ST erő amplitúdó el nem ért egy platót, és a neuromuszkuláris blokk felfüggesztettsége nem igazolódott azáltal, hogy a TOFR > 0,9 ért el. Mindegyik preparátum 5–8 mérési ponttal járult hozzá

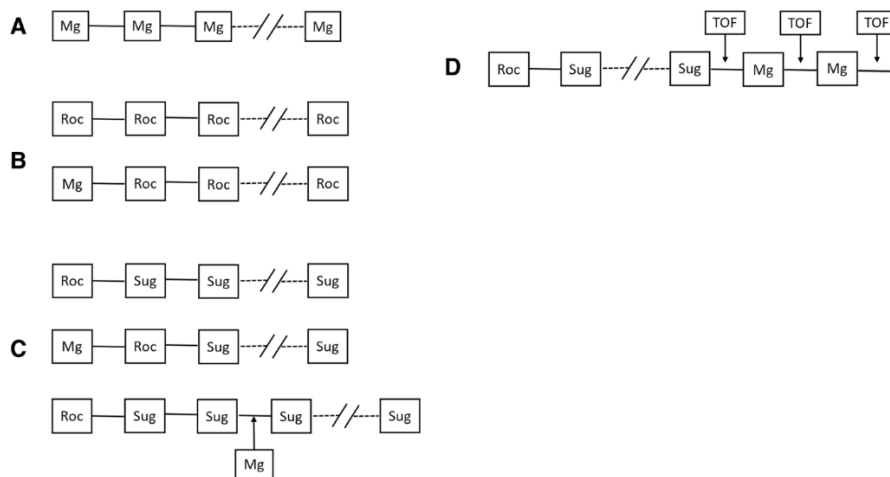
a koncentráció-hatás görbe megalkotásához. A 1,5 mM magnézium koncentráció mellett a kezdő sugammadex dózis 0,05 mg volt, amit három 0,1 mg dózisu sugammadex követett, majd egy 0,15 mg dózisu sugammadex, végül 0,25 mg dózisu sugammadexek annyiszor amíg a ST erő amplitúdó el nem ért egy plató szintet, és a TOFR > 0,9-del igazoltuk a teljes izomerő visszatértét. Minden egyes preparátum 7 mérési ponttal járult hozzá a koncentráció-hatás görbe kialakításához.

4.3.3.3. A magnézium posztblokk hatásának megítélése

Ebben a kísérletben azt határoztuk meg, hogy a magnéziumnak milyen hatása van az izomrelaxációra és annak függeszthetőségére sugammadexszel, azután megemelve a dózisát, hogy már megkezdődött a neuromuszkuláris blokk függesztése, azaz posztblokk. A kísérletünkben 1 mM magnézium koncentráció mellett 0,5 mg rocuroniumot adtunk az oldathoz, hogy 90–95%-os ST erő amplitúdó csökkenést hozzunk létre. Ezt követően megkezdtük a neuromuszkuláris blokk felfüggesztését 10 percenként adagolt 0,1–0,2 mg dózisu sugammadexszel, addig amíg az összes sugammadex dózis el nem érte a 0,5 mg-ot. Ekkor az oldatban a magnézium koncentrációt 1,5 mM-ra növeltük, és a sugammadex adagolását folytattuk először egy egyszeri 0,15 mg dózissal, majd egy 0,1 mg dózissal. Ezt követően 0,25 mg dózisokban adagoltuk a függesztőszert, addig, amíg egy plató hatást nem értünk el a ST erő amplitúdóban, és a teljes izomerő visszatérte nem igazolódott, azáltal, hogy a TOFR > 0,9-et el nem érte. A ST erő amplitúdót korrigáltuk a sugammadex beadását megelőző ST erő amplitúdó alapvonalához, valamint normalizáltuk a teljes reverzálás utáni maximális kontrakciós amplitúdóhoz, hogy megalkothassuk a kumulatív koncentráció-hatás görbéket. Mindegyik preparátum 6–7 mérési ponttal járult hozzá a kumulatív koncentráció-hatás görbe kialakításához.

4.3.3.4. A magnézium hatása a függesztés „safety margin”-jára

Ebben a kísérletben azt mértük, hogy az oldatban növekvő magnézium koncentráció hogyan befolyásolja a sugammadexszel függesztett rocuronium blokkot azután, hogy már teljesen visszatért az izomerő a függesztés hatására, azaz milyen hatással van a magnézium a függesztés „safety margin”-jára.



16. ábra. Kísérlet tervezet. A: magnézium koncentráció-hatás görbéjének felvétele. Magnézium dózisokat adagoltunk a puffer oldathoz 10 percenként, amíg a ST erő amplitúdó teljes szupressziója meg nem valósult. B: Rocuronium koncentráció-hatás görbéjének felvétele. 15 percenként bólus rocuroniumot adagoltunk, amíg a ST erő amplitúdó teljes szupressziója meg nem valósult. A magnézium hatásának felmérése érdekében a kísérletet megismételtük úgy, hogy 10 perccel a rocuronium adagolásának megkezdése előtt, bólus magnéziumot adtunk az oldathoz. C: Sugammadex koncentráció-hatás görbéjének szerkesztése. Egy iniciális bólus rocuronium adását követően, mely egy minimum 90%-os ST erő amplitúdó depressziót okozott, sugammadex dózisokat adagoltunk 10 percenként, amíg a ST amplitúdó teljes visszatérése meg nem valósult. Az izomrelaxáció kiváltása előtt adott magnézium hatásának felmérése érdekében, a kísérletet megismétlésre került úgy, hogy 10 perccel a rocuronium adását megelőzően, bólus magnézium került beadásra az oldatban. Az izomblokk kialakulása után adott magnézium hatásának meghatározása érdekében, a kísérlet megismétlésre került úgy, hogy a bólus magnézium, az izomerő sugammadexszel létrehozott részleges visszatérését követően került beadásra, és a sugammadex dozírozása ezt követően folytatódott tovább. D: A magnézium hatásának felmérése a függesztés „safety margin”-jára. Bólus rocuronium adását követően sugammadex dózisokat adagoltunk az izomrelaxáció teljes, vagy már biztonságosnak ítélt határáig, TOFR-val mérve. Ezt követően magnézium dózisokat adagoltunk, és minden adag után TOFR mérés történt. Mg: magnézium, Roc: rocuronium, Sug: sugammadex, TOF: train-of-four, TOFR: train-of-four ráta.

Ezt a kísérletet úgy kivitelezte, hogy sugammadexszel függesztettük a rocuronium kiváltotta izomblokkot TOFR \approx 1,0-re, amikor már látható fáradás nem volt tapasztalható, azaz a teljes izomerő visszatéréséig, vagy pedig egy TOFR $>$ 0,9 értékre, amikor még volt vizuálisan látható fáradás, de már a klinikailag biztonságosnak tartott extubáció kritériumát elértük [45]. Ezt követően a magnézium koncentrációt 0,5 mM-os lépésekben emeltük, addig amíg 2 mM koncentrációt nem értünk el. A TOFR-t 15 másodpercenként mértük 10 percen keresztül minden egyes magnézium koncentráció változást követően, és a végső stabil TOFR-t használtuk fel, hogy számszerűsítsük a TOFR-ban végbement változásokat. A 16. ábra mutatja be a kísérleti tervünket.

4.4. Statisztikák

Mind a két kísérlet sorozatunkban a MS Windowsra kialakított GraphPad Prism 6-ot (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) használtunk a koncentráció-hatás görbék illesztéséhez. A görbe illesztéshez több lehetséges megoldást is kínál a szoftver, melyek a következők: non-lineáris regresszió, „log(agonist) vs. normalized response-variable slope”, „log(inhibitor) vs. normalized response-variable slope”, „log(agonist) vs. response-Find EC anything”. A következő illesztő egyenletet használtuk

$$y = \frac{100}{1 + (EC50 - X) \cdot Hillslope}, \text{ ahol } X = \log(\text{koncentráció})$$

és y a normalizált és bázisvonal korrigált kontrakciós amplitúdó. EC_{90} és EC_{99} értékeket a következő egyenlettel határoztuk meg

$$\log EC50 = \log ECF - \frac{1}{Hillslope} \cdot \log \frac{F}{100 - F}, \text{ ahol } F = 90 \text{ vagy } F = 99$$

4.4.1. Carboxymethyl-gamma-cyclodextrin hatásának vizsgálata-power analízis

A kísérletet megelőzően egy előzetes mérést végeztünk ($n = 3$) a minta méretének meghatározására, amely szükséges a pipecuronium koncentráció-hatás görbéjének kiszámításához. Eredményként $\log EC_{50} = 0,14$ és $SD = 0,007$ értékeket kaptunk. 10%-os változást feltételezve az EC_{50} értékében, ami már klinikailag releváns változásnak mondható, $\alpha = 0,05$ és 80%-os „power” esetén $n = 5$ mintaméretet kaptunk egy kétoldali teszt elvégzéséhez. Statisztikai összehasonlítása a koncentráció-hatás görbéknek az MS Windowsra kifejlesztett GraphPad Prism 6 programmal végeztük el, egy extra sum-of-squares F-teszttel. $\log EC_{50}$, $\log EC_{90}$ vagy $\log EC_{99}$ modell komponenst használtunk az extra sum-of-squares-hez. Az eredmények átlagban, vagy 95%-os konfidencia intervallumban (CI) vannak feltüntetve, amennyiben másképpen nem specifikáljuk.

A szelektív relaxáns blokkoló vegyülettel történő felfüggesztés előtti, a 90–95%-os ST erő amplitúdó depressziót létrehozó izomrelaxáns dózisok összehasonlítása, illetve az EC_{50} , EC_{90} és EC_{99} -hez hozzárendelt különböző izomrelaxáns koncentrációkat Student T-test-tel hasonlítottuk össze Microsoft Excelben (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

4.4.2. Magnézium hatásának vizsgálata – power analízis

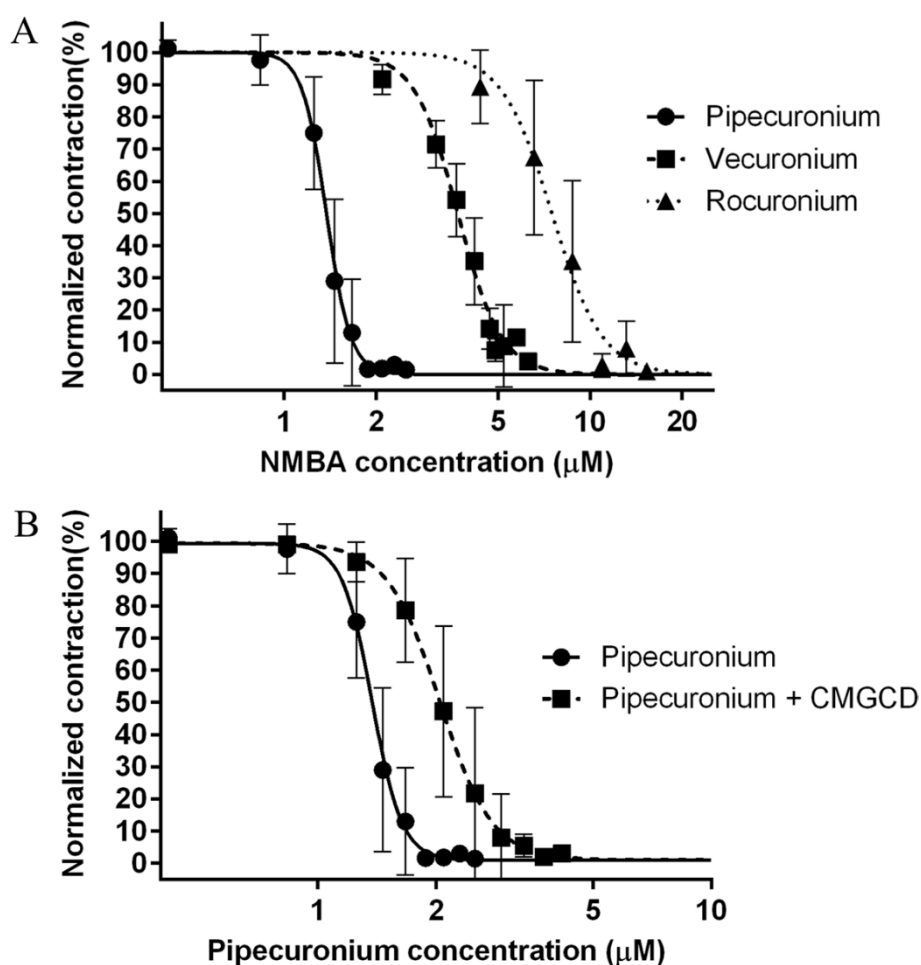
A kísérletet megelőzően egy előzetes mérést végeztünk ($n = 3$) a minta méretének meghatározására, amely szükséges a rocuronium koncentráció-hatás görbéjének kiszámításához. Eredményeinkben $\log EC_{50} = 0,875$ és $SD = 0,023$ értékeket kaptunk. 10%-os változást feltételezve az EC_{50} értékében, ami már klinikailag releváns változásnak mondható, $\alpha = 0,05$ és 80%-os „power” esetén $n = 4$ mintaméretet kaptunk egy egyoldali teszt elvégzéséhez. A koncentráció-hatás görbék statisztikai összehasonlítása az MS Windowsra kifejlesztett GraphPad Prism 6 programmal történt, extra sum-of-squares F-teszttel. Az extra sum-of-squares-hez $\log EC_{50}$ modell komponenst használtunk. Az eredmények átlagban, vagy 95%-os konfidencia intervallumban (CI) vannak feltüntetve.

5. Eredmények

5.1. Carboxymethyl- γ -ciklodextrin hatásának vizsgálata

5.1.1. Koncentráció-hatás kapcsolat a különböző izomrelaxánsok esetén

Első lépésként meghatároztuk a koncentráció-hatás görbéit az összes általunk vizsgált izomrelaxánsoknak, azaz a rocuroniumét, vecuroniumét, és pipecuroniumét. Eredményeinkben az 50%-os (EC_{50}), és 90%-os (EC_{90}) effektív koncentrációt tüntettük fel, melyek azok a koncentrációk, melyek mellett rendre, 50%-os, valamint 90%-os az izomrelaxáns hatása.



17. ábra. Koncentráció-hatás görbéi a különböző izomrelaxánsoknak. A: A pipecuronium, vecuronium és rocuronium koncentráció-hatás görbéi. Normalizált kontrakciós erő amplitúdó, az izomrelaxánsok koncentrációjának tízes alapú logaritmusának függvényében (\log_{10}) ábrázolva. A görbék a legjobban illeszkedő görbék, non-lineáris regresszióval közelítve, $n = 5$ különböző preparátumból. Mérési pontok az átlag értéket reprezentálják a normalizált erő amplitúdónak egy adott koncentráció mellett. A hiba-sávok a standard deviációját mutatják a mérési pontoknak. B: A pipecuronium koncentráció-hatás görbéjének eltolódását mutatja $13,3 \mu\text{M}$ CMGCD előkezelést követően. CMGCD: carboxymethyl- γ -ciklodextrin, NMBD: neuromuszkuláris blokkoló szer.

Rocuronium esetén azt kaptuk, hogy az EC_{50} értéke $7,50 \mu\text{M}$ ($6,93\text{--}8,12 \mu\text{M}$), az EC_{90} értéke $11,36 \mu\text{M}$ ($9,64\text{--}13,39 \mu\text{M}$). Vecuronium esetén az EC_{50} értéke $3,69 \mu\text{M}$ ($3,59\text{--}3,80 \mu\text{M}$), az EC_{90} értéke pedig $5,29 \mu\text{M}$ ($4,97\text{--}5,63 \mu\text{M}$). A pipecuronium EC_{50} értéke $1,38 \mu\text{M}$ ($1,33\text{--}1,42 \mu\text{M}$), EC_{90} értéke pedig $1,68 \mu\text{M}$ ($1,58\text{--}1,79 \mu\text{M}$). Az eredmények az 2. táblázatban vannak feltüntetve. Az izomrelaxánsok koncentráció-hatás görbéit a 17. ábra mutatja be. Az eredményeink alapján a pipecuronium mutatta a legnagyobb potenciált, míg a vecuroniumnak közepes mértékű volt a potenciálja. A rocuroniumnak kellett a legnagyobb koncentráció, hogy effektíven csökkentse a ST erő amplitúdót ex vivo rendszerünkben. Az értékek átlag és 95%-os konfidencia intervallumban vannak megadva.

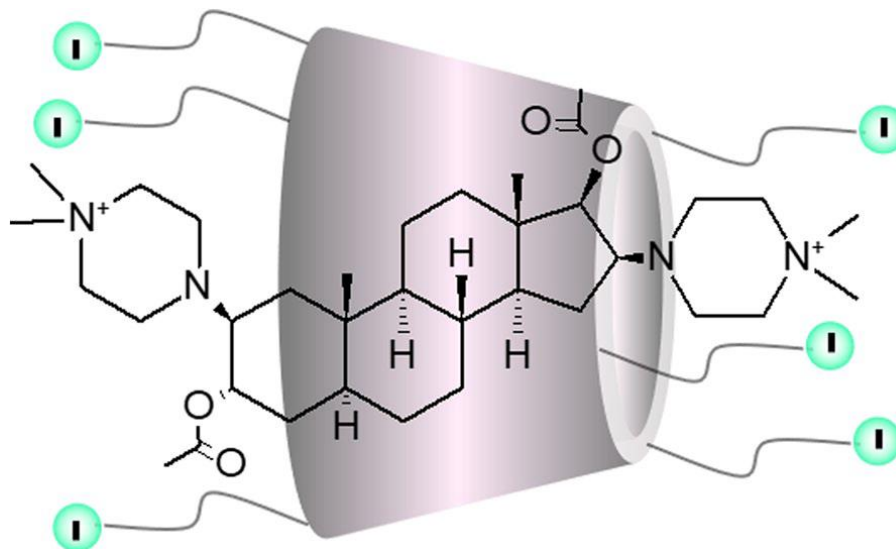
NMBD	EC_{50} (μM)	EC_{90} (μM)
Pipecuronium	1,38 (1,33–1,42)	1,68 (1,58–1,79)
Pipecuronium + CMGCD	2,04 (1,94–2,16)	2,90 (2,58–3,25)
Vecuronium	3,69 (3,59–3,80)	5,29 (4,97–5,63)
Rocuronium	7,50 (6,93–8,12)	11,36 (9,64–13,39)

2. táblázat. A pipecuronium, vecuronium és rocuronium EC_{50} és EC_{90} értékeinek összehasonlítása. Az értékek átlagban és 95%-os konfidencia intervallumban vannak megadva. EC_{50} : hatásos koncentráció 50%-os hatás eléréséhez, EC_{90} : hatásos koncentráció 90%-os hatás eléréséhez, Pipecuronium + CMGCD: pipecuronium effektív koncentrációja $13,3 \mu\text{M}$ carboxymethyl- γ -ciklodextrinnel való előkezelést követően. CMGCD: carboxymethyl- γ -ciklodextrin.

5.1.2. Az izomrelaxánsok által kiváltott neuromuszkuláris blokk felfüggesztésének mechanizmusa CMGCD-vel

Annak érdekében, hogy meghatározzuk az interakció jellegét a CMGCD és az izomrelaxánsok között, CMGCD-t adtunk az oldathoz, úgy, hogy annak az oldatban való végső koncentrációja $13,3 \mu\text{M}$ legyen, mielőtt elkezdjük növelni a pipecuronium koncentrációját. A függesztőszerezrel történő előkezelés után a pipecuronium EC_{50} értéke $2,04 \mu\text{M}$ ($1,94\text{--}2,16 \mu\text{M}$), EC_{90} értéke pedig $2,90 \mu\text{M}$ ($2,58\text{--}3,25 \mu\text{M}$) volt. Az előkezelés CMGCD-vel jobbra tolódást eredményezett a pipecuronium koncentráció-hatás görbéjében. A maximális ST depresszió viszont továbbra is kivitelezhető volt a CMGCD jelenlétében, csak magasabb pipecuronium koncentráció mellett (ahhoz viszonyítva, amikor a CMGCD nem volt jelen az oldatban). A kapott eredményeket a 2 táblázat, a koncentráció-hatás görbét a 17. ábra B mutatja.

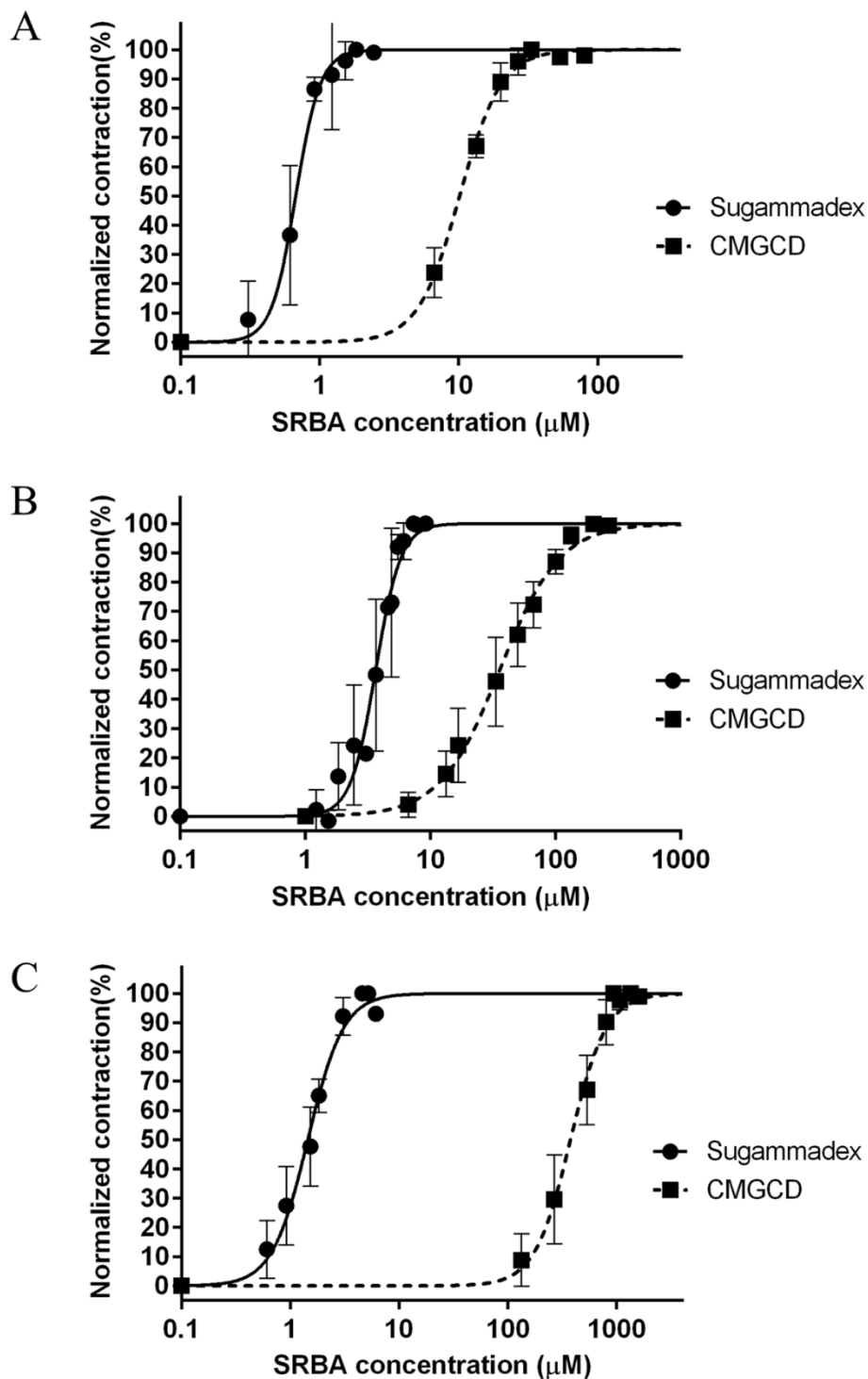
A kapott eredményünk azt feltételezi, hogy a CMGCD megköti a pipecuroniumot addig, amíg a receptorai nem telítődnek, ami után a nem kötött izomrelaxáns molekulák képesek ST depressziót létrehozni. A carboxymethyl- γ -ciklodextrin komplex képződését az izomrelaxánsal a 18. ábra mutatja be.



18. ábra. A carboxymethyl- γ -ciklodextrin sematikus modellje és komplex képzése neuromuszkuláris blokkoló szerrel.

5.1.3. A CMGCD potenciálja a neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére a sugammadexhez képest

Mindhárom izomrelaxánshoz felvettük a CMGCD és sugammadex koncentráció-hatás görbéit. A rocuronium esetében azt kaptuk, hogy a CMGCD EC_{50} értéke $35,89 \mu\text{M}$ ($32,67\text{--}39,41 \mu\text{M}$) volt, az EC_{90} értéke pedig $119,9 \mu\text{M}$ ($101,5\text{--}141,9 \mu\text{M}$), a sugammadex EC_{50} értéke $3,67 \mu\text{M}$ ($3,43\text{--}3,92 \mu\text{M}$), az EC_{90} pedig $6,08 \mu\text{M}$ ($5,34\text{--}6,92 \mu\text{M}$) volt. A pipecuronium kiváltotta izomrelaxáció felfüggesztéséhez használt CMGCD EC_{50} értéke $10,14 \mu\text{M}$ volt ($9,61\text{--}10,70 \mu\text{M}$), EC_{90} értéke $21,60 \mu\text{M}$ ($19,63\text{--}23,76 \mu\text{M}$) volt, a sugammadex EC_{50} értéke $0,67 \mu\text{M}$ ($0,62\text{--}0,74 \mu\text{M}$), EC_{90} értéke $1,05 \mu\text{M}$ ($0,86\text{--}1,29 \mu\text{M}$) volt. A vecuronium felfüggesztésénél azt kaptuk eredményül, hogy a CMGCD EC_{50} értéke $376,1 \mu\text{M}$ volt ($341,9\text{--}413,8 \mu\text{M}$), EC_{90} értéke $863,1 \mu\text{M}$ ($727,8\text{--}1023 \mu\text{M}$) volt, a sugammadex EC_{50} értéke $1,45 \mu\text{M}$ ($1,35\text{--}1,56 \mu\text{M}$), EC_{90} értéke pedig $3,33 \mu\text{M}$ ($2,82\text{--}3,92 \mu\text{M}$) volt.



19. ábra. Az SRBA-ek koncentráció-hatás görbéi. A: Pipecuronium indukálta izomrelaxáció függesztésére használt sugammadex és CMGCD koncentráció-hatás görbéi. B: Rocuronium indukálta izomrelaxáció függesztésére használt sugammadex és CMGCD koncentráció-hatás görbéi. C: Vecuronium indukálta izomrelaxáció függesztésére használt sugammadex és CMGCD koncentráció-hatás görbéi. Normalizált kontrakciós erő amplitúdó, a SRBA-ek koncentrációjának tízes alapú logaritmusának függvényében (log10) ábrázolva. A görbék a legjobban illeszkedő görbék, non-lineáris regresszióval közelítve, $n = 5$ különböző preparátumból. Mérési pontok az átlag értéket reprezentálják a normalizált erő amplitúdójának egy adott koncentráció mellett. A hiba-sávok a standard deviációját mutatják a mérési pontoknak. CMGCD: carboxymethyl- γ -ciklodextrin, SRBA: szelektív relaxáns kötő ágens.

Az eredményeinket a 3. táblázat, a koncentráció-hatás görbéket pedig a 19. ábra mutatja. Az EC_{50} és EC_{90} értékek mind a sugammadexnél mind a CMGCD-nél a pipecuroniumnál voltak a legala-

csonyabbak. A sugammadex potenciálja, hogy függesse a vecuronium által létrehozott neuromuszkuláris blokkot, nagyobb volt, mint a rocuronium által létrehozott blokknál, míg a CMGCD-nek a rocuroniumnál volt nagyobb potenciálja, és a vecuronium felfüggesztésére volt a leggyengébb hatással. Mind a három izomrelaxáns esetén a sugammadexnek szignifikánsan alacsonyabb volt az EC₅₀ és EC₉₀ értéke a CMGCD-hez képest (< 0,0001).

Amíg a CMGCD-vel teljes függesztést lehetett elérni pipecuronium indukálta izomrelaxáció esetén, addig rocuronium esetében csak 94,6 ± 1,5%-os izomerő visszatérést, vecuronium esetében 86,3 ± 5%-os ST amplitúdót lehetett elérni. Érdekességképp a rocuronium által kiváltott blokk esetén az ST erő amplitúdó visszatérése nagyobb volt, mint a TOF ratio visszatérése (94,6% szemben 90,6%-kal), míg vecuronium esetében az ST erő amplitúdó visszatérte alacsonyabb volt, mint a TOF ráta visszatérése (86,3% szemben 87,6%-kal). Bár a ST visszatérés és a TOF arány közötti különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (p = 0,249 rocuronium és p = 0,637 vecuronium esetén) (19. ábra, 3. táblázat).

NMBD	SRBA	EC ₅₀ (µM)	EC ₉₀ (µM)
Rocuronium	CMGCD	35,89 (32,67–39,41)	119,9 (101,5–141,9)
	Sugammadex	3,67 (3,43–3,92)	6,08 (5,34–6,92)
Pipecuronium	CMGCD	10,14 (9,61–10,70)	21,60 (19,63–23,76)
	Sugammadex	0,67 (0,62–0,74)	1,05 (0,86–1,29)
Vecuronium	CMGCD	376,1 (341,9–413,8)	863,1 (727,8–1023)
	Sugammadex	1,45 (1,35–1,56)	3,33 (2,82–3,92)

3. táblázat. CMGCD és Sugammadex EC₅₀ és EC₉₀ értékeinek összehasonlítása. Az értékek átlagban és 95%-os konfidencia intervallumban vannak megadva. EC₅₀: hatásos koncentráció 50%-os hatás eléréséhez, EC₉₀: hatásos koncentráció 90%-os hatás eléréséhez. CMGCD: carboxymethyl-γ-ciklodextrin.

5.1.4. Szelektív relaxáns kötő ágensek affinitása a neuromuszkuláris blokkoló szerekhez

Mivel az izomrelaxánsokat olyan koncentrációban adtuk az oldathoz, hogy minimum 90%-os ST erő amplitúdó csökkenést okozzanak, a neuromuszkuláris blokkoló szerek potenciál-beli különbségei, szignifikáns koncentráció-beli különbségeket eredményeztek (p < 0,0001 az összes NMBD párhoz). Hogy jobban fel tudjuk mérni az SRBA-ek valós affinitását az izomrelaxánsokhoz, mind a két függesztőszerhez kikalkuláltuk az az EC₅₀ és EC₉₀ értékeknek az adott NMBD koncentrációjához viszonyított arányát, így megkapva a korrigált effektív koncentráció értékeket (EC_{50,kek}, EC_{90,kek}). Rocuroniummal kiváltott izomrelaxáció esetén a CMGCD EC_{50,kek} értéke 3,81 µM (2,44–5,19 µM) volt, az EC_{90,kek} értéke pedig 10,60 µM (9,63–11,57 µM). Rocuronium kiváltotta izomrelaxáció esetén a sugammadex EC_{50,kek} értéke 0,34 µM (0,24–0,44 µM) volt, EC_{90,kek} értéke

0,55 μM (0,48–0,62 μM) volt, $EC_{99,\text{kek}}$ értéke pedig 0,95 μM (0,82–1,08 μM) volt. Pipecuroniummal kiváltott relaxáció esetén a CMGCD $EC_{50,\text{kek}}$ értéke 5,15 μM (4,21–6,08 μM) volt, $EC_{90,\text{kek}}$ értéke 11,02 μM (8,95–13,08 μM) volt. Pipecuroniummal kiváltott izomrelaxáció esetén a sugammadex $EC_{50,\text{kek}}$ értéke 0,38 μM (0,23–0,54 μM) volt, $EC_{90,\text{kek}}$ értéke 0,58 μM (0,43–0,74 μM) volt, míg $EC_{99,\text{kek}}$ értéke 0,95 μM (0,69–1,20 μM) volt. Vecuronium esetében azt kaptuk, hogy a CMGCD $ED_{50,\text{kek}}$ értéke 101,2 μM (73,9–128,4 μM) volt, $EC_{90,\text{kek}}$ érték 306,0 μM (172,7–439,2 μM) volt. Vecuronium esetén a sugammadex $EC_{50,\text{kek}}$ értéke 0,32 μM (0,23–0,41 μM), az $EC_{90,\text{kek}}$ 0,68 μM (0,54–0,83 μM), és az $EC_{99,\text{kek}}$ értéke pedig 1,67 μM (1,08–2,26 μM) volt. Sugammadex esetében nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az $EC_{50,\text{kek}}$ és $EC_{90,\text{kek}}$ értékében, sem pipecuronium, sem rocuronium, sem vecuronium esetében. A koncentráció-hatás görbék sugammadex esetében nagyon meredek voltak, emiatt kalkuláltuk ki az $EC_{99,\text{kek}}$ értékeket is. Az $EC_{99,\text{kek}}$ érték vecuronium esetében szignifikánsan magasabb volt, mint pipecuronium ($p = 0,024$) és rocuronium esetében ($p = 0,013$). A CMGCD esetében az $EC_{50,\text{kek}}$, és $EC_{90,\text{kek}}$ értékek szignifikánsan magasabbak voltak vecuronium esetében, a rocuronium és a pipecuronium ezen értékeihez képest. Az $EC_{50,\text{kek}}$, és $EC_{90,\text{kek}}$ értékek rocuronium esetében nem voltak szignifikánsan kisebbek a pipecuroniumnál kalkulált értékeknél (4. táblázat).

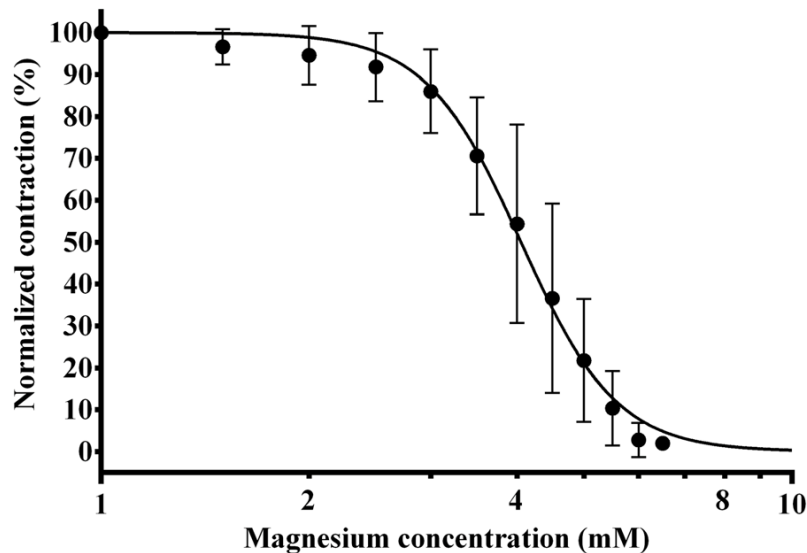
NMBD	SRBA	$EC_{50,\text{kek}}$ (μM)	$EC_{90,\text{kek}}$ (μM)	$EC_{99,\text{kek}}$ (μM)
Rocuronium	CMGCD	3,81 (2,44–5,19)	10,60 (9,63–11,57)	
	Sugammadex	0,34 (0,24–0,44)	0,55 (0,48–0,62)	0,95 (0,82–1,08)
Pipecuronium	CMGCD	5,15 (4,21–6,08)	11,02 (8,95–13,08)	
	Sugammadex	0,38 (0,23–0,54)	0,58 (0,43–0,74)	0,95 (0,69–1,20)
Vecuronium	CMGCD	101,2 (73,9–128,4)	306,0 (172,7–439,2)	
	Sugammadex	0,32 (0,23–0,41)	0,68 (0,54–0,83)	1,67 (1,08–2,26)

4. táblázat. CMGCD és Sugammadex $EC_{50,\text{kek}}$, $EC_{90,\text{kek}}$ és $EC_{99,\text{kek}}$ értékeinek összehasonlítása. Az értékek átlagban és 95%-os konfidencia intervallumban vannak megadva. Az $EC_{50,\text{kek}}$, $EC_{90,\text{kek}}$ és $EC_{99,\text{kek}}$ értékek a relaxáns kötő ágensek 50%-os, 90%-os és 99%-os korrigált effektív koncentrációját jelentik, rendre, az izomrelaxánsok koncentrációjához normalizálva. CMGCD: carboxymethyl- γ -ciklodextrin, NMBD: neuromuszkuláris blokkoló szerek, SRBA: szelektív relaxáns kötő ágens.

5.2. A magnézium hatásának vizsgálata

5.2.1. Magnézium hatása a neuromuszkuláris transzmisszióra

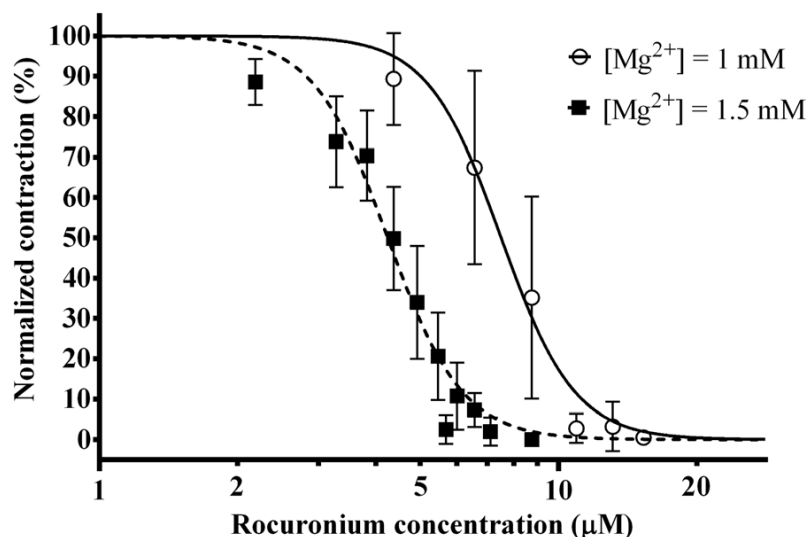
Első lépésként meghatároztuk a magnézium koncentráció-hatás görbáját (20. ábra). Az effektív koncentráció 50%-ának (EC_{50}) eléréséhez 4,06 mM-ra (95% CI: 3,91–4,21 mM) volt szükség (5. táblázat). A koncentráció-hatás görbéből látszik, hogy megnövelve a magnézium koncentrációt 1 mM-ról 1,5 mM-ra, átlagosan 96,6%-ra (95% CI: 91,4–101,8%) csökkent a ST erő amplitúdó, ahhoz az amplitúdóhoz képest, amit 1mM magnézium koncentrációnál mértünk.



20. ábra. Magnézium koncentráció-hatás görbéje. Normalizált kontrakciós erő amplitúdó, a magnézium koncentrációjának tízes alapú logaritmusának függvényében (\log_{10}) ábrázolva. A görbék a legjobban illeszkedő görbék, non-lineáris regresszióval közelítve, $n = 5$ különböző preparátumból. Mérési pontok az átlag értékét reprezentálják a normalizált erő amplitúdónak egy adott koncentráció mellett. A hibásávok a standard deviációját mutatják a mérési pontoknak.

5.2.2. Magnézium hatása a rocuronium által kiváltott neuromuszkuláris blokkra

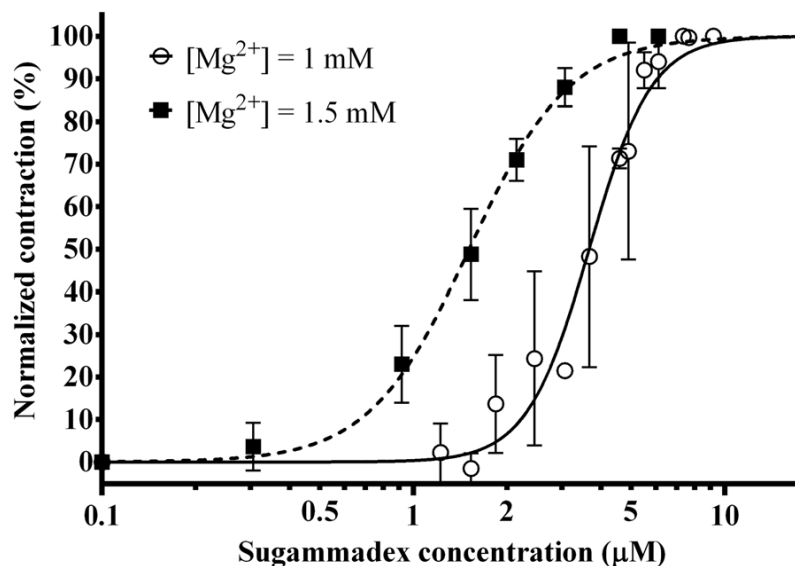
A rocuronium koncentráció-hatás görbét 1 mM és 1,5 mM magnézium koncentráció mellett is felvettük. A rocuronium EC_{50} értéke 1 mM magnézium koncentráció mellett $7,5 \mu\text{M}$ ($6,93\text{--}8,12 \mu\text{M}$) volt, EC_{95} értéke pedig $12,89 \mu\text{M}$ ($10,67\text{--}15,56 \mu\text{M}$) volt. 1,5 mM magnézium koncentráció mellett a rocuronium EC_{50} értéke $4,26 \mu\text{M}$ ($4,09\text{--}4,43 \mu\text{M}$) volt, EC_{95} értéke pedig $7,35 \mu\text{M}$ ($6,64\text{--}8,13 \mu\text{M}$) volt ($p < 0,0001$) (5. táblázat). A magnézium koncentrációt növelve balra tolódást tapasztaltunk az izomrelaxáns koncentráció-hatás görbéjében (21. ábra).



21. ábra. Rocuronium koncentráció-hatás görbéi két különböző, 1 mM és 1,5 mM, magnézium koncentráció mellett. Normalizált kontrakciós erő amplitúdó, a rocuronium koncentrációjának tízes alapú logaritmusának függvényében (\log_{10}) ábrázolva. A görbék a legjobban illeszkedő görbék, non-lineáris regresszióval közelítve, $n = 5$ különböző preparátumból. Mérési pontok az átlag értékét reprezentálják a normalizált erő amplitúdónak egy adott koncentráció mellett. A hibásávok a standard deviációját mutatják a mérési pontoknak.

5.2.3. Magnézium hatása a rocuronium által kiváltott neuromuszkuláris blokk sugammadexszel való függesztésére

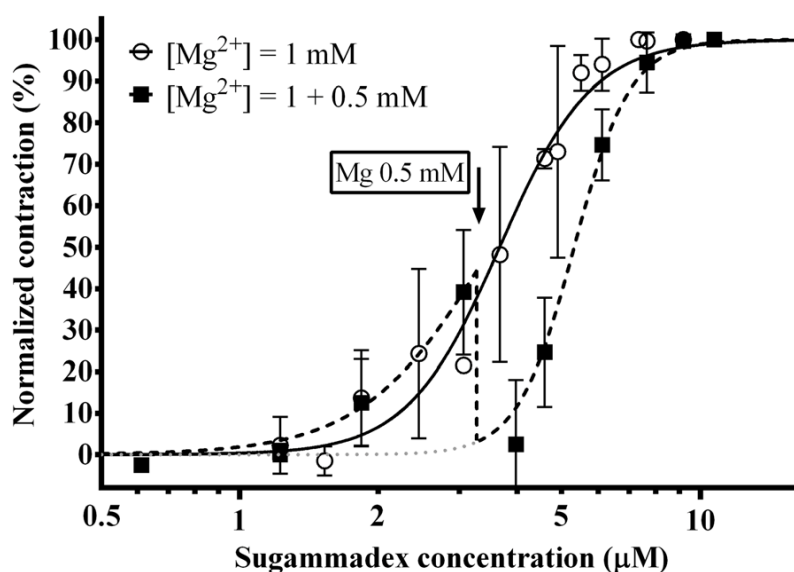
Ehhez a méréshez rocuroniummal létrehozott izomrelaxációt értünk el 1 mM és 1,5 mM magnézium koncentráció mellett, majd lépésről-lépésre növeltük a sugammadex koncentrációját az oldatban, hogy a neuromuszkuláris blokk felfüggesztését vizsgáljuk. A két különböző magnézium koncentráció mellett felvett koncentráció-hatás görbéjét a sugammadexnek a 22. ábra mutatja be. Eredményeinkben azt kaptuk, hogy a sugammadex EC_{50} értéke 1 mM magnézium koncentráció mellett 3,67 μM (3,43–3,92 μM) volt, 1,5 mM magnézium koncentráció mellett pedig 1,51 μM (1,42–1,50 μM) volt. Az effektív koncentráció a 95%-os izomerő kontrakció visszatéréséhez (EC_{95}) 1 mM magnézium koncentráció mellett 7,22 μM (6,09–8,54 μM), 1,5 mM magnézium koncentráció mellett 4,48 μM (3,80–5,29 μM) volt. Az 1 mM és 1,5 mM magnézium koncentráció mellett mért EC_{50} és EC_{95} értékek közötti koncentráció különbségek statisztikailag szignifikánsak voltak ($p < 0,0001$ az EC_{50} esetében, és $p = 0,002$ EC_{95} esetében) (5. táblázat).



22. ábra. Sugammadex koncentráció-hatás görbéi a rocuronium kiváltotta izomrelaxáció függesztésénél, még az izomrelaxálás előtt megemelt, két különböző, 1 mM és 1,5 mM, magnézium koncentráció mellett. Normalizált kontrakciós erő amplitúdó, a sugammadex koncentrációjának tízes alapú logaritmusának függvényében (\log_{10}) ábrázolva. A magnézium izomblokk potenciózó hatása miatt a rocuronium koncentrációja 0,3 mg volt a 1,5 mM magnézium koncentráció mellett, és 0,5 mg, az 1 mM magnézium koncentráció mellett. A görbék a legjobban illeszkedő görbék, non-lineáris regresszióval közelítve, $n = 5$ különböző preparátumból. Mérési pontok az átlag értéket reprezentálják a normalizált erő amplitúdónak egy adott koncentráció mellett. A hibásávok a standard deviációját mutatják a mérési pontoknak.

Habár a látszólagos potenciálja a sugammadexnek úgy tűnik, hogy nő, ahogy növeljük a magnézium koncentrációt, a hatást megzavarja, hogy a magasabb magnézium koncentráció mellett kisebb rocuronium koncentráció váltja ki az azonos mértékű neuromuszkuláris blokkot. A kísérleteinkben, hogy 90% ST erő amplitúdó csökkenést érjünk el, 1 mM magnézium koncentráció mellett 0,5 mg rocuroniumra volt szükség, 1,5 mM magnézium koncentráció mellett, pedig csak 0,3 mg rocuroniumra. Annak érdekében, hogy kizárjuk a különböző rocuronium koncentrációk

okozta hatásokat a sugammadexel történő izomrelaxáció függesztésre, a neuromuszkuláris blokk parciális felfüggesztését követően emeltünk a magnézium koncentráción, így elérve, hogy ugyanolyan rocuronium koncentráció mellett figyeljük a sugammadex hatását különböző magnézium koncentrációk mellett (23. ábra). A megnövelt magnézium koncentráció ebben a felállásban, egy meredek csökkenést eredményezett a ST erő amplitúdóban, és egy következményes növekedést a sugammadex EC₅₀ értékében, azaz 3,67 µM-ról (3,43–3,92 µM) 5,36 µM-ra (5,18–5,53 µM) növekedett, ami statisztikailag szignifikáns különbséget eredményezett ($p < 0,0001$). Az EC₉₅ értékek között viszont nem volt statisztikailag szignifikáns különbség ($p = 0,542$), 7,22 µM-ról (6,09–8,54 µM) 7,61 µM-ra (7,05–8,20 µM) növekedett (5. táblázat).

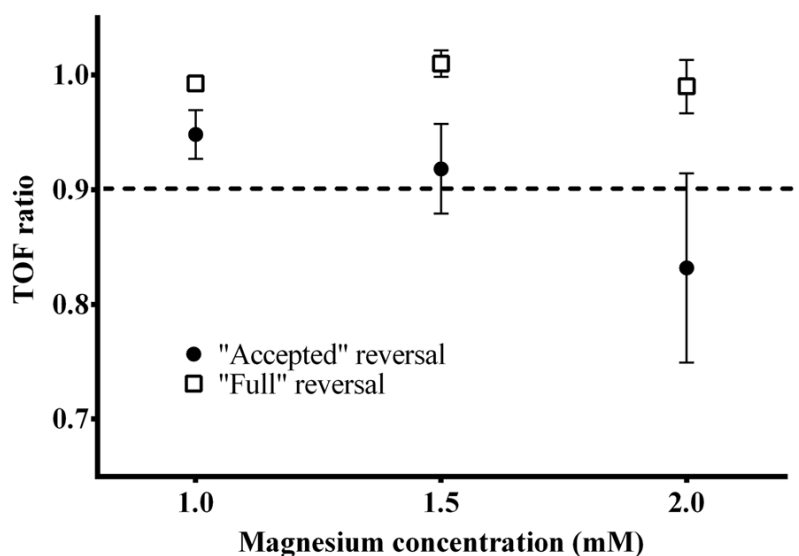


23. ábra. Izomrelaxációt követően adott magnézium hatása a sugammadex koncentráció-hatás görbéjére, rocuronium kiváltotta izomrelaxáció függesztésénél. Normalizált kontrakciós erő amplitúdó, a sugammadex koncentrációjának tízes alapú logaritmusának függvényében (\log_{10}) ábrázolva. 1 mM magnézium koncentráció mellett 0,5 mg rocuronium került beadásra, amit sugammadexel függesztettünk, vagy azonos magnézium koncentráció mellett (○), vagy parciális reverzálást követően 1,5 mM-ra megemelt magnézium koncentráció mellett (■). A magnézium koncentrációt parciális izomrelaxálás függesztését követően emeltük meg, amit a fekete nyíl jelöl, hogy vizualizálhatók lehessenek a kontrakciók, a magnézium izomblokk potenciózó hatása ellenére. A fekete szaggatott vonal (---) az tényleges normalizált kontrakciós erő amplitúdót, míg a szürke pöttyözött vonal (•••) a legjobban illeszkedő görbét mutatja, non-lineáris regresszióval közelítve, $n = 5$ különböző preparátumból. Mérési pontok az átlag értékét reprezentálják a normalizált erő amplitúdónak egy adott koncentráció mellett. A hibásávok a standard deviációját mutatják a mérési pontoknak.

5.2.4. Magnézium hatása a sugammadexszel történt neuromuszkuláris blokk felfüggesztését követően

Mivel a magnézium hozzáadása az oldathoz parciális sugammadexszel való függesztést követően csökkenést eredményezett a ST erő amplitúdóban, és növekedést a koncentráció-hatás görbe meredekségében, meg akartuk vizsgálni, hogy változó magnézium koncentrációk mellett a biztonságos neuromuszkuláris felfüggesztés tradicionális mérése továbbra is megbízható-e. Ezért a neuromuszkuláris blokkot teljes mértékben felfüggesztettük (TOF arány ≈ 1 , átlag TOF arány $0,99 \pm 0,006$), vagy pedig a biztonsági határ felettire, de még látható csökkenéssel (TOF arány $> 0,9$, átlag TOF arány $0,95 \pm 0,02$), és ezt követően emeltük a magnézium koncentrációt

az oldatban. A sugammadex/rocuronium arány 1,43 volt (0,83–2,02) a TOF arány ≈ 1 csoportban, és 0,68 (0,60–0,76) a TOF arány $> 0,9$ csoportban. Amíg a TOF arány stabil maradt növekvő magnézium koncentráció mellett a TOF arány ≈ 1 -ben, addig a TOF arány $> 0,9$ csoportban folyamatos csökkenést észleltünk a TOF arányban, és a neuromuszkuláris blokk biztonsági szint alá való visszatérését tapasztaltuk, (24. ábra).



24. ábra. Magnézium kiváltotta változás a „train-of-four” (TOF) rátában. TOF ráta a magnézium koncentráció függvényében. 0,5 mg rocuronium koncentrációt követően sugammadexet adagoltunk addig amíg, a klinikailag elfogadott értékét el nem érte a TOF ráta, azaz $1 > \text{TOF ráta} > 0,9$, de még látható fáradással, vagy pedig teljes függesztésig, azaz TOF ráta $\approx 1,0$, fáradás nem látható. Ezt követően a magnézium koncentrációt 1,5 mM-ra emeltük, majd 2,0 mM-ra. Mindegyik függesztési típus $n = 5$ különböző preparátumból mértük. Mérési pontok a TOF ráta átlagát reprezentálják egy adott koncentrációnál. A hibásávok a standard deviációját mutatják a mérési pontoknak.

Görbe	Átlag (95% CI) EC ₅₀	Átlag (95% CI) EC ₉₅
Magnézium	4,06 (3,91–4,21) mM	
Rocuronium Mg ²⁺ = 1 mM	7,50 (6,93–8,12) μM	12,89 (10,67–15,56) μM
Rocuronium Mg ²⁺ = 1,5 mM	4,26 (4,09–4,43) μM	7,35 (6,64–8,13) μM
	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
Sugammadex (Rocuronium 0,5 mg, Mg ²⁺ = 1 mM)	3,67 (3,43–3,92) μM	7,22 (6,09–8,54) μM
Sugammadex (Rocuronium 0,3 mg, Mg ²⁺ = 1,5 mM)	1,51 (1,42–1,60) μM	4,48 (3,80–5,29) μM
	$p < 0,0001$	$p < 0,002$
Sugammadex (Rocuronium 0,5 mg, Mg ²⁺ = 1 + 0,5 mM)	5,36 (5,18–5,53)	7,61 (7,05–8,20) μM
	$p < 0,0001$	$p = 0,542$

5. táblázat. Legjobb illeszthető értékei a rocuronium és sugammadex koncentráció-hatás görbéinek. A feltüntetett p értékek az 1 mM magnézium koncentráció mellett mért referencia koncentráció-hatás görbével vannak összevetve. EC₅₀: hatásos koncentráció 50%-os hatás eléréséhez, EC₉₅: hatásos koncentráció 95%-os hatás eléréséhez, CI: konfidencia intervallum.

6. Megbeszélés

6.1. Carboxymethyl- γ -ciklodextrin hatásának vizsgálata

Az izomrelaxáció, ami az általános anesztézia egyik alapja, súlyos szövődményeket okozhat, ha fennmarad a hatása az extubációt követően [157]. A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk, és az acetilkolin-észteráz gátlók okozta mellékhatások miatt a klinikai gyakorlat a közepes hatástartamú neuromuszkuláris blokkoló szerek elterjedésének kedvezett a hosszú hatású izomrelaxánsokkal szemben [153]. Ennek ellenére a PORNB nem lett megbízhatóan eliminálva a közepes hatástartamú izomrelaxánsok használatával sem [154], ezért a neuromuszkuláris blokk rutin monitorozása, valamint a megfelelő felfüggesztése, amennyiben szükséges, elengedhetetlenek a megfelelő betegbiztonság érdekében [156] [173]. A szelektív relaxáns kötő ágensek, nevezetesen a sugammadex, gyors és biztos felfüggesztését eredményezi az izomrelaxánsoknak, kevés mellékhatással [114]. Azonban a sugammadexnek is megvannak a limitációi. Magas ára, körülményes előállítás, moderált hozamú feldolgozása, a vegyület szennyezettsége, ami megnehezíti a tisztítását, valamint a szabadalmi jogok mind hozzájárulnak a sugammadex korlátozott alkalmazhatóságához. A vegyület használata mellett ritkán előfordultak allergiás reakciók, és anafilaxiás sokk, mind felnőttekben [175], mind gyerekekben [176]. Ezen kívül nagyon ritkán, súlyos atropin rezisztens bradikardiáról és aszisztóliáról is számoltak már be tanulmányok [16] [103]. Továbbá a sugammadex hatástalan benzilizokinolin vázas izomrelaxánsokkal szemben, mint amilyen például az atracurium, vagy cisatracurium [177]. Ezek miatt, egy konstans keresés folyik a neuromuszkuláris blokkoló szerek alternatív antagonistái után, melyeknek szélesebb a felfüggesztési spektruma, és kevesebb mellékhatással rendelkeznek.

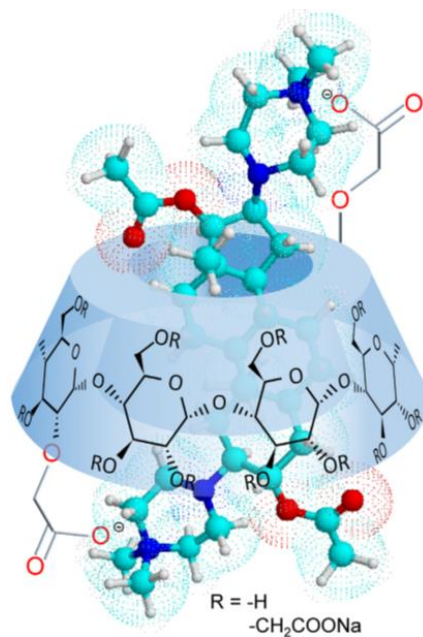
A Cyclolab Ltd. munkatársainak célja azt volt, hogy kifejlesszenek potenciális és alkalmas ciklodextrin bázisú függesztőszereket, melyeknek egyszerűbb, olcsóbb, és környezetbarátibb a szintézise, mint a sugammadexé, hatékonyan kötődnek pipecuroniumhoz, rocuroniumhoz és vecuroniumhoz, és ezeknek szelektív antagonistái. Az általuk előállított vegyületek kötődési affinitását a három izomrelaxánshoz *in vitro* módszerrel vizsgálták, valamint tesztelték a használhatóságukat az *ex vivo* patkány nervus phrenicus–diaphragma preparátumon. Kísérleteikben a 6. táblázatban felsorolt vegyületeket használták.

vegyületek fajtája	vegyületek neve
random mód szubsztituált β -CD származékok	carboxymethyl- β -CD DS=3,5
	carboxyethyl- β -CD DS=2,8
	sulfobutylether- β -CD DS=4,2
	sulfobutylether- β -CD DS=6,5 (DEXOLVETM)
	sulfobutylether- β -CD DS=10,4
maltooligomer származékok	carboxymethyl maltooligomer
	sulfobutylether maltooligomer
egyetlen isomert tartalmazó γ -CD származék	octakis-(2,3-di-O-methyl-6-O-carboxymethyl)- γ -CD
random módon szubsztituált γ -CD származékok	carboxymethyl- γ -CD DS=4,2
	carboxymethyl- γ -CD DS=5,9
	carboxymethyl- γ -CD DS=8,5
	carboxymethyl- γ -CD DS=21
	carboxyethyl- γ -CD DS=3,0
	succinylated- γ -CD DS=3,8
	sulfopropylether- γ -CD DS=2,6
	sulfobutylether- γ -CD DS=4,3
	sulfobutylether- γ -CD DS=5,7
	sulfobutylether- γ -CD DS=12,4
	sulfobutylether- γ -CD DS=13,7

6. táblázat. Cyclolab Ltd. által előállított és vizsgált vegyületek.

Az in vitro kísérleteik eredményei azt hozták, hogy a kisebb üregű, azaz a β -ciklodextrinek kisebb affinitást mutattak az izomrelaxánsokhoz, mint a megfelelő γ -ciklodextrin párjuk, igazolva, hogy szükséges a nagyobb üreg a megfelelő komplex képzéshez. Carboxyethyl és sulfobutylether származékok esetén 6-szoros, carboxymethyl származékok esetén 20-szoros affinitásbeli növekedést tapasztaltak a β - és γ -ciklodextrinek között. A két legkisebb affinitási értéket a két lineáris szerkezetű maltooligomer γ -ciklodextrin származék esetén kapták, ami a zárt gyűrűszerkezet szükségességét igazolja. Az octakis-(2,3-di-O-methyl-6-O-carboxymethyl)- γ -CD esetén sem kaptak biztató eredményeket. A γ -ciklodextrin származékok esetén viszont jó affinitási eredményeket kaptak. A carboxymethyl származékok előbbre valónak bizonyultak, mint a hasonló szubsztitúciós fokú carboxyethyl, sulfopropylether, és sulfobutylether származékok. Továbbá eredményeik azt mutatták, hogy a szubsztitúciós fok növelése növelte a vegyületek affinitását az izomrelaxánsokhoz. Egyes származékok esetén azt találták, hogy az affinitásuk pipecuroniumhoz, nagyobb, mint a sugammadex affinitása ezen relaxánshoz (pl.: carboxymethyl- γ -CD DS=21, sulfobutylether- γ -CD DS=13,7). A carboxymethyl- γ -CD és sulfobutylether- γ -CD vegyületekkel kapott eredmények azt bizonyítják, hogy hasonló megkötési affinitást lehet elérni anélkül, hogy bajlódni kéne az egyetlen hosszú láncú isomer előállításával, mint a sugammadex esetében, ezáltal lehetőséget teremtve,

hogy olcsóbb, egyszerűbben előállítható vegyületek kerüljenek használatba. Az általuk alkalmazott vegyületek továbbá nem tartalmaztak szulfid csoportot az oldalláncok kapcsolódásánál, szemben a sugammadexszel, ami lehetővé tenné a jól tolerálható, nem toxikus reagensek használatát a szintézis folyamata során. A patkány nervus phrenicus-diaphragma preparátumon végett kísérletek bizonyították, hogy a carboxymethyl- γ -CD DS=4,2 aktív volt az ex vivo rendszerben, és képes volt a pipecuronium kiváltotta izomrelaxáció függesztésére [174] (25. ábra).



25. ábra. CMGCD komplex képződése pipecuroniummal [174].

Kísérleteinkben a Cyclolab Ltd. által kifejlesztett új szelektív izomrelaxáns kötő vegyület, a carboxymethyl- γ -ciklodextrin DS=4,1, hatását vizsgáltuk a rocuronium, vecuronium, és pipecuronium által kiváltott izomrelaxáció felfüggeszthetőségére, és vetettük össze a már klinikai gyakorlatban elterjedt sugammadexszel. Hogy megvizsgáljuk a γ -ciklodextrin származékok hatékonyságát a neuromuszkuláris blokk felfüggeszthetőségére, kísérleteinkben egy izolált szövet preparátumot használtuk, ami egy patkány hemidiaphragmájából, és a hozzá kapcsolódó nervus phrenicusból állt. Az eredetileg Bülbring [165] által leírt hemidiaphragma-nervus phrenicus preparátum számos klasszikus kísérletben közrejátszott, a neuromuszkuláris junctionó farmakológiájának felkutatásában [170] [178]. Mivel a normál funkciója a neuromuszkuláris junctionóknak, és az idegstimulációt követő elektromechanikus átvitel megtartott a hemidiaphragma-nervus phrenicus preparátumban, ez az ex vivo rendszer megfelelő klinikailag releváns adatok kutatására, anélkül, hogy élő állatos kísérletet kelljen folytatni.

Kísérleteinkben elsőként koncentráció-hatás görbéket szerkesztettünk, hogy meghatározzuk az EC₅₀ értékét a három aminoszteroid izomrelaxánsnak, amiket a klinikumban is használunk, nevezetesen a pipecuroniumét, a vecuroniumét és a rocuroniumét. A mi általunk kapott EC₅₀ értékek hasonlóak, korábban publikált mérési eredményekhez, melyeket ehhez hasonló rendszerben mértek ki [179], ami így alátámasztja az általunk kapott eredmények érvényességét (7. táblázat).

NMBD	EC ₅₀ (μM)	EC ₉₀ (μM)
Vecuronium Vizi és munkatársai által mért értékei	4,81 ± 0,05	6,62 ± 0,02
Vecuronium általunk mért értékei	3,69 (3,59–3,80)	5,29 (4,97–5,63)
Rocuronium Vizi és munkatársai által mért értékei	12,40 ± 0,06	17,30 ± 0,09
Rocuronium általunk mért értékei	7,50 (6,93–8,12)	11,36 (9,64–13,39)
Pipecuronium Vizi és munkatársai által mért értékei	1,29 ± 0,02	1,90 ± 0,02
Pipecuronium általunk mért értékei	1,38 (1,33–1,42)	1,68 (1,58–1,79)

7. táblázat. A Vizi és munkatársai által mért EC₅₀ és EC₉₀ értékei a vecuroniumnak, a rocuroniumnak és pipecuroniumnak [179], valamint az általunk mért értékei az ex vivo patkány nervus phrenicus-diaphragma preparátumban.

Eredményeinkben azt kaptuk, hogy a pipecuroniumnak volt a legnagyobb a hatékonysága, a három izomrelaxáns közül, azután következett a vecuronium, majd a rocuronium.

Az izomrelaxánsok koncentráció-hatás görbéinek felvétele után a két γ-ciklodextrin származék, a sugammadex, és a carboxymethyl-γ-ciklodextrin hatékonyságát vizsgáltuk a relaxánsok felfüggeszthetőségére. Eredményeink azt mutatják, hogy mind a sugammadex, mind a CMGCD képes antagonizálni, mind a pipecuronium, mind a vecuronium, mind a rocuronium által létrehozott neuromuszkuláris blokkot, de a carboxymethyl-γ-ciklodextrin kisebb hatékonysággal.

Az eredetileg rocuronium indukálta neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére szolgáló sugammadexről [98] már számos kísérlet kimutatta, hogy mind vecuronium, mind pipecuronium által létrehozott izomrelaxáció felfüggesztésére is alkalmas [99] [101], melyet az eredményeink is alátámasztottak. A függesztőszer hatékonyságának megállapítására, a különböző izomrelaxánsokkal szemben, in vitro és in vivo kísérletek eredményei állnak rendelkezésre. Egy in vitro kísérlet eredményei azt mutatták, hogy míg a sugammadex rocuronium asszociációs konstansa $1,79 \times 10^7$ mol/L, addig a sugammadex vecuronium asszociációs konstansa csak $5,72 \times 10^6$ mol/L, ami azt eredményezi, hogy a rocuronium komplex képződése a sugammadexszel gyorsabb, mint a vecuronium komplex képződése a függesztőszerrel. A disszociációs konstansa a sugammadex-vecuronium komplexnek 0,17 μM, ami 3,1-szer magasabb, mint a rocuronium sugammadex disszociációs konstansa, ami csak 0,055 μM. Ez azt eredményezi, hogy a sugammadex komplexképződése vecuroniummal nem csak lassabb, de magasabb relatív koncentrá-

ció szükséges a függesztőszerből, mint rocuronium esetében [180]. Az *in vivo* kísérletek sugammadexel, és vecuroniummal is azt mutatják, hogy a relaxáns kötő ágens kevésbé hatékony vecuronium esetén, mint rocuronium esetén [125]. *In vitro* kísérlet a sugammadex és pipecuronium affinitásának felmérésére eddig még nem történt, de klinikai *in vivo* kísérletek azt mutatják, hogy a függesztőszer affinitása a pipecuroniumhoz hasonló mértékű, mint a rocuroniumhoz. [101] [126]. Eredményeink is ezt bizonyítják, azaz a sugammadex hasonló affinitást mutatott pipecuronium, rocuronium és vecuronium esetében, ha a koncentráció korrigált EC_{50} és EC_{90} értékeket nézzük, és csökkent affinitást vecuronium esetében korrigált EC_{99} értéknél. Az EC_{99} érték aránya a pipecuronium és rocuronium koncentrációjához körülbelül 1 volt, ami azt jelenti, hogy ekvimoláris koncentrációjú sugammadex elegendő az izomkontrakció teljes visszanyeréséhez az ezen két izomrelaxánssal létrehozott neuromuszkuláris blokk felfüggesztésénél. Vecuronium esetében, ez az arány közelítette az 1,7-et, ami azt jelentette, hogy csökkent a megkötő kapacitás, azaz majdnem kétszer annyi molekula sugammadexre szükséges ahhoz, hogy megkösse az összes vecuroniumot.

A carboxymethyl- γ -ciklodextrin származékkal végzett kísérleteink eredményei azt mutatták, hogy a vegyület képes volt antagonizálni, mind a pipecuronium, mind a vecuronium, mind a rocuronium által létrehozott neuromuszkuláris blokkot. A koncentráció korrigált EC_{50} és EC_{90} értékekben nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a rocuronium és pipecuronium esetében, bár a pipecuronium iránt nagyobb affinitást mutatott. Vecuronium esetében a CMGCD potenciálja alacsony volt, összehasonlíthatóan magasabb EC_{50} és EC_{90} értékekkel, még koncentráció korrekciót követően is. A CMGCD hatékonysága, hogy felfüggesztesse az izomrelaxációt más és más volt a különböző izomrelaxánsok esetében, amit alátámaszt a megnövekedett kontrakciós erő amplitúdó, ami sugammadex hozzáadása után jelentkezett rocuronium és vecuronium esetében.

A két γ -ciklodextrin származék izomrelaxáns függesztő hatékonyságának összehasonlításakor azt kaptuk, hogy a CMGCD bár függesztette a rocuronium, és a pipecuronium által létrehozott izomblokkot, de körülbelül 15–20-szor kisebb hatékonysággal, mint a sugammadex, ami a klinikai gyakorlat számára lefordítva azt jelentené, hogy ennyivel nagyobb dózisban kellene alkalmazni a szert a sugammadexszel összevethető hatás érdekében.

A kísérleteink limitációja az *ex vivo* mivoltából fakad. A farmakokinetikai hatásai a vegyületeknek nem érvényesülnek a kísérleteinkben, ezért tényleges izomblokk dinamikában lehet különbség *in vivo*. Mi ST stimulációt alkalmaztunk a neuromuszkuláris funkció monitorozására, ami kevésbé szenzitív, mint a TOF arány, amit a klinikumban használnak [127]. Továbbá, a TOF arányban való halványodás, és az ST depresszió közötti kapcsolat hatóanyag specifikus lehet [181]. Végül az

in vitro kimért koncentráció-hatás értékek nem feltétlenül tükrözik a klinikai tanulmányokban kimért egyes változókat, mint például az izomerő visszatéréséhez szükséges időt, vagy a rekurarizáció fellépését.

6.2. Magnézium hatásának vizsgálata

A magnéziummal kapcsolatos kísérletsorozatunkban a magnézium neuromuszkuláris hatását vizsgáltuk, valamint az interakcióját rocuroniummal és sugammadexszel. Korábbi tanulmányokkal megegyezően, azt tapasztaltuk, hogy önmagában a magnézium koncentráció dependens módon csökkentette az izomkontrakciót [182] [77]. A magnézium neuromuszkuláris funkcióra kifejtett multifaktoriális hatása már évtizedek óta ismert [69]. Ezek közül a legjelentősebb, az acetilkolin felszabadításának csökkentése, a prejunkcionálisan található motorneuronokon. Kevésbé jelentős mértékű a magnézium posztjunkcionálisan kifejtett hatása, többek között a depolarizáció csökkentése a motoros véglemezen és az izomrost membrán excitabilitásának csökkentése [69]. A magnézium ezen hatásai a kalcium koncentráció emelésével visszafordíthatók, ami a magnézium kalcium antagonistaként való szerepét feltételezi [70]. A parenterális magnézium használatának bevezetése a klinikumban hamar bizonyította az ion neuromuszkuláris szerekre kifejtett potencírozó hatását [76]. 1970-ben patkány nervus phrenicus-hemidiaphragma preparátumon vizsgálták a magnézium és izomrelaxánsok együttes alkalmazásának koncentráció-hatás összefüggését. Eredményeikben azt kapták, hogy az oldathoz megelőzően hozzáadott 0,1 mg/mL magnézium balra tolódást okozott a tubokurarin koncentráció-hatás görbájében, ami bizonyította az ionnak a potencírozó hatását az alkalmazott izomrelaxánsra, mely eredményeik alapján 4,1-szeres (3,9–4,2) volt [77]. 2018-ban, szintén patkány nervus phrenicus-hemidiaphragma preparátumon végzett kísérletben négy különböző magnézium koncentráció, 1 mmol/L, 2 mmol/L, 3 mmol/L és 4 mmol/L mellett mérték a rocuronium kiváltotta izomrelaxáció koncentráció-hatás görbét. Eredményeikben azt kapták, hogy a rocuronium EC_{50} , EC_{90} és EC_{95} értékei szignifikánsan csökkentek, ahogy a magnézium koncentráció növekedett, kivéve a 3 és 4 mmol/L koncentrációknál. [182]. Az általunk, szintén a patkány nervus phrenicus-diaphragma preparátumon, végzett kísérlet eredménye, is az, hogy a magnézium balra tolódást okozott az izomrelaxáns koncentráció-hatás görbájében, hasonlóan a korábban látottakéhoz [182]. A rocuronium és magnézium közt szinergista kapcsolat feltételezhető, mivel együttesen alkalmazva őket az oldatban, az tapasztalható, hogy az izomerő kontrakciójának csökkenése meghaladja a külön-külön rocuroniummal és magnéziummal kiváltott izomerő kontrakciók csökkenésének az összegét. Korábban azt feltételezték, hogy ez a potencírozás a magnézium acetilkolin felszabadítására kifejtett gátló hatásának a következménye, amit az ion a preszinaptikus feszültségfüggő kalcium csatornák inhibícióján keresztül

vált ki. De 2011-ben végeztek egy in vitro kísérletet, ahol patch clamp technikával mérve azt találták, hogy az izomrelaxáns klinikai hatásának fokozása magnézium által nem csak az ion preszinaptikusan kifejtett hatásának eredménye, hanem részben az ion és a relaxáns szinergista hatásának köszönhető magán a nikotinos ACh receptoron [183].

Kísérleteinkben első ránézésre a préblokk alkalmazott magnézium növeli a sugammadex hatékonyságát is. Ez leginkább abból adódik, hogy a préblokk alkalmazott magasabb magnézium koncentráció mellett a magnézium rocuroniumot potencírozó hatása miatt kevesebb rocuronium szükséges az azonos szintű neuromuszkuláris blokk eléréséhez. Ebből következik, hogy a rocuronium mennyisége, amit a sugammadexnek meg kell kötnie kevesebb, ami a látszólagos balra tolódást okozta a sugammadex koncentráció-hatás görbájében. Ezzel szemben, ha a magnézium koncentrációját csak azután növeltük meg, hogy elkezdjük a neuromuszkuláris blokk felfüggesztését, azaz parciális függesztésnél, a rocuronium potencírozása a megnövelt magnézium koncentráció mellett izomrelaxációt váltott ki, és jobbra tolódást eredményezett a sugammadex koncentráció-hatás görbájében. Meg kell jegyeznünk, hogy ezen kondíciók mellett sem láttunk szignifikáns növekedést a sugammadex teljes függesztési koncentrációjában. Bár a kísérleti adataink alapján nem lehet teljes mértékben kizárni a lehetőségét annak, hogy a magnézium és a sugammadex között nincs semmiféle interakció, egy mikrokalorimetriás vizsgálat azt igazolta, hogy nincs affinitás a magnézium és a sugammadex között [13]. Ezekből adódóan, annak a lehetősége, hogy klinikailag szignifikáns interakció lenne a magnézium és a sugammadex között nagyon kicsi, és valószínűleg irreleváns összehasonlítva a magnézium kifejezettebb rocuronium potencírozó hatásához képest.

1996-ban vecuroniummal végeztek egy in vivo kísérletet 20 betegen, melyben azt demonstrálták, hogy az izomerő spontán TOFR 0,7-re való visszatértekor beadott 60 mg/kg magnézium minden betegben rekurarizációt okozott, mely izomparalízis fennállt minimum egy órán keresztül. A rekurarizáció gyors volt megjelenésében, és olyan mértékű, hogy negatív hatással legyen a légzésre is. A rekurarizáció rapid, és nagymértékű megjelenését a neuromuszkuláris transzmisszió „margin of safety” koncepciójával magyarázták, mely alapján az elektromos stimulációra adott kielégítő izomválasz ellenére, az ACh receptorok 70–80%-a még blokkolva lehet izomrelaxánssal, így a magnézium, ami az ACh felszabadulásának gátlását okozza, rekurarizációhoz vezethet [40]. 2012-ben szintén készült egy in vivo tanulmány, melyben a magnézium rocuroniumra kifejtett rekurarizáló hatását vizsgálták. Ebben a kísérletben egyszeri, 0,5 mg/kg intubációs dózisú rocuroniummal izomrelaxációt váltottak ki, majd az izomerő spontán TOFR 0,9-re való visszatértét követően bólus 50 mg/kg magnéziumot adtak. A TOF ráta 0,48-ra csökkent vissza, és 0,9 alatt maradt minimum 45 percig. Eredményeik alapján nem javasolják a magnézium adását azon betegeknek, akiknél épp csak visszatért az izomerő neuromuszkuláris blokkolást követően, ugyanis olyan mértékű

rekurizációt okozhat, mely respirációs komplikációkhoz vezethet [92]. Két esetriport is leírásra került, melyekben az izomblokk irányelveknek megfelelően történő függesztését követően számolnak be posztoperatív alkalmazott magnézium rekurizáló hatásáról. 2003-ban leírt esetben, a műtét alatt alkalmazott cisatracuriumot a műtét végén 2x2,5 mg neostigminnel függesztették, majd a beteget a posztoperatív őrzőbe szállították. Az őrzőben pitvarfibrilláció lépett fel, melyre a beteg bólus magnéziumban részesült. 10 perc eltelével a beteg deszaturálódott, és reintubációra volt szükség. Az esetriportban azt javasolják, hogy teljes izomrelaxáció felfüggesztését követő 30 percben kerülni kell a magnézium használatát [92]. 2015-ben megjelent esetriportban, arról számoltak be, hogy 0,61 mg/kg rocuroniummal kiváltott TOFC 2-es szintű izomrelaxációt, az irányelveknek megfelelően 2,1 mg/kg sugammadexszel függesztettek, majd nívum fellépő pitvarfibrilláció miatt 60 mg/kg dózisban magnézium került beadásra. A betegben rekurizáció lépett fel, mely maximumát 7 perccel az ion beadása után érte el, és olyan mértékű volt, hogy az első twitch 25%-ra csökkent, a TOFR pedig 67%-ra. A szérumban magnézium koncentrációt ekkor 2,67 mM-nak mérték. Az első twitch eredeti értékre való visszatérése, valamint a TOFR > 0,9-re való visszatérése, a magnézium alkalmazását követően 45 perccel valósult meg [93]. Méréseinkben azt találtuk, hogy a magnézium hatása fennmarad még a TOF arány > 0,9-nél is, ami klinikailag már a biztonságos extubáció feltételének teljesítését jelenti, és csak a teljes neuromuskuláris blokk felfüggesztése sugammadexszel előzi meg a magnézium hatására visszatérő neuromuskuláris blokkot. A magnézium által kiváltott rekurizáló neuromuskuláris blokk olyan mértékű lehet, hogy a blokk szintje visszatér a „már nem biztonságos az extubációhoz” zónába (TOF arány < 0,9). A magnézium koncentrációban való változás, mely már elő tudja idézni a fentebb leírt mértékű visszatérést az izomrelaxációnak, relatíve kicsi, mivel a méréseink során alkalmazott legmagasabb magnézium koncentráció 2 mM volt, ami megközelíti az ion fiziológiás tartományát. A sugammadex a rocuroniumhoz koncentrációs arányt mutatja, hogy teljes felfüggesztés esetén extra sugammadex molekulák vannak az oldatban, figyelembe véve az 1:1 arányú kötődését a sugammadexnek a rocuroniummal [13], azaz az összes rocuronium enkapszulálva van sugammadex által. Ezzel szemben, ha a neuromuskuláris blokk csak TOF arány > 0,9-ig van függesztve, a rocuroniumnak egy jelentős hányada nem lesz a sugammadex által enkapszulálva. Az eredményeink azt mutatják, hogy ilyen mértékű neuromuskuláris blokk mellett, a rocuronium molekulák 25–40%-a nincs sugammadexhez kötve, ami összhangban van más, egereken végzett tanulmányokkal [13]. Valószínűleg ezeknek a kötetlen rocuronium molekuláknak a potencírozásából adódik a TOF arány csökkenése, magnézium adminisztrációt követően.

A kísérleteink ex vivo mivoltából adódóan nem tudjuk megmondani a klinikai gyakorlatban történő alkalmazhatóságát az eredményeinknek. Az egyik leginkább zavart keltő tényező, hogy a szövetpreparátum a preparálási folyamata során elég hosszú időt tölt hipoxiás állapotban, és egyelőre nem tisztázott, hogy ez milyen receptor szintű változásokat eredményezhet, vagy, hogy pontosan mennyiben befolyásolhatja az intracelluláris ionáramlást, és felhasználást, bár már voltak ennek felkutatására irányuló kísérletek [166] [167]. Azonban, ha bármi ilyen hatás van, az viszont egyenlő a kísérleti példányok között, mivel azonos módon használtuk fel őket.

Azonban a kifejezett előnye ennek az ex vivo megközelítésnek, hogy pontos kvantitatív eredményekkel szolgál, melynek in vivo meghatározása sokkal nehezebb lenne. Kapcsolatok, és interakciók felfedésre kerülnek, melyek amúgy maszkírozva vannak a gyógyszerek magas koncentrációban való alkalmazása miatt klinikai kísérletek során (relatív a koncentráció-hatás görbék meghatározásához szükséges koncentrációkhoz képest), vagy a vizsgálati végpontokhoz képest, melyek a valós hatékonyságnak csak helyettesítői (neuromuszkuláris blokk időbeni felfüggeszthetősége sugammadexszel, szemben egy valós koncentráció-hatás kapcsolathoz képest). Ha a meglévő klinikai eredményeket az ex vivo kísérleteinkben interpretáljuk, számos klinikailag releváns feltételezés kikövetkeztethető a magnézium hatását illetően.

Amikor a magnézium a neuromuszkuláris blokkoló szer adminisztrációját megelőzően kerül beadásra, és nincs kompenzatórikus csökkentés a beadott izomrelaxáns koncentrációjában, a potencirozó hatás és koncentráció-hatás görbe balra tolódása egy gyorsabb hatásbeállást, és hosszabb neuromuszkuláris blokkoló hatást eredményez, mely hatást már korábban is kimutatták vecuronium és rocuronium esetében [80] [184] [185]. Míg azt feltételezhetnénk, hogy a magnézium előkezelés okozta neuromuszkuláris blokk potencirozása meghosszabbítja a sugammadexszel történő függesztését az izomrelaxációnak, két klinikai tanulmány is azt mutatta ki, hogy a sem a 60 mg/kg, sem pedig a 40 mg/kg magnéziomos előkezelés nem befolyásolja szignifikánsan a 0,6 mg/kg rocuroniummal kiváltott izomrelaxáció sugammadexszel történő függesztéséhez javasolt dózis hatékonyságát [89] [90]. Ezt igazolja egy 2018-as ex vivo patkány nervus phrenicus-hemidiaphragma preparátumon végzett kísérlet is, mely eredményeiben azt kapta, hogy az átlagos idő a sugammadex beadásától a maximális első twitch megjelenéséig, TOF ingerlés mellett, szignifikánsan nem volt hosszabb 1 mmol/L magnézium koncentráció ($1039 \pm 351,8$ másodperc), és 2 mmol/L magnézium koncentráció mellett ($926 \pm 278,1$ másodperc), csak a magasabb, 4 mmol/L magnézium koncentráció mellett ($1483,9 \pm 237$ másodperc) [182].

Magnézium adása inkomplett izomerő visszatérést követően, spontán, vagy függesztőszer használatával, rekurarizációt okozhat, még akkor is, ha a TOFR > 0,9. Két esettanulmány, és egy in vivo

kísérlet is került leírásra, melyekben a magnézium rekurarizáló hatására hívják fel a klinikusok a figyelmet [92] [91] [93]. A rekurarizáció mértéke már klinikailag szignifikáns lehet, olyan magnézium koncentráció mellett is, ami még közel fiziológias tartományban van. Ebből kifolyólag a magnézium mostanában elterjedőben levő analgetikus adjuváns szerként történő posztoperatív alkalmazása nagy odafigyelést igényel, és javasolt a neuromuszkuláris funkció kvantitatív monitorozása, hogy megbizonyosodjunk az izomerő teljes visszatéréséről, hogy meg lehessen előzni a rekurarizáció fellépését, még sugammadexszel való függesztést követően is.

7. Saját eredmények, új megállapítások

1. A nemzetközi irodalomban először tanulmányoztuk carboxymethyl- γ -ciklodextrin DS = 4,1 vegyületnek a szteránvázas izomrelaxánsok felfüggesztésére kifejtett hatását.
2. A carboxymethyl- γ -ciklodextrin DS = 4,1 effektíven függesztette a rocuronium és pipecuronium, kiváltotta izomrelaxációt ebben az ex vivo rendszerben.
3. A carboxymethyl- γ -ciklodextrin DS = 4,1 a rocuronium és pipecuronium kiváltotta izomblokkot felfüggesztette ugyan, de körülbelül 15–20-szor kisebb hatékonysággal, mint a sugammadex. Ez a hatékonyságbeli különbség kompenzálható a carboxymethyl- γ -ciklodextrin koncentrációjának növelésével. A carboxymethyl- γ -ciklodextrin szubsztitúciós fokának optimalizálásával esetleg javítható lehetne a függesztőszer affinitása, és ezáltal csökkenthető a koncentrációja.
4. A magnézium az ex vivo rendszerben markánsan növeli a rocuronium kiváltotta izomrelaxációt, és balra tolódást eredményez az izomrelaxáns koncentráció-hatás görbéjében.
5. Fontos új megfigyelésnek tartjuk, hogy magnézium alkalmazása mellett a sugammadex által meg nem kötött rocuronium molekulák miatt, csökken a függesztés „safety margin”-ja, ami csak a sugammadexszel történő teljes mértékű függesztéssel küszöbölhető ki. Megfigyeléseink a posztoperatív szakban fontos betegbiztonsági kérdésre és a posztoperatív neuromuskuláris monitorozás szükségességére hívja fel a figyelmet magnézium és izomrelaxáns együttes használata esetén.

8. Összefoglalás

A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk előfordulása a mai napig magas, és a betegekre nézve súlyos következményekkel járhat. Az évtizedek alatt megjelent számos innováció a megelőzése érdekében, mint a közepes hatástartamú izomrelaxánsok, a kvantitatív monitorozási eszközök, szelektív relaxáns kötő ágens, de ezek mellett sem sikerült lecsökkenteni az előfordulását. A γ -ciklodextrin származék, a sugammadex bevezetésével bármilyen mélységű neuromuszkuláris blokk gyors függesztése nyílt lehetőség. De ez a vegyület is messze van az ideális izomrelaxáns függesztő szertől. Többek között, csak az aminoszteroid típus izomrelaxánsok függesztésére képes, és írtak le súlyos mellékhatásokat is használata mellett, valamint igen magas az ára. Ex vivo, patkány nervus phrenicus-diaphragma preparátumain, mi is egy új izomrelaxáns függesztő szer hatékonyságát vizsgáltuk. Az általunk használt vegyület is egy γ -ciklodextrin származék, a carboxymethyl- γ -ciklodextrin, 4,1-es szubsztitúciós fokkal. Kísérleteink eredménye azt hozta, hogy bár a carboxymethyl- γ -ciklodextrin is hatékonyan függeszti a rocuronium és pipecuronium kiváltotta izomrelaxációt, a sugammadex 15–20-szor hatékonyabban függeszti ezen izomblokkoló vegyületek hatását. Javasolt lenne a carboxymethyl- γ -ciklodextrin szubsztitúciós fokának optimalizálása, hogy javuljon a vegyület affinitása az izomrelaxánsokhoz, és csökkenthető lehessen a koncentrációja. Az izomrelaxánsok hatását, kiszámíthatóságát és függeszthetőségét, számos tényező befolyásolja, melyek mind hozzájárulnak a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk rizikójának a növeléséhez. Egyik ilyen befolyásoló tényező a magnézium. Második kísérlet sorozatunkban ennek az ionnak a rocuroniummal kiváltotta izomrelaxációra kifejtett hatását, és függeszthetőségét vizsgáltuk az ex vivo patkány nervus phrenicus-diaphragma preparátumon. A magnézium koncentráció dependens módon növelte a rocuronium kiváltotta izomrelaxáció mértékét. Amikor azt vizsgáltuk, hogy hogyan befolyásolja a megnövelt magnézium koncentráció a rocuroniummal kiváltott izomrelaxáció függeszthetőségét sugammadexszel, azt találtuk, hogy 1,0 mM magnézium koncentráció megemlése 1,5 mM magnézium koncentrációra, nem befolyásolta szignifikánsan a teljes függesztéshez szükséges sugammadex koncentrációját. A már sugammadexszel függesztett rocuronium relaxációja után adminisztrált magnézium pedig rekurarizációt váltott ki még 2 mM magnézium koncentráció mellett is, amennyiben TOFR > 0,9 szintig függesztettük az izomblokkot. A magnézium hatására fellépő rekurarizációt, csak az izomblokk teljes mértékű függesztése akadályozta meg. Az izomrelaxáció függesztését követően adminisztrált magnézium fokozott odafigyelést igényel a klinikusok részéről, és az izomfunkció kvantitatív monitorozása elengedhetetlen az izomrelaxánsok megfelelő függesztésének biztosítása érdekében, hogy a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk megelőzhető legyen.

9. Summary

The incidence of postoperative residual neuromuscular block is still high and can have serious consequences for patients. Over the decades, many innovations have appeared to prevent it, such as medium-acting muscle relaxants, quantitative monitoring devices, selective relaxant binding agents, but even these have failed to reduce its incidence. With the introduction of the γ -cyclodextrin derivative sugammadex, rapid reversal of neuromuscular block of any depth was possible. But this compound is also far from being the ideal muscle relaxant reversal agent. Among other things, it can only reverse the aminosteroid type muscle relaxant, and has been described as having serious side effects when used, as well as being very expensive. Ex vivo, using rat phrenic nerve-diaphragm preparations, we have also investigated the efficacy of a new muscle relaxant binding agent. The compound we used is also a γ -cyclodextrin derivative, carboxymethyl- γ -cyclodextrin, with a substitution degree of 4.1. The results of our experiments showed that although carboxymethyl- γ -cyclodextrin is also effective in inhibiting rocuronium and pipecuronium-induced muscle relaxation, sugammadex is 15–20 times more effective in inhibiting the effects of these muscle-blocking compounds. It would be advisable to optimize the degree of substitution of carboxymethyl- γ -cyclodextrin to improve the affinity of the compound for muscle relaxants and to reduce its concentration. The efficacy, predictability and reversibility of muscle relaxants are influenced by a number of factors, all of which contribute to the increased risk of postoperative residual neuromuscular block. One of these influencing factors is magnesium. In our second series of experiments, we investigated the effect of this ion on rocuronium-induced muscle relaxation and its reversibility in the ex vivo rat phrenic nerve-diaphragm preparation. Magnesium increased the degree of rocuronium-induced muscle relaxation in a dose dependent manner. When we examined how increased magnesium concentration affected the ability of sugammadex to reverse rocuronium-induced muscle relaxation, we found that increasing the magnesium concentration from 1,0 mM to 1,5 mM did not significantly affect the concentration of sugammadex required for complete reversal. Magnesium administered after rocuronium induced muscle relaxation reversed by sugammadex to a TOFR > 0.9 caused re-occurarization even at a magnesium level of 2 mM. The magnesium-induced re-occurarization was prevented only by the complete reversal of the muscle block. Magnesium administered after reversal of muscle relaxation requires increased attention by clinicians and quantitative monitoring of muscle function is essential to ensure adequate inhibition of muscle relaxants to prevent postoperative residual neuromuscular block.

10. Irodalomjegyzék

10.1. Felhasznált irodalom

- [1] Griffith HR, Johnson E. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology*. 1942;3(4):418-420. doi:10.1097/00000542-194207000-00006
- [2] Lundstrøm LH, Duez CHV, Nørskov AK, et al. Effects of avoidance or use of neuromuscular blocking agents on outcomes in tracheal intubation: A Cochrane Systematic Review. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;120(6):1381-1393. doi:10.1016/j.bja.2017.11.106
- [3] Bruintjes MH, van Helden EV, Braat AE, et al. Deep neuromuscular block to optimize surgical space conditions during laparoscopic surgery: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(6):834-842. doi:10.1093/bja/aex116
- [4] Welliver M. Discovery, development, and clinical application of sugammadex sodium, a selective relaxant binding agent. *Drug Design, Development and Therapy*. Published online 2008:49-59. doi:10.2147/dddt.s2757
- [5] Beecher HK, Todd DP. A study of the deaths associated with anesthesia and surgery. *Annals of Surgery*. 1954;140(1):2-35. doi:10.1097/00000658-195407000-00001
- [6] Raghavendra T. Neuromuscular blocking drugs: Discovery and development. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2002;95(7):363-367. doi:10.1177/014107680209500713
- [7] Christie TH, Churchill-Davidson HC. The St. Thomas's hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged APNCEA. *The Lancet*. 1958;271(7024):776. doi:10.1016/s0140-6736(58)91583-6
- [8] Ali HH, Utting JE, Gray TC. Quantitative assessment of residual antidepolarizing block (part I). *British Journal of Anaesthesia*. 1971;43(5):473-477. doi:10.1093/bja/43.5.473
- [9] Jensen E, Viby-Mogensen J, Bang U. The accelograph®: A new neuromuscular transmission monitor. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1988;32(1):49-52. doi:10.1111/j.1399-6576.1988.tb02687.x
- [10] Utting JE. The era of relaxant anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1992;69(6):551-553. doi:10.1093/bja/69.6.551
- [11] Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *BJA Education*. 2020;20(8):259-265. doi:10.1016/j.bjae.2020.03.008
- [12] Hunter JM. Reversal of residual neuromuscular block: Complications associated with perioperative management of Muscle Relaxation. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;119(S1):i53-i62. doi:10.1093/bja/aex318
- [13] Bom A, Hope F, Rutherford S, Thomson K. Preclinical pharmacology of sugammadex. *Journal of Critical Care*. 2009;24(1):29-35. doi:10.1016/j.jcrc.2008.10.010
- [14] de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booi LHDJ. Sugammadex, a new reversal agent for neuromuscular block induced by rocuronium in the anaesthetized rhesus monkey. *British Journal of Anaesthesia*. 2006;96(4):473-479. doi:10.1093/bja/ael013

- [15] Miyazaki Y, Sunaga H, Kida K, et al. Incidence of anaphylaxis associated with sugammadex. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;126(5):1505-1508. doi:10.1213/ane.0000000000002562
- [16] Yoshida T, Sumi C, Uba T, Miyata H, Umegaki T, Kamibayashi T. A rare case of atropine-resistant bradycardia following sugammadex administration. *JA Clinical Reports*. 2020;6:1-5. doi:10.1186/s40981-020-00326-7
- [17] Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: Lessons Unlearned. Part I: Definitions, Incidence, and Adverse Physiologic Effects of Residual Neuromuscular Block. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;111(1):120-128. doi:10.1213/ane.0b013e3181da832d
- [18] Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(3):317-334. doi:10.1093/bja/aex002
- [19] Kam P, Power I. Physiology of excitable cells. In: Principles of Physiology for the Anaesthetist. 3rd edition. CRC Press, Taylor & Francis Group; 2015:1-38.
- [20] Hopkins PM. Skeletal muscle physiology. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2006;6(1):1-6. doi:10.1093/bjaceaccp/mki062
- [21] Khirwadkar R, Hunter JM. Neuromuscular physiology and pharmacology: An update. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2012;12(5):237-244. doi:10.1093/bjaceaccp/mks030
- [22] Castets P, Ham DJ, Rüegg MA. The tor pathway at the neuromuscular junction: More than a metabolic player? *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2020;13:1-19. doi:10.3389/fnmol.2020.00162
- [23] Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR. Advances in neurobiology of the Neuromuscular Junction. *Anesthesiology*. 2002;96(1):202-231. doi:10.1097/0000542-200201000-00035
- [24] Llinás R, Gruner JA, Sugimori M, McGuinness TL, Greengard P. Regulation by synapsin I and Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase II of the transmitter release in Squid Giant Synapse. *The Journal of Physiology*. 1991;436:257-282. doi:10.1113/jphysiol.1991.sp018549
- [25] Südhof TC. The synaptic vesicle cycle: A cascade of protein-protein interactions. *Nature*. 1995;375(6533):645-653. doi:10.1038/375645a0
- [26] Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiological Reviews*. 2000;80(2):717-766. doi:10.1152/physrev.2000.80.2.717
- [27] Van der Kloot W, Colasante C, Cameron R, Molgó J. Recycling and refilling of transmitter quanta at the Frog Neuromuscular Junction. *The Journal of Physiology*. 2000;523(1):247-258. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.00247.x
- [28] Hemmings HC, Egan TD, Martyn JAJ, Bittner EA. Neuromuscular Physiology and Pharmacology. In: Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application. 2th edition. Elsevier; 2019:412-427.
- [29] Devillers-Thiery A, Giraudat J, Bentaboulet M, Changeux JP. Complete mRNA coding sequence of the acetylcholine binding alpha-subunit of torpedo marmorata acetylcholine receptor: A model for the transmembrane organization of the polypeptide chain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1983;80(7):2067-2071. doi:10.1073/pnas.80.7.2067

- [30] Hucho F, Oberthür W, Lottspeich F. The ion channel of the nicotinic acetylcholine receptor is formed by the homologous helices M II of the receptor subunits. *FEBS Letters*. 1986;205(1):137-142. doi:10.1016/0014-5793(86)80881-x
- [31] Grosman C, Zhou M, Auerbach A. Mapping the conformational wave of acetylcholine receptor channel gating. *Nature*. 2000;403(6771):773-776. doi:10.1038/35001586
- [32] Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. *British Journal of Anaesthesia*. 2009;103(1):108-114. doi:10.1093/bja/aep150
- [33] Nagashima M, Yasuhara S, Martyn JA. Train-of-four and tetanic fade are not always a prejunctional phenomenon as evaluated by toxins having highly specific pre- and postjunctional actions. *Anesthesia & Analgesia*. 2013;116(5):994-1000. doi:10.1213/ane.0b013e31828841e3
- [34] Ríos E, Pizarro G. Voltage sensor of excitation-contraction coupling in skeletal muscle. *Physiological Reviews*. 1991;71(3):849-908. doi:10.1152/physrev.1991.71.3.849
- [35] Calderón JC, Bolaños P, Caputo C. The excitation–contraction coupling mechanism in skeletal muscle. *Biophysical Reviews*. 2014;6(1):133-160. doi:10.1007/s12551-013-0135-x
- [36] Appiah-Ankam J, Hunter JM. Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2004;4(1):2-7. doi:10.1093/bja-ceaccp/mkh002
- [37] Paton WD, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission. *The Journal of Physiology*. 1967;191(1):59-90. doi:10.1113/jphysiol.1967.sp008237
- [38] Waud BE, Waud DR, Phil D. The relation between tetanic fade and receptor occlusion in the presence of competitive neuromuscular block. *Anesthesiology*. 1971;35(5):456-464. doi:10.1097/00000542-1971111000-00003
- [39] Waud BE, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. *Anesthesiology*. 1972;37(4):417-422. doi:10.1097/00000542-197210000-00012
- [40] Fuchs-Buder T, Tassonyi E. Magnesium sulphate enhances residual neuromuscular block induced by vecuronium. *British Journal of Anaesthesia*. 1996;76(4):565-566. doi:10.1093/bja/76.4.565
- [41] Gray TC, Halton J. A milestone in Anaesthesia?: (d-Tubocurarine Chloride). *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1946;39(7):400-410. doi:10.1177/003591574603900716
- [42] Raval AD, Deshpande S, Rabar S, et al. Does deep neuromuscular blockade during laparoscopy procedures change patient, surgical, and healthcare resource outcomes? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2020;15(4):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0231452
- [43] Kim HJ, Lee K, Park WK, et al. Deep neuromuscular block improves the surgical conditions for laryngeal microsurgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;115(6):867-872. doi:10.1093/bja/aev368
- [44] Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation. *Anesthesiology*. 2003;98(5):1049-1056. doi:10.1097/00000542-200305000-00005

- [45] Naguib M, Brull SJ, Kopman AF, et al. Consensus statement on perioperative use of Neuromuscular Monitoring. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;127(1):71-80. doi:10.1213/ane.0000000000002670
- [46] Barash PG, Brull S. Neuromuscular Blocking Agents. In: *Clinical Anesthesia*. 8th edition. Wolters Kluwer; 2017:527-564.
- [47] Suzuki T, Mizutani H, Ishikawa K, Miyake E, Saeki S, Ogawa S. Epidurally administered mepivacaine delays recovery of train-of-four ratio from vecuronium-induced neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia*. 2007;99(5):721-725. doi:10.1093/bja/aem253
- [48] Paradelis AG, Triantaphyllidis C, Giala MM. Neuromuscular blocking activity of aminoglycoside antibiotics A G Paradelis, C Triantaphyllidis, M M Giala. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*. 1980;2(1):45-51.
- [49] Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: Physiology and pharmacology. *British Journal of Anaesthesia*. 1999;83(2):302-320. doi:10.1093/bja/83.2.302
- [50] Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, Hollmann MW, Warner DS. Magnesium—essentials for anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2011;114(4):971-993. doi:10.1097/aln.0b013e318210483d
- [51] Smith PK, Winkler AW, Hoff HE. The pharmacological actions of parenterally administered magnesium salts. A Review. *Anesthesiology*. 1942;3(3):323-330. doi:10.1097/00000542-194205000-00010
- [52] Duley L. Evidence and practice: The magnesium sulphate story. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2005;19(1):57-74. doi:10.1016/j.bpobgyn.2004.10.010
- [53] Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;190(6):1520-1526. doi:10.1016/j.ajog.2003.12.057
- [54] Li J, Zhang Q, Zhang M, Egger M. Intravenous magnesium for acute myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;2009(1):1-345. doi:10.1002/14651858.cd002755.pub2
- [55] Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *Journal of Critical Care*. 2017;42:69-77. doi:10.1016/j.jcrc.2017.05.038
- [56] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(5):247-346. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.010
- [57] Connor D, Boumphrey S. Perioperative care of Pheochromocytoma. *BJA Education*. 2016;16(5):153-158. doi:10.1093/bjaed/mkv033
- [58] James MFM. Use of magnesium sulphate in the anaesthetic management of pheochromocytoma: A review of 17 anaesthetics. *British Journal of Anaesthesia*. 1989;62(6):616-623. doi:10.1093/bja/62.6.616
- [59] Spivey WH, Skobeloff EM, Levin RM. Effect of magnesium chloride on rabbit bronchial smooth muscle. *Annals of Emergency Medicine*. 1990;19(10):1107-1112. doi:10.1016/s0196-0644(05)81513-6

- [60] Cairns CB, Krafi M. Magnesium attenuates the neutrophil respiratory burst in adult asthmatic patients. *Academic Emergency Medicine*. 1996;3(12):1093-1097. doi:10.1111/j.1553-2712.1996.tb03366.x
- [61] Skorodin MS, Freebeck PC, Yetter B, Nelson JE, Van de Graaff WB, Walsh JM. Magnesium sulfate potentiates several cardiovascular and metabolic actions of Terbutaline. *Chest*. 1994;105(3):701-705. doi:10.1378/chest.105.3.701
- [62] N.A. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2007.
- [63] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):344-418. doi:10.1161/str.0000000000000211
- [64] Mees SM, Algra A, Vandertop WP, et al. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): A randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9836):44-49. doi:10.1016/s0140-6736(12)60724-7
- [65] Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *British Journal of Anaesthesia*. 2002;89(4):594-598. doi:10.1093/bja/aef238
- [66] Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: A meta-analysis. *Anaesthesia*. 2013;68(1):79-90. doi:10.1111/j.1365-2044.2012.07335.x
- [67] de Oliveira Filho GR, Mezzari Junior A, Bianchi GN. The effects of magnesium sulfate added to epidurally administered local anesthetic on Postoperative pain: A systematic review. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*. Published online September 16, 2022:1-12. doi:10.1016/j.bjane.2022.08.005
- [68] Choi GJ, Kim YI, Koo YH, Oh H-C, Kang H. Perioperative magnesium for postoperative analgesia: An umbrella review of systematic reviews and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(12):1-15. doi:10.3390/jpm11121273
- [69] del Castillo J, Engbaek L. The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. *The Journal of Physiology*. 1954;124(2):370-384. doi:10.1113/jphysiol.1954.sp005114
- [70] Jenkinson DH. The nature of the antagonism between calcium and magnesium ions at the neuromuscular junction. *The Journal of Physiology*. 1957;138(3):434-444. doi:10.1113/jphysiol.1957.sp005860
- [71] Uchitel OD, Protti DA, Sanchez V, Cherksey BD, Sugimori M, Llinás R. P-type voltage-dependent calcium channel mediates presynaptic calcium influx and transmitter release in mammalian synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992;89(8):3330-3333. doi:10.1073/pnas.89.8.3330
- [72] Swenson AM, Trivedi DV, Rauscher AA, et al. Magnesium modulates actin binding and ADP release in myosin motors. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(34):23977-23991. doi:10.1074/jbc.m114.562231

- [73] Laver DR, Baynes TM, Dulhunty AF. Magnesium inhibition of ryanodine-receptor calcium channels: Evidence for two independent mechanisms. *Journal of Membrane Biology*. 1997;156(3):213-229. doi:10.1007/s002329900202
- [74] Sun B, Stewart BD, Kucharski AN, Kekenés-Huskey PM. Thermodynamics of cation binding to the sarcoendoplasmic reticulum calcium ATPase pump and impacts on enzyme function. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2019;15(4):2692-2705. doi:10.1021/acs.jctc.8b01312
- [75] Lee C, Zhang X, Kwan WF. Electromyographic and mechanomyographic characteristics of neuromuscular block by magnesium sulphate in the pig. *British Journal of Anaesthesia*. 1996;76(2):278-283. doi:10.1093/bja/76.2.278
- [76] Giesecke AH, Morris RE, Dalton MD, Stephen CR. Of magnesium, muscle relaxants, toxemic parturients, and cats. *Anesthesia & Analgesia*. 1968;47(6):685-695. doi:10.1213/00000539-196811000-00010
- [77] Ghoneim MM, Long LP. The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology*. 1970;32(1):23-27. doi:10.1097/00000542-197001000-00007
- [78] Baraka A, Yazigi A. Neuromuscular interaction of magnesium with succinylcholine-vecuronium sequence in the Eclamptic parturient. *Anesthesiology*. 1987;67(5):806-808. doi:10.1097/00000542-198711000-00032
- [79] Tran B, Nguyen N, Chung H, Murad S, Lee C. Interaction between magnesium and vecuronium in Rabbits. *Anesthesiology*. 1984;61(3A):A403. doi:10.1097/00000542-198409001-00403
- [80] Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OHG, Borgeat A, Tassonyi E. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block †. *British Journal of Anaesthesia*. 1995;74(4):405-409. doi:10.1093/bja/74.4.405
- [81] Sinatra RS, Philip BK, Naulty JS, Ostheimer GW. Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in a patient treated with magnesium sulfate. *Anesthesia & Analgesia*. 1985;64(12):1220-1222. doi:10.1213/00000539-198512000-00019
- [82] Kussman B, Shorten G, Uppington J, Comunale ME. Administration of magnesium sulphate before rocuronium: Effects on speed of onset and duration of neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia*. 1997;79(1):122-124. doi:10.1093/bja/79.1.122
- [83] Ahn EK, Bai SJ, Cho BJ, Shin Y-S. The infusion rate of mivacurium and its spontaneous neuromuscular recovery in magnesium-treated parturients. *Anesthesia & Analgesia*. 1998;86(3):523-526. doi:10.1097/00000539-199803000-00014
- [84] Pinard AM, Donati F, Martineau R, Denault AY, Taillefer J, Carrier M. Magnesium potentiates neuromuscular blockade with Cisatracurium during cardiac surgery. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2003;50(2):172-178. doi:10.1007/bf03017852
- [85] Mohamed AW, Walaa YE. The effect of adding magnesium sulfate to low dose rocuronium on neuromuscular blockade and anesthesia for direct laryngoscopy: A randomized controlled trial. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*. 2021;25(5):1-6. doi:10.35975/apic.v25i5.1628

- [86] Czarnetzki C, Lysakowski C, Elia N, Tramér MR. Time course of rocuronium-induced neuromuscular block after pre-treatment with magnesium sulphate: A randomised study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2010;54(3):299-306. doi:10.1111/j.1399-6576.2009.02160.x
- [87] James MFM, Schenk PA, Van Der Veen BW. Priming of pancuronium with magnesium. *British Journal of Anaesthesia*. 1991;66(2):247-249. doi:10.1093/bja/66.2.247
- [88] Fuchs-Buder T, Ziegenfuss T, Lysakowski K, Tassonyi E. Antagonism of vecuronium-induced neuromuscular block in patients pretreated with magnesium sulphate: Dose-effect relationship of Neostigmine. *British Journal of Anaesthesia*. 1999;82(1):61-65. doi:10.1093/bja/82.1.61
- [89] Czarnetzki C, Tassonyi E, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Efficacy of sugammadex for the reversal of moderate and deep rocuronium-induced neuromuscular block in patients pretreated with intravenous magnesium. *Anesthesiology*. 2014;121(1):59-67. doi:10.1097/aln.0000000000000204
- [90] Germano Filho PA, Cavalcanti IL, Barrucand L, Verçosa N. Effect of magnesium sulphate on sugammadex reversal time for neuromuscular blockade: A Randomised Controlled Study. *Anaesthesia*. 2015;70(8):956-961. doi:10.1111/anae.12987
- [91] Hans GA, Bosenge B, Bonhomme VL, Brichant JF, Venneman IM, Hans PC. Intravenous magnesium re-establishes neuromuscular block after spontaneous recovery from an intubating dose of rocuronium. *European Journal of Anaesthesiology*. 2012;29(2):95-99. doi:10.1097/eja.0b013e32834e13a6
- [92] Fawcett WJ, Stone JP. Recurarization in the recovery room following the use of magnesium sulphate. *British Journal of Anaesthesia*. 2003;91(3):435-438. doi:10.1093/bja/aeg179
- [93] Unterbuchner C, Ziegleder R, Graf B, Metterlein T. Magnesium-induced recurarisation after reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2015;59(4):536-540. doi:10.1111/aas.12461
- [94] Nair VP, Hunter JM. Anticholinesterases and anticholinergic drugs. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2004;4(5):164-168. doi:10.1093/bjaceaccp/mkh045
- [95] Szejtli J. Past, present and Future of cyclodextrin research. *Pure and Applied Chemistry*. 2004;76(10):1825-1845. doi:10.1351/pac200476101825
- [96] Szente L, Szejtli J. Highly soluble cyclodextrin derivatives: Chemistry, properties, and trends in development. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1999;36(1):17-28. doi:10.1016/s0169-409x(98)00092-1
- [97] Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia*. 2009;103(1):115-129. doi:10.1093/bja/aep093
- [98] Bom A, Bradley M, Cameron K, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: Chemical Encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angewandte Chemie*. 2002;41(2):266-270. doi:10.1002/1521-3773(20020118)41:2<265::aid-anie265>3.0.co;2-q

- [99] Duvaldestin P, Kuizenga K, Saldien V, et al. A randomized, dose-response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular blockade under Sevoflurane Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;110(1):74-82. doi:10.1213/ane.0b013e3181c3be3c
- [100] Decoopman M, Cammu G, Suy K, Heeringa M, Demeyer I. Reversal of pancuronium-induced block by the selective relaxant binding agent sugammadex. *European Journal of Anaesthesiology*. 2007;24(Supplement 39):110. doi:10.1097/00003643-200706001-00409
- [101] Tassonyi E, Pongrácz A, Nemes R, Asztalos L, Lengyel S, Fülesdi B. Reversal of pipecuronium-induced moderate neuromuscular block with sugammadex in the presence of a sevoflurane anesthetic. *Anesthesia & Analgesia*. 2015;121(2):373-380. doi:10.1213/ane.0000000000000766
- [102] Kim Y-H. Sugammadex: Watch out for new side effects. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2016;69(5):427-428. doi:10.4097/kjae.2016.69.5.427
- [103] Bhavani SS. Severe bradycardia and asystole after sugammadex. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;121(1):95-96. doi:10.1016/j.bja.2018.02.036
- [104] Bilgi M, Demirhan A, Akkaya A, Tekelioglu U, Kocoglu H. Sugammadex associate persistent bradycardia. *International Journal of Medical Science and Public Health*. 2014;3(3):372-374. doi:10.5455/ijmsph.2013.251220131
- [105] Hunter JM, Naguib M. Sugammadex-induced bradycardia and asystole: How great is the risk? *British Journal of Anaesthesia*. 2018;121(1):8-12. doi:10.1016/j.bja.2018.03.003
- [106] Eikermann M, Zaremba S, Malhotra A, Jordan AS, Rosow C, Chamberlin NL. Neostigmine but not sugammadex impairs upper airway dilator muscle activity and breathing. *British Journal of Anaesthesia*. 2008;101(3):344-349. doi:10.1093/bja/aen176
- [107] Godai K, Hasegawa-Moriyama M, Kuniyoshi T, et al. Three cases of suspected sugammadex-induced hypersensitivity reactions. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;109(2):216-218. doi:10.1093/bja/aes137
- [108] Sangha GG. Highlights Of Prescribing Information. BRIDION® (Sugammadex) Injection, for Intravenous Use Initial U.S. Approval: 2015 . Merck Sharp & Dohme LLC; 2015.
- [109] Suy K, Morias K, Cammu G, et al. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology*. 2007;106(2):283-288. doi:10.1097/00000542-200702000-00016
- [110] Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, Moppett I, Adams J, Hermens Y. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia*. 2006;96(1):36-43. doi:10.1093/bja/aei314
- [111] Blobner M, Eriksson L, Scholz J, Hillebrand H, Pompei L. Sugammadex (2.0 mg/kg) significantly faster reverses shallow rocuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine (50 µg/kg). *European Journal of Anaesthesiology*. 2007;24(Supplement 39):125. doi:10.1097/00003643-200706001-00465
- [112] Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JI, Rietbergen H, Álvarez-Gómez JA. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular

- blockade compared with neostigmine: A multicenter, randomized, controlled trial. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;110(1):64-73. doi:10.1213/ane.0b013e3181ac53c3
- [113] Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *British Journal of Anaesthesia*. 2008;100(5):622-630. doi:10.1093/bja/aen037
- [114] Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: An international, Multicenter, randomized, dose-finding, Safety Assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology*. 2008;109(2):188-197. doi:10.1097/aln.0b013e31817f5bc7
- [115] de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MAE, Kerckamp H, Heeringa M, Klimek M. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex. *Anesthesiology*. 2007;107(2):239-244. doi:10.1097/01.anes.0000270722.95764.37
- [116] Groudine SB, Soto R, Lien C, Drover D, Roberts K. A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;104(3):555-562. doi:10.1213/01.ane.0000260135.46070.c3
- [117] Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex. *Anesthesiology*. 2008;109(5):816-824. doi:10.1097/aln.0b013e31818a3fee
- [118] Lemmens HJ, El-Orbany MI, Berry J, Morte JB, Martin G. Reversal of profound vecuronium-induced neuromuscular block under Sevoflurane Anesthesia: Sugammadex versus Neostigmine. *BMC Anesthesiology*. 2010;10(15):1-10. doi:10.1186/1471-2253-10-15
- [119] Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium. *Anesthesiology*. 2009;110(5):1020-1025. doi:10.1097/aln.0b013e31819dabb0
- [120] Martini CH, Boon M, Bevers RF, Aarts LP, Dahan A. Evaluation of surgical conditions during laparoscopic surgery in patients with moderate vs deep neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;112(3):498-505. doi:10.1093/bja/aet377
- [121] Eleveld DJ, Kuizenga K, Proost JH, Wierda JM. A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium-induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;104(3):582-584. doi:10.1213/01.ane.0000250617.79166.7f
- [122] Pongrácz A, Szatmári S, Nemes R, Fülesdi B, Tassonyi E. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex at the reappearance of four twitches to train-of-four stimulation. *Anesthesiology*. 2013;119(1):36-42. doi:10.1097/aln.0b013e318297ce95
- [123] Kaufhold N, Schaller SJ, Stäubli CG, et al. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of residual neuromuscular block at a train-of-four ratio of 0.2 (sundro20) . *British Journal of Anaesthesia*. 2016;116(2):233-240. doi:10.1093/bja/aev437
- [124] Schaller SJ, Fink H, Ulm K, Blobner M. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology*. 2010;113(5):1054-1060. doi:10.1097/aln.0b013e3181f4182a

- [125] Asztalos L, Szabó-Maák Z, Gajdos A, et al. Reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade with low-dose sugammadex at train-of-four count of four. *Anesthesiology*. 2017;127(3):441-449. doi:10.1097/aln.0000000000001744
- [126] Tassonyi E, Asztalos L, Szabó-Maák Z, et al. Reversal of deep pipecuronium-induced neuromuscular block with moderate versus standard dose of sugammadex. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;127(6):1344-1350. doi:10.1213/ane.0000000000003719
- [127] Naguib M, Brull SJ, Johnson KB. Conceptual and technical insights into the basis of neuromuscular monitoring. *Anaesthesia*. 2017;72(Suppl. 1):16-37. doi:10.1111/anae.13738
- [128] Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ. A survey of current management of Neuromuscular Block in the United States and Europe. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;111(1):110-119. doi:10.1213/ane.0b013e3181c07428
- [129] Ali HH, Savarese JJ. Stimulus frequency and dose—response curve to D-tubocurarine in man. *Anesthesiology*. 1980;52(1):36-39. doi:10.1097/00000542-198001000-00008
- [130] Ali HH, Utting JE, Gray C. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *British Journal of Anaesthesia*. 1970;42(11):967-978. doi:10.1093/bja/42.11.967
- [131] Ali HH, Utting JE, Gray TC. Quantitative assessment of residual antidepolarizing block (part II). *British Journal of Anaesthesia*. 1971;43(5):478-485. doi:10.1093/bja/43.5.478
- [132] Ali HH, Kitz RJ. Evaluation of recovery from nondepolarizing neuromuscular block, using a digital neuromuscular transmission analyzer. *Anesthesia & Analgesia*. 1973;52(5):740-745. doi:10.1213/00000539-197309000-00012
- [133] Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ørding H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jorgensen B. Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology*. 1985;63(4):440-443. doi:10.1097/00000542-198510000-00015
- [134] Dupuis JY, Martin R, Tessonier JM, Tétrault JP. Clinical assessment of the muscular response to tetanic nerve stimulation. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1990;37(4):397-400. doi:10.1007/bf03005614
- [135] Brull SJ, Ehrenwerth J, Silverman DG. Stimulation with submaximal current for train-of-four monitoring. *Anesthesiology*. 1990;72(4):629-632. doi:10.1097/00000542-199004000-00009
- [136] Stanec A, Heyduk J, Stanec G, Orkin LR. Tetanic fade and post-tetanic tension in the absence of neuromuscular blocking agents in anesthetized man. *Anesthesia & Analgesia*. 1978;57(1):102-107. doi:10.1213/00000539-197801000-00019
- [137] Kopman AF, Epstein RH, Flashburg MH. Use of 100-hertz tetanus as an index of recovery from pancuronium-induced non-depolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesia & Analgesia*. 1982;61(5):439-441. doi:10.1213/00000539-198205000-00009
- [138] Brull SJ, Silverman DG. Tetanus-induced changes in apparent recovery after bolus doses of atracurium or vecuronium. *Anesthesiology*. 1992;77(4):642-645. doi:10.1097/00000542-199210000-00005
- [139] Werba A, Klezl M, Schramm W, et al. The level of neuromuscular block needed to suppress diaphragmatic movement during tracheal suction in patients with raised intracranial pressure: A study with Vecuronium and atracurium. *Anaesthesia*. 1993;48(4):301-303. doi:10.1111/j.1365-2044.1993.tb06947.x

- [140] Fernando PU, Viby-Mogensen J, Bonsu AK, Tamilarasan A, Muchhal KK, Lambourne A. Relationship between posttetanic count and response to carinal stimulation during vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1987;31(7):593-596. doi:10.1111/j.1399-6576.1987.tb02627.x
- [141] Bonsu AK, Viby-Mogensen J, Fernando PUE, Muchhal K, Tamilarasan A, Lambourne A. Relationship of post-tetanic count and train-of-four response during intense neuromuscular blockade caused by atracurium. *British Journal of Anaesthesia*. 1987;59(9):1089-1092. doi:10.1093/bja/59.9.1089
- [142] Muchhal KK, Viby-Mogensen J, Fernando PUE, Tamilarasan A, Bonsu AK, Lambourne A. Evaluation of intense neuromuscular blockade caused by vecuronium using Posttetanic count (PTC). *Anesthesiology*. 1987;66(6):846-849. doi:10.1097/0000542-198706000-00028
- [143] Tang Y, Zucker RS. Mitochondrial involvement in post-tetanic potentiation of synaptic transmission. *Neuron*. 1997;18(3):483-491. doi:10.1016/s0896-6273(00)81248-9
- [144] Xue L, Wu L-G. Post-tetanic potentiation is caused by two signalling mechanisms affecting quantal size and quantal content. *The Journal of Physiology*. 2010;588(24):4987-4994. doi:10.1113/jphysiol.2010.196964
- [145] Faria M, Oliveira L, Timóteo MA, Lobo MG, Correia-de-sá P. Blockade of neuronal facilitatory nicotinic receptors containing $\alpha 3\beta 2$ subunits contribute to tetanic fade in the rat isolated diaphragm. *Synapse*. 2003;49(2):77-88. doi:10.1002/syn.10211
- [146] Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans. *Anesthesiology*. 2000;92(4):977-984. doi:10.1097/0000542-200004000-00014
- [147] Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T. Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? *Anesthesiology*. 2004;100(5):1119-1124. doi:10.1097/0000542-200405000-00013
- [148] Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J. Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology*. 2010;112(4):1013-1022. doi:10.1097/aln.0b013e3181cded07
- [149] Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of neuromuscular blockade in anesthetized patients. *Anesthesiology*. 2003;98(6):1333-1337. doi:10.1097/0000542-200306000-00006
- [150] Broens SJ, Boon M, Martini CH, et al. Reversal of partial neuromuscular block and the ventilatory response to hypoxia. *Anesthesiology*. 2019;131(3):467-476. doi:10.1097/aln.0000000000002711
- [151] Blobner M, Hunter JM, Meistelman C, et al. Use of a train-of-four ratio of 0.95 versus 0.9 for tracheal extubation: An exploratory analysis of popular data. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;124(1):63-72. doi:10.1016/j.bja.2019.08.023
- [152] Cammu G. Residual neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications: What does the recent evidence demonstrate? *Current Anesthesiology Reports*. 2020;10(2):131-136. doi:10.1007/s40140-020-00388-4
- [153] Berg H, Viby-Mogensen J, Roed J, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications a prospective, randomised, and blinded study of

- postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1997;41(9):1095-1103. doi:10.1111/j.1399-6576.1997.tb04851.x
- [154] Cammu G, De Witte J, De Veylder J, et al. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesthesia & Analgesia*. 2006;102(2):426-429. doi:10.1213/01.ane.0000195543.61123.1f
- [155] Bissinger U, Schimek F, Lenz G. Postoperative Residual Paralysis and Respiratory Status: A Comparative Study of Pancuronium and Vecuronium. *Physiological Research*. 2000;49:455-462.
- [156] Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, et al. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the Postanesthesia Care Unit. *Anesthesiology*. 2008;109(3):389-398. doi:10.1097/aln.0b013e318182af3b
- [157] Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the Postanesthesia Care Unit. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;107(1):130-137. doi:10.1213/ane.0b013e31816d1268
- [158] Murphy GS, Szokol JW, Franklin M, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS. Postanesthesia Care Unit Recovery Times and neuromuscular blocking drugs: A prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. *Anesthesia & Analgesia*. 2004;98(1):193-200. doi:10.1213/01.ane.0000095040.36648.f7
- [159] Farhan H, Moreno-Duarte I, McLean D, Eikermann M. Residual paralysis: Does it influence outcome after ambulatory surgery? *Current Anesthesiology Reports*. 2014;4(4):290-302. doi:10.1007/s40140-014-0073-6
- [160] Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, et al. Recovery of neuromuscular function after cardiac surgery: Pancuronium versus rocuronium. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;96(5):1301-1307. doi:10.1213/01.ane.0000057602.27031.c8
- [161] Bulka CM, Terekhov MA, Martin BJ, Dmochowski RR, Hayes RM, Ehrenfeld JM. Non-depolarizing neuromuscular blocking agents, reversal, and risk of postoperative pneumonia. *Anesthesiology*. 2016;125(4):647-655. doi:10.1097/aln.0000000000001279
- [162] Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, et al. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: Prospective propensity score matched Cohort Study. *BMJ*. 2012;345(e6329):1-14. doi:10.1136/bmj.e6329
- [163] Mirzakhani H, Williams J-N, Mello J, et al. Muscle weakness predicts pharyngeal dysfunction and symptomatic aspiration in long-term ventilated patients. *Anesthesiology*. 2013;119(2):389-397. doi:10.1097/aln.0b013e31829373fe
- [164] Bülbring E. Commentary by: Bowman W. C. Observations on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. *British Journal of Pharmacology*. 1997;120(1):1-2. doi:10.1111/j.1476-5381.1997.tb06770.x
- [165] Bülbring E. Observations on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*. 1946;1(1):38-61. doi:10.1111/j.1476-5381.1946.tb00025.x

- [166] Creese R, Hashish SE, Scholes NW. Potassium movements in contracting diaphragm muscle. *The Journal of Physiology*. 1958;143(2):307-324. doi:10.1113/jphysiol.1958.sp006061
- [167] Krnjević K, Miledi R. Failure of neuromuscular propagation in rats. *The Journal of Physiology*. 1958;140(3):440-461.
- [168] Zaimis EJ. Motor end-plate differences as a determining factor in the mode of action of neuromuscular blocking substances. *The Journal of Physiology*. 1953;122(2):238-251. doi:10.1113/jphysiol.1953.sp004995
- [169] Brown WF, Varkey GP. The origin of spontaneous electrical activity at the end-plate zone. *Annals of Neurology*. 1981;10(6):557-560. doi:10.1002/ana.410100611
- [170] Ferry CB, Marshall AR. An anti-curare effect of hexamethonium at the mammalian neuromuscular junction. *British Journal of Pharmacology*. 1973;47(2):353-362. doi:10.1111/j.1476-5381.1973.tb08333.x
- [171] Pollard BJ, Millar RA. Potentiating and depressant effects of inhalation anaesthetics on the rat phrenic nerve-diaphragm preparation. *British Journal of Anaesthesia*. 1973;45(5):404-415. doi:10.1093/bja/45.5.404
- [172] Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *The Journal of Physiology*. 1949;109(1-2):10-24. doi:10.1113/jphysiol.1949.sp004364
- [173] Hristovska A-M, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;8(8):1-180. doi:10.1002/14651858.cd012763
- [174] Sohajda T, Fábíán Á, Tuza K, et al. Design and evaluation of artificial receptors for the reversal of neuromuscular block. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;531(2):512-520. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.03.060
- [175] Orihara M, Takazawa T, Horiuchi T, et al. Comparison of incidence of anaphylaxis between sugammadex and Neostigmine: A retrospective multicentre observational study. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;124(2):154-163. doi:10.1016/j.bja.2019.10.016
- [176] Stepanovic B, Sommerfield D, Lucas M, Ungern-Sternberg BS. An update on allergy and anaphylaxis in pediatric anesthesia. *Pediatric Anesthesia*. 2019;29(9):892-900. doi:10.1111/pan.13703
- [177] Caldwell JE, Miller RD. Clinical implications of sugammadex. *Anaesthesia*. 2009;64(Suppl 1):66-72. doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05872.x
- [178] Bowman WC, Raper C. The effects of adrenaline and other drugs affecting carbohydrate metabolism on contractions of the rat diaphragm. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*. 1964;23(1):184-200. doi:10.1111/j.1476-5381.1964.tb01578.x
- [179] Vizi ES, Tuba Z, Mahó S, et al. A new short-acting non-depolarizing muscle relaxant (SZ1677) without cardiovascular side-effects. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2003;47(3):291-300. doi:10.1034/j.1399-6576.2003.00033.x
- [180] Zwiers A, van den Heuvel M, Smeets J, Rutherford S. Assessment of the potential for displacement interactions with sugammadex. *Clinical Drug Investigation*. 2010;31(2):101-111. doi:10.2165/11584730-000000000-00000

- [181] Williams NE, Webb SN, Calvey TN. Differential effects of myoneural blocking drugs on neuromuscular transmission. *British Journal of Anaesthesia*. 1980;52(11):1111-1115. doi:10.1093/bja/52.11.1111
- [182] Sung T-Y, You H-J, Cho C-K, et al. Effects of magnesium chloride on rocuronium-induced neuromuscular blockade and sugammadex reversal in an isolated rat phrenic nerve–hemidiaphragm preparation. *European Journal of Anaesthesiology*. 2018;35(3):193-199. doi:10.1097/eja.0000000000000714
- [183] Wang H, Liang Q, Cheng L, et al. Magnesium sulfate enhances non-depolarizing muscle relaxant vecuronium action at adult muscle-type nicotinic acetylcholine receptor in vitro. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2011;32(12):1454-1459. doi:10.1038/aps.2011.117
- [184] Singh S, Malviya D, Rai S, Yadav B, Kumar S, Sharma A. Pre-treatment with magnesium sulphate before non depolarizing muscle relaxants: Effect on speed on onset, induction and Recovery. *International Journal of Medical Science and Public Health*. 2014;3(10):1238-1243. doi:10.5455/ijmsph.2014.100720144
- [185] Kim M-H, Oh A-Y, Han S-H, Kim J-H, Hwang J-W, Jeon Y-T. The effect of magnesium sulphate on intubating condition for rapid-sequence intubation: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2015;27(7):595-601. doi:10.1016/j.jclinane.2015.07.002

10.2. Publikációs jegyzék



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/320/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Csernoch Vera
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Fábián, Á. I., Tassonyi, E., **Csernoch, V.**, Fedor, M., Sohajda, T., Szente, L., Fülesdi, B.:
Carboxymethyl- γ -cyclodextrin, a novel selective relaxant binding agent for the reversal of neuromuscular block induced by aminosteroid neuromuscular blockers: an ex vivo laboratory study.
BMC Anesthesiol. 21 (1), 1-9, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-021-01424-4>
IF: 2.376
2. Fábián, Á. I., **Csernoch, V.**, Tassonyi, E., Fedor, M., Fülesdi, B.: The effect of magnesium on the reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex: an ex vivo laboratory study.
BMC Anesthesiol. 19 (64), 1-8, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-019-0734-6>
IF: 1.695

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 4,071

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 4,071

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

Debrecen, 2023.07.03.



11. Tárgyszavak

11.1. Magyar

Nervus phrenicus-diaphragma preparátum, neuromuszkuláris blokk, rocuronium, pipecuronium, vecuronium, carboxymethyl- γ -ciklodextrin, sugammadex, magnézium

11.2. Angol

Phrenic nerve-diaphragm preparation, Neuromuscular block, Rocuronium, Pipecuronium, Vecuronium, Carboxymethyl- γ -ciklodextrin, Sugammadex, Magnesium

12. Köszönetnyilvánítás

Elsőként szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Prof. Dr. Fülesdi Bélának bizalmáért, támogatásáért és a munkámhoz nyújtott rengeteg segítségéért.

Köszönettel tartozom társtémavezetőmnek Dr. Fábíán Ákos Istvánnak a rengeteg segítségért és munkáért mind a kísérletek kivitelezésében és mind a közlemények írásakor.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Tassonyi Edömérnek, akinek a több évtizedes tapasztalata hatalmas segítséget jelentett a vizsgálatok tervezésekor, és felállításukkor.

Köszönettel tartozom a Cyclolab Ltd munkatársainak, Sente Lajosnak, és Sohajda Tamásnak a vegyületek előállításáért, és a kísérletek megvalósításához való hozzájárulásukért.

Köszönöm dr. Fedor Mariannának a vizsgálatokban nyújtott segítségét.

Nagyon köszönöm a Klinikai Fiziológiai tanszék vezetőjének Prof. Dr. Papp Zoltánnak és munkatársának dr. Csíró Tamásnak, hogy lehetővé tették, hogy a kísérleteinket megvalósíthassuk, és segítséget nyújtottak a kísérleti állatok kezelésénél.

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

13. Rövidítések jegyzéke

Rövidítés	Magyarázat
ACC/AHA/ESC	American College of Cardiology/American Heart Association Task Force/European Society of Cardiology Committee
ACh	acetilkolin
AChE	acetilkolin-észteráz
AChEI	acetilkolin-észteráz gátló
AChR	acetilkolin receptor
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association
ARDS	Akut légzési distressz szindróma
CD	ciklodextrin
CE	kapilláris elektroforézis
CI	konfidencia intervallum
CMGCD	carboxymethyl- γ -ciklodextrin
ColQ	kollagén Q
DHRP	dihidropiridin receptor
DS	degree of substitution
EC _{50,kek}	EC ₅₀ korrigált effektív koncentráció értéke
EC ₅₀	50%-os effektív koncentráció
EC _{90,kek}	EC ₉₀ korrigált effektív koncentráció értéke
EC ₉₀	90%-os effektív koncentráció
EC ₉₅	95%-os effektív koncentráció
EC _{99,kek}	EC ₉₉ korrigált effektív koncentráció értéke
EC ₉₉	99%-os effektív koncentráció
ED ₅₀	50%-os effektív dózis
EKG	elektrokardiográfia
EMG	elektromiográfiával
EPP	véglemez potenciál
FDA	Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala
LOE	Level of Evidence
Lrp4	lipoprotein-receptor-related protein 4
MASH	Magnesium for Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage
MEPP	miniatűr véglemez potenciál
MMG	mechanomiográfiával

Rövidítés	Magyarázat
nACh	nikotinos acetilkolin
nAChR	nikotinos acetilkolin receptor
NMBD	neuromuszkuláris blokkoló szer
NMDA	N–metil–D–aszpartát
NMJ	neuromuszkuláris junkció
NMR	mágneses rezonancia spektroszkópia
PACU	post-anesthesia care unit
PNS	perifériás idegstimulátor
POPULAR	POstanaesthesia PULmonary complications After use of muscle Relaxants in Europe
PORNB	Posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk
PPC	posztoperatív pulmonális komplikáció
PTC	Post-tetanic count
RyR1	1–es típusú ryanodine receptor
SERCA	szarkoplazmatikus/endoplazmatikus retikulum
SNARE komplex	SNAP25 (synaptosome-associated membrane protein,25 kd), syntaxin 1 és synaptobrevin komplexe.
SRBA	szelektív relaxáns kötő ágens
ST	single twitch
SV	szinaptikus vezikulumok
TOF	train-of-four
TOFC	Train-of-four coun
TOFR	Train-of-four rate