

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Asztalos László

**AZ ANESZTÉZIA BIZTONSÁGÁNAK JAVÍTÁSA SUGAMMADEX
SEGÍTSÉGÉVEL**

DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2019

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Asztalos László

Az anesztézia biztonságának javítása sugammadex segítségével

Témavezető:

Dr. Fülesdi Béla az MTA doktora



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2019.

Tartalomjegyzék

1	Bevezetés	4
2	Irodalmi áttekintés	5
2.1	A neuromuszkuláris junkció anatómiája, és fiziológiája.....	5
2.2	Farmakológiai áttekintés.....	8
2.2.1	Neuromuszkuláris blokkolók, neuromuszkuláris blokkok.....	8
2.2.2	A neuromuszkuláris blokk egyéb jellemzői	10
2.2.3	A reverzálás gyógyszerei	11
2.3	A neuromuszkuláris blokk monitorozása	15
2.3.1	Szubjektív (kvalitatív) monitortozás, perifériás idegstimulátor segítségével	15
2.3.2	A monitorozás során használt ingerlési minták.....	17
2.3.3	A szubjektív érzékelés módzatai	21
2.3.4	Objektív (kvantitatív) monitorozás	21
2.4	A neuromuszkuláris blokk fokozatai	24
2.5	A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk (PORNB).....	27
2.5.1	Definíciója.....	27
2.5.2	Incidenciája	27
2.5.3	A PORNB szövődményei.....	27
2.5.4	A PORNB megelőzésének stratégiái.....	29
2.6	Pipecurionium indukálta neuromuszkuláris blokk antagonizálása.....	45
2.7	A mély neuromuszkuláris blokk alkalmazása a klinikai gyakorlatban.	45
2.7.1	Laparoszkópiás beavatkozások példája.....	45
2.8	Az ismeretek összegzése	48
3	Célkitűzés.....	49
3.1	Végpontok	50
4	Metodikák	51
4.1	Betegek, és módszerek, vizsgálattervezés, betegtohorzás	51
4.2	A vizsgálatok kivitelezése: randomizálás, betegek előkészítése, neuromuszkuláris monitorozás, izomrelaxáció felfüggesztése, posztoperatív észlelés	53
4.3	Adatkezelés, statisztikai analízis	56
5	Eredmények	58
6	Megbeszélés.....	72
6.1	Saját eredmények,új megállapítások	79
7	Összefoglalás	79

7.1	Summary.....	81
8	Irodalomjegyzék	82
8.1	Az értekezésben hivatkozott közlemények.....	82
8.2	Saját közlemények	99
9	Tárgyszavak	101
10	Köszönetnyilvánítás	101
11	Függelék.....	102

1 Bevezetés

Az 1500-as évek végén ismerhette meg a világ az első feljegyzéseket a Dél-Amerikában nyílméregként használatos kuraréről. Ezt az alkaloidát kísérletesen vizsgálva, Claude Bernard arra a következtetésre jutott, hogy a hatás helye az ideg-izom csatlakozása.¹ Azóta az izomrelaxáció, a sebészeti beavatkozások során végzett általános érzéstelenítés rutinszerűen alkalmazott részévé vált. A neuromuszkuláris blokkolók alkalmazása segíti az intratracheális intubációt, csökkentve a posztintubációs rekedtség, és a légúti sérülések kialakulásának esélyét, valamint segíti a művi lélegeztetést és a sebészi feltárást.^{2,3,4} A sebészi beavatkozások nem minden esetben igényelnek izomrelaxációt, fontos tehát, hogy helyes indikációval, individualizálva használjuk ezeket a gyógyszereket.⁵ Megfelelően alkalmazva a neuromuszkuláris blokkolókat az egyes műtétípusok során a műtéti körülmények optimalizálhatók.⁶ Nem kellően tisztázott azonban, hogy milyen szerepet játszik ebben a folyamatban a különböző izomrelaxánsokkal kialakított neuromuszkuláris blokk mélysége.^{7,8,9} A kedvező hatások mellett e gyógyszercsoport használata veszélyt is rejt magában. Ilyen a műtét végén fennálló maradék izomrelaxáns hatás (posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk), mely számos szövődmény forrása lehet (légúti obstrukció, bronchopulmonális aspiráció, hipoxia, garat-, nyelőcső diszfunkció).^{10,11,12} A világszerte évente végzett 234,4 millió sebészeti beavatkozás során közel fél millió betegnél alakul ki maradék izomrelaxáns hatással összefüggésbe hozható kritikus légúti szövődmény.^{13,14} E szövődmények a posztoperatív morbiditás és mortalitás növekedéséhez vezethetnek.¹⁵ A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk előfordulása a hagyományos antikolinészterázzal történő antagonizálás ellenére is mintegy 40%-ra tehető.¹⁴ Ez a magas szám felhívja a figyelmet az izomrelaxáns hatás adekvát monitorozásának, valamint a műtétek végén hatásuk hatékony felfüggesztésének fontosságára.

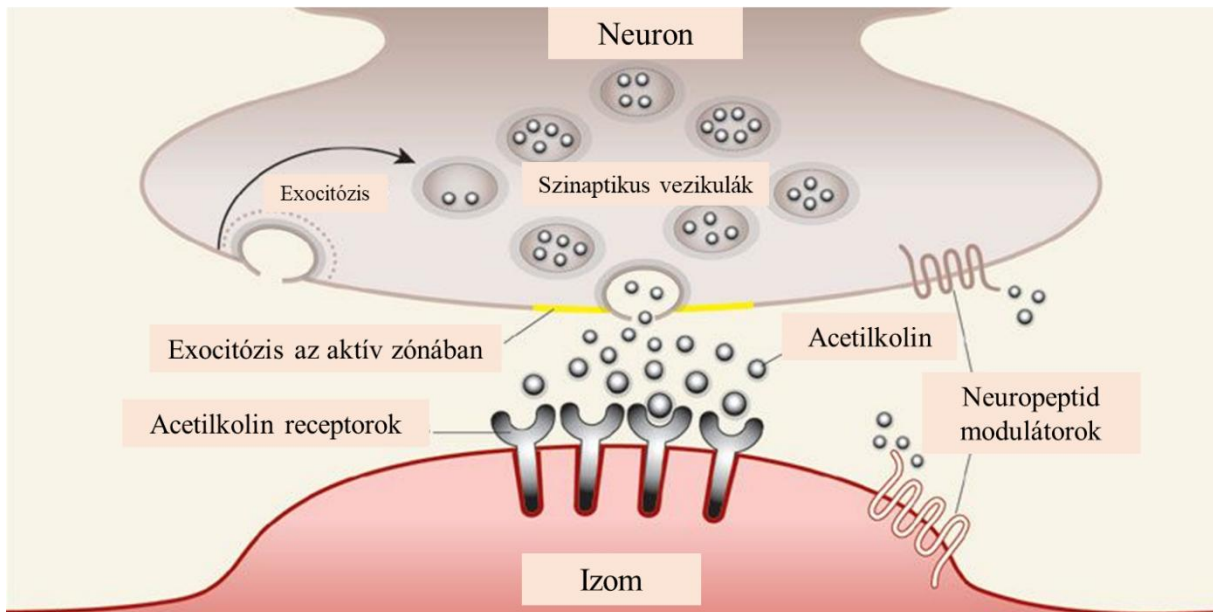
2 Irodalmi áttekintés

2.1 A neuromuszkuláris junkció anatómiája, és fiziológiája

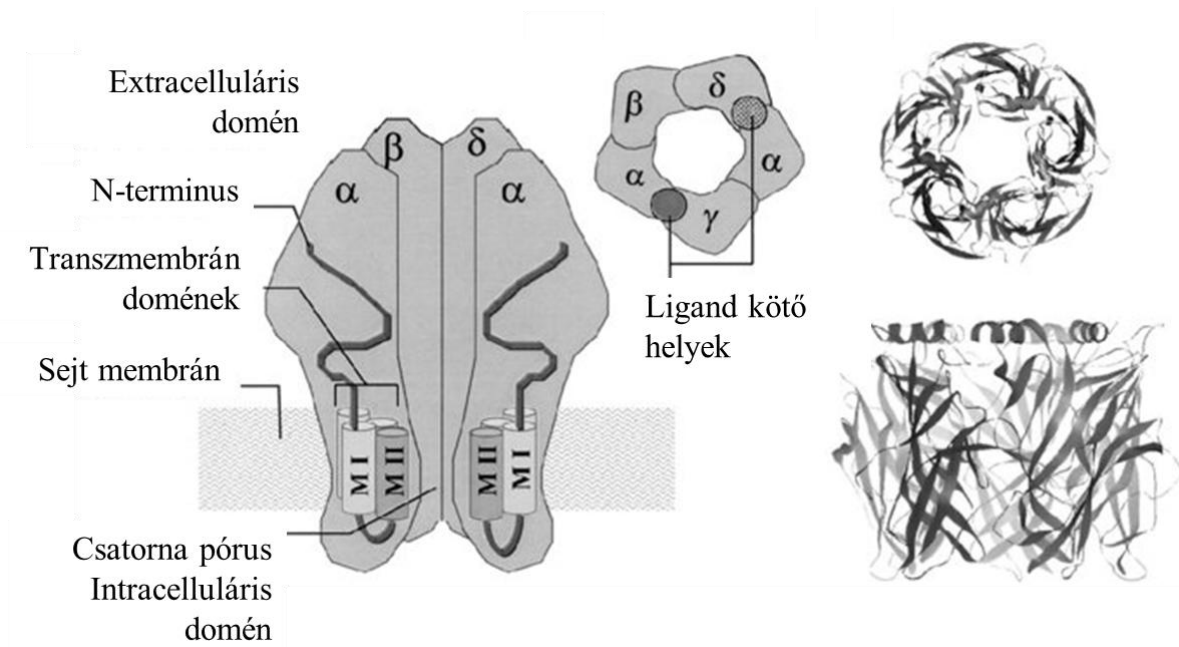
A harántcsíkolt izom membránján, a motoros véglemezen elhelyezkedő nikotinos acetilkolin receptorokat szinaptikus rés választja el az ideg axonvégkészüléktől. Ezt a szerkezeti egységet neuromuszkuláris junkciónak nevezzük (NMJ) (1. ábra).¹⁶ Ez a kapcsolódási pont felelős azért, hogy az elektromos impulzus eredménye izomösszehúzóadás legyen. Az ideg axonvégkészüléke a gerincvelő elülső szarvából kilépő motoneuron része, mely az izomrost membránját elérve ágakra oszlik, és elveszíti myelin hüvelyét. Egy izomrosthoz csak egyetlen idegvégződés tartozik (egy izomrost egy szinapszis), egy motoneuron viszont több izomrost beidegzését végzi, ezek együtt motoros egységet alkotnak. A NMJ-t Schwann sejtek fedik ezek az ideget az izomrost membránjához horgonyozzák.¹⁶ E sejteknek számos funkciója ismert. Trofikus hormonokat termelve részt vesznek az ideg regenerációjában és anyagcseréjében, a stabilitásban, illetve a feleslegben lévő receptorok eliminációjában.¹⁶ Nem csak a motoros véglemez tartalmaz azonban acetilkolin receptorokat. Az izomrostot elérő ideg membránján ugyanis neuronális acetilkolin receptorok neuAChR ($\alpha 3 \beta 2$) helyezkednek el.¹⁶ Ezeknek az ioncsatorna funkcióval rendelkező integrált membránfehérjéknek a szerkezete eltér a felnőtt típusú, érett, posztjunkcionális receptorokétól, melyek 2α , 1β , 1δ , 1ϵ fehérje alegységből állnak (2. ábra). E membránfehérjék által alkotott ioncsatorna nátriumra, kalciumra, és káliumra permeabilis.¹⁷ A neuronális acetilkolinreceptorokon hatva a nem depolarizáló izomrelaxánsok szabályozzák az acetilkolin mobilizációt.¹⁶ E neurotranszmitter kolin acetiltranszferáz enzim hatására szintetizálódik acetilkoenzim A-ból és kolinból.¹⁷ Az acetilkolin az idegvégződésekben vezikulákban raktározva található. Az idegsejt membránjához három dokkoló fehérje (synaptobrevin, syntaxin, syanaptosoma asszociált protein) rögzíti az acetilkolint tartalmazó vezikulákat.¹⁶ Ezek a fehérjék az úgynevezett SNARE komplex részei, melynek többi tagja a vezikulák exocitózisának egyéb folyamatait is irányítják.¹⁸ A vezikuláris acetilkolin felszabadulását az idegen végig terjedő akciós potenciál által kiváltott membrán depolarizáció indítja el. Ennek hatására aktiválódnak az idegsejt membrán feszültségfüggő kalcium csatornái (P-típusú), és ez az idegsejt citoplazmájába történő kalcium beáramlást fog eredményezni.¹⁷ Ezt az ioncsatornát kationok (magnézium, kadmium, mangánát) képesek gátolni, izomelernyedést okozva. A kalcium ion a SNARE család tagjának egyik fehérjéjéhez, a synaptotagminhoz

kötődik, ennek hatására végbemegy a membránfúzióval járó exocitózis.¹⁸ A nyugalmi membránpotenciál helyreállásáért a kálium kiáramlás felelős. A felszabadult acetilkolin az 50 nm széles junkcionális résbe jut. Az ingerületátvitel kvantális elmélete szerint egy vezikula tartalma a kvantum, mely 10^4 acetilkolin molekulát jelent és szerepe van a miniatűr véglemez potenciál kialakításában.¹⁷ A szinaptikus rés matrixa gazdag acetilkolin-észteráz enzimben, mely egy ColQ nevű, nem fibrilláris fehérjéhez kötött állapotban található. Ez az enzim felelős az acetilkolin enzimatisztikus degradációjáért. Fellelhető itt egy agrin nevű proteoglikán is, mely több másik fehérjén keresztül az acetilkolin receptor posztzinaptikus differenciációjában vesz részt. Ezen kívül sok itt a kollagén, mely a motoros véglemez redőzöttségét okozza. Ezek a membrán begyűrődések biztosítanak helyet a nikotinos acetilkolin receptoroknak (nAChR).¹⁹ Az acetilkolin receptorok klaszterizációjához több fehérje együttműködése szükséges. Ilyen az izom specifikus tirozin-kináz, a rapsyn, és a korábban említett ColQ nevű fehérje, az előbbi ellen termelt antitest autoimmun myastheniát, az utóbbiak mutációi kongenitális miaszténiaszindrómát eredményezhetnek.¹⁶ A posztjunkcionális membrán redőinek csúcsa nagy sűrűségben ($10\ 000$ receptor/ μm^2) tartalmaz nikotinos acetilkolin receptorokat. A redők aljában helyezkednek el a feszültségfüggő nátrium csatornák. A depolarizáló, és nem depolarizáló izomrelaxánsok fő támadáspontjául szolgáló nikotinos acetilkolin receptornak két formája ismeretes. Az egyik a korábban ismertetett szerkezetű felnőtt/érett, a másik az éretlen/fötális extrajunctionális típus. Az érett forma gyors vezetőképességgel rendelkezik, rövid ideig tart nyitva, és körülbelül 14 nap a féléletideje. Az éretlen forma pentamer fehérjéinek összetétele $2\alpha, 1\beta, 1\delta, 1\gamma$. Felnőtt korban 18-24 órával az izom denervációját követően (alsó motoneuron sérülése, égés, szepszis) számuk jelentősen megnő. E receptorok kifejezett érzékenységet mutatnak a szukcinilkolin iránt. A vegyület receptorhoz való kötődését követően - az éretlen receptorok hosszabb nyitvatartási ideje miatt, e csatornákon keresztül excesszív káliumkiáramlás történik, hyperkalémiát okozva.²⁰ Az acetilkolin molekulának a felnőtt posztjunkcionális acetilkolin receptor mindkét alfa alegységéhez szükséges kötődnie ahhoz, hogy létrejöjjön az a konformációváltozás, mely a csatorna megnyílását eredményezi. A nyitott ioncsatornán keresztül nátrium-, és kalcium ion beáramlás, és kálium ion kiáramlás történik, melynek eredménye a véglemez potenciál kialakulása.¹⁷ Amennyiben az acetilkolin receptorokhoz kellő mennyiségéhez kötődik ligand, a véglemez potenciál elég erős lesz ahhoz, hogy depolarizálja a perijunkcionális membránt.¹⁷ A depolarizáció hatására megnyílnak a feszültségfüggő nátrium csatornák. Az excesszív nátrium-ion beáramlás akciós potenciál kialakulását eredményezi, amely az izom membránján a vázizom T tubulusaira terjed. Az itt

helyet foglaló L-típusú Ca^{2+} -csatorna, majd a szarkoplazmatikus retikulum Ca^{2+} -permeábilis Ryanodin receptora aktiválódik, mely az SR-ből kalcium felszabadulásához vezet. Az intracelluláris kalcium szintjének emelkedése lehetővé teszi, hogy az aktin-miozin interakció által létrejöjjön az izomkontrakció.



1. ábra. A neuromuscularis junctio szerkezete. (Forrás: Bargmann C: Neuroscience: Genomics reaches the synapse. Nature 2005; 436:473–4⁽²¹⁾)



2. ábra. Az izom nikotinos acetilkolin receptor szerkezete. (Forrás: Nirthanan S, Gwee M: Three-Finger α -Neurotoxins and the Nicotinic Acetylcholine Receptor, Forty Years On. J Pharmacol Sci 2004; 94:1–17⁽²²⁾)

2.2 Farmakológiai áttekintés

2.2.1 Neuromuszkuláris blokkolók, neuromuszkuláris blokkok

A neuromuszkuláris blokkolókat alapvetően két nagy csoportra oszthatjuk az alapján, hogy a nAChR-okhoz kötődve kiváltanak-e depolarizációt a motoros véglemez membránján vagy sem. Megkülönböztethetünk tehát depolarizáló izomrelaxánsokat, és nem-depolarizáló izomrelaxánsokat. Közös tulajdonságuk, hogy tartalmazznak legalább egy kvaterner aminocsoportot, amelynek segítségével képesek kötődni a nAChR-okhoz.²³ Mivel vizsgálataink során nem depolarizáló izomrelaxánsokat használtunk, ez a gyógyszercsoport kerül részletes bemutatásra, kiemelve a tanulmányunk során használt neuromuszkuláris blokkolókat. Az egyetlen ma használatos depolarizáló izomrelaxáns a szukcinilkolin, melyet nem vizsgáltunk.

Nem depolarizáló izomrelaxánsok, kompetitív blokk

A nem depolarizáló izomrelaxánsok az acetilkolinnal versenyezve, az acetilkolin receptor alfa alegységéhez kötődve, kompetitív antagonistaként működnek. A receptorhoz való kötődést koncentrációjuk és a receptorhoz való affinitásuk befolyásolja, és az acetilkolintól eltérően, ez nem jár strukturális konformációváltozással. Kötődésük után nem történik meg a csatorna nyitása, a csatorna zárva marad, így izomrelaxáció jön létre.²³ Az izom elernyedése kétféle képpen szünhet meg. Spontán, amikor az izomrelaxáns plazmakoncentrációjának csökkenése következtében a gyógyszermolekulák a junkcióból a koncentrációgradiensnek megfelelően a plazmába áramolnak. Így az izomrelaxáns koncentrációja a véglemezen is csökkenni fog, és az acetilkolin molekulák újra el tudják foglalni helyüket, kiváltva az izomösszehúzódást. Ezt a koncentrációgradiensén alapuló leválási kinetikát gyorsíthatjuk meg izomrelaxáns kötő molekulák alkalmazásával. Másik módszer, amikor acetilkolinészteráz inhibitorokat alkalmazva növeljük az acetilkolin mennyiségét a neuromuszkuláris junkcióban.

A nem depolarizáló izomrelaxánsok szerkezetileg két csoportra oszthatók: benzil-izokinolin és aminoszteroid típusú relaxánsokra.²⁴ A nem depolarizáló izomrelaxánsok hatástartamuk szerint rövid, közepes és hosszú hatástartamú csoportokba sorolhatók. Kiürülésük a szervezetből különböző módokon történik. Ezeknek az erősen ionizált, vízdékony vegyületeknek szinte mindegyikét jellemzi a renális eliminációs út. A szteroid

típusú izomrelaxánsok lebontásában a májnak is jelentős szerep jut. Kettős eliminációs úttal (hepatikus és renális) jellemezhető a pancuronium, a rocuronium és a pipecuronium. A mivacuriumot a plazma pszeudokolinészteráz metabolizálja.²⁴ Az úgynevezett Hoffman elimináció a szervezet normális pH értékén és hőmérsékletén bekövetkező spontán degradációt jelent. Ez a folyamat szervtől független, és az atracurium, illetve a ciszatracurium lebomlásában játszik szerepet.²⁴ A nem depolarizáló izomrelaxánsok hatástartama több tényezőtől függ. Ilyen befolyásoló tényezők a pH, a testhőmérséklet, az elektrolit eltérések, az életkor, a különböző kísérőbetegségek (máj-, veseelégtelenség), és az izomrelaxánsokkal együtt alkalmazott egyéb gyógyszerek (aminoglikozidok, volatilis anesztetikumok, kalciumcsatorna gátlók, magnézium, lítium).²⁵ A volatilis anesztetikumok különböző mértékben potenciózzák a nem depolarizáló izomrelaxánsok hatását. A hatás mértéke csökkenő sorrendben: desfluran > sevofluran > isofluran > halotán > nitrogén-oxidul.^{26,27,28}

A nem depolarizáló izomrelaxánsok által létrehozott részleges neuromuszkuláris blokkra jellemző a fáradás jelensége. Ez a fenomén azon alapul, hogy az idegvégződés membránján prejunctionálisan található, $\alpha 3\beta 2$ altípusú acetilkolin-receptorok aktiválása - a pozitív feedback részeként fokozza az acetilkolin felszabadulást, azáltal, hogy elősegíti a vezikulák exocitózisát. A nem depolarizáló izomrelaxánsok - gátolva e receptort, - csökkentik a neurotranszmitter felszabadulását, így az ideg ismétlődő ingerlésére (amely 2 Hz vagy magasabb frekvenciájú) egyre kisebb mértékű izomválasz jelentkezik.¹⁸ Ezt a jelenséget kihasználjuk a neuromuszkuláris monitorozás során.

Vecuronium bromid

Az vecuronium egy kvaterner metil csoportot tartalmazó nem depolarizáló, aminoszteroid szerkezetű, potens izomrelaxáns.¹⁷ Mivel oldatban a vegyület instabil, ezért liofilizált por formájában elérhető. Az intubációs dózis 0,1 mg/kg, melynek hatása kb. 3 perc alatt alakul ki, és 30 percig tart. A gyógyszer metabolizációja 30-40%-ban a máj által történő deacetilációval megy végbe.²³ Az egyik metabolitnak, a 3-desacetilvecuroniumnak potens izomrelaxáns hatása van, mely kb. 80%-a az anyavegyületének.²⁹ Veseelégtelenségben szenvedő intenzív osztályos betegeknél, a vecuroniumot folyamatos infúzióval adva, ennek az aktív metabolitnak az akkumulációja lehet felelős az elhúzódó paralízisért.³⁰ A vecuroniumnak nincs hisztaminfelszabadító hatása, és a kardiovaszkuláris rendszerre sem hat kedvezőtlenül.²³

Pipecuronium bromid

A pipecuronium, hosszú hatástartamú, aminoszteroid szerkezetű izomrelaxáns. A magyar fejlesztésű, biszkvaterner ammónium csoportot tartalmazó neuromuszkuláris blokkolót az 1980-as években kezdték alkalmazni a klinikai gyakorlatban.³¹ Az intubációhoz 1x, vagy 2x ED₉₅ dózist (az a dózis, amely a receptorok 95%-ának blokkját idézi elő) alkalmazva a hatásbeállítás 2,5-6,3 perc közé esik.^{32,33} A hatástartam az előző két intubációs dózist alkalmazva 29 perc, és 110 perc közé tehető.^{32,33} A pipecuronium nem szabadít fel hisztamint, és mentes a kardiovaszkuláris mellékhatásoktól.^{34,35} Kis mértékben a májon keresztül metabolizálódik, eliminációjáért a vese felelős.³⁶ A pipecuronium bromid kiváló tulajdonságainak ellenére használata nem vált világszerte elterjedté. Ennek hátterében hosszú hatástartama, és az alkalmazása során gyakran előforduló posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk, illetve az acetilkolinészteráz inhibitorokkal történő reverzálási nehézségek (lásd később) állhatnak.^{37,25}

2.2.2 A neuromuszkuláris blokk egyéb jellemzői

Safety margin

A jelenséget Paton és munkatársai demonstrálták 1966-ban, macska tibialis anterior és sartorius izmokon.³⁸ Megfigyelték, hogy az idegvégkészülékből, az izomrost összehúzódásához szükségesnél sokkal több acetilkolin szabadul fel. A végtagok izmainál az acetilkolin receptorok 30%-ának, míg a rekeszizomnál 10%-ának (átlagosan 20-25%) aktiválódása is elegendő ahhoz, hogy izomkontrakció jöjjön létre. Más megközelítésből: az acetilkolin receptorok 75%-ának blokkolása még nem okoz izomkontrakciót.³⁹ Az egyes izomcsoportok közötti különbséget a „biztonsági zóna” nagysága terén, Waud, és munkatársa 1976-ban kutyákon, és macskákon végzett kísérlete során bizonyította. Megfigyelték, hogy a rekeszizom esetében a safety margin magasabb értékeken helyezkedik el, mint egyéb lokalizációjú perifériás izmokban. Ez a jelenség szolgálhat magyarázatul, hogy a diafragma miatt érzékenyebb az izomrelaxánsok iránt, mint a vázizomzat.⁴⁰ A klinikai gyakorlatban, nem depolarizáló izomrelaxánsokat alkalmazva, az izom elernyedése akkor figyelhető meg, ha kellő számú receptor blokkolt állapotba hozatalával „legyőztük” a safety margin-t. A safety

margin visszanyerése az izomrelaxáció megszűnését követően elsőrendű fontosságú a rekurarizáció megelőzésében.

2.2.3 A reverzálás gyógyszerei

2.2.3.1 Az acetilkolin észteráz inhibitorai

Ezek a gyógyszerek gátolják az acetilkolineszteráz enzimet a NMJ-ban, ezáltal a neuromuszkuláris junctionban felszaporodó acetilkolin képes lesz leszorítani a nem depolarizáló izomrelaxáns molekulákat a nikotinos acetilkolin receptorokról.⁴¹ Ennek eredményeként az acetilkolin molekulák felszaporodnak a szinaptikus részben. Az acetilkolin észteráz inhibitorok szerkezetük szerint karbamát-észterek, és kvaterner ammónium gyököt tartalmaznak.¹⁶

A leggyakrabban használt acetilkolin-észteráz inhibitor a neostigmin. Ahhoz, hogy ez a gyógyszer észter-kötéssel hozzákapcsolódjon az acetilkolin-észteráz enzimhez és reverzibilisen gátolja azt, legalább 9 perc (csúcshatás) szükséges.⁴² A neostigmin hatása 20-30 percig tart.⁴³ A neostigmint 50%-ban a máj metabolizálja, eliminációjáért a vese felelős, féléletideje körülbelül 45 perc.^{24,44,45} Tekintettel arra, hogy muszkarinos acetilkolin-receptor izgalmat is okoz, számos ezzel kapcsolatos mellékhatása ismert, mint például bradikardia, az EKG QT-szakaszának megnyúlása, nyáladzás, hányinger, hányás, verejtékezés, a bél motilitásának fokozódása, bronchospasmus, homályos látás.^{46,47} A műtét utáni hányinger, hányás és a neostigmin intraoperatív használata között több tanulmánynak sem sikerült szignifikáns összefüggést találni.^{48,49} Paraszimpatikus mellékhatásai miatt paraszimpatolitikumokkal adjuk együtt, pl atropin, glikopirrolát. Dózisa általában 0,04 mg/kg-0,07 mg/kg között változik.⁵⁰ A neostigmin hátránya, hogy nem alkalmazható a komplett, és a mély neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére (lásd később).¹⁴ A mérsékelt, és sekély neuromuszkuláris blokk antagonizáláshoz szükséges neostigmin dózisokat a dolgozat későbbi fejezetiben tárgyalom.

Az edrophonium egy karbamát csoporttal kevesebbet tartalmaz, mint a neostigmin, ezért egy a kovalens kötésnél gyengébb, ionos kötés kialakításával képes az acetilkolin-észteráz enzimhez kötődni. A potenciálja körülbelül 10%-a a neostigminének, ezért a neuromuszkuláris blokk felfüggesztéséhez felszínebb, minimálisan TOFC4 mélységű blokk (lásd később) szükséges.¹⁴ A leggyakrabban alkalmazott dózis 0,5 mg/kg, és a 0,7 mg/kg dózis felett a felfüggesztés hatékonysága nem növekszik.⁵¹ Nagyon rövid hatásbeállási idő jellemzi,

és a legrövidebb hatástartam az acetilkolin-észteráz inhibitorok közül. Korábban az edrophoniumot mivacurium indukálta neuromuszkuláris blokk antagónizálására használták, de használata manapság háttérbe szorult.⁵²

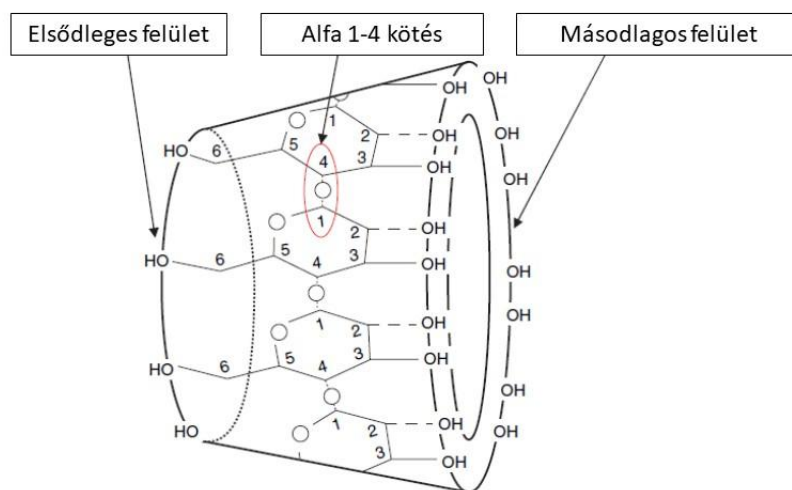
A neostigminnél hosszabb hatástartammal rendelkező pyridostigmint leginkább a miaszténia grávisz terápiájában alkalmazzák.⁵⁰

2.2.3.2 Ciklodextrinek

A ciklodextrinek, más elnevezéssel cikloamilózok, a ciklikus oligoszacharidok családjába tartoznak. A D-glükopiranozid egységeket (6-8 db) alpha 1-4 kötések zárják gyűrűvé, kialakítva az ún. torioid konformációt.⁵³

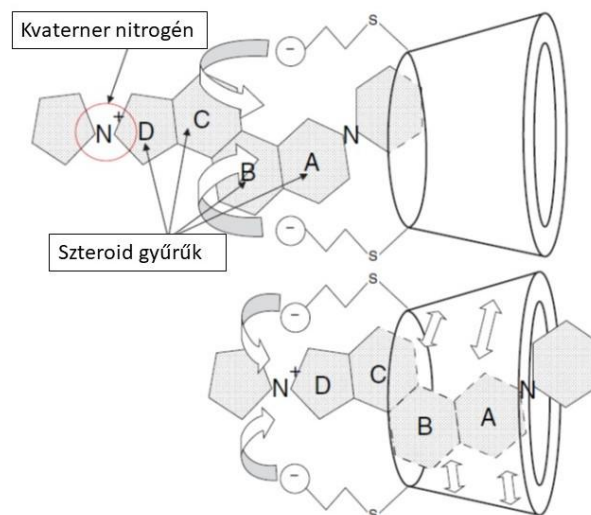
Sugammadex

A sugammadex egy módosított gamma-ciklodextrin molekula, amelyet Bom és munkatársai dolgoztak ki a 2000-es években. Az Org 25969 jelű készítményt Bridion néven 2008-ban Európában, és 2015-ben az Amerikai Egyesült Államokban vezették be a klinikai gyakorlatba.^{54,55}



3. ábra. A gamma ciklodextrin szerkezeti képe a felületek, és kötések jelölésével
(Forrás: Srivastava A, Hunter JM: Reversal of neuromuscular block. Br J Anaesth 2009; 103:115–29⁽²⁵⁾)

Az elsődleges, és másodlagos felület hidroxici-csoportokat tartalmaz, mely a vegyület hidrofilitását biztosítja. Az alfa 1-4 kötések a lipofil tulajdonságért felelősek. A ciklodextrinek ezzel a kettős tulajdonsággal képesek a lipofil vegyületeket vízdékonnyá tenni.⁵⁶ A ciklodextrinek a toroid konformációjú glükopiranozid egységeikkel „csapdába ejtik” az aminoszteroid szerkezetű izomrelaxánsokat, ezt nevezzük enkapszulációnak. A gyűrű belsejében thermodinamikus, van der Waals, hidrofób-, hidrogén-, és töltés transzfer kölcsönhatások tartják fogva a megkötött izomrelaxáns molekulát.²⁵ Az aminoszteroid szerkezetű neuromuszkuláris blokkolók megkötésével lecsökken a szabad izomrelaxáns molekulák plazmakoncentrációja. Így a gradiensnek megfelelően a nikotinos acetilkolin receptorról leválnak a kötődött gyógyszer-molekulák. A plazmába diffundálva, újabb sugammadex molekulák csapdájába esnek. Az farmakológialilag inaktív antagonistarelaaxáns komplex a vesén keresztül eliminálódik.²⁵ A sugammadexet eredetileg specifikusan a rocuronium indukálta neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére fejlesztették ki, de utóbb igazolták, hogy más aminoszteroid szerkezetű izomrelaxánsokat is képes antagonizálni, mint pl. vecuronium, pancuronium, pipecuronium.^{37,57,58} Az izomrelaxáns és a sugammadex közötti kötődés erőssége számszerűsíthető, ezt nevezzük affinitásnak, melyet az asszociációs konstans fejez ki (K_a). Minél magasabb a K_a , annál erősebb a kötődés. A rocuronium K_a értéke 5,8-szerese a vecuroniuménak ($2,6 \pm 0,2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$, illetve $15,1 \pm 1,988 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$). A sugammadex pipecuroniumhoz való kötődési hajlama kb. 10-szer nagyobb, mint rocuronium esetén. Az asszociációs konstans (K_a) $161,5 \pm 28,1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ pipecuronium, és $15,1 \pm 1,988 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ rocuronium esetén. Ezeket a számértékeket izotermiás mikroklorimetriával, kísérletes körülmények között határozták meg (<http://www.pmda.go.jp/files/000153538.pdf>). A sugammadex nem köti a benzilizokinolin szerkezetű izomrelaxánsokat.⁵⁹



4. ábra. A rocuronium bekebelezése 1:1 arányú molekuláris interakció következménye a sugammadex és a relaxáns között. (Forrás: Srivastava A, Hunter JM: Reversal of neuromuscular block. Br J Anaesth 2009; 103:115–29⁽²⁵⁾)

A sugammadex megoszlási térfogata közel azonos az extracelluláris volumennel, 10-15 literre tehető. A plazma eliminációs féleletideje körülbelül 2,2 óra. Nem metabolizálódik, változatlan formában a vesén keresztül ürül ki a szervezetből. A vér-agy gátat, és a placenta barriert nagyon kis mértékben penetrálja.²⁵

A sugammadex előnye az acetilkolin-észteráz inhibitorokkal szemben, hogy mentes a muszkarinerg mellékhatásoktól, és a neuromuszkuláris blokk bármelyik stádiumában képes annak antagonizálására. A mellékhatásai közül leggyakoribbak az akaratlan mozgások (3%), a fémes, keserű szájíz, a téves szagérzékelés (1%), és a bronchospasmus (2,6%).⁶⁰ Egy 2018 májusában publikált japán tanulmány a sugammadex alkalmazása során az anafilaxia előfordulási gyakoriságát vizsgálta. A három év adatait áttekintő retrospektív vizsgálat szerint a szer alkalmazása során az összes túlérzékenységi reakció incidenciája 0,22% volt, míg az anafilaxia össz gyakorisága 0,059%-nak bizonyult. Az összes beteg közül 15479 kapott anesztézia során sugammadexet, melynek adásával összefüggésbe hozható anafilaxia incidenciája 0,039% volt.⁶¹ Staikou és munkatársai egy 2014-ben publikált tanulmányban beszámolnak arról, hogy még magas dózisban alkalmazott sugammadex esetében sem tapasztalható az EKG QT idejének megnyúlása.⁶² Az alvadási tesztek (APTI, PI) idejének átmeneti (kevesebb, mint 1 óra), sugammadex által okozott megnyúlása, nem jelenti a sebészti beavatkozások magasabb vérzési rizikóját.⁶³ A FDA 2015-ös jelentése egyéb

mellékhatásokról is beszámol, mint a hányinger, hányás, alacsony vérnyomás, fejfájás, súlyos bradikardia, mely atropin iv. adását teheti szükségessé.⁶⁴ A sugammadex néhány gyógyszerinterakciója is ismert. Képes megkötni a toremifen nevű szelektív ösztrogén receptor modulátort, illetve a fuzidinsav, és a flucloxacillin antibiotikumokat.⁶⁵ A sugammadex képes a progeszteron megkötésére, mely problémát jelenthet a műtetre kerülő, orális fogamzásgátlót szedő nők estében. Ugyanis 4mg/kg sugammadex 37%-al képes csökkenteni az orális fogamzásgátlók hatását, klinikailag olyan hatást elérve, mint ha a beteg 12 órás csúszásban lenne a gyógyszer bevitelével. Ezáltal megnő a nem kívánt terhesség kockázata.⁶⁶

Egyelőre kevés információ áll rendelkezésünkre arról, hogy a sugammadex biztonságosan alkalmazható-e végstádiumú veseelégtelenség esetén, ezért alkalmazása ilyen esetekben nem javasolt.⁶⁷

2.3 A neuromuszkuláris blokk monitorozása

Az általános érzéstelenítés során használt izomrelaxánsok direkt hatásának mérésére jelenleg nincs lehetőségünk, viszont rendelkezésünkre állnak olyan eszközök, melyek segítségével az izom összehúzódások erejéből következtethetünk a fennálló neuromuszkuláris blokk mértékére. 1958-ban Churchill Davidson készítette el az első olyan készüléket mely klinikai körülmények között is alkalmas volt a neuromuszkuláris blokk mélységének mérésére.⁶⁸ A monitorozás jelentősége több dologban rejlik. Az anesztézia indukciója során segít az intubáció helyes idejének megválasztásában, ezáltal az intubációs körülmények javíthatók, így a hangszalag sérülés elkerülhetővé válik.⁶⁹ Segítséget ad az izomrelaxánsok adekvát adagolásában, a megfelelő sebészeti körülmények kialakításában, és a neuromuszkuláris blokk hatékony antagonizálásának követésében.⁷⁰

2.3.1 Szubjektív (kvalitatív) monitortozás, perifériás idegstimulátor segítségével

Perifériás ideget stimulálva, az általa beidegzett izom összehúzódását tapasztalhatjuk. Az összehúzódás mértékét vizuálisan, vagy taktilisan ellenőrizzük, tehát ez szubjektív,

(kvalitatív) eljárásnak minősül. Maga az izom kontrakció létrejötte „minden vagy semmi” elve szerint történik. Az izomösszehúzódás erejét úgy lehet növelni, hogy az ingerlő áram erősségének növelésével, egyre több izomrostot vonunk be a kontrakcióba, ezáltal az izomerő nőni fog. Az izomerő akkor éri el maximumát, amikor a már nem lehet több izomrostot kontrakcióra bírni. Az ennek létrejöttét eredményező áramerősséget 20-30 %-al meghaladó erősségű ingerlést szupramaximális ingerlésnek nevezzük, míg az ez alatti áramerősségű ingerlés szubmaximális.⁷¹ Neuromuszkuláris monitorozáskor mindig szupramaximális erősségű ingerlést alkalmazunk, ezáltal kizárhatók az izomválasz csökkenés egyéb okai, mint például a bőr megnövekedett rezisztenciája.⁶⁸ Az ingerlési áramerősség általában 40-70 mA közé esik, de van, amikor ennél magasabb áramerősségre van szükség a szupramaximális stimuláció biztosításához.^{72,73} Az inger impulzus szélessége nem lehet több 0,3 ms-nál. Ugyanis ha az ingerlés ideje túl hosszú, akkor a következő inger a refrakter periódus után éri az ideget, mely egy másodlagos akciós potenciál kialakulását eredményezi.⁷⁴ A 30 mA áramerősséggel, és 0,2 ms impulzusélességgel leadott stimulus 6 mikroCoulomb töltést fog eredményezni. A maximális izomválasz eléréséhez általában 12-15 mikroCoulomb töltés szükséges.⁷⁴ A leadott ingerlés karakterisztikája monofázisos, négyszögimpulzus, mely az akkomodáció elkerülése végett gyorsan emelkedő, és süllyedő sajátossággal bír.⁷⁴ A mérés kivitelezéshez két elektródára van szükség, melyet az ingerelni kívánt ideg felett helyezünk el a bőrön. A felhelyezést megelőzi az ellenállás csökkentése érdekében végzett alkoholos lemosás, és a hámréteg ledörzsölése.⁶⁸ A negatív elektróda disztálisan helyezkedik el, és a másik elektródától való távolság legfeljebb 6 cm lehet.⁷³ Fontos a bőr hőmérsékletének monitorozása, ugyanis a hypothermia az ellenállás növekedését eredményezheti, illetve az izom lehűlése fokozza a neuromuszkuláris blokkot. Leggyakrabban a nervus ulnarist ingereljük, és az általa beidegzett adductor pollicis izom mozgását vizsgáljuk. Amennyiben a kezek nem hozzáférhetők a műtét során, lehetőség van a nervus tibialis posterior ingerlésére, mely a flexor hallucis brevis izmot innerválja. Az öregujj plantarflexiója szubjektív (nem ajánlott), vagy objektív módszerrel detektálható. Ezen kívül lehetőség van a nervus facialis által innervált orbicularis oculi vagy corrugator supercilii izom monitorozására is. Tudni kell azonban, hogy a szemkörüli izmok kevésbé érzékenyek az izomrelaxánsok iránt, mint az előbb említett kéz izom, ezért időeltéréseket tapasztalhatunk a monitorozás során.^{75,76} Az előbb említett problémák miatt a neuromuszkuláris monitorozás 2018-ban megfogalmazott konszenzus irányelvei alapján a nervus facialis ingerlése nem javasolt a neuromuszkuláris blokk reverzálásának követésére.⁷⁰ Izomrelaxáns hatása mellett, ha repetitív ingerlést

alkalmazunk (leggyakrabban 2 Hz frekvenciával) a korábban ismertetésre került fáradás jelenségét figyelhetjük meg az adott izmon.

2.3.2 A monitorozás során használt ingerlési minták

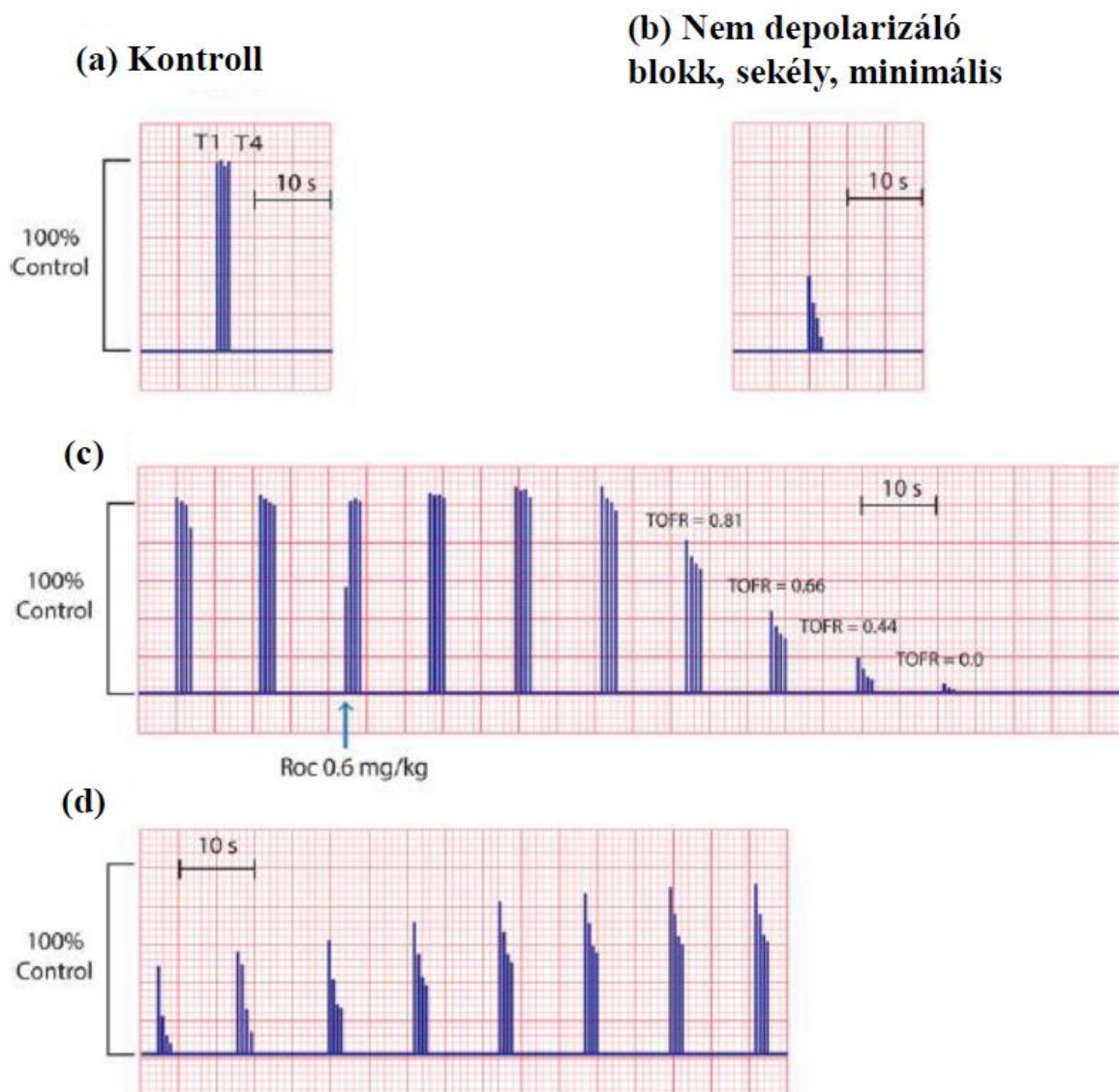
Egyes ingerlés (single twitch)

Egyes ingerlés esetén az ingerek 0,1-0,15 Hz frekvenciával érkeznek, és 0,2 ms-ig tartanak.⁷⁰ Klinikai jelentősége az izomrelaxánsok hatáserősségének, és a hatásbeállási idejének meghatározásában van.^{68,70} Használat előtt azonban a single twitch amplitúdók standardizációja, kalibrációja szükséges.⁷⁴ A módszer nem képes különbséget tenni a depolarizáló, illetve a nem depolarizáló izomrelaxánsok által kiváltott neuromuszkuláris blokk között.⁷⁴ Túl sokszor egymás után alkalmazva izom fáradáshoz vezet, ezáltal a nem depolarizáló izomrelaxánsok hatását túlbecsülhetjük.⁷⁷ Önálló formában jelenleg a klinikai gyakorlatban nincs jelen, a poszt tetániás ingerlési minta részeként találkozhatunk vele.⁷¹

Négyes ingerlés (train of four:TOF)

A módszert Ali és kollégái fejlesztették ki az 1970-es évek elején.⁷⁸ Lényege, hogy négyesével csoportosított ingerek 10-20 mp-ként követik egymást. Az ingercsomagok frekvenciája 2 Hz. Ezzel az ingerléssel kiváltott izomválaszokból az alábbiak szerint ítéljük meg a neuromuszkuláris funkciót. Ez a fajta ingerlési mód a korábban ismertetett nem depolarizáló izomrelaxánsoknál megfigyelhető fáradás jelenségén alapul. A TOF szám (TOF count, TOFC) azt fejezi ki, hogy a négy stimulusra hány izomválaszt kapunk. Ez az érték 0-4-ig változhat (TOFC1-4). A 4. válasz megjelenése után már TOF arányról (TOF ratio, TOFR) is beszélhetünk, azaz a 4. (T4) és 1. izomválasz (T1) hányadosáról, amely azt fejezi ki, hogy a 4. ingerre adott izomválasz intenzitásában hogyan viszonyul az 1. ingerlésnél detektálható izomválaszhoz. A TOF arány tulajdonképpen a fáradás mértékét fejezi ki. A TOF arányt százalékban vagy tizedes törttel fejezhetjük ki. A nem depolarizáló izomrelaxáns hatásának kialakulása során először a negyedik válasz amplitúdója kezd csökkenni, ez a TOF arány csökkenését vonja maga után, majd a válasz eltűnik. Ezt követi a harmadik, második, majd első válasz eltűnése is. Az izomerő visszatérésekor ez a sorrend megfordul. A

neuromuszkuláris blokk megszűnéséről akkor beszélünk, ha a TOF arány elérte a kiindulási 1,0 értéket.⁷⁰



5. Ábra. Train of four stimuláció. (Forrás: Naguib M, Brull S, Johnson K: Conceptual and technical insights into the basis of neuromuscular monitoring. Anaesthesia 2017; 72:16–37⁽⁷⁴⁾)

a: Neuromuszkuláris blokkoló hiánya, kontroll. $TOFR = T4/T1 = 1,0$

b: Nem depolarizáló blokk, fáradás jelensége, amplitúdó csökkenés, először T4, majd T3, T2, T1

c: A nem depolarizáló blokk kialakulása

d: Visszatérés a nem depolarizáló blokkból, először T1, majd T2, T3, T4

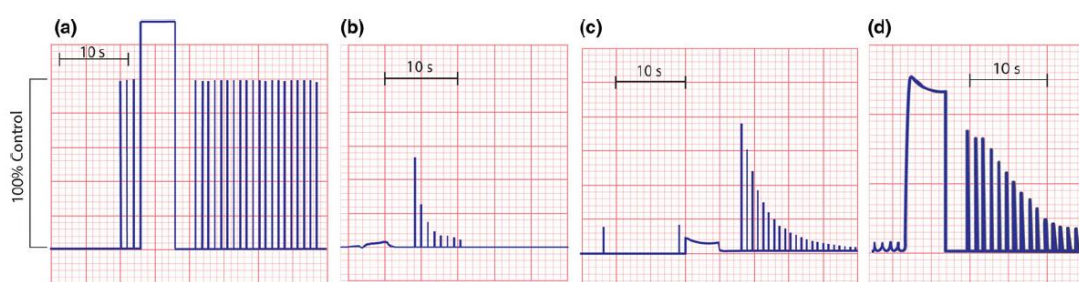
Tetanizálás

Magas frekvenciájú (50-200 Hz) 5 s-ig tartó stimulációs mintát jelöl. Az izom ilyenkor tetániás összehúzódással válaszol, amennyiben nem áll fenn neuromuszkuláris blokk. Amennyiben izomrelaxáns hatás jelen van, a fáradás jelenségét láthatjuk. Az 50 Hz-es tetanizáló ingerléssel a megjelenő fáradás mértéke arányos lesz a neuromuszkuláris blokk mélységével.⁷¹ A maradék izomrelaxáns hatás kimutatására a módszer érzékenysége kb 70%-os, de specificitása csak 50% körüli.⁷⁹ A legkisebb érzékenysége az 50 Hz-es tetanizációs ingerlésnek van, ugyanis csak TOF 0,3, vagy kisebb értékeknél képes a fáradás detektálására.⁸⁰ Tassonyi és munkatársai Magyarországon, a hetvenes évek elején, a tetanizáció elvén működő neuromuszkuláris monitort fejlesztettek ki.⁸¹ A monitor a kezdeti izomösszehúzódás után fáradási görbét regisztrál az adott izmon. A fáradási görbe alakja attól függ, hogy az izomrostok mekkora hányada áll gyógyszeres blokád alatt. A 30 Hz-es ingerlési minta a relaxáltság fokáról adott információt, míg a 200 Hz-es tetanizációval a safety margin volt vizsgálható. Ha 100 Hz frekvenciájú ingerlésre nem jelentkezik fáradás, akkor a receptorok 50%-a már felszabadult a gátlás alól, ha 200 Hz frekvenciájú ingerlésre sem jelentkezik fáradás, akkor a receptorok 65-75%-a szabad, amely már elégséges rezerv kapacitást ($\approx 40\%$) hordoz magában.³⁹ A „safety margin” monitorozása nem terjedt el a hétköznapi gyakorlatban. A tetanizáció hátránya, hogy éber betegen nem alkalmazható, mivel fájdalmas eljárás.⁷¹

Tetanizálást követő izomválasz (post-tetanic count: PTC)

A train of four ingerlés hátránya, hogy nem alkalmas a mély neuromuszkuláris blokkon belüli finomabb differenciálásra. Ezt küszöböli ki a post-tetanic count mérése.⁸² Az ingerlési minta lényege, hogy az izmot egy 5 másodpercig tartó 50 Hz-es stimulussal tetanizáljuk, majd három másodperc szünet után, 20 egyszeres ingerlés következik, 1 Hz-es frekvenciával.⁸² A PTC stimulálás fiziológiai háttere a poszt-tetanus potenciáció. Ez azt jelenti, hogy magas frekvenciájú, tetániás ingerlés hatására az ideg végkészülékben kalcium ion szaporodik fel. Ennek az az oka, hogy a magas frekvencia miatt nincs kellő idő a kalcium efflux-mechanizmusokra. A felhalmozódó kalcium miatt az acetilkolin felszabadulás is nőni fog (lásd fent). Nem depolarizáló izomrelaxáns hatás alatt alkalmazva a tetanizáló ingerlést, az enormis mennyiségű acetilkolin leszorítja a receptorokról a relaxáns molekulákat, és

kifejtve hatását, izomösszehúzódást hoz létre.⁸³ Azonban a tetanizálást követő izomválaszoknál is megfigyelhető a fáradás jelensége, így minél több izomösszehúzódás jön létre, annál felszínebb a blokk mélysége. A post tetanic count méréssel információt nyerhetünk az első izomválasz megjelenésnek idejéről. Bonsu és munkatársai 1987-ben mély atracurium blokkból való izomerő visszatérést vizsgálva azt tapasztalták, hogy a PTC1 jel megjelenése után átlagosan 9 perc telik el az első TOF izomreakció (TOFC1) megjelenéséig.⁸⁴ A gyakran ismételt PTC méréssel azonban a posztetánikus potenciációt felerősítve túlbecsülhetjük az izomerő visszatérését, mely az izomrelaxánsok túlادagolásához vezethet.⁸⁵ Ezért azt ajánlják, hogy két mérés között legalább 3 perc teljen el.⁷⁰



6. Ábra. Tetanizáció, és post-tetanic count. (Forrás: Naguib M, Brull S, Johnson K: Conceptual and technical insights into the basis of neuromuscular monitoring. Anaesthesia 2017; 72:16–37⁽⁷⁴⁾)

- a: Izomrelaxáns hiányában az 50 Hz-es tetanizáló ingerlésre létrejövő izomválasz, nincs fáradás, nincs post tetánias potenciáció.
- b: Mély blokk során, 5s-ig tartó gyenge kontrakció, majd folyamatosan csökkenő kontrakciókkal 8 izomválasz (PTC 8)
- c: 5 másodpercig tartó tetanizáció után, 20 single twitch
- d: spontán visszatérés a mély blokkból, növekvő post tetánikus twitch amplitudók

Double burst stimuláció (DBS)

1989-ben a kis fokú reziduális neuromuszkuláris blokk detektálására fejlesztették ki ezt a módszert, ugyanis szubjektíven (vizuálisan vagy tapintással) jobban érzékelhető a fáradás ennél az ingerlési mintázatnál, mint a train of four stimulációt követően.⁸⁶ Az eljárás két, 50 Hz frekvenciájú (tetanizáló), 3 vagy 2 stimulusból álló ingerléssorozatot jelent. Az egyes stimulusok rövidek, 0,2 ms-ig tartanak, és a két ingerléssorozat között 750 msec szünet

van. Ez a módszer szintén a fáradás jelenségén alapul. Az első és a második ingerléssorozatra jelentkező izom összehúzódások nagysága összehasonlítható, ezt nevezzük DBS aránynak.⁸⁷ Vizuális, vagy taktilis detektálással csak 0,6 TOF aránynál alacsonyabb értékeknél érzékelünk fáradást, ami nem ad elég információt a biztonságos extubálás idejének megválasztásához.

2.3.3 A szubjektív érzékelés módozatai

Az érzékelés történhet megfigyeléssel (vizuális detektálás = azt figyeljük, hogy az elektrostimulációra jön-e létre és milyen kiterjedésű izomválasz), vagy tapintással (taktilis detektálás = a vizsgáló tapintással ítéli meg az izomválasz erősségét). Brull és munkatársa nem talált szignifikáns különbséget a két eljárás érzékenységében.⁸⁸ Ha szubjektív monitorozási módszerrel, vizuálisan, vagy taktilisen detektálunk, train of four ingerlési mintát alkalmazva, nem észlelünk fáradást, az objektíven mért TOF 0,4 arány feletti.⁸⁹ A szubjektív módszerek tehát a reziduális kurarizáció téves megítélése miatt veszélyt rejtenek magukban.

2.3.4 Objektív (kvantitatív) monitorozás

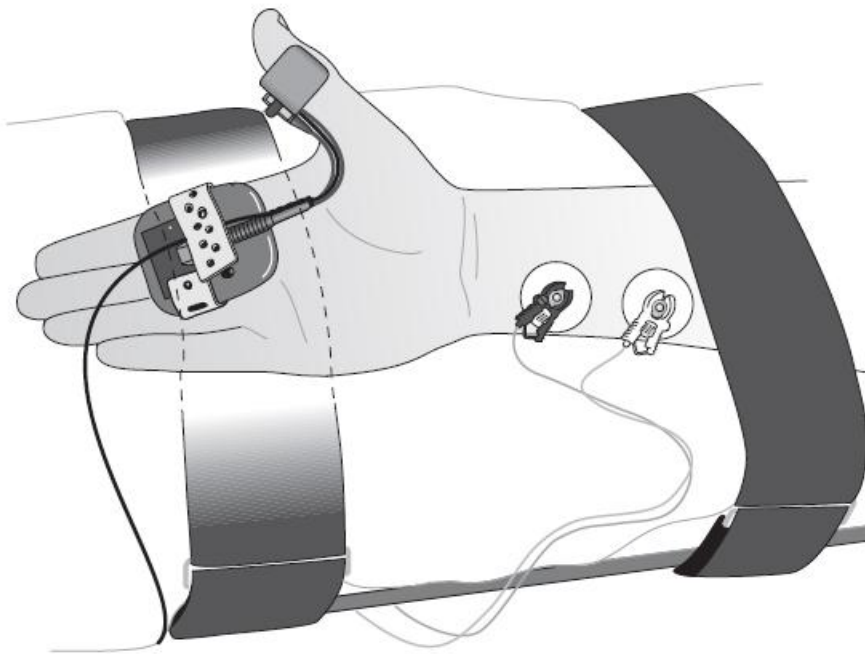
Objektív neuromuszkuláris monitorozás alatt azt értjük, hogy a motoros választ nem ránézésre, tapintásra ítéljük meg, hanem elektronikus méréssel határozzuk meg és számszerűen kifejezve egy kontrollhoz viszonyítjuk. Erre a célra különböző eszközök használata ismert.

Mechanomiográfia (MMG)

Ezzel a monitorozással az izom izometrikus kontrakciójának erejét vizsgáljuk. Annak ellenére, hogy mechanomiográfia a neuromuszkuláris monitorozás „gold standardjának” számít, számos hátránnyal rendelkezik (nagy méret, a kezek hozzáférhetőségének korlátozottsága műtétek alatt, kéz fixációjának szükségessége, izmok előfeszülésben tartása szükséges) ezért a mindennapi aneszteziológiai munka során nem terjedt el.⁷⁴

Akceleromiográfia

Az akceleromiográfia működési elve Newton második törvényén alapszik. A posztulátum szerint az erő leírható a tömeg és gyorsulás szorzataként. Mivel a hüvelykujj tömege konstans, az erő a gyorsulással lesz arányos.⁷⁴ Az akceleromiográfiás monitorozás ajánlott helye a kéz, ahol a nervus ulnarist ingerelve az adductor pollicis izom összehúzódása által kiváltott hüvelykujj gyorsuló mozgását detektáljuk, melyet a thenar felé eső oldalon rögzített piezoelektromos kristály érzékel. A kristálynak a hüvelyk elmozdulása miatti kompressziója elektromos jeleket generál, melyeket valós idejű megjelenítésben digitalizálunk.⁹⁰ Az akceleromiográfia helyes alkalmazása (bőr előkészítés, felhelyezés, elektródák távolsága) megegyezik a perifériás idegstimulátor leírása során ismertetett módszerrel. Fontos a bőr hőmérsékletének monitorozása, ugyanis a hypothermia az ellenállás növekedését eredményezheti, illetve fokozza az izomrelaxáns hatását. Kiemelkedő jelentőséggel bír ennél az eljárásnál, hogy a thenar mozdulatlanságát az ingerlés során biztosítsuk. Az indirekt erő mérés sajnos pontatlanság kialakulására ad lehetőséget a detektálás során, mely a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk inkorrekt megítélését vonhatja maga után. Amíg ugyanis mechanomiográfiával a legnagyobb TOF arány 1,0 vagyis 100% lehet, addig akceleromiográfiával nem ritkák az ennél jóval magasabb értékek.⁹¹ Ezt a jelenséget nevezzük „reverz fáradásnak”, vagy más néven „lépcsőház effektusnak”. A „reverz fáradás” jelenség az oka annak, hogy előzetesen kalibrált akceleromiográffal történt monitorozás során, $TOFR > 1,0$ a minimális határa az adekvát izomerő visszatérésnek. A jelenség kiküszöbölésére ajánlják az előterhelő használatát a mérések során.⁹²⁻⁹⁴ Az előterhelő egy olyan műanyag eszköz, melyet egyik végén gumis szalaggal rögzítünk a thenárhoz, másik vége a hüvelykujj köré fekszik. Alkalmazásával elkerülhető, hogy a hüvelykujj a gyorsuló mozgás során elérje a beteg tenyerét. Valamint ez az eszköz biztosítja, hogy a hüvelykujj mindig ugyanabba a pozícióba térjen vissza a gyorsuló mozgás befejeztével.⁹² Szintén a mérésből adódó pontatlanság kiküszöbölésére a konszenzus ajánlás szerint a műtét végén a visszatért TOF értékek matematikai korrekciója, normalizálása szükséges.^{70,95} Ez annyit jelent, hogy az antagonizálás után visszatért TOF arányt a kiindulási, vagy az izomrelaxáns beadása előtt mért értékhez viszonyítjuk.⁹¹ A korábban ismertetésre kerülő izmok, mint például a m. flexor hallucis brevis, m. orbicularis oculi, m. corrugator supercilii csak korlátozottan alkalmasak a neuromuszkuláris blokk akceleromiográfiás monitorozására, használatuk akkor javasolt, ha a beavatkozások alkalmával a beteg kezei nem hozzáférhetők.⁷⁰



7. Ábra. Akceleromiográfia helyes alkalmazása (Forrás: Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Is the performance of acceleromyography improved with preload and normalization?: A comparison with mechanomyography. *Anesthesiology* 2009; 110:1261–70 (⁹²))

Elektromiográfia (EMG)

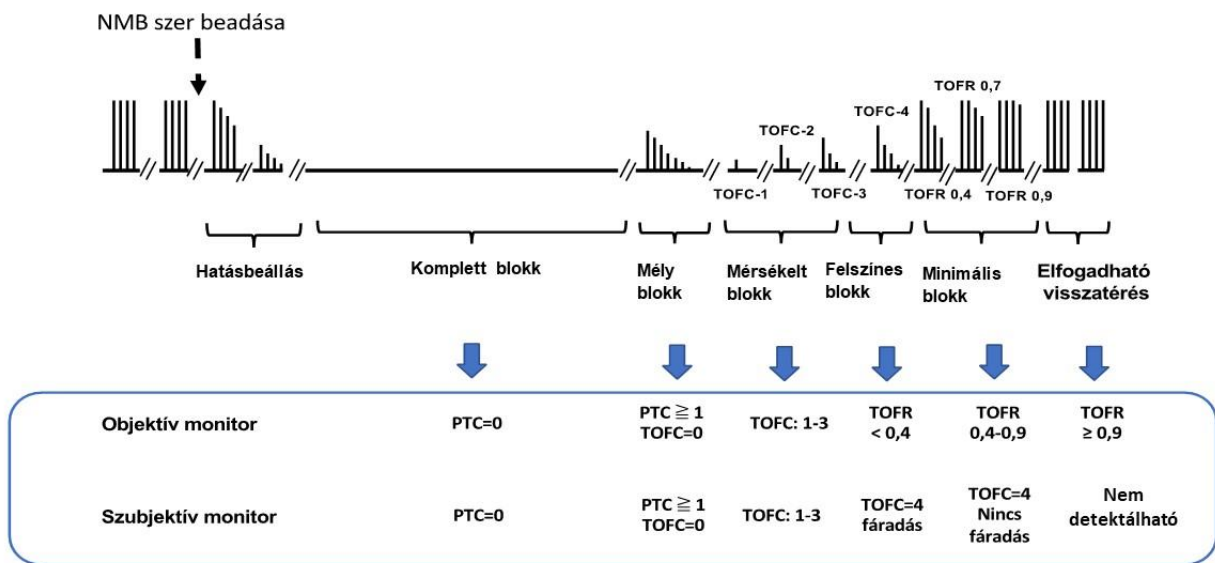
Pontossága miatt a mechanomiográfia „gold standard” alternatívájaként tekinthetünk rá. Ezzel az eljárással az izomrostok akciós potenciáljainak summázataként megjelenő izom aktivitást mérhetjük. Ez az aktivitás az izomösszehúzódás erejével arányos. A leggyakrabban ingerelt ideg szintén a nervus ulnaris, mely innerválja az abductor digiti minimi, és első dorsalis interosseus izmokat. A mérések során ezen izmok elektromos jeleit detektáljuk. Az EMG számos előnnyel rendelkezik a többi monitorozási technikával összehasonlítva. Nem szükséges a kéz immobilizációja, nem jelent problémát a hüvelykujj mozgási akadályozottsága, nincs szükség előterhelőre, a hipotermia sem befolyásolja olyan mértékben, mint többi neuromuszkuláris monitort.^{96,97} Elterjedésének gátat szab, hogy jelenleg nincs elérhető, különálló, elemmel működtethető készülék a piacon.⁷⁰

Kinemiográfia

A monitorozás elméleti háttere az, hogy a piezoelektromos anyag összenyomásakor töltésátrendeződés jön létre, mely elektronáramlást eredményez, és ezt elektromos jelként detektáljuk. A készülék a piezoelektromos tulajdonsággal rendelkező filmet helyezve, az annak összenyomásából fakadó jeleket érzékeli. Az általa rögzített értékek viszont nem identikusak más miográffal rögzíthető adatokkal. A kinemiográffal mért TOFR 0,9 érték TOFR 0,8-nak felel meg, ha azt EMG-val mérjük.⁹⁸

2.4 A neuromuszkuláris blokk fokozatai

A 2007-es stockholmi revízió során elfogadott nevezéktanhoz igazodva, a TOF és PTC ingerlésre adott izomválaszok alapján megkülönböztethetünk teljes vagy intenzív (TOFC 0, PTC 0), mély (TOFC 0, PTC ≥ 1), mérsékelt (TOFC 1-3), reziduális (TOFC 4) és felszínes (TOFR $\geq 0,5$) neuromuszkuláris blokkot (1.táblázat).⁹⁹ A 2018-ban módosított amerikai ajánlás nevezéktana alapján a neuromuszkuláris blokk fokozatai a következőképpen alakulnak. Komplet neuromuszkuláris blokkról beszélünk, ha PTC=0, mély a blokk, ha PTC ≥ 1 , és TOFC0, mérsékelt blokknak nevezzük, ha TOFC1-3. Amennyiben TOFR<0,4 sekély blokkról beszélünk, illetve minimális blokknak nevezzük a 0,4-0,9 közötti TOF arányokkal jellemezhető blokkokat (8.ábra).⁷⁰ Bármely nevezéktant vesszük figyelembe a teljes izomerő visszatérése TOF 0,9 feletti értékek esetén jelentkezik. Ezért ezt az értéket tekintjük a biztonságos extubálás kritériumának.⁷⁰



8. Ábra. A neuromuszkuláris blokk fokozatai. (Forrás: Naguib M, Brull SJ, Kopman AF, Hunter JM, Fülesdi B, Arkes HR, Elstein A, Todd MM, Johnson KB: Consensus Statement on Perioperative Use of Neuromuscular Monitoring. Anesth Analg 2018; 127:71–80 ⁽⁷⁰⁾)

1. Táblázat. A neuromuszkuláris blokk fokozatai.⁷⁰

Blokk mélysége 2007-es stockholmi revízió során elfogadott nevezéktan alapján ⁹⁹	m. add. poll., objektív (kvantitatív)mon.	Blokk mélysége 2018-ban módosított amerikai ajánlás nevezéktana alapján ⁷⁰	m. add. poll., objektív (kvantitatív)mon.	m. add. poll. szubjektív (kvalitatív) mon.
intenzív	PTC=0	komplett	PTC=0	PTC=0
mély	PTC ≥1, TOFC=0	mély	PTC ≥1, TOFC=0	PTC ≥1, TOFC=0
mérsékelt	TOFC=1-3	mérsékelt	TOFC=1-3	TOFC=1-3
reziduális	TOFC≥4, TOFR<0,5	sekély	TOFR<0,4	TOFC=4, TOF fáradás
felszínes	TOFR 0,5-0,9	minimális	TOFR=0,4-0,9	TOFC=4, TOF fáradás nem detektálható
nincs NM blokk	TOFR≥0,9	nincs NM blokk	TOFR≥0,9	nem detektálható

mon.: monitorozásával, NM: neuromuszkuláris

2.5 A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk (PORN)

2.5.1 Definíciója

Ha a műtétek végén, a beteg extubált állapotában bármelyik objektív monitorral mérve a TOF arány 0,9-nél kevesebb, posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokkról beszélünk.⁷⁰

2.5.2 Incidenciája

A PORN előfordulási gyakorisága, attól függően, hogy milyen hatástartamú izomrelaxánsot használunk, milyen monitorozási technikát (objektív, szubjektív) alkalmazunk, illetve milyen gyógyszerrel antagonizáljuk a neuromuszkuláris blokkot, 20%-40% között változik.^{67,14} Egy meta-analízis során kimutatták, hogy a közepes hatástartamú izomrelaxánsok használatakor alacsonyabb számban fordult elő reziduális kurarizáció, mint hosszú hatástartamú relaxánsok adását követően.¹⁰⁰ Az idős betegek körében szintén gyakoribbnak találták a műtétek végén a maradék izomrelaxáns hatást.¹⁰¹ A PORN előfordulási gyakoriságát befolyásolja a műtétek időtartama. A rövidebb beavatkozásoknál gyakoribbnak találták a reziduális kurarizációt, mivel ilyenkor rövid idő telik el az izomrelaxáns beadása, és az antagonizálás között, ami a spontán eliminációnak nem kedvez.^{102,103}

2.5.3 A PORN szövődményei

1954-ből származik az első vizsgálat, mely a maradék izomrelaxáns hatás, és a légzési szövődmények közötti kapcsolatot vizsgálta. 600 000 beteg adatainak elemzését követően azt tapasztalták, hogy a mortalitás 1:370 volt azon betegeknél, akik műtét során kaptak kurárét, és 1:2100 azon betegek esetében, akik nem részesültek izomrelaxációban. A halálozás 63%-áért a légzési szövődmények voltak felelősek.¹⁰⁴ Egy 1978-ból származó tanulmány szintén foglalkozik a maradék izomrelaxáns hatás káros következményeivel. Ez a jelentés, második leggyakrabban előforduló aneszteziológiai szövődményként említi a reziduális kurarizáció miatt kialakuló légzési szövődményeket.¹⁰⁵ Azóta több tanulmány, ezek között meta-analízis látott napvilágot, mely felhívja a figyelmet a szövődmények súlyosságára. Kiderült, hogy a

PORNB önálló rizikófaktora az anesztézia utáni első 24 óra morbiditásának, ill. mortalitásának.^{15,10} De melyek azok a mechanizmusok, melyek ide vezetnek? Megfigyelték, hogy a reziduális izomrelaxáns hatás a musculus genioglossus diszfunkcióján keresztül légúti obstrukcióhoz vezethet.¹⁰⁶ Minimális neuromuszkuláris blokk jelenlétekor számítani lehet nyelési zavarra, mely rizikó faktora lehet a gyomortartalom bronchopulmonális aspirációjának.^{107,12} Műtétek után reziduális kurarizáció esetén a forszírozott vitál kapacitás (FVC) és a kilégzési csúcs áramlás csökkenését észlelhetjük a spirometriai mérések során.¹⁰⁸ Eikermann és munkatársai éber önkéteseken végzett vizsgálatuk során azt tapasztalták, hogy minimális reziduális neuromuszkuláris blokknál (TOFR 0,8 is kimutatható volt a csökkent belégzési légúti csúcsáramlás, és az inspirációs paraméterek érzékenyebben jelezték a reziduális kurarizációt, mint a kilégzési mutatók.¹⁰⁹ A forszírozott vitálkapacitás (FVC) TOFR 0,8 felett éri el az élettani értéket.¹⁰⁹ A nem depolarizáló izomrelaxánsok által kiváltott reziduális neuromuszkuláris blokk képes csökkenteni a hipoxiára adott légzésválaszt. Ezt a carotis testekben található kemoreceptorok aktivitásának gátlásával érik el.¹¹⁰ Ez a csökkenés Erikkson és munkatársai szerint TOFR 0,7 értéknél akár 30% is lehet.¹¹¹

Több tanulmány foglalkozik azzal, hogy az egyes neuromuszkuláris blokk fokozatok, milyen fizikális eltéréssel járnak. Heier és munkatársai minimális mivacurium blokkot -TOFR 0,85–0,95 (1. szintű blokk), TOFR 0,65–0,75 (2. szintű blokk), TOFR 0,45–0,55 (3. szintű blokk) - vizsgáltak. Tanulmányuk során azt találták, hogy bár a betegek szemüket nyitották, nyelvüket képesek voltak kiölni, és a beszéddel sem volt gondjuk, néhány fizikális vizsgálat során az izomerő gyengülése volt detektálható. A kéz szorítóerejének csökkenése mindhárom szintű blokk során (1.,2.,3.) megfigyelhető volt. A 3 szintű blokkal rendelkező betegek csoportjában a kezek szorító ereje átlagosan 22%-a volt a kiindulási értéknek. A megfigyelt betegek mindegyikében csökkent vitálkapacitás értékeket mértek a légzésfunkciós vizsgálatok során.¹¹² A minimális blokk masseter izomra kifejtett hatását bizonyítja, hogy Kopman és munkatársai által végzett tanulmányban a spatula szorítási tesztet (lásd később) a résztvevőknek nem sikerült kiviteleznie, amíg a TOF arány 0,86-ra vissza nem tért.¹¹³ Miután az izomerő elérte ezt a szintet a résztvevők, már csak több órán át tartó általános gyengeségérzésről, és kettőslátásról számoltak be.¹¹³

2.5.4 A PORNB megelőzésének stratégiái

2.5.4.1 Fizikális jelek vizsgálata

A reziduális neuromuszkuláris blokk megelőzésének egyik eszköze lehetne a maradék izomrelaxáns hatás fizikai jeleinek korai felismerése. Ennek megítéléséhez viszont elengedhetetlen a beteg éber tudata, kooperációja, melyet még az extubáció előtt el kell, hogy érjünk. Jelenleg nincs a birtokunkban olyan csupán fizikai jeleken alapuló teszt, mellyel biztonságosan kizárható a reziduális izomrelaxáns hatás. A láb-, fej emelés és kézszorítás, szemnyitás teszt nem kellően specifikus a légzőizmok erejének megítélésében.¹¹⁴ Eikermann és munkatársai 2003-ban kimutatták, hogy 12 önkéntesből 11 képes volt az 5 s-ig tartó fejemelésre, még akkor is ha a TOFR 0,5 volt a vizsgálat során.¹¹⁵ A legmagasabb pozitív prediktív értéke (0,52) a spatula szorítási próbának van, mely során a beteg összezárt állapotban lévő alsó és felső fogsora közül próbáljuk kihúzni az átlátszó fából készült spatulát.¹¹⁴ A teszt hátránya, hogy intubált betegek esetén nem alkalmazható.

2.5.4.2 Rövidebb hatástartamú izomrelaxáns használata

Több tanulmány bizonyította, hogy a hosszú hatástartamú neuromuszkuláris blokkolóknak használata során magasabb a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk előfordulási gyakorisága, mint akkor, ha közepes hatástartamú izomrelaxánsokat használunk.^{116–120} A posztoperatív reziduális blokk azonban teljes mértékben nem előzhető meg azáltal, hogy közepes hatástartamú izomrelaxánsokat használunk.¹²¹ Ennek oka, hogy sokszor indokolatlanul magas dózisban alkalmazzuk az izomrelaxánsokat (3-4 x ED₉₅), az elegendő 1-2 x ED₉₅ dózis helyett, ezáltal a hatás elhúzódását idézzük elő.¹²² Másrészt a nem depolarizáló izomrelaxánsok hatástartama nagy mértékű individualitást mutat.¹²³ Ezt a tényt jól demonstrálja Debaene és munkatársai 2003-ban publikált tanulmánya. A vizsgálat során egyszeri, intubációs dózisú közepes hatástartamú izomrelaxáns (atracurium, vecuronium, rocuronium) adása után hagyták a neuromuszkuláris blokkot spontán megszűnni, majd vizsgálták a maradék izomrelaxáns hatás előfordulási gyakoriságát. A 239 beteg 30%-ánál TOFR 0,9-nél, 10%-ánál TOFR 0,7-nél is alacsonyabb értékeket mértek az izomrelaxáns beadása után két órával.¹²⁴

2.5.4.3 A neuromuszkuláris blokk monitorozása

Egy 2010-ben készült felmérés adatai alapján az európai aneszteziológusok 20%-a, és az Egyesült Államokban dolgozó altatóorvosok 10%-a soha nem használt neuromuszkuláris monitort. A megkérdezettek nagy része nem is tartja szükségesnek, hogy a neuromuszkuláris monitorok az anesztézia minimum feltételét képezzék, és véleményük szerint elég orvosi tudással, és tapasztalattal rendelkeznek ahhoz, hogy neuromuszkuláris monitorok nélkül használják a neuromuszkuláris blokkolókat.¹²⁵

Számos tanulmány bizonyítja azonban, hogy ha általános érzéstelenítés során izomrelaxánst alkalmazunk, mindenképp javasolt a neuromuszkuláris blokk monitorozása.⁷⁰ A rutinszerűen alkalmazott neuromuszkuláris monitorozással csökkenthető a PORNB kialakulásának esélye, ezáltal kevesebb posztoperatív légzési szövődményre számíthatunk, és csökken az ébredőben eltöltött idő.^{10,118,126,127} Egy európai multinacionális tanulmány (POPULAR study) azonban azt találta, hogy a neuromuszkuláris blokk monitorozásának és antagonizálásának nincs hatása az anesztéziát követő pulmonális szövődmények előfordulására.¹²⁸

Felvetődik azonban a kérdés, hogy minden esetben objektív monitort használjunk-e, vagy ugyanúgy alkalmazhatók szubjektív monitorok? Egy 2007-ben elkészült metaanalízis kimutatta, hogy a szubjektív monitorok használata nem csökkentette a PORNB előfordulási gyakoriságát.¹⁰⁰ Későbbi tanulmányok azt igazolják, hogy a szubjektív monitorozás alapján dolgozó aneszteziológusok munkája során nem csökkent a műtétek utáni deszaturáció, és a reintubáció szükségessége.¹²⁹ A perifériás idegstimulátorok alkalmazásával nem kerülhető el a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk kialakulása, ugyanis TOFR 0,4-nél felszínebb neuromuszkuláris blokk (minimális blokk) esetén nem kellően megbízható a detektálás pontossága.⁸⁹ Ebből következik, hogy a szubjektív monitorozást, train of four ingerlési mintával 2018-ban megfogalmazott konszenzus irányelv nem javasolja az extubáció idejének meghatározására, illetve a teljes izomerő visszatérés megítélésére.⁷⁰

2.5.4.4 A neuromuszkuláris blokk reverzálása

Több retrospektív tanulmány igazolta, hogy a műtétek végén fennálló maradék izomrelaxáns hatás számos szövődmény forrása lehet, növelve betegeink mortalitási mutatóit.^{10,15} Ezért kiemelkedő jelentőséggel bír az izomrelaxánsok hatásának megszüntetése farmakológiai antagonizálás segítségével.

2.5.4.4.1 Neostigmin

Posztoperatív szövődményekre gyakorolt hatás

Több tanulmány vizsgálta a neostigminnel történő antagonizálás utáni posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk kialakulásának gyakoriságát. A korai vizsgálatok biztató eredménnyel zárultak. 1959-ben Angliában, Gray és munkatársai megfigyelték, hogy a reziduális izomrelaxáns hatás felfüggesztése javítja a túlélési mutatókat.¹³⁰ Azóta több prospektív, retrospektív tanulmány látott napvilágot, melyek a NMB neostigminnel történő felfüggesztése után magasabbnak találták a reziduális neuromuszkuláris blokk, és az ezzel összefüggésbe hozható szövődmények előfordulási gyakoriságát. Mikor 1992-ben megjelent a neuromuszkuláris blokk neostigminnel történő antagonizálásával kapcsolatos tudományos ismereteket összefoglaló tanulmány, a PORNB definíciója még más volt, mint napjainkban (a műtétek végén, extubáció után fennálló TOFR $\leq 0,7$).¹³¹

Grosse-Sundrup és munkatársai 2012-ben rövid- és közepes hatástartamú izomrelaxánsokat alkalmazva hasonlították össze a posztoperatív légzési elégtelenség előfordulását izomrelaxációban részesülő, és nem paralizált betegcsoportok között. Az izomrelaxálásban részesült betegek között nagyobb arányban fordultak elő deszturációs epizódok, és többször volt szükség reintubációra a posztoperatív szakban. A munkacsoport a neostigmin rutinszerű alkalmazását tette ezért felelőssé. Fontos azonban megjegyeznünk, hogy azoknál a betegeknél, akiknél kvalitatív monitorozással követték a neostigmines antagonizálás hatását, kevesebbnek találták a szövődmények kialakulásának incidenciáját.¹²⁹ McLean és munkatársai 2012-ben szintén megfigyelték a légzési szövődmények magasabb előfordulási gyakoriságát a közepes hatástartamú nem depolarizáló izomrelaxánsot kapó betegek között. Vizsgálatuk szerint a szövődmények kialakulása dózisfüggő volt (nagyobb dózist kapó betegcsoportban magasabb volt az incidencia, mint az alacsonyabb dózist kapó betegek között). A neuromuszkuláris blokk neostigminnel történő antagonizálásában

részesülő betegek csoportjában a légzési szövődmények incidenciája magasabbnak bizonyult, mint azon betegek körében, akik nem kaptak antagonistát. A szövődmények előfordulási gyakorisága szignifikánsan magasabb volt a nagy dózisú ($> 0,06$ mg/kg) neostigmint kapó betegcsoportban, mint a kis dózisú ($< 0,02$ mg/kg) neostigmines reverzálásban részesülő betegek között.¹³² 2013-ból származik az a portugál tanulmány, melyben 350 olyan beteget vizsgáltak, akiknél műtét során közepes hatástartamú izomrelaxánsokat (rocuronium 44,2 %, ciszatrakurium 32%) alkalmaztak. A betegek 66,6%-a kapott neostigmint felfüggesztőszerként. A PORNB incidenciája a felfüggesztésben részesült betegek csoportjában 30% (95% CI 25–37%) volt, és 17,1 % azon beteg csoportjában, akik nem részesültek antagonizálásban. A reziduális neuromuszkuláris blokk tehát gyakrabban fordult elő a neostigmines antagonizálás után, mint amikor a betegek nem részesültek felfüggesztésben.¹³³ 2014-ben Sasaki és munkatársai 3 ezer beteg bevonásával végezték prospektív, megfigyeléses vizsgálatukat. A tanulmányban a neostigminnel történő antagonizálás után nem javultak a posztoperatív őrzőben mért oxigenizációs paraméterek (perifériás oxigén szaturáció/belégzett oxigén koncentráció), illetve magasabb volt az atelektázia előfordulása a posztoperatív időszakban. A magasabb neostigmin dózisokat (több mint 0,06 mg/kg) kapó betegek tovább tartózkodtak a posztoperatív őrzőben, és a hospitalizáció, időtartama is megnőtt. A neuromuszkuláris monitorozás nélküli neostigmin használat után gyakrabban volt szükség reintubációra, és magasabb volt a tüdőödéma előfordulási gyakorisága is.¹³⁴ 2015-ben Fortier és munkatársai 302 beteg adatait vizsgálva a reziduális neuromuszkuláris blokk incidenciáját a neostigminnel történt antagonizálás ellenére, extubációkor 63,5%-nak (CI 95%, 57,4%–69,6%), és a posztoperatív őrzőbe érkezéskor, 56,5%-nak (CI 95%, 49,8%–63,3%) találták.¹³⁵ Szintén ebben az évben látott napvilágot Ledowski és munkatársainak a tanulmánya. Ebben a vizsgálatban egy ausztrál gyermekgyógyászati központban 5 héten keresztül vizsgálták sebészeti beavatkozások során a neuromuszkuláris blokk neostigmines antagonizálása utáni PORNB előfordulási gyakoriságát. 64 esetből 34-szer történt neostigmines reverzálás, és egy beteg sugammadexet kapott. A reziduális neuromuszkuláris blokk előfordulási gyakorisága antagonizálás nélkül 19,4%, neostigmin adása után 37,5% volt.¹³⁶ 2016-ban jelent meg Bulka és munkatársinak tanulmánya. A vizsgálat szerint a közepes hatástartamú nem depolarizáló izomrelaxánst kapó betegcsoportban gyakrabban fordult elő tüdőgyulladás a posztoperatív időszakban, mint akik nem kaptak izomrelaxánst. A relaxációban részesült betegek közül, akiknél nem függesztették fel neostigminnel a neuromuszkuláris blokkot, több mint kétszer gyakrabban fordult elő ez a légúti komplikáció (9 eset/10000 beteg vesd össze 5,22 eset /10000 beteg). A neostigmin tehát

csökkentette a légúti szövődmények kialakulását izomrelaxációt követően. A vizsgálat során a neuromuszkuláris blokk kvantitatív monitorozása helyett, kvalitatív monitorokat használtak, melyek alkalmazásával a korábbi fejezetben ismertetésre kerülő okok miatt tévesen ítélték meg a reziduális kurarizáció fennállását.¹³⁷ 2017-ben közzétették Bronsert és munkatársai annak a prospektív, 30 napos utánkövetéses vizsgálat eredményeit, melyben a légúti szövődmények kialakulását vizsgálták nem depolarizáló izomrelaxánsot kapó, és izomrelaxációban nem részesülő betegek között. Az izomrelaxálásban részesülő betegek között magasabb volt a légúti szövődmények előfordulási gyakorisága. Azok között, akik nem részesültek a neuromuszkuláris blokk antagonizálásban 70-75%-al gyakrabban fordultak elő légúti szövődmények (reintubáció, tüdőgyulladás, leszoktatási nehézség a lélegeztető gépről), és enyhe emelkedés volt tapasztalható a 30 napos mortalitásban is. Nem volt különbség a kimenetelben akkor, ha az izomrelaxálásban, majd utána neostigmines antagonizálásban részesülő betegek csoportjának adatait hasonlították össze az izomrelaxálásban nem részesülő betegek adataival. Megjegyzendő, hogy a vizsgált populáció főleg idős, több kísérőbetegséggel rendelkező, betegekből állt.¹³⁸

A neostigmin hatékonysága különböző mélységű neuromuszkuláris blokkban

Komplett, és mély NMB

Amikor Hunter 1956-ban leírta a neostigmin rezisztens kurarizáció jelenségét, valójában d-tubokurarin által előidézett mély neuromuszkuláris blokk neostigminnel történő inadekvát felfüggesztése állt a jelenség hátterében.^{74,139,140} Azóta több vizsgálat foglalkozott a mély neuromuszkuláris blokk neostigminnel történő reverzálásával.

2010-ből származik Lemmens és munkatársainak tanulmánya, akik komplett (PTC=0), és mély (PTC $\geq$ 1, TOFC=0) rocuronium blokkot antagonizáltak neostigminnel (0,07 mg/kg) sevoflurane anesztézia során. Az átlagos visszatérési idő TOFR 0,9 értékre 49 perc volt (13 perc-146 perc).⁵⁷ Jones és munkatársai, mély (PTC1-2) vecuronium blokkot antagonizálva 0,07 mg/kg neostigminnel, a TOFR 0,9 eléréséhez szükséges időt átlagosan 50 perccel találták.¹⁴¹ Bizonyított, hogy a neostigmin az úgynevezett „plafon-effektus” miatt nem alkalmazható a komplett, és a mély neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére. Ugyanis, ha az acetilkolin észteráz gátlás elérte maximumát, a gyógyszer dózisének emelésével nem növelhető tovább a felfüggesztőszer hatása.¹⁴ Ugyanis ilyenkor a neuromuszkuláris funkcióban még sok izomrelaxáns molekula van jelen, így a maximális acetilkolin észteráz

gátlás sem elegendő a kompetitív blokk felfüggesztéséhez. Az ilyenkor beadásra kerülő neostigmin, tehát nem segíti, inkább rontja az izomerő visszatérését.¹⁴² A „plafon-effektus” magyarázatául szolgálhat az a tény, hogy az acetilkolin észteráz enzim korlátozott mennyiségben van jelen a NMJ-ban.

Mérsékelt NMB

2002-ben Kirkegaard és munkatársai különböző szintű (TOFC 1, 2, 3, 4) ciszatracurium indukálta neuromuszkuláris blokkot függesztettek fel 0,07 mg/kg neostigmin segítségével. A TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idő átlagosan 22,2; 20,2; 17,1 és 16,5 perc volt sorrendben a TOFC 1, 2, 3, 4 szintű blokk függesztésekor. 30 perccel a neostigmin beadása után a betegek 21%, 13%, 13% és 7%-nál a mért TOF arány alacsonyabb volt, mint 0,9.¹⁴³ A neostigmin hatástalanságát a mélyebb blokkok felfüggesztésénél ebben az esetben is magyarázza a fentebb részletezett plafon-effektus.¹⁴⁴ Kim és munkatársai propofol anesztézia során, mérsékelt (TOFC1) rocuronium blokkot 0,07 mg/kg neostigminnel függesztve, a TOFR 0,9 visszatéréshez szükséges időt átlag 8,6 percnél (5-19 perc) találták. Ugyanez a visszatérési idő sevofluran alkalmazása mellett átlag 28,6 percnél (9 -76 perc) bizonyult.¹⁴⁵ Ez a tanulmány demonstrálja a volatilis anesztetikumok izomrelaxánsok hatását potencírozó hatását. A visszatérési idők függenek még a nem depolarizáló izomrelaxánsok típusától (rövid, közepes, hosszú hatástartam), illetve a kumulatív összdózistól is.¹⁴ A volatilis anesztetikumok neuromuszkuláris blokkolókat potencírozó hatása miatt a mérsékelt neuromuszkuláris blokk biztonságos felfüggesztésének határa az újabb vizsgálatok eredményei alapján a TOFC3, vagy TOFC4 érték megjelenése.¹⁴ A mérsékelt neuromuszkuláris blokk felfüggesztéséhez szükséges neostigmin dózisok nem szigorúan definiáltak. Általánosságban elmondható azonban, hogy a még hatásos dózistartomány alsó határa 0,04 mg/kg, és a 0,07 mg/kg feletti dózisok nem növelik a hatékonyságot.^{146,147}

Sekély, és minimális NMB

Fuchs-Buder és munkatársai alacsony dozisú neostigminnel (0,02 mg/kg) antagonizáltak, sekély, TOFR 0,4 szintű neuromuszkuláris blokkot. A TOFR 0,9 és TOFR 1,0 visszatéréshez szükséges idők átlag 6 perc (4-9 perc) és átlag 9 perc (6-13 perc) között voltak. A neostigmin dózisát 0,03 mg/kg-ra emelve, a visszatérési idők 4 percre (3-6 perc) és 5 percre

(3-7 perc) csökkentek. Tudnunk kell azonban, hogy a vizsgálat során nem normalizált (lásd fentebb) visszatért TOF értékeket vettek figyelembe.¹⁴⁸ 2010-ben Schaller és munkatársai dózismeghatározó tanulmánya alapján a 0,034 mg/kg neostigmin hatékonyan (5 percen belül) antagonizálta a rocuronium általkiváltott minimális (TOFR 0,5) neuromuszkuláris blokkot.¹⁴⁹ 2013-ban Fuchs-Buder és munkatársai újabb tanulmányt végeztek, melyben desfluran anesztézia során, atracurium indukálta minimális neuromuszkuláris blokkot (TOFR 0,6) függesztettek fel különböző dózisu (0,01 mg/kg, 0,02 mg/kg, 0,03 mg/kg) neostigminnel. A legalacsonyabb dózisu neostigminnel is hatékonyan, átlagosan 5 perc (3-8 perc) alatt sikerült antagonizálni az izomrelaxációt.¹⁵⁰ 2016-ban Kaufhold és munkatársai propofol anesztéziát alkalmazva neostigminnel, és sugammadex-szel antagonizált sekély, TOFR 0,2 szintű, rocuronium által kiváltott neuromuszkuláris blokkot. A neostigmin dózisa 0,01 mg/kg, 0,025 mg/kg, 0,04 mg/kg, 0,07 mg/kg volt. A 0,01 mg/kg neostigmin dózis hatására a TOFR 0,9 érték visszatéréséhez szükséges idő, több mint tíz perc volt. 26 betegből kettőnél is előfordult több mint 10 perces visszatérési idő a 0,025 mg/kg dózisu csoportban.¹⁵¹ Szintén 2016-ból származik Choi és munkatársainak kettős vak, placebo-kontrollált, randomizált vizsgálata, melyben propofol anesztézia során antagonizáltak különböző neostigmin dózisokkal (0,01 mg/kg, 0,02 mg/kg, 0,04 mg/kg) ciszatracurium, és rocuronium indukálta minimális (TOFR 0,5) neuromuszkuláris blokkot. A biztonságos, mindkét nem depolarizáló izomrelaxáns által kiváltott neuromuszkuláris blokkot antagonizálni képes neostigmin dózis 0,04 mg/kg-nak bizonyult.¹⁵² Megállapítható tehát, hogy, még mindig kevés információ van a birtokunkban ahhoz, hogy a sekély, és minimális neuromuszkuláris blokk hatékony felfüggesztéséhez szükséges neostigmin dózist 0,02 mg/kg alatt határozzuk meg.¹⁴ Az is valószínűvé vált több tanulmány eredményei alapján, hogy veszélyes, ha a légzési szövődmények magasabb előfordulási gyakorisága miatt a sekély, vagy minimális neuromuszkuláris blokkot teljes dózisu neostigminnel, empirikusan, objektív monitorozás nélkül antagonizáljuk.¹⁴ A neostigmin adása normális neuromuszkuláris funkció visszatérése után önmagában is blokkot okozhat, ezért is fontos a neuromuszkuláris monitorozás már a neostigmin adása előtt.

Neostigmin indukálta izomgyengeség

1980-ból származik az első tanulmány, mely rámutatott a neostigmin, neuromuszkuláris transzmisszióra kifejtett negatív hatására. Ebben a vizsgálatban 26 beteg részesült thiopental, nitrogén-oxidul indukció után halotán anesztéziában. A betegek

izomrelaxáns előzetes adása nélkül kaptak 2,5 mg neostigmint. A gyógyszer beadása után 20 percen át a tetániás csúcs kontrakciók amplitúdójának csökkenését, illetve tetániás fáradást figyeltek meg az adductor pollicis izmon.¹⁴² Goldhill és munkatársai 1989-ben arról számoltak be, hogy az atracurium indukálta neuromuszkuláris blokkból történő spontán visszatérés során két alkalommal, 5 perces időkülönbséggel 2,5 mg neostigmint adva, a második dózis után csökken a tetániás kontrakciók amplitúdója, és tetániás fáradás jelenik meg. Ezt a jelenséget a mechanomiográfiás mérések során sikerült rögzíteni, azonban a beteg másik kezén alkalmazott elektromiográfia nem jelezte a változást.¹⁵³ Eikermann és munkatársai 2008-ban publikálták tanulmányukat, melyben patkányokat vizsgáltak. Kísérletükben megfigyelték, hogy a T1/T4 arány teljes visszatérése után beadott neostigmin akár 64%-al képes csökkenteni a felső légutak tágító izmainak aktivitását. Mindezek mellett az inadekvátan neostigmint kapó kísérleti állatok légzési volumenei is csökkentek.¹⁵⁴ Herbstreit és munkatársai 10 egészséges önkéntes bevonásával végzett vizsgálat után számoltak be hasonló eredményekről. Vizsgálatukban igazolták, hogy a neostigmin visszatért izomerő melletti beadása, csökkent m. genioglossus aktivitásban nyilvánul meg, ezáltal a légúti elzáródás esélye megnő.¹⁵⁵ Egyes szerzők a neostigmennel történő felfüggesztés után kialakuló izomgyengeséget egyértelműen a reverzáláshoz használt dózisok nagyságával hozzák összefüggésbe. McLean és munkatársai 48499 beteg bevonásával végeztek retrospektív megfigyeléses vizsgálatot. Tanulmányukban arról számolnak be, hogy a magas dózisú neostigminnel (több mint 0,06 mg/kg) történő reverzálás után magasabb a légzési szövődmények (légzési elégtelenség, pneumonia, tüdő ödéma, reintubáció szükségessége) előfordulási gyakorisága.¹³² A korábban ismertetett ausztrál tanulmányban, Ledowski és munkatársai, szintén a magas neostigmin dózisokat (0,08 mg/kg) tették felelőssé a magas reziduális neuromuszkuláris blokk incidenciáért.¹³⁶

A neostigmin indukálta izomgyengeség hátterében több molekuláris mechanizmus állhat. Nagata és munkatársai 1997-ben leírták a neostigmin neuronális acetilkolin-receptorra kifejtett bifázisos hatását. Patch-clamp technikával igazolták a magasabb acetilkolin dózisok ioncsatorna áramra kifejtett szupresszív hatását.¹⁵⁶ 2001-ben Drapeau és munkatársai zebrahál neuromuszkuláris junctiot vizsgáltak. Eredményeik szerint, az ekszcesszív acetilkolin mennyiség NMJ-ban történő megjelenésének következtében kialakuló izomgyengeség hátterében nyitott acetilkolin-receptor csatorna blokk áll.¹⁵⁷ Más szerzők a NMJ-ban prészinaptikusan elhelyezkedő 2-es típusú adenoszin receptorokat teszik felelőssé a neostigmin által kiváltott TOF fáradás kialakulásáért.¹⁵⁸

Az eddigi ismereteknek teljesen ellentmond Murphy és munkatársainak 2018-ban publikált közleménye.¹⁵⁹ 120 betegen végzett kettősvak, randomizált, noninferioritási vizsgálatukban bizonyították, hogy a spontán TOFR 0,9-re visszatért izomerő esetén 0,04 mg/kg neostigmint beadva sem figyelhető meg izomerő csökkenés. A neuromuszkuláris monitorozást akceleromiográfiával, train-of-four mérésekkel az antagonistizálás előtt, öt perccel, a reverzálás után, és a posztoperatív örzőbe történő felvétel után végezték. A neostigmin hatását fiziológiás sóoldattal vetették össze. A hipoxiás epizódok, és a légúti obstrukció előfordulási gyakoriságát vizsgálva nem találtak különbséget a két csoport között.

Neostigminnel történő antagonistizálás, az ismeretek összegzése

Bár a neostigmin a nem depolarizáló neuromuszkuláris blokk antagonistizálásának standard gyógyszere, alkalmazása korlátozott, mivel a mély blokk felfüggesztésére nem alkalmas. Ezért a klinikai gyakorlat az izomrelaxációt az antagonistizálás lehetőségéhez adaptálta, kerülve a mély blokkot a posztoperatív reziduális hatás elkerülése érdekében.

Tajate és munkatársai 2018-ban publikálták a neostigminnel történő antagonistizálással kapcsolatos tudományos ismereteket összefoglaló tanulmányukat. 1992 januárja, és 2015 december között megjelent randomizált, kontrollált tanulmányok eredményeit összegezték. Az elsődleges végpontja vizsgálatuknak az volt, hogy mennyi idő telik el a neostigmin beadása, és a TOFR 0,9 megjelenése között, valamint azt is vizsgálták, hogy a beadott neostigmin dózisok hogyan függenek össze a neuromuszkuláris blokk mélységével. Tanulmányuk záró gondolatoként azt fogalmazták meg, hogy a neostigminnel történő eredményes antagonistizáláshoz a T1 (első válasz a train-of-four ingerlés során) értéknek 25%-os visszatérést kell elérnie, és az antagonist hatásának kifejlődéséhez legalább 15 percre van szükség. Továbbá a publikációban kiemelték azt, ami e fejezet korábbi soraiban már megfogalmazásra került, hogy a sikeres reverzáláshoz nem elég csupán az antagonist beadása, nagyon fontos a neuromuszkuláris blokk objektív monitorozása is.¹⁶⁰ A 2. Táblázat neostigmin antagonistizálás lényegét foglalja össze.

2. Táblázat. A neostigmin dózisa különböző intenzitású neuromuszkuláris blokk mélységeiben.⁶⁷

A NMB intenzitása	Neostigmin mg/kg
komplett PTC=0	nem alkalmazható
mély PTC ≥ 1 , TOFC=0	nem alkalmazható
mérsékelt TOFC=1-3	0,05
felszínes TOFR<0,4	0,04
minimális TOFR 0,4-0,9	0,015-0,025
nincs neuromuszkuláris blokk TOFR $\geq 0,9$	nem szükséges

2.5.4.4.2 Sugammadex

A sugammadex bevezetése döntő változást hozott a neuromuszkuláris paralízis klinikai alkalmazásában azáltal, hogy bármely intenzitású neuromuszkuláris blokk esetén alkalmazható.

2006-ban jelent meg az a tanulmány, melyben Boer és kollégái rhesus majmokban, rocuroniummal előidézett mély neuromuszkuláris blokkot antagonizáltak sikeresen sugammadex segítségével.¹⁶¹ Azóta sorra jelentek meg tanulmányok, amelyek a sugammadex hatékony antagonistárá képességét demonstrálták humán vizsgálatokban is.

Komplett, mély rocuronium-, és vecuronium-blokk antagonizálása

Groudine és munkatársai 2007-ben publikálták tanulmányukat, melyben propofol, és nitrogén-oxidul anesztézia során rocuroniummal kiváltott mély neuromuszkuláris blokkot (PTC=1-2) antagonizáltak sugammadex különböző dózisaival (0,5, 1, 2, 4, 8 mg/kg). 2 mg/kg minden esetben felfüggesztette a neuromuszkuláris blokkot, de a visszatérési idők (TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idők) között nagy különbségek voltak. (1,8-15,2 perc). A dózis emelésével a visszatérési idők rövidültek, a legmagasabb sugammadex dózis adásakor (8 mg/kg), az átlagos visszatérési idő 1,2 perc volt (0,8–2,1 perc). A tanulmány tehát azt bizonyította, hogy a mély rocuronium blokk felfüggesztéséhez 2 mg/kg-nál magasabb sugammadex dózisok szükségesek.¹⁶² Szintén ebben az évben jelent meg egy multicentrikus

placebo kontrollált, dózismeghatározó vizsgálat, melynek során propofol anesztéziában 44 betegnél antagonizáltak mély rocuronium blokkot különböző dózisú (2, 4, 8, 12, 16 mg/kg) sugammadex segítségével. Kontrollként fiziológiás sóoldatot használtak. Az antagonista alkalmazására az 1,2 mg/kg rocuronium beadása után 5 perccel került sor. A vizsgálat végpontja az antagonistá beadása, és a TOFR 0,9 megjelenése között eltelt idő volt. A spontán - azaz a fiziológiás sóoldat alkalmazása után- visszatérő izomerőjű betegcsoportban ez az idő 122 percnél bizonyult. A 16 mg/kg sugammadex átlag 1,9 perc alatt szüntette meg a neuromuszkuláris blokkot.¹⁶³ Ez az ismeret biztonságot nyújthat olyankor, amikor a kialakult komplett neuromuszkuláris blokk esetén az aneszteziológusnak nem sikerül a maszkos-ballonos lélegeztetést, illetve az intubációt sem kiviteleznie, ezt nevezzük angol terminológiával „can't intubate can't ventilate” szituációnak. 2008-ban Jones és munkatársai mély (PTC1-2) rocuronium blokkot antagonizáltak 4 mg/kg sugammadex segítségével, propofol, és sevofluran anesztézia során. A TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idő a betegek 97%-ánál 5 percnél belül volt.¹⁴¹ 2009-ben Lee és munkatársai propofol anesztézia során, 1,2 mg/kg rocuroniummal előidézett, komplett neuromuszkuláris blokkot antagonizáltak sugammadex (16 mg/kg) segítségével. A reverzálásra 3 perccel az izomrelaxáns beadása után került sor. A tanulmány elsődleges végpontja a T1 érték 10% és 90%-ra történő visszatérése volt, mely sugammadex-szel történt antagonizálás esetén, 4,4 illetve 6,2 percnél bizonyult. A TOFR 0,9 eléréséhez 2,2 percre volt szükség. A visszatérési időket szukcinilkolin spontán visszatérési időihez hasonlították, mely T1 10% elérése esetén 7,1 perc, és T1 90% elérése esetén 10,9 perc volt. PORNB a műtét utáni időszakban nem fordult elő.¹⁶⁴ Duvaldestin és munkatársai 2010-ben publikált tanulmányukban, rocuronium, illetve vecuronium indukálta mély (PTC1,2) neuromuszkuláris blokkot antagonizáltak különböző dózisú sugammadex (0,5, 1, 2, 4, 8 mg/kg) segítségével. A vizsgálat elsődleges végpontja az antagonistá beadása, és a TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idő volt. Rocuronium esetén a 4 mg/kg sugammadex 1,7 ($\pm$ 0,7) perc alatt, míg vecuronium esetén ugyanez a dózis 3,3 ($\pm$ 3,5) perc alatt antagonizálta a neuromuszkuláris blokkot. A cikk szerzői a 4 mg/kg sugammadex dózist biztonságosnak tartják a mély rocuronium- és vecuronium-blokk felfüggesztésére.¹⁶⁵

Mérsékelt rocuronium, vecuronium NMB antagonizálása

2006-ban publikálták Sorgenfrei és munkatársai dóziskereső tanulmányukat, melyben 27 propofol anesztéziában részesülő betegnél függesztettek fel TOFC2 szintű mérsékelt

rocuronium indukálta neuromuszkuláris blokkot. A sugammadex dózisa 0,5-1-2-3-4 mg/kg volt. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a TOFR 0,9 eléréséhez szükséges időt határozták meg. Az eredményeket placebo kontrollhoz hasonlítva demonstrálták. A placebo csoport visszatérési ideje 21 perc volt (median), míg a 4 mg/kg sugammadex ezt az időt 1,1 percre (median) rövidítette. A legkisebb hatásos sugammadex dózist, mely hatásosan felfüggeszti a mérsékelt rocuronium blokkot, 2 mg/kg-ban határozták meg.¹⁶⁶ Neostigminnel hasonlították össze a sugammadex hatását Khuenl-Brady és munkatársai 2010-ben. Tanulmányukban mérsékelt (TOFC2) vecuronium blokkot antagonizáltak. Az elsődleges végpont a TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idő volt. 2 mg/kg sugammadex beadása után ez a visszatérési idő szignifikánsan rövidebb volt, mint neostigmin (0,05 mg/kg) alkalmazása esetén. (2,7 perc [95% confidence intervalum {CI}]: 2,2–3,3) szemben 17,9 perccel [95% CI: 13,1–24,3])¹⁶⁷ Szintén 2010-ből származik Blobner és munkatársainak tanulmánya, melyben sevofluran anesztézia során, mérsékelt, TOFC2 rocuronium blokkot antagonizáltak 2 mg/kg sugammadex segítségével. A TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idő volt a vizsgálat elsődleges végpontja, mely sugammadex adása esetén 1,5 percnél bizonyult. Ezt az időt neostigmines reverzálás visszatérési idejével hasonlították össze, mely 18,6 perc volt. A sugammadexet kapó betegek 98%-ában 5 percen belüli visszatérési időt mértek, míg a neostigmint kapó betegek csupán 11%-ánál volt a visszatérési idő ezen a tartományon belül.¹⁶⁸

A neuromuszkuláris blokk antagonizálása alacsony dózisu sugammadex segítségével

Mivel a későbbiekben részletesen ismertetésre kerülő tanulmányunkban alacsony sugammadex dózissal antagonizáltunk reziduális vecuronium blokkot, ezért itt a témával foglalkozó néhány vizsgálat kerül bemutatásra.

Kevés a rendelkezésre álló tanulmány, mely az alacsony dózisu sugammadex reziduális NMB-ra gyakorolt hatását vizsgálta.¹⁶⁹ Schaller és munkatársai 2010-ben propofol anesztézia során rocuronium indukálta TOFR 0,5 blokkot antagonizáltak, különböző dózisu sugammadex segítségével (0,0625 mg/kg, 0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg). A sugammadex hatékonyságát neostigminnel hasonlították össze, és placebo kontrollt alkalmaztak. A tanulmány elsődleges végpontja az antagonizálástól a TOFR 0,9 eléréséig szükséges idő volt, melyet a 0,22 mg/kg sugammadex átlag 2 perc alatt teljesített. A fent említett sugammadex dózisok adása után a betegek 95%-ánál 5 percen belüli volt a reverzálás ideje.¹⁴⁹ 2013-ban jelent meg Pongrácz és munkatársainak, randomizált, placebo kontrollált,

kettősvak tanulmánya, melyben, TOFC4 szintű rocuronium blokkot antagonizáltak sugammadex segítségével.¹⁷⁰ Ez a vizsgálat azért jelentett áttörést a neuromuszkuláris blokk antagonizálásával foglalkozó tudományterületen, mert a reziduális rocuronium blokk reverzálására az ideális sugammadex dózist ezidáig nem határozták meg, nem történt ilyen irányú vizsgálat. Emiatt a gyártó – vizsgálatok hiányában – a TOFC 2 szintű, és annál felületesebb rocuronium blokkad felfüggesztésére 2 mg/kg sugammadex dózis alkalmazását javasolja.¹⁷¹ A vizsgálat végpontja TOFR 1,0 visszatéréshez szükséges idő volt, mely 2 mg/kg sugammadex esetén $2,1 \pm 0,8$ perc (átlag $\pm$ SD), és 1 mg/kg esetén $1,8 \pm 0,9$ percnak bizonyult. A tanulmány során bizonyítást nyert, hogy 0,5 mg/kg sugammadex ugyanolyan hatékony, mint a másik két dózis (1, 2 mg/kg), de a biztonságos reverzáláshoz ilyenkor hosszabb időre van szükség ($4,1 \pm 1,9$ perc (átlag $\pm$ SD)).¹⁷⁰ Jelen dolgozat neostigmines antagonizálással foglalkozó fejezetében ismertetésre került Kaufhold és munkatársainak 2016-os tanulmánya. Vizsgálatuk során propofol anesztéziában részesülő betegek kaptak rocuroniumot (0,6 mg/kg) intubáláshoz, majd - amennyiben a vizsgálat végzői szükségesnek ítélték meg- ismétlő dózisokat is. A TOFR 0,2 szintű, neuromuszkuláris blokkot különböző dózisú (0,25, 0,5, 0,75, 1,0, vagy 1,25 mg/kg) sugammadex-szel, és neostigminnel antagonizálták. A vizsgálat végpontja a felfüggesztőszer beadása és a TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idő volt. A betegek 95%-ban 0,49 mg/kg sugammadex 5 percen belüli, míg 0,26 mg/kg sugammadex 10 percen belüli reverzálást hozott létre.¹⁷² Egy korábban már ismertetésre került vizsgálat eredményei alapján azonban tudjuk, hogy 0,25 mg/kg sugammadex átlagosan kevesebb, mint 2 perc alatt képes a 0,5-es TOF arányt 0,9-re növelni.¹⁴⁹ Valamint azt is megismertük, hogy 1,0 vagy 0,5 mg/kg sugammadex adekvátan felfüggeszti a TOFC4 szintű rocuronium blokkot sevofluran anesztézia során.¹⁷⁰ A sugammadex a mérsékelt rocuronium és vecuronium indukálta NMB-ot is képes antagonizálni propofol-remifentanil anesztézia alatt.¹⁷³ Egy multicentrikus tanulmány egyértelmű dózis-hatás kapcsolatot igazolt a mérsékelt fokú (TOFC2) rocuronium illetve vecuronium indukált NMB sugammadex 0,5; 1,0; 2,0 és 4,0 mg/kg dózissal történő reverzálása esetén sevofluran anesztézia során.¹⁷⁴ A TOFR 0,9-ig történő visszatérési idők rocuronium csoportban rövidebbek voltak, mint vecuroniumnál, ez a különbség sugammadex 0,5 mg/kg esetében volt a legkifejezettebb. Reverzálás után visszatérő NMB hét beteg esetében jelentkezett szuboptimális dózis adagolása mellett, de egy esetben 2,0 mg/kg sugammadex adását követően is igazolódott. Duvaldestin és munkatársai mély (PTC 1-2) vecuronium és rocuronium blokk felfüggesztését vizsgálták, emelkedő dózisú sugammadex-szel, sevoflurannal fenntartott anesztézia mellett.¹⁶⁵ A sugammadexet 4,0 mg/kg vagy

magasabb dózisban alkalmazva rapid reverzálást tett lehetővé mély rocuronium illetve vecuronium blokk esetén. Neuromuszkuláris monitorozás segítségével 5 betegnél (kettő 0,5 mg/kg és három 1,0 mg/kg sugammadexet kapott) detektálták a NMB visszatérését, minden ilyen beteg rocuroniumot kapott izomrelaxánsként. Eleveld és munkatársai is megfigyelték a NMB visszatérését mély rocuronium blokk 0,5 mg/kg sugammadex-szel történt reverzálási kísérlete során.¹⁷⁵ Ezen vizsgálatok alapján tudjuk, hogy az alacsony dózisú sugammadex nem teljesen megbízható mérsékelt, illetve mély rocuronium vagy vecuronium blokk felfüggesztésére.

1. Táblázat. A különböző mélységű rocuronium-, vecuronium indukálta NMB felfüggesztéshez ajánlott sugammadex dózisok.⁶⁷

Blokk mélysége	m. add. poll., objektív (kvantitatív) monitorozásával	sugammadex dózisa (mg/kg)
2018-ban módosított amerikai ajánlás nevezéktana alapján ⁷⁰		
komplett	PTC=0*	16
mély	PTC ≥1, TOFC=0	4-8
mérsékelt	TOFC=1-3	2
felszínes	TOFR<0,4	2
minimális	TOFR=0,4-0,9	2
nincs NM blokk	TOFR≥0,9	nem szükséges reverzálás

*Felfüggesztés 3 perccel az intubációs dózisú rocuronium beadása után. Ilyen körülmények között vecuronium blokk esetén a sugammadex dózisa nincs adat.

PORNB és a szövődményeinek előfordulási gyakorisága a sugammadex használata után

Ledowski és munkatársai 2014-ben publikálták retrospektív tanulmányukat, melyben 1444 beteget vizsgáltak, akiknél műtét után neostigminnel (212 beteg), sugammadex-el (722 beteg) antagonizálták a különböző izomrelaxánsokkal létrehozott neuromuszkuláris blokkot (rocuronium, vecuronium, ciszartacurium, atracurium). 510 beteg nem részesült felfüggesztésben. A sugammadexet kapó betegek csoportjában kevesebb volt a műtét utáni hányinger, és a légzési szövődmények kialakulása. Azonban a sugammadexet, és neostigmint kapó betegcsoportok között nem volt szignifikáns különbség a posztoperatív őrzőben eltöltött időben, és a kórházi tartózkodás hosszában.¹⁷⁶ Brueckmann és munkatársai 2015-ben publikálták randomizált, kontrollált tanulmányuk eredményét. Vizsgálatuk során hasi műtéten átesett betegek körében, rocuronium blokk sugammadexes és neostigmines reverzálása után a PORNB előfordulási gyakoriságát vizsgálták. A felfüggesztőszer beadási idejének megválasztása az aneszteziológus orvos egyéni döntésén alapult. A neuromuszkuláris blokk monitorozása akceleromiográfiával történt. A sugammadexet kapó betegek csoportjában nem fordult elő posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk, míg a neostigminnel antagonizált betegeknél a PORNB incidenciája 43,4%-nak bizonyult.¹⁷⁷ Schepens és munkatársai 2014-ben propofol anesztézia során, rocuronium kiváltotta neuromuszkuláris blokkban transzözofageális elektromiográfiával mérték a rekeszizom aktivitását. Vizsgálatuk során megfigyelték az aktivitás változást, miután a neuromuszkuláris blokkot sugammadex-el (2 mg/kg), vagy neostigminnel (0,07 mg/kg) antagonizálták. A sugammadexet kapó betegek csoportjában extubálás után elektromiográfiás mérés során magasabb volt a rekeszizom aktivitás, a légzési térfogatok, és az artériás parciális oxigén nyomás. Ezt a kedvező hatást a szerzők azzal magyarázták, hogy a sugammadex direkt hatása révén több acetilkolin receptor szabadul fel, mint az indirekten ható neostigmin esetében.¹⁷⁸ Cammu és munkatársai 2017-ben publikált tanulmányukban elektromiográfiás mérések eredményi alapján arról számolnak be, hogy a rocuronium blokk sugammadex-szel történt reverzálása után nem csak a rekeszizom, hanem a bordaközi izmok aktivitása is megnő, szemben a neostigmines antagonizálással, mely után nem érzékelhető ez a növekedés.¹⁷⁹

Sugammadex használata monitorozás nélkül

Egy 2013-ban publikálták annak a japán, multicentrikus, megfigyeléses vizsgálatnak az eredményeit, melyben rocuronium indukálta neuromuszkuláris blokkot antagonizáltak neostigminnel, és sugammadex-szel. Az anesztézia során nem használtak neuromuszkuláris monitort, a felfüggesztőszer beadása csupán a narkózt végző aneszteziológus klinikai döntésére volt bízva. A vizsgálat első fázisában 109 betegnél neostigminnel (0,033 mg/kg átlag dózis) antagonizálták a neuromuszkuláris blokkot. 23 betegnél állapította meg az aneszteziológus csupán klinikai jelek alapján a teljes izomerő visszatérését, így ezek a betegek nem részesültek neostigmin adásában (spontán visszatérő izomerő). A vizsgálat második fázisában 117 beteg kapott sugammadexet (2,7 mg/kg átlag dózis) a neuromuszkuláris blokk felfüggesztése céljából. A PORNB incidenciája a spontán visszatért izomerejű csoportban 13% (2,8%–33,6%), neostigmin adása után 23,9% (16,2%–33,0%), sugammadexes antagonizálás után 4,3% (1,7%–9,4%) volt. Ez a magas szám felhívja a figyelmet arra, hogy a sugammadex-el történő reverzálás önmagában nem csökkent a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk előfordulását, az objektív monitorozás mindenképpen szükséges.¹⁸⁰

Boon és munkatársainak 2016-ban publikált tanulmánya szintén a neuromuszkuláris monitorozás nélkül végzett neuromuszkuláris blokk felfüggesztésének veszélyeire hívta fel a figyelmet. Az izomerő objektív követése nélkül végzett sugammadexes reverzálás után 4% volt a PORNB előfordulási gyakorisága.¹⁸¹ 2017-ben jelent meg Nemes és munkatársai tanulmánya, melyben rocuronium indukálta neuromuszkuláris blokkot antagonizáltak sugammadex (2 mg/ttkg), neostigmin (0,05 mg-/ttkg) segítségével. Placebo kontrollként fiziológiás sóoldatot használtak. Eredményik alapján sugammadexes reverzálás után objektív neuromuszkuláris monitorozás hiányában a PORNB előfordulási gyakorisága 3,7% volt. A sugammadex hatékonyabb volt a reziduális neuromuszkuláris blokk megelőzésben, mint a placebo, de ez nem volt elmondható a neostigmin esetében.¹⁸²

2.6 Pipecuronium indukálta neuromuszkuláris blokk antagonizálása

Mivel a hosszú hatástartamú izomrelaxánsok növelik a posztoperatív légzési komplikációk előfordulásának gyakoriságát, a pipecuronium használata az Amerikai Egyesült Államokban és több európai országában megszűnt, vagy háttérbe szorult, de Magyarországon jelenleg is használatban van.¹¹⁸ A sugammadex préklinikai vizsgálata során kiderült, hogy a pipecuroniumhoz való affinitása tízszerese a rocuroniuménak, ami azt jelenti, hogy elméletileg a pipecuroniumot a sugammadex erősebben köti, mint a rocuroniumot, amely antagonizálására eredetileg kidolgozták. Ez a felismerés átformálta a relaxánsok használatának lehetőségét, feltéve, hogy emberen is beigazolódik a sugammadex pipecuroniumot antagonizáló képessége.

Munkacsoportunk elsőként demonstrálta a pipecuronium blokk sugammadex segítségével végzett felfüggesztését emberen. Tassonyi és munkatársai sevofluran anesztézia a során létrehozott mérsékelt pipecuronium blokkot gyorsan és hatékonyan felfüggesztettek 1, 2, 3, 4 mg/kg sugammadex-el, és ezzel a pipecuronium alkalmazásának új perspektívát teremtettek. A pipecuronium hatása a felfüggesztés után nem tért vissza, rekurarizáció nem fordult elő.³⁷

2.7 A mély neuromuszkuláris blokk alkalmazása a klinikai gyakorlatban.

2.7.1 Laparoszkópiás beavatkozások példája

Az egyes harántcsíkolt izmok érzékenysége az izomrelaxánsokkal szemben különböző, ezt demonstrálja a 4. táblázat. Mivel a monitorozás a perifériás izmokon történik, amelyek érzékenyebbek a relaxánsokra mint a rekesz, definíció szerint mély blokk (PTC1-2) fenntartása nélkülözhetetlen a nyugodt rekesz biztosításához, ami a laparoszkópos beavatkozáshoz nélkülözhetetlen. Az adductor pollicis izom mérsékelt blokkja (TOFC1-2) nem feltétlenül küszöböli ki a rekesz mozgását vagy a köhögési reflexet. Ezért a perifériás mély blokk szinte törvényszerű követelmény a nyugodt sebészi terület biztosításához.

4. Táblázat. Egyes izmok érzékenysége a nem depolarizáló izomrelaxánsokra.¹⁸³

Izom	Érzékenység
Hangszalagok	Legérzékletlenebb
Rekeszizom	↓ Monitorozzuk ↓
Musculus orbicularis oculi	
Musculus rectus abdominis	
Musculus adductor pollicis	
Musculus masseter	↓
Pharyngealis izmok	
Extraocularis izmok	
	Legérzékenyebb

A 4. táblázatból kitűnik, hogy a rekeszizom, és a hasfali izmok érzékenysége kisebb, mint a monitorizált adductor pollicis izomé.¹⁸⁴ A rekeszizom teljes relaxált állapotának eléréséhez az akceleromiográfia során, TOFC 0, és PTC 0 értékeket kell hogy mérjünk az adduktor pollicis izmon.¹⁸⁵ Ezt a tényt azért érdemes szem előtt tartani, mert az optimális sebési feltárás eléréséhez ezeket az izmokat kell főként ellazítani. Ez különösen fontos laparoszkópiás beavatkozások alkalmával.

A laparoszkópiás beavatkozások során a sebési látótér minőségét a rekeszizom, és hasfali izomzat relaxálásán kívül, több tényező befolyásolja. Ilyenek például a sebész gyakorlottsága, a beteg testalkata (obesitas), multiparitás, a beteg pozicionálása, az anesztézia mélysége.¹⁸⁶ A laparoszkópia során általában széndioxid pneumo-peritoneumot képeznek, melynek nyomása legtöbbször 12-15 Hgmm között változik.¹⁸⁷ Alacsony nyomású pneumo-peritoneumról akkor beszélünk, amikor a laparoszkópiás beavatkozások során az intraabdominális nyomás értéke 6-10 Hgmm.¹⁸⁸ Néhány szerző arról számol be ugyan, hogy rövidebb laparoszkópiás nőgyógyászati műtéteket jól el lehet végezni izomrelaxánsok használata nélkül is, azonban több tanulmány is napvilágot látott, mely a mély neuromuszkuláris blokk sebési vizualizációra kifejtett kedvező hatását támasztja alá.^{189–191} Ezek a cikkek arról számolnak be, hogy laparoszkópos beavatkozások során mély neuromuszkuláris blokkot alkalmazva a sebési vizualizáció jobb, mint mérsékelt, vagy sekély neuromuszkuláris blokk esetén.^{192–198} Ez a látótér növekedés számokban is kifejezhető. Három vizsgálat is arról számol be, hogy a sacralis promontorium, és bőr közötti távolság 5-

15 mm-el is megnövelhető mély neuromuszkuláris blokk alkalmazásával, ezáltal a sebészi vizualizáció javítható.^{199–201} A látótér minőségének szubjektív sebészi megítélésén alapuló tanulmányoknak több hátránya is van.^{192–198} A sebészek véleménye a látótér milyenségéről igen széles skálán mozgott, a vizsgált betegek nagy szórást mutattak életkor, testalkat terén. Egyes betegeknél a korábbi hasi műtétek következtében megváltozott sebészi viszonyok is nagy különbségekhez vezethettek a vizualizáció megítélése terén.²⁰² Ezen vizsgálatok egy részében egyszeri intubációs dózis izomrelaxánst kaptak a betegek, és a hosszabb műtéti idő esetén elképzelhető, hogy a mély neuromuszkuláris blokkból mérsékelt lett a sebészi vizualizáció megítélésének ideje alatt, mely téves következtetések levonására adhatott lehetőséget.²⁰³

A mély neuromuszkuláris blokknak másik fontos indikációja lehet a laparoscópiás beavatkozások során, hogy csökkenthessék az intraperitoneális nyomást. A tartósan fennálló, magas (15 Hgmm-nél magasabb) intraabdominális nyomásnak számos káros következménye lehet, mint például a tüdő compliance csökkenése, vérgáz eltérések, hemodinamikai paraméterek változása, máj-, és vesefunkció zavarok, emelkedett hasúri vénás nyomás.²⁰⁴ Mindezek ellenére Gurusamy és munkatársai 2014-es, több vizsgálat eredményeit összegző tanulmánya nem talált különbséget az alacsony, illetve standard nyomású pneumoperitoneummal elvégzett laparoscópiás cholecystectomiák között a mortalitás, kórházi tartózkodás hossza, illetve a nyílt műtetre történő konvertálás gyakorisága terén.²⁰⁵ Szintén nem egyértelmű a világirodalom annak a megítélésében, hogy az intraabdominális nyomás mértéke hogyan befolyásolja a sebészi látótér minőségét. Staehr-Rye és munkatársai laparoscópiás cholecystectomiák anesztéziája során állapították meg, hogy a mély neuromuszkuláris blokk segítségével az alacsony nyomású pneumoperitoneum (8 Hgmm) a betegek 60%-ánál kivitelezhető, míg mérsékelt neuromuszkuláris blokk mellett, a betegeknek csak 35%-ánál sikerült alacsony nyomású pneumoperitoneumot létrehozni. Mély blokk esetén az optimális sebészi vizualizáció incidenciája 28%-nak bizonyult, míg mérsékelt blokk esetén ez a szám csak 4% volt. A szerzők véleménye alapján tehát a mély neuromuszkuláris blokkal létrehozott alacsony nyomású pneumoperitoneum javítja a laparoscópia körülményeit.¹⁹⁷

A laparoscópiás műtétek utáni vállfájdalom gyakorisága az irodalom szerint 33-55 % között változik.²⁰⁶ A vállfájdalom kiváltó okaként több tényező is szerepelhet. Ilyen a széndioxid szimpatikus idegrendszerre kifejtett aktiváló hatása, a reziduális pneumoperitoneum a műtétek végén, és a hasüreg gyors inszufflálása, a nervus phrenicus

feszülés indukálta neurapraxiája, acidotikus intraperitonealis környezet.^{207,208,209} Több tanulmány látott napvilágot, mely az alacsony nyomású pneumoperitoneum mellett kevesebbnek találta a posztoperatív időszakban kialakuló vállfájdalom előfordulási gyakoriságát. Bogani és munkatársai a laparoszkópiás hysterectomiák utáni 1-3 órában kevesebbnek találta a vállfájdalom előfordulási gyakoriságát a 8 Hgmm nyomású pneumoperitoneummal operált betegek csoportjában, mint a 12 Hgmm-es hasúri nyomással laparoszkopizált betegcsoportban. Egyéb posztoperatív fájdalom terén nem volt különbség a két csoport között.²¹⁰ Sarli és munkatársai a standard nyomású pneumoperitoneummal (13 Hgmm) összehasonlítva, szintén alacsonyabbnak találta az alacsony nyomású (9 Hgmm) pneumoperitoneummal operált betegcsoportban az első 12, illetve 24 órában a vállfájdalom incidenciáját. Nem volt különbség a két csoport között azonban a vállfájdalom előfordulási gyakoriságában az első 1., 3., 6. ill. 48. órában. Nem találtak differenciát a két csoport között az analgetikum igény terén sem.²¹¹ Egy másik randomizált, kettősvak tanulmány szintén kevesebbnek találta a posztoperatív fájdalom előfordulási gyakoriságát az alacsony nyomású (8 Hgmm) pneumoperitoneummal operált laparoszkópiás cholecystectomizált betegek csoportjában, mint a standard intraabdominális nyomású (12 Hgmm) csoportban. Bár az előző csoportban a kisebb fájdalom incidenciához a sebészi látótér, és munkatér csökkenése társult.²¹² Gurusamy és munkatársai szintén kevesebbnek találták a posztoperatív vállfájdalom incidenciáját az alacsony nyomású (12 Hgmm) pneumoperitoneum alkalmazásával operált betegek csoportjában, mint azon betegek között, akiknél standard (16 Hgmm) nyomásokat alkalmaztak laparoszkópiás műtétük során.²⁰⁵ Szintén csökkent posztoperatív fájdalom, illetve vállfájdalom előfordulásról számolnak be az alacsony nyomású pneumoperitoneummal operált betegek körében Hua, és Donatsky.^{213,214} Több tanulmány viszont nem talált különbséget az alacsony, ill. standard nyomású pneumoperitoneummal operált betegcsoportok között a posztoperatív fájdalom, ill. vállfájdalom terén.^{196,215–219}

2.8 Az ismeretek összegzése

Összegezve az elmondottakat, az izomrelaxánsoknak fontos szerepe van a megfelelő műtéti körülmények biztosításában, a neuromuszkuláris blokk teljes és megbízható felfüggesztése az anesztézia biztonságának alapfeltétele. Ahogy a fentebb erről beszámoltam nem áll rendelkezésre kellő evidencia a mély blokk alkalmazásának előnyéről a laparoszkópos műtétek anesztéziájában. Ennek hátterében a műtét során változó blokk mélység is állhat. Ugyanis egy intubációs dózis izomrelaxáns használatakor, ismétlődő dózisok alkalmazásának

hiányában lehetséges, hogy a neuromuszkuláris blokk mély szintről (PTC1-2) mérsékelt szintre (TOFC1-2) csökken a sebészi vizualizáció megítélésének idejére, ezáltal tévesen vonhatunk le következtetéseket.²⁰³ Más esetben viszont, mivel a nem depolarizáló izomrelaxánsok hatástartalma igen nagy interindividuális variációt mutat, a műtét végén gyakran találkozhatunk mély neuromuszkuláris blokk jelenlétével is.¹²³ Evidencia, hogy akár mély, akár mérsékelt, vagy reziduális neuromuszkuláris blokk áll fenn a műtétek végén az izomrelaxáns hatás megszüntetése létfontosságú a szövődmények elkerülésének szempontjából.⁷⁰ A spontán dekurarizáció kivárása, sok esetben nagyon időigényes, kiváltképp a hosszú hatástartamú izomrelaxánsok esetében. Ezért a jelen tézisben ismertetett két külön tanulmányban vizsgáltuk a vecuronium bromiddal és a pipecuronium bromiddal létrehozott neuromuszkuláris blokk felfüggesztését sugammadex segítségével. A vizsgálatok célja az volt, hogy az egyes relaxánsok farmakológiai tulajdonságaiban lévő különbségeket a klinikai felhasználás szempontjából értékeljük. A sugammadex bevezetése döntő változást hozott az izomrelaxáció menedzselésében általános anesztézia során, azonban a felhasználás részletei folyamatos kutatást igényelnek. Számos tanulmány született, amint azt az irodalmi összefoglalóban ismertettem, de további kérdések várnak válaszra, amelyek mind farmakológiai, mind gazdasági, mind kilinikai kutatás folytatását teszik szükségessé. Ehhez a folyamathoz csatlakozva végeztünk vizsgálatokat, melyek eredményeit két tanulmányban írtuk le. Mindkét tanulmány a nemzetközi irodalom részeként segíti a sugammadex adekvát alkalmazását, ezzel hozzájárul az anesztézia biztonságához.

3 Célkitűzés

- Vizsgálataink azt a célt szolgálták, hogy a sugammadex alkalmazását optimalizáljuk és a magas beszerzési árát a dózis csökkentésével ellensúlyozzuk.
- A csökkentett dózisú sugammadex biztonságos alkalmazhatóságát kívántuk demonstrálni abból a megfontolásból, hogy minél költséghatékonyabban lehessen alkalmazni a mindennapi gyakorlatban, anélkül hogy areverzálás biztonsága csökkenne.
- Célunk volt, hogy a sugammadex alkalmazását gazdasági szempontból lehetővé tegyünk, ugyanis a magas beszerzési ára akadályozza rutinszerű alkalmazását, így az előnye kihasználatlan.

- Két sztreroid típusú izomrelaxáns, a vecuronium és a pipecuronium vonatkozásában vizsgáltuk meg, hogyan optimalizálható a reverzálásra alkalmazott sugammadex dózisa.
- Céljaink voltak a vecuronium, mint közepes hatástartamú izomrelaxáns esetén a felszínes blokk, míg a hosszú hatástartamú pipecuronium esetén a mély blokk felfüggesztéséhez szükséges, de klinikailag még biztonságos dózis megtalálása.

3.1 Vizsgálati végpontok

A vecuronium reziduális hatásának sugammadexes felfüggesztését vizsgáló tanulmányunk elsődleges végpontja a felfüggesztőszer beadásától nTOFR 0,9 visszatéréséig eltelt idő a különböző csoportokban, ami megmutatja a reverzálás hatékonyságát. Adekvátnak tekintettük a reverzálást, ha a nTOFR 0,9 a felfüggesztőszer beadásától számított 5 percen belül megjelent. A felfüggesztés eredménytelenségét úgy definiáltuk, mint azon esetek arányát, ahol normalizált TOFR érték 30 percen belül sem tért vissza 0,9 fölé. A vizsgálat másodlagos végpontja a posztoperatív őrzőben töltött első 60 perc alatt a PORNB incidenciájának meghatározása volt. Járulékos hatékonysági végpontok voltak a felfüggesztéstől a T1 90%-ig, illetve nem normalizált TOFR 1,0 értékre való visszatéréshez szükséges időintervallumok, és a nTOFR 1,0 értéket elérő páciensek száma.

A pipecuronium adását követő mély neuromuszkuláris blokk felfüggesztését vizsgáló tanulmányunk elsődleges végpontja a felfüggesztőszer beadásától a nTOFR 0,9 érték visszatéréséhez szükséges idő volt. Járulékos végpontként vizsgáltuk a posztoperatív időszakban előforduló reziduális neuromuszkuláris blokk, és visszatérő neuromuszkuláris blokk előfordulási gyakoriságát.

4 Metodikák

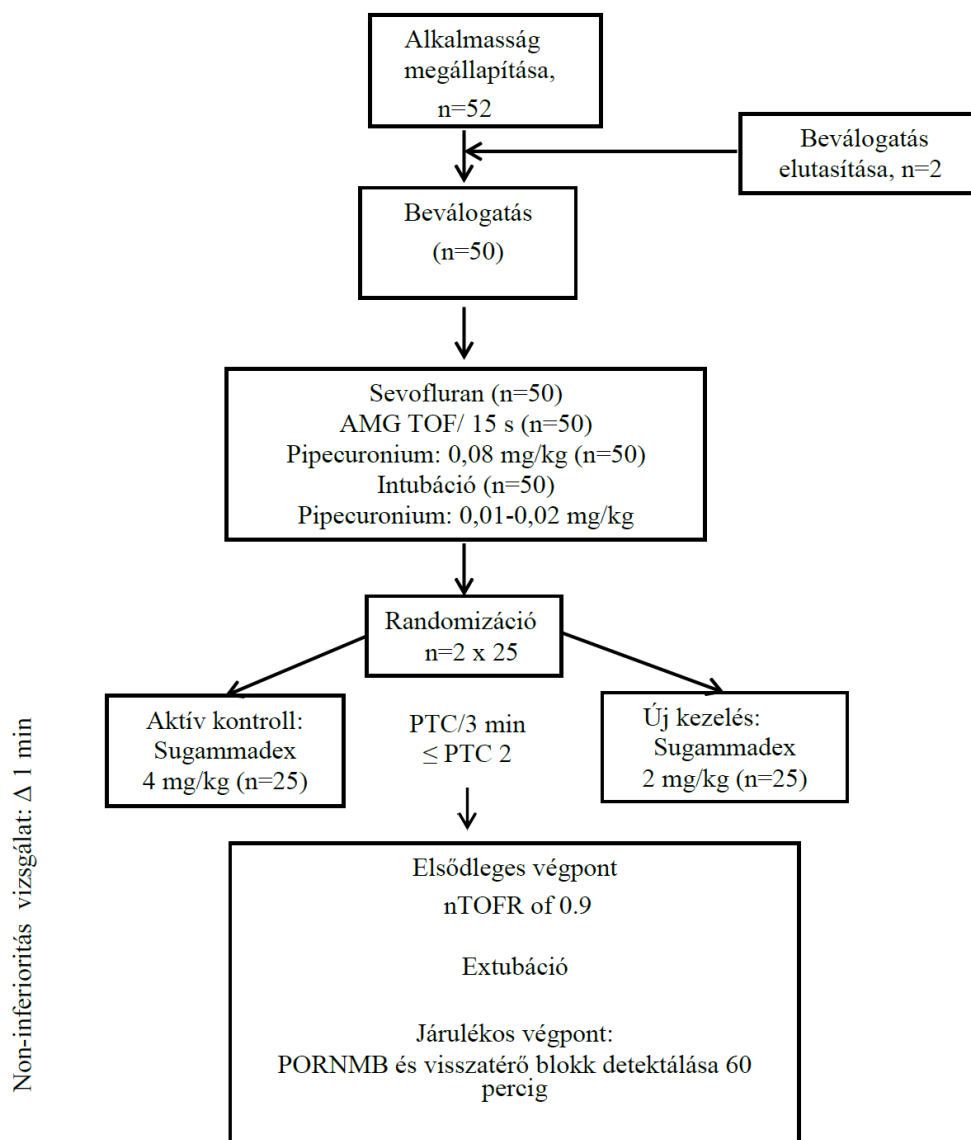
4.1 Betegek és módszerek, vizsgálattervezés, betegtoborzás

A vecuronium reziduális hatásának sugammadexes felfüggesztését vizsgáló egycentrumú, randomizált, öt karú, kettősvak, placebo-kontrollált tanulmányunk során a résztvevők toborzása a mindennapos betegellátás keretei között történt. Hetven elektív műtéten áteső betegből hatvanötöt válogattunk be, akik írásos tájékozott beleegyezéssel igazolták a tanulmányban való részvételi szándékukat. A résztvevőket véletlenszerűen soroltuk be az 5 betegcsoport egyikébe. A páciensek így 0,5; 1,0; vagy 2,0 mg/kg sugammadexet vagy 0,05 mg/kg neostigmint és 0,015 mg/kg atropint vagy 0,9%-os fiziológiás sóoldatot (placebo) kaptak a neuromuszkuláris blokádfelfüggesztésére. A beválogatási kritériumok közé tartozott a 18 és 65 év közötti életkor, 18,5 és 25 kg/m² közötti testtömegindex (BMI), az American Society of Anesthesiologists (ASA) szerinti I-III fizikális státusz, a várhatóan legalább 50 percig tartó elektív műtét, ahol az intratracheális intubációhoz szükséges volt izomrelaxáns használata, de a műtét típusa nem kívánta az állandó teljes relaxációt. Beválogatásnál törekedtünk a nemek egyenlő arányára. A tanulmányban való részvételből kizárásra kerültek azon betegek, akiknél fennállt nehéz légút gyanúja, asthma bronchiale, krónikus obstruktív tüdőbetegség, neuromuszkuláris betegség, malignus hyperthermia gyanúja, szignifikáns máj- vagy vesediszfunkció, glaucoma, vagy bármely, a vizsgálatban használt gyógyszerrel szembeni allergia. Továbbá nem kerültek beválogatásra azon betegek, akik várandósok vagy szoptató anyák, illetve a műtétet megelőző 30 napban más tanulmányban már részt vettek.

A pipecuronium adását követő mély neuromuszkuláris blokk felfüggesztését vizsgáló tanulmányunk 50, hasi műtét előtt álló személy bevonásával zajlott, akik a vizsgálat kezdete előtt a szóbeli és írásbeli tájékoztatás után aláírtak egy beleegyező nyilatkozatot. A betegtoborzás az előző vizsgálattal megegyező módon történt. A beválogatási kritériumok annyiban tértek el, hogy az általános anesztéziában, intratracheális intubálással tervezett sebészeti beavatkozás várható időtartama legalább 60 perc kellett, hogy legyen. A további beválogatási kritériumok, és a kizárási kritériumok a két vizsgálatnál teljesen megegyeztek. A vizsgálat folyamatát a 12. Ábra szemlélteti.

12. Ábra. A vizsgálat folyamat-diagrammja

AMG=akcleromyográfia; nTOFR=normalizált train-of-four arány; PORNMB=posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk; PTC=posttetanic count; TOF=train of four.



4.2 A vizsgálatok kivitelezése: randomizálás, betegek előkészítése, neuromuszkuláris monitorozás, izomrelaxáció felfüggesztése, posztoperatív észlelés

A vecuronium reziduális hatásának sugammadexes felfüggesztését vizsgáló tanulmányunk estén a randomizáció 1:1 arányban történt, hogy egyenlő méretű betegcsoportokat kapjunk. A vizsgálat statisztikusa egy online program (www.randomizer.org) segítségével készítette el a randomizációs sorrendet. Hatvanöt résztvevőt soroltunk be az öt függesztési csoport valamelyikébe, ez alapján az egyes gyógyszercsoportok tagjai 0,5; 1,0; 2,0 mg/kg sugammadexet, 0,05 mg/kg neostigmint és 0,015 mg/kg atropint vagy 0,9%-os fiziológiás sóoldatot (placebo) kaptak. Egy, a tanulmányban részt nem vevő kijelölt aneszteziológus a randomizációs kód alapján előkészítette a beadandó gyógyszert. A narkózt végző aneszteziológus nem tudhatta, hogy melyik csoportba kerül az adott beteg, mivel a fecskendők mérete és színe megegyezett.

A pipecuronium felfüggesztésének vizsgálata során a betegeket randomizálás után 2 csoportba osztottuk. A műtét végén az egyik csoport 2 mg/kg, a másik csoport 4 mg/kg sugammadexet kapott a trachea extubációja előtt. Ahhoz, hogy biztosítsuk a két csoportban az egyenlő betegszámot, blokk-randomizációs módszert használtunk. 25 kártyára 2-es számot, 25 kártyára 4-es számot írtunk, ezeket összekevertük és egy borítékba helyeztük. A műtét végén egy harmadik, kijelölt aneszteziológus, aki később nem vett részt az eredmények értékelésében húzott egy lapot a borítékból, és az alapján készítette elő a sugammadexet egy jelöletlen fecskendőben. A 2-es szám 2 mg/kg, a 4-es szám 4 mg/kg dózisú szert jelölt. A betegért felelős aneszteziológus utasítására ezután a gyógyszer beadásra került. A beteg, a betegért felelős aneszteziológus és az aneszteziológus asszisztens sem tudta melyik randomizációs csoportba tartozó sugammadex dózis lett beadva.

A betegek az altatás kezdete előtt 60 perccel per os 7,5 mg midazolam premedikációban részesültek, majd a műtőben alkari vénába intravénás kanült helyeztünk, illetve megkezdődött a vitális paraméterek monitorozása. Az anesztézia indukció intravénás propofollal (1,5-2,0 mg/kg) és 2,0 µg/kg fentanylal történt, a fenntartáshoz oxigén-levegő keverékben 1,5-1,8 vol% sevofluran inhalációs anesztetikumot használtunk, melyet szükség szerint intravénás fentanylal egészítettünk ki. Az intratrachealis intubációig a betegek lélegeztetése arcmaszkon keresztül manuálisan történt. Az oxigénszaturációt 96% felett

tartottuk, biztosítottuk a normocapniát és az oesophagealis hőmérsékletet 36°C felett tartottuk, melyhez Bair-Hugger® (Arizant Healthcare Inc, Eden Prairie, MN) forszírozott légmelegítő rendszert használtunk.

A neuromuszkuláris monitorozást TOF-Watch-SX® (Organon Teknika B.V., Boxtel, Hollandia) akceleromiográf segítségével végeztük. A n. ulnaris stimulációját követően a m. adductor pollicis izomban létrejött kontrakciókat regisztráltuk. Az akceleromiográf piezoelektromos kristályát a hüvelykujj distalis ujjpercére rögzítettük. A hüvelykujj előterhelését, és eredeti pozíciójába való visszatérését egy adapter biztosította. A vizsgálat során az alkart és az ujjakat immobilizáltuk. Az csuklótól proximalisan a bőrre felszíni elektródákat helyeztünk a n. ulnaris fölé. A train-of-four stimulációs módban 3 percig 15 másodpercenként idegingerlést végeztünk, majd egy 5 másodpercig tartó 50 Hz frekvenciájú tetanizáló stimulussal élénkítettük a szinapszis működését. Ezt két perccel követte az automatikus kalibráció (CAL-2), aminek célja a szupramaximális ingeráram meghatározása és az eszköz kalibrálása volt. A TOF stimuláció során 0,2 másodpercig tartó szupramaximális négyszögimpulzust alkalmaztunk 2 Hz frekvenciával addig, amíg a jel stabil nem lett. Stabil jel hiányában újrakalibrálás következett. A regisztrált adatokat a TOF-Watch-SX szoftver 2.2 INT (Organon Ireland Ltd. Dublin, Írország) segítségével számítógépen tároltuk. A bőr hőmérsékletét az alkaron, a csuklóhoz közel mértük, és 32°C felett tartottuk.

A vecuronium reziduális hatásának sugammadexes felfüggesztését vizsgáló tanulmányunk kivitelezése során, amint a neuromuszkuláris adatok stabilizálódtak 0,1 mg/kg (2 x ED95) vecuronium iv. beadására került sor, és a TOF ingerlésre jelentkező válaszok megszűnését követően megtörtént az intratrachealis intubáció is. Amennyiben sebészeti szempontból szükséges volt az izomrelaxáció, a TOF ingerlésre 1 vagy 2 izomválasz megjelenésekor ismételten 0,015-0,02 mg/kg vecuroniumot adtunk. A TOF ingerlést az eszköz automatikusan, 15 másodpercenként végezte.

A pipecuronium adását követő mély neuromuszkuláris blokk felfüggesztését vizsgáló tanulmányunk során amint neuromuszkuláris jelek stabilizálódtak, minden betegnél 0,08 mg/kg (körülbelül 1.8 x ED95) pipecuronium került beadásra intravénásan. Mikor az akceleromiográfiás ingerlésre nem volt regisztrálható válasz, megtörtént a trachea intubációja. A műtét teljes időtartama alatt 15 másodpercenként TOF mérést végeztünk, és amennyiben a TOFC értéke elérte az 1-et, további 0,01-0,02 mg/kg pipecuronium kereült beadásra, így biztosítottuk a mély blokk folyamatos meglétét. (TOFC 0 és PTC $\leq$ 2). A műtét végén 3 percenként PTC (50Hz tetanizáló ingerlés 5 másodpercen keresztül, majd 12 egyszeres

stimulus) mérést végeztünk, ezzel detektálva a mély izomblokk megszűnésének korai jeleit. Amint az általunk mért PTC értéke elérte az 1 ill. 2-es értéket, TOF mérésekkel folytattuk a vizsgálatot.

A vecuronium blokk felfüggesztése úgy történt, hogy a TOF ingerlésre a negyedik izomválasz újbóli, háromszor egymást követő megjelenése (TOFC4-es küszöb) után az erre kijelölt aneszteziológus beadta a felfüggesztőszert, melyet korábban a független aneszteziológus készített elő. A tanulmány során használt felfüggesztőszerek azonos színű, ürtartalmú fecskendőkben kerültek beadásra, a narkózist végző aneszteziológus nem ismerte a fecskendők tartalmát. A TOF arány (T_4/T_1) és a T_1 (a TOF ingerlésre adott első izomválasz) amplitúdó változását online követtük és későbbi elemzés céljából tároltuk. Amint a TOFR elérte legalább az 1,0 értéket (és 3 percig változatlan maradt) a sevofluran adagolását leállítottuk, és a tudat visszatérése után a betegeket extubáltuk. Amennyiben a TOF arány az ismeretlen függesztőszert beadását követő 30 percen belül nem tért vissza 0,9-es szintre, azt sikertelen reverzálásként ítéltük meg, és „mentő gyógyszerelésben” (sugammadex 2 mg/kg) részesítettük a beteget. Ez idő alatt a beteg intubálva maradt. A reverzálást adekvátnak tekintettük, ha az ismeretlen függesztőszert beadását követően a 0,9-es normalizált TOF arány (nTOFR) elérése legfeljebb 5 percet vett igénybe. (Normalizálás során a visszatért TOF értéket elosztjuk a vecuronium beadása előtt mért kiindulási TOF értékkel.) A pipecuronium indukálta neuromuszkuláris blokk esetén az utolsó PTC mérés után 3 perc várakozási idő elteltével került beadásra a sugammadex. Ez idő alatt a neuromuszkuláris transzmisszió stabilizálódott, így mérési eredményeink pontosabbak lettek. Ezt követően az inhalációs sevofluran alkalmazását felfüggesztettük, a beteget extubáltuk, közben TOF méréseket végeztünk későbbi elemzés céljából. Teljesen felfüggesztettnek tekintettük a blokkot amikor a TOF értéke $\geq 1,0$ volt. Reziduális blokk esetén (TOFR értéke $\leq 0,9$ több mint 5 percen keresztül) 0,05 mg/kg neostigmin 0,015mg/kg atropinnal került beadásra.

Az extubációt követően minden beteg a posztoperatív őrzőbe került. A szállítás ideje alatt nem végeztünk idegstimulációt, az eszköz készenléti módban volt miközben az adapter és a kéz eredeti állapotát igyekeztünk biztosítani. Az őrzőben egy harmadik aneszteziológus figyelte meg és vizsgálta a betegeket, aki szintén nem tudta melyik randomizációs csoportba tartozott az aktuális páciens. A posztoperatív időszak első 60 percében 20 percenként vizsgáltuk a betegek alapvető élettani paramétereit (vérnyomás, pulzus, légzésszám, Glasgow Coma Scale, oxigén-szaturáció), az izomgyengeség klinikai jeleit, és eszközösen akceleromiográfiás TOF méréseket végeztünk az eszköz újra kalibrálása nélkül. Az első

mérésre az őrzőbe kerüléskor, majd ezt követően minden 20. percben, összesen 4 alkalommal került sor. Méréseként egymás után 3 idegstimulációt végeztünk, 15 másodperc szünettel a mérések között. Később a mérések átlagát vettük figyelembe. Az eredmények számítógépes rögzítése és tárolása az intraoperatív időszakhoz hasonlóan, TOF-Watch-SX szoftver 2.2 INT (Organon Ireland Ltd. Dublin, Írország) segítségével történt. Posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokkot állapítottunk meg amennyiben a normalizált TOFR értéke $\leq 0,9$ volt. Az izomgyengeség klinikai jeleinek vizsgálata során a betegeknek egyszerű, az izom működésére vonatkozó parancsokat (pl. kéz és láb emelése, köhögés, spatula szorítás, kéz szorítóerő, nyelés, mimikai izmok mozgása) kellett végrehajtaniuk, melyeket egy táblázatban 1-5 közötti skálán pontoztunk. A táblázat utolsó három pontját a betegek szubjektív panaszai alapján töltöttük ki. Itt gyengeségérzetre, kettőslátásra, légzési nehezítettségre voltunk kíváncsiak. Az adatokat egy elektronikus táblázatba vezettük a későbbi analízis céljából. A posztoperatív időszak első 60 percét követően a betegeket még 24 órán keresztül megfigyeltük az esetlegesen kialakuló késői komplikációk észlelése céljából

4.3 Adatkezelés, statisztikai analízis

A vecuronium blokk felfüggesztését vizsgáló tanulmányunk power analízise során abból indultunk ki, hogy a neostigmines antagonizálás során a normalizált TOFR 0,9 visszatérési ideje 600 másodperc (SD 200 másodperc). Feltételeztük, hogy a 0,5 mg/kg sugammadex ezt az időt 300 másodpercre csökkenti. Az I. fajú statisztikai hiba (α) értékének 0,05-t véve, 10 betegre volt szükség csoportonként, hogy elérjük a 0,8-as vizsgálati erőt. Kiegészítő betegekre is számítva összesen 65 beteget (13 személy csoportonként) válogattunk be vizsgálatunkba.

Az elsődleges hatékonysági végpont meghatározásához, tehát a felfüggesztőszer beadásától, a normalizált TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idő meghatározásához egyutas varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk. Ahhoz, hogy eldöntsük, hogy a változók normál eloszlást mutatnak-e, Shapiro-Wilk statisztikai próbát használtunk. A varianciák homogenitását az egyes függesztési csoportokon belül Levene-tesztel ellenőriztük. A nem normál eloszlást mutató adatokat Box-Cox transzformációval alakítottuk normál eloszlásúvá. A transzformáció után is inekvális varianciákat mutató változókat Welch F-próbával tettük ekválissá. Az egyes csoportokban a különbségek post-hoc analízisét Tukey's HSD tesztel

végeztük. Amennyiben a parametrikus tesztek becslései alapján elvégezhető volt, az alapváltozók (beteg adatok, perioperatív változók) analizéséhez szintén ANOVA statisztikai módszert használtunk. Ellenkező esetben az egyes csoportok összehasonlításához a nem-parametrikus Kruskal-Wallis próbát alkalmaztuk. A vizsgálat elsődleges végpontjaként szolgáló sikertelen reverzálások előfordulási gyakoriságának, és a másodlagos végpontként meghatározott reparaalizisek incidenciájának meghatározásához χ^2 statisztikai próbát használtunk. Amikor a χ^2 próba nem volt alkalmazható, Cramer's V statisztikai módszerrel elemeztük az összefüggéseket. A hatékonysági végpontok vizsgálatakor, az elsődleges hatékonysági végpont két komponense miatt a szignifikancia szintet $\alpha = 0,025$ -nek választottuk (fele a konvencionális 0,05 értéknek). Az alapváltozók statisztikai elemzése során $\alpha = 0,05$ szignifikancia szintet használtuk. Az összes statisztikai számítást a PAST 3.0.79 [(Øyvind Hammer, Svédország), R (verzió: 3.2.2; <http://www.r-project.org>; hozzáférés, 2015. augusztus 14.)) segítségével végeztük.

A pipecuronium blokk felfüggesztését vizsgáló tanulmányunk során az esetszám meghatározása statisztika erő (power) analízissel történt. Reverzálási időnek 2 mg/kg dózisú sugammadex esetén a mérskelt blokk megszűnéséhez szükséges idő kétszeresét, 3 percet feltételeztünk.³⁷ 0,025 (α) szignifikancia szint, 0,9 (β) power, 1 percen meghatározott noninferioritás tartomány (d) (lásd később), és 1 perc SD (standard deviáció) esetében 22 résztvevőre volt szükség, annak megerősítésére, hogy a pipecuronium indukálta mély neuromuszkuláris blokk felfüggesztésekor 2 mg/kg sugammadex nem kevésbé hatékony, mint a 4 mg/kg. 25 beteget vontunk be azt feltételezve, hogy bizonyos betegek kieshetnek a vizsgálat során. Az esetszám meghatározása Sealed envelope TM szoftver (Sealed Envelope Ltd, Clerkenwell, London, Egyesült Királyság) segítségével történt.

Hogy eldöntsük, hogy a két különböző sugammadex dózison van e klinikai jelentősége, Piaggio ajánlása alapján meghatároztuk a noninferioritási tartományokat (delta).²²⁰ A számítások során előző tanulmányunk adatait használtuk.³⁷ Ebben a vizsgálatban 4 mg/kg sugammadexet hasonlítottunk össze placebo hatásával. A 4 mg/kg sugammadexet kapó betegek csoportjában $1,6 \pm 0,5$ perc (átlag $\pm$ standard deviáció [SD]; 95% fiducia intervallum [CI], 1,22–1,89) volt a normalizált TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idő. A placebo beadása után neostigmines mentő gyógyszerelésben részesülő betegek esetében ez az idő $11,6 \pm 5,5$ percnak (95% CI, 7,3–15,9) bizonyult. A két kezelés közötti időkülönbség 10 perc volt. Jelen tanulmányunkban a noninferioritási tartomány határértékeinek meghatározása során azt feltételeztük, hogy a normalizált TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idő kevesebb, mint egy

perccel lesz hosszabb, mint ahogy előző vizsgálatunkban tapasztaltuk.³⁷ Ez az idő növekedés (1 perc) 10 %-a az előző vizsgálatunkban leírásra került kezelések közötti 10 perces idő különbségnek.³⁷ Ez a 10%-os differencia elég érzékeny a sugammadex két dózisa közötti klinikai hatékonyság különbség kimutatására. A nemzetközi irodalomban egyes szerzők 25-50 %-os különbséget is elfogadhatónak tartanak.²²⁰ Ezek alapján az elsődleges végpont noninferioritási határértékét 1 percnél határoztuk meg.

Null hipotézisünk az volt, hogy a visszatérési idők különbsége a két különböző dózist kapó csoportban nem haladja meg a noninferioritási tartomány felső határát. A hipotézisünk tesztelése érdekében első lépésben mindkét csoportban meghatároztuk a változók átlag $\pm$ SD, és 95%-os konfidencia intervallum értékét. Ezután a kezelés különbségét számoltuk ki, melyet az új terápia, és az aktív kontroll átlagainak különbségeként határoztuk meg. Ezeket az értékeket átlagként, és az előbb említett különbség 95%-os konfidencia intervallumként adtuk meg. A kezelések közötti különbséget és a különbségek 95% CI-át grafikusán ábrázoltuk, a noninferioritási tartomány megjelölésével, Piaggio és munkatársai ajánlásának megfelelően.²²⁰ Végül kiszámoltuk a noninferioritás T-próbájához szükséges egyoldalas P-értékeket, mind az elsődleges, mind a másodlagos végpontok esetében, Mascha & Sessler ajánlása szerint.²²¹ Ezzel az eljárással tehát teszteltük null hipotézisünket, miszerint az új kezelés legalább a noninferioritási tartománnyal rosszabb az aktív kontrollnál.²²¹ Szintén ellenőrizni tudtuk alternatív hipotézisünket, mely szerint az új kezelés nem bizonyul hatástalanabbnak az aktív kontrollnál többel, mint a noninferioritási tartomány. A két csoport közötti demográfiai változók standardizált különbségeit R csomag „stddiff” statisztikai programmal számítottuk ki.²²² A statisztikai analízishez Past 3.07 szoftvert (R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria) használtunk.

5 Eredmények

A vecuronium reziduális hatásának felfüggesztése sugammadex segítségével a négyes ingerlésre adott négy izomválasz visszatérésekor: prospektív, vakosított, randomizált kontrollált dózis-hatás vizsgálat

A hetven, a beválogatási kritériumoknak megfelelő betegből 65 vállalta a részvételt. Egy beteget, aki a sugammadex 1,0 mg/kg-os csoportba került, technikai okok (a vizsgálat

közben elromlott akceleromiográf) miatt kizártunk, így 64 eset alapján elemeztük a kapott adatokat. Az 5 betegcsoport között nem volt szignifikáns különbség a nem, kor, BMI, kontroll TOF arány, kontroll T1%, ASA fizikális státusz, illetve az operáció időtartama terén. (5. Táblázat) Továbbá statisztikailag nem volt különbség a csoportok között a betegeknek beadott vecuronium dózisa illetve a függesztéskor alkalmazott kilégzés végi sevofluran koncentráció vonatkozásában sem. Szintén nem volt szignifikáns különbség az egyes felfüggesztési csoportok között, az utolsó vecuronium dózis beadása és a TOFC4 szintű blokk megjelenése között eltelt idő tekintetében. (6. Táblázat)

5. Táblázat. A betegek demográfiai adatai, műtétek hossza, kontroll akceleromiográfiás értékek.

Változó*	Sugammadex 0,5 mg/kg	Sugammadex 1,0 mg/kg	Sugammadex 2,0 mg/kg	Neostigmin 0,05 mg/kg	Placebo 0,9% fiz.só.	P érték
Nem (férfi/nő)	7/6	6/7	7/6	6/7	5/8	0,93†
Kor (év)	47±11,6	41±10,1	48±12,9	43±12,4	48±13,5	0,43‡
BMI (kg/m ²)	22,9 (21,5- 24,1)	21,6 (20,1- 28,8)	24,6 (21,6- 25,1)	24,5 (21,1- 24,9)	24,4 (23,2- 24,9)	0,17§
Műtét hossza (perc)	75 (50-113)	45 (38-73)	80 (45-95)	60 (52,5-75)	60 (55-105)	0,34§
Kontroll TOF érték	1,07 (1,05- 1,12)	1,10 (1,04- 1,15)	1,07 (1,01- 1,11)	1,07 (1,04- 1,12)	1,06 (1,03- 1,09)	0,77§
Kontroll T1%	96±3,8	99±5,0	98±5,6	96±6,8	100±4,3	0,29‡
ASA beosztás (I,II,III)	3/10/0	5/8/0	4/9/0	6/7/0	4/9/0	0,77†

* Átlag± SD-t adtunk meg, amikor parametrikus tesztek feltételei teljesültek, egyéb esetben mediánt (interkvartilis tartományt) használtunk. N=13, minden csoportban †Chi négyzet teszt adatai ‡Egy-utas ANOVA adatai. §Kruskal–Wallis ANOVA adatok. ASA = American Society of Anesthesiologists; BMI = body mass index; TOF = train-of-four.

6. Táblázat. A vizsgálati csoportok összehasonlítása az antagonizáláskor.

Változó*	Sugammadex 0,5 mg/kg	Sugammadex 1,0 mg/kg	Sugammadex 2,0 mg/kg	Neostigmin 0,05 mg/kg	Placebo 0,9% fiz.só.	P érték
Teljes vecuronium dózis (mg/kg)	0,1 (0,10- 0,12)	0,1 (0,10- 0,10)	0,1 (0,10- 0,11)	0,1 (0,10- 0,11)	0,1 (0,10- 0,11)	0,44†
Secvofluran koncentráció, vol%	1,5(1,3-1,9)	1,8 (0,9-2,1)	1,6 (1,1-2,0)	1,8 (1,4-1,9)	1,7 (1,4- 1,8)	0,99†
Utolsó vecuronium beadásától az antagonizálásig eltelt idő (perc)	53±26	68±33	49±14	50±19	54±23	0,25‡
Normalizált TOFR	0,10 (0,07- 0,11) [11]	0,09 (0,07- 0,11) [11]	0,10 (0,10- 0,14) [12]	0,09 (0,08- 0,13) [12]	0,09 (0,07- 0,11) [12]	0,76†
Normalizált T₁%	32±11	31±13	33±10	34±13	31±9	0,94‡

* Átlag± SD-t adtunk meg, amikor parametrikus tesztek feltételei teljesültek, egyéb esetben mediánt (interkvartilis tartományt) használtunk. A minta elemszáma 13, ahol nem, ott szögletes zárójelben feltüntetve. † Kruskal–Wallis ANOVA teszt adatai. ‡Egy utas ANOVA adatok. TOF = train-of-four.

Elsődleges végpont

A neostigmin beadása és a normalizált TOFR 0,9 megjelenése közötti idő átlagosan 11,3 percig tartott, mely idő szignifikánsan hosszabb, mint sugammadex 1,0 mg/kg-mal (átlag 4,4 perc) vagy 2,0 mg/kg-mal (átlag 2,6 perc) történt reverzálás esetén (7. Táblázat, Tukey HSD teszt az összehasonlításokra, $p < 0,05$). Ezzel szemben a különbség a neostigmin illetve a 0,5 mg/kg sugammadex (átlag 6,8 perc) között statisztikailag nem mondható szignifikánsnak ($p > 0,05$) (7. Táblázat). Azonban a normalizált 0,9-es TOF arány eléréséhez szükséges idők varianciái szignifikánsan magasabbak voltak a neostigmin csoportban (átlag 94,1 perc) mint a 0,5 mg/kg sugammadex csoportban (átlag 16,6 perc) ($F=5,671$, $p=0,023$). A sugammadexet

kapó betegek között is szignifikáns eltérések mutatkoztak a nTOFR 0,9 eléréséig eltelt időben. Az 1,0 vagy 2,0 mg/kg sugammadex-szel történt reverzálás esetében ezek az idők (átlag 4,4 perc illetve 2,6 perc) szignifikánsan rövidebbek voltak mint a 0,5 mg/kg sugammadexet kapó csoportban (átlag 6,8 perc). (7. Táblázat, egy-utas ANOVA a három sugammadex csoportra $F_{2,31}=12,450$, $p=0,0001$, Tukey HSD teszt, $p<0,05$ mindkét összehasonlításban). Az átlagos különbségek számítása a betegcsoportok párpai között megerősítette ezeket az eredményeket (8. Táblázat), és további szignifikáns különbséget mutatott az 1,0 és 2,0 mg/kg sugammadex gyógyszer-csoport tekintetében (Tukey HSD teszt, $p = 0,047$). A 0,5 mg/kg sugammadexet kapó betegek között 4 esetben fordult elő sikertelen reverzálás. Ez a szám a neostigmin csoportban 3-nak, a placebo betegcsoportban 13-nak bizonyult. Az 1,0 illetve 2,0 mg/kg sugammadex-szel antagonizált betegcsoportok esetében nem fordult elő a neuromuszkuláris blokk felfüggesztésének sikertelensége (7. Táblázat). Az inkomplett reverzálások tekintetében a placebot, a másik négy gyógyszer-csoport összességével összehasonlítva a különbség szignifikánsnak mutatkozott (Fisher próba, $p < 0,0001$), míg a 0,5 mg/kg sugammadex és a neostigmin csoport közötti különbség nem volt szignifikáns (Fisher próba $p = 0,157$). Az esélyhányadosok számítása is megerősítette a különbséget a placebo és a másik négy gyógyszer-csoport bármelyike között (8. Táblázat). Minden sikertelenül antagonizált beteg 2,0 mg/kg mentő sugammadex gyógyszerelésben részesült, mely után minden esetben visszatért a nTOFR 0,9 fölé. Ezeket a betegeket visszatérési idők vizsgálatokor nem, de a PORNB tekintetében figyelembe vettük.

7. Táblázat. A vizsgálat elsődleges végpontja csoportonként

Változó*	Sugammadex 0,5 mg/kg [13]	Sugammadex 1,0 mg/kg [12]	Sugammadex 2,0 mg/kg [13]	Neostigmin 0,05 mg/kg [13]	Placebo 0,9% fiz.só. [13]	P érték
Sikertelen reverzálások száma, n	4	0	0	3	13	< 0,0001†
Normalizált TOF 0,9 eléréséhez szükséges idő (perc)	6,8 ± 4,1 [9]ab	4,4 ± 2,3 [12]bc	2,6 ± 1,6 [13]c	11,3 ± 9,7 [10]a	inkomplett visszatérés	< 0,0001‡
T1 90% eléréséhez szükséges idő (perc)	4,5 ± 3,1 [10]	3,0 ± 2,2 [10]	3,6 ± 4,5 [9]	2,9 ± 1,6 [6]	15,3 ± 6,7 [2]	0,21‡
Nem normalizált TOF 1,0 eléréséhez szükséges idő (perc)	8,4 ± 5,8 [8]ab	4,5 ± 2,3 [12]bc	5,1 ± 6,2 [13] ^c	12,8 ± 9,1 [10] ^a	inkomplett visszatérés	< 0,0001‡

*Átlag ± standard deviáció az idő változók kifejezésére. Minta elemszáma (betegszám) szögletes zárójelben.

Az azonos betűvel jelölt változók nem különböztek szignifikánsan (Tukey HSD teszt, $p < 0,05$).

† Cramer's V tesztrel nyert adatok. ‡Egy utas ANOVA-val nyert adatok HSD = honest significant difference =valódi szignifikáns differencia, TOF = train-of-four.

8. Táblázat. A vizsgálati csoport-párok között az antagonizálástól a normalizált TOFR 0,9 elérése között eltelt idő átlag különbségei (és 95% CI). A sikertelen felfüggesztés számának esélyhányadosa a 30. percben. A vizsgálati csoport-párok közötti PORNB gyakorisága.

Változó*	Vizsgálati csoport	Sugammadex 1,0 mg/kg	Sugammadex 2,0 mg/kg	Neostigmin 0,05 mg/kg	Placebo 0,9% fiz.só.
Normalizált TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idő (perc)	Sugammadex 0,5 mg/kg	-2,5 (-8,6-3,6)	-4,2 (-10,2-1,8)†	4,4 (-1,9-10,8)	-
	Sugammadex 1,0 mg/kg	-	-1,7 (-7,3-3,8)‡	6,9 (1,0-12,8)‡	-
	Sugammadex 2,0 mg/kg	-	-	8,6 (2,8-14,4)§	-
Inkomplett reverzálások száma a 30. percben	Sugammadex 0,5 mg/kg	11,84 (0,57-247,85)	12,79 (0,61-266,67)	1,48 (0,26-8,50)	0,018 (0,00-0,37)†
	Sugammadex 1,0 mg/kg	-	1,08 (0,02-58,66)	0,12 (0,01 - 2,60)	0,002 (0,00-0,08)†
	Sugammadex 2,0 mg/kg	-	-	0,11 (0,01 - 2,40)	0,001 (0,00-0,07)†
	Neostigmin 0,05 mg/kg	-	-	-	0,012 (0,00-0,27)†
Rekurrens blokkal rendelkező betegek száma	Sugammadex 0,5 mg/kg	0,67 (0,11-3,93)	1,67 (0,23-12,35)	4,00 (0,36-45,10)	1,833 (0,25-13,47)
	Sugammadex 1,0 mg/kg	-	2,50 (0,36-17,3)	6,00 (0,56-63,99)	2,750 (0,40-18,88)
	Sugammadex 2,0 mg/kg	-	-	2,40 (0,19-30,52)	1,100 (0,13-9,34)
	Neostigmin 0,05 mg/kg	-	-	-	0,458 (0,04-5,79)

A normalizált TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idő, átlagosan 2,5 perccel rövidebb volt az 1 mg/kg sugammadexet kapó betegek csoportjában, mint a 0,5 mg/kg sugammadex-el antagonizált csoportban. * 95% CI- a az átlag különbségeinek a csoportok között, a normalizált TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idő függvényében. Valamint az esélyhányadosok (95% CI) a sikertelen reverzálás, és a reparalizisek leírására. Tukey-féle valódi szignifikáns differencia teszt, a p érték kiszámításához. ‡P < 0,05. †P < 0,01. §P < 0,001. PORNB = posztoperatív visszatérő neuromuszkuláris blokk; TOF = train-of-four.

Másodlagos végpont

Tizenkét beteg esetében fordult elő posztoperatív rekurrens NMB: 3 betegnél a sugammadex 0,5 mg/kg csoportban, 4-nél a sugammadex 1,0 mg/kg csoportban, 2-nél a sugammadex 2,0 mg/kg csoportban, 1-nél a neostigmin csoportban, és 2-nél a placebo csoportban (9. Táblázat). Ezen arányok nem mutatnak szignifikáns különbséget a csoportok ($\chi^2=2,708$, $df=4$, $p=0,608$) között. Ehhez hasonlóan, a reparalízis előfordulására vonatkozó esélyhányadosok sem tértek el egymástól szignifikánsan a gyógyszercsoportok páros összehasonlítása során (7. Táblázat). Abban a 18 esetben, ahol reparalízis jelent meg, a posztoperatív időszakban, a 20 percenként következő három TOF mérés variabilitását is megvizsgáltuk. A variáció közép koefficiense 6,0% volt (interkvartilis tartomány 5,1%), és a variancia százalékos koefficiensének geometria közepe 5,2 volt. A posztoperatív időszak TOF méréseit akkor tekintettük precíznek, ha TOF mérések közötti ingadozás nem volt több, mint az 5,2 kétszerese.⁹² Azon 12 beteg közül akiknél posztoperatív reparalízist tapasztaltunk, négyen tünetmentesek voltak (normalizált TOFR 0,85; 0,87; 0,86; és 0,89). Nyolc beteg viszont izomgyengeségre panaszkodott (TOFR 0,85; 0,86; 0,83; 0,85; 0,86; 0,86; 0,74; és 0,72), mely 7 esetben gyengült köhögéssel, 4 beteg esetében pedig nyelési nehezítettséggel társult. További 4 beteg nem volt képes a fejét megemelni és 5 másodpercig megtartani. A reziduális blokk egy esetben 40 percen, a többi esetben 20 percen keresztül állt fenn. A legalacsonyabb TOF arányokat a 60. percben mértük, egyrészt a sugammadex 2,0 mg/kg, másrészt a placebo csoport esetében (TOFR 0,72 illetve TOFR 0,74). Ezek a betegek izomgyengeségről panaszkodtak: gyengült köhögés, nyelési nehezítettség, pozitív fejemelési teszt, és szemmozgási nehezítettség. Őket a posztoperatív őrzőből csak 20-30 perccel az után bocsátottuk el, hogy tünetmentessé váltak.

9. Táblázat. A vizsgálat másodlagos végpontja. A visszatérő neuromuszkuláris blokk incidenciája, a posztoperatív időszak 60. percében.

Változó	Statisztikai mutató	Sugammadex 0,5 mg/kg	Sugammadex 1,0 mg/kg	Sugammadex 2,0 mg/kg	Neostigmin 0,05 mg/kg	Placebo 0,9% fiz.só.
Extubációtól az első TOF mérésig eltelt idő (perc)	Median (IQR)	23,2(19,8-28,2)	24,5(21,0-27,2) [12]	23,3(16,0-30,8)	24,9(18,8-35,9)	21,9(16,5-26,8)
nTOFR 0. percben	Átlag±SD	1,01±0,09	0,96±0,09	1,01±0,08	1,05±0,09	1,01±0,05
	95% CI	0,96-1,06	0,91-1,01	0,97-1,06	1,00-1,10	0,98-1,03
	Median (IQR)	0,99(0,85-1,27)	0,95(0,83-1,11)	1,02(0,85-1,19)	1,04(0,95-1,33)	1,00(0,96-1,10)
nTOFR 20. percben	Átlag±SD	1,04±0,15	1,01±0,09	1,01±0,05	1,04±0,10	1,00±0,06
	95%CI	0,96-1,12	0,96-1,06	0,98-1,04	0,98-1,09	0,96-1,03
	Median (IQR)	1,03(0,84-1,42)	1,01(0,85-1,15)	1,02(0,92-1,10)	1,01(0,86-1,28)	1,01(0,89-1,11)
nTOFR 40. percben	Átlag±SD	0,99±0,08	0,98±0,07	1,01±0,06	1,04±0,07	1,03±0,08
	95%CI	0,95-1,04	0,94-1,02	0,98-1,04	1,00-1,08	0,98-1,07
	Median (IQR)	1,01(0,86-1,14)	1,97(0,87-1,09)	1,02(0,92-1,08)	1,04(0,96-1,17)	1,02(0,86-1,16)
nTOFR 60. percben	Átlag±SD	1,04±0,13	0,99±0,08	1,00±0,13	1,03±0,07	1,04±0,12
	95%CI	0,97-1,12	0,95-1,04	0,93-1,08	0,99-1,06	0,97-1,11
	Median (IQR)	0,99(0,91-1,32)	1,00(0,86-1,13)	0,99(0,72-1,26)	1,03(0,91-1,12)	1,05(0,74-1,31)
Visszatérő blokk	Igen/Nem	3/9	4/8	2/10	1/12	2/11

A mediánok (interkvartilis tartomány) az idő kifejezésére, mely az utolsó műtőben történt TOF mérés, és az ébredőben, a 0. percben történt mérés között telt el. Átlag±SD, és a posztoperatív időszak 4 időpontban regisztrált normalizált TOFR mediánjai (IQR). Jelöltük a betegek számát, akiknél megfigyelhető volt, és akiknél nem volt megfigyelhető a visszatérő neuromuszkuláris blokk.*Kruskal–Wallis $H = 2,611$, $P = 0,625$. IQR = interquartile range=interkvartilis tartomány, TOF = train-of-four.

Járulékos végpontok

A nTOFR 1,0-t elérő betegek száma 2, 4, 5, 2, illetve 0 volt a sugammadex 0,5; 1,0; 2,0 mg/kg, neostigmin illetve placebo csoportokban. A nem-normalizált TOFR 1,0 eléréséhez szükséges idők nem mutattak szignifikáns eltérést a nTOFR 0,9 eléréséhez szükséges időktől. A különböző betegcsoportok esetében a T1 90% eléréséhez szükséges idők nem különböztek. (7. Táblázat)

Pipecuronium adását követő mély neuromuszkuláris blokk felfüggesztése mérsékelt és standard dózisú sugammadex segítségével: randomizált, kettős vak, non-inferioritás vizsgálat

A vizsgálat akkor ért véget, amikor mindkét csoportban a résztvevők száma elérte az előzetesen meghatározott esetszámot. Egyik csoportból sem esett ki beteg. A betegek demográfiai adatait, és az anesztézia jellemzőit a 10. és 11. táblázat tartalmazza.

10. Táblázat. A betegek demográfiai adatai, műtétek hossza, kontroll akceleromiográfiás értékek, műtét típusok.

Változó [‡]	Sugammadex 2 mg/kg (N=25)	Sugammadex 4 mg/kg (N=25)	Standardizált különbség
Nem (Férfi/Nő)	11/14 [44%, 56%]	13/12 [52%, 48%]	0,16
ASA kategória (I/II/III)	5/20/0 [20%, 80%, 0%]	12/12/1 [48%, 48%, 4%]	0,73
Kor (év)	46,3 ± 11,44	42,5 ± 13,39	0,31
Test tömeg index (kg/m ²)	24,3 (21,6-25,1)	22,7 (20,3-24,7)	0,50
Testtömeg (kg)	69,1 ± 11,04	66,2 ± 11,64	0,25
Műtét hossza (perc)	65 (50-85)	55 (42,5-62,5)	0,32
Kontroll TOFR	1,08 (1,02-1,08)	1,05 (1,02-1,08)	0,10
Kontroll T1 %	100,9 ± 6,94	97,8 ± 4,09	0,53
Műtét típusa, (esetek száma)			
Laparoscopiás cholecystectomy	10	13	
Laparoscopiás adrenalectomia	2	1	
Laparoscopiás appendectomy	0	1	
Laparoscopiás bél rezekció	3	0	
Transabdominális preperitonealis sérv műtét	5	6	
Laparotomiás bél rezekció	1	1	
Hartmann rekonstrukció	1	2	
Máj-, hasnyálmirigy rezekció	2	1	
Tápláló ileostomia	1	0	

[‡] Átlag ± standard deviációk, parametrikus tesztek esetén, egyébként mediánok (interkvartilis tartomány) N=25, minden csoport esetén

11. Táblázat. Az anesztézia változói.

Változó [‡]	Sugammadex 2 mg/kg (N=25)	Sugammadex 4 mg/kg (N=25)	Átlag különbségei [95% CI]	P érték
Pipecuronium intubációs dózisa (mg)	5,36 (4,96-6,30)	5,20 (4,4-6,00)	0,24 [-0,28, 0,75]	0,36 [#]
Hatásbeállás ideje (min)	2,5±0,83	2,6±0,82	0,1 [-0,37, 0,57]	0,68 ^{##}
Pipecuronium összdózisa (mg)	6,50 (5,78-7,90)	6,00 (4,96-7,00)	0,45 [-0,53, 1,42]	0,15 [#]
Pipecuronium ismétléseinek száma (N)	1,44±1,04	1,04±1,14	0,4 [-0,22, 1,02]	0,09 ^{##}
Az első pipecuronium adásától az anatgonizálásig eltelt idő (min)	83,47±41,07	67,55±37,39	15,92 [-6,41, 38,26]	0,16 ^{##}
Az utolsó pipecuronium dózistól az anatgonizálásig eltelt idő (min)	28,60±19,14	34,60±20,83	6,01 [-5,37, 17,38]	0,29 ^{##}
Sevofluran koncentrációja antagonizáláskor (vol%)	1,59±0,33	1,68±0,48	0,10 [-0,14, 0,33]	0,41 [#]

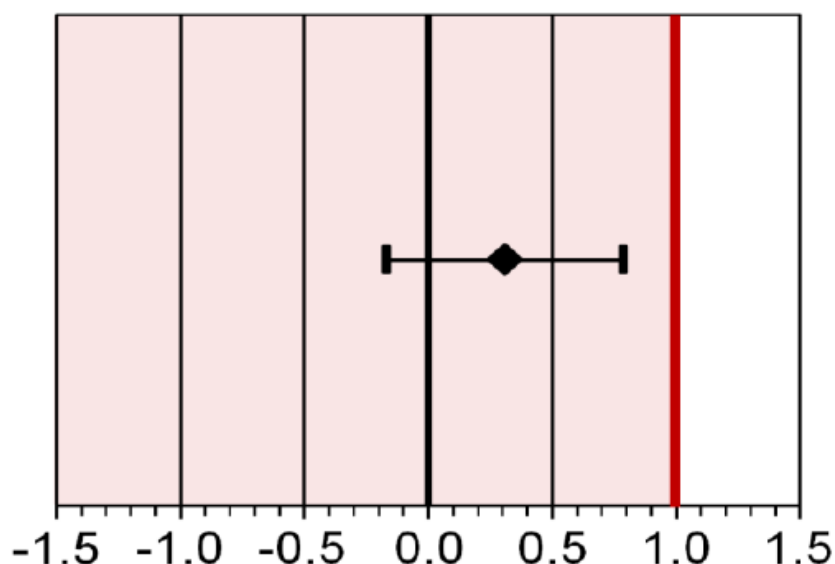
[‡] Átlag ± standard deviációk, parametrikus tesztek esetén, egyébként mediánok (interkvartilis tartomány) [#] Mann-Whitney U teszt, ^{##} Student t-teszt.

Elsődleges végpont

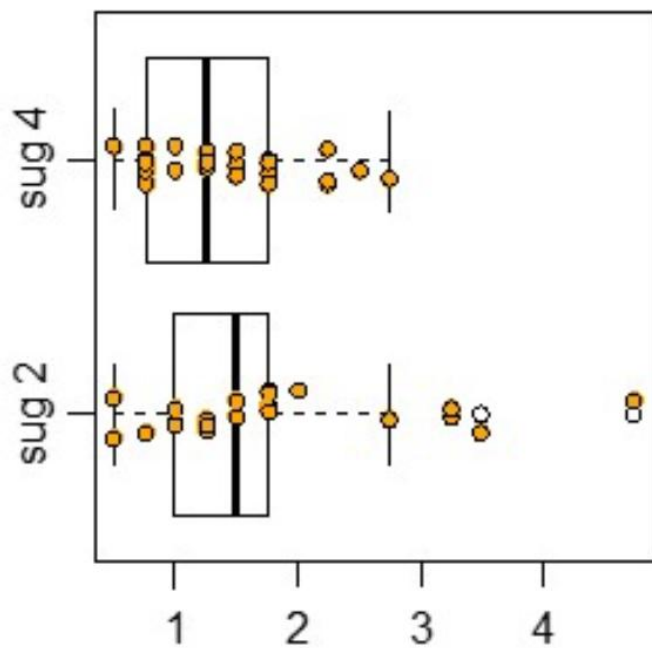
A 4 mg/kg sugammadexet kapó aktív kontroll csoportban a gyógyszer beadása és a normalizált TOF 0,9-es érték elérése között eltelt idő $1,42 \pm 0,63$ perc (95% CI: 1,17-1,67, n = 25) volt, míg az új kezelésben részesülők között ez az idő $1,73 \pm 1,03$ percnak (95% CI 1,33-2,13, n = 25) bizonyult. A 95% CI felső határa az új kezelés esetében a noninferioritási tartományon belül helyezkedett el. Az átlagos időkülönbség a két csoport között az elsődleges végpont elérésében 0,31 (95% CI: -0,18-0,80) perc volt, ez az időkülönbség (95% CI) az általunk előzetesen kiszámolt noninferioritási felső határérték (1 perc) alatt található (10. Ábra). A noninferioritás vizsgálathoz szükséges T-teszt szignifikánsnak bizonyult ($t=-2,860$, $df=48$, $P=0,003$), tehát elvetettük a nullhipotézist, és megállapítottuk a noninferioritást.²²¹ A visszatérés egyéni időpontjait a 11. Ábrán jelöljük. A normalizált TOFR 0,9 eléréséhez

szükséges idő két perc alatt volt a betegek 64%-ában a 2 mg/kg sugammadexet kapó betegcsoportban, és 76%-nak bizonyult a 4 mg/kg sugamadex-szel antagonizált betegcsoportban. A 2 mg/kg sugammadexet kapó betegcsoportban 80% volt a 3 percen belüli izomerő visszatérés gyakorisága, míg a 4 mg/kg csoportban ez 100%-nak bizonyult. A 2 mg/kg sugammadexet kapó betegek mindegyikénél 5 percen belül volt a normalizált TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idő (11. Ábra).

10. Ábra. Normalizált TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idő különbségek (perc, átlag, 95% CI).



11. Ábra. A normalizált TOFR 0,9 eléréséhez szükséges idő (perc). sug2= sugammadex 2 mg/kg, sug4=sugammadex 4 mg/kg



Járolékos végpont

Rekkurens és reziduális neuromuszkuláris blokk az akut posztoperatív időszakban nem fordult elő. (12. Táblázat)

12. Táblázat. Posztoperatív normalizált TOFR, a posztoperatív időszak, első 60 percében.

Változó [‡]	Statisztikai mutató	Sugammadex 2 mg/kg (N=25)	Sugammadex 4 mg/kg (N=25)	Átlag különbsége (95% CI)	P érték
Normalizált TOFR a 0. percben	Mean ± SD 95% CI Median Range	1,04±0,07 1,01-1,07 1,04 0,90-1,20	1,04 ± 0,08 1,01-1,07 1,02 0,89-1,19	0,00 (-0,04, 0,05)	0,911
Normalizált TOFR a 20. percben	Mean ± SD 95% CI Median range	1,04 ± 0,07 1,01-1,06 1,03 0,88-1,21	1,08 ± 0,15 1,02-1,14 1,03 0,89-1,61	0,04 (-0,02, 0,11)	0,202
Normalizált TOFR a 40. percben	Mean ± SD 95% CI Median range	1,04± 0,10 1,00-1,08 1,03 0,91-1,25	1,04 ± 0,11 1,00-1,08 1,01 0,90-1,36	0,00 (-0,05, 0,06)	0,856
Normalizált TOFR a 60. percben	Mean ± SD 95% CI Median range	1,04 ± 0,10 1,00-1,08 1,02 0,90-1,25	1,04±0,09 1,01-1,07 1,03 0,89-1,25	0,00 (-0,05, 0,05)	0,962

A posztoperatív örzőben, 4 mérési időben regisztrált normalizált TOF arányok [‡] átlagai ± standard deviációi, mediánjai (interkvartilis tartományai).

Megjegyzés

Egy 60 éves férfi betegnél, a műtét elején novum pitvarfibrilláció alakult ki, melyet 4 g intravénás magnézium-szulfát adásával kezeltünk. A műtét végén a beteget 2 mg/kg sugammadexel sikeresen antagonizáltuk. Nem ismert a pipecuronium illetve a vizsgálatban használt gyógyszer és az általunk beadott gyógyszer között direkt interakció.

6 Megbeszélés

A sugammadex 2008-as bevezetése mérföldkönek számít az általános anesztézia történetében.²²³ A ciklodextrin használatával leküzdhetővé váltak a neostigminnel történő antagonizálás során fellépő akadályok, mint például a mély neuromuszkuláris blokk reverzálása. Alkalmazásával elkerülhetővé váltak az acetilkolinészteráz inhibitorok okozta mellékhatások. Valamint objektív neuromuszkuláris monitorozás mellett, a megfelelő izomrelaxáns ellen, adekvát dózisokat alkalmazva a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk kialakulása is kivédhető. A sugammadex használatával tehát javíthatunk betegeink biztonságán általános anesztézia során. Azonban megkerülhetetlen tényező a költséghatékonyság. Jelentős költségigénye miatt manapság Magyarországon, de az Európai Unió legtöbb országában sem képezi a sugammadex a rutin anesztézia részét. Második vizsgálatunk során bebizonyosodott, hogy megfelelően megválasztott izomrelaxáns felfüggesztésére, megfelelő dózisban alkalmazva a sugammadexet a neuromuszkuláris blokk antagonizálásának költségei csökkenthetők.

A vecuronium blokk sugammadex-szel történő antagonizálásával kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre.²²⁴ Nem bizonyított, hogy az alacsony dózisú sugammadex képes-e a sekély vecuronium blokkot adekvátan felfüggeszteni, valamint arról sem áll rendelkezésünkre elegendő információ, hogy az antagonizálás után milyen gyakorisággal fordul elő a posztoperatív időszakban maradék izomrelaxáns hatás. Első tanulmányunk megvizsgálta, hogy a sugammadex 0,5 mg/kg és 1,0 mg/kg dózisban képes-e megfelelően felfüggeszteni a TOFC4-ig spontán visszatérő vecuronium indukálta NMB-ot. Az adekvát reverzálás kritériuma volt a nTOFR 0,9 elérése átlagosan 5 percen belül. A sikertelen reverzálás időkorlátját 30 percben határoztuk meg. Vizsgáltuk a visszatérő NMB (nTOFR<0,9) előfordulási gyakoriságát is. A sugammadex 1,0 illetve 2,0 mg/kg dózisával minden betegnél sikeres volt a NMB felfüggesztése. A 0,5 mg/kg sugammadex terápiában részesülő 13 betegből 4 esetben nem sikerült a reverzálás 30 percen belül. A maradék 9 beteg átlagos visszatérési ideje 6,8 perc volt, így nem teljesítették az adekvát reverzálás kritériumát. Neostigminnel történt felfüggesztés az átlagos visszatérési idők tekintetében nem különbözött szignifikánsan a sugammadex 0,5 mg/kg csoporttól (10 beteg esetében átlagosan 11,3 perc visszatérési idő, és 3 sikertelen reverzálás). Tizenkét betegnél a neuromuszkuláris blokk visszatérését tapasztaltuk. Ezen eredmények nem támasztották alá azt a hipotézisünket, miszerint TOFC4 függesztési küszöbű rocuronium-indukált NMB-hoz hasonlóan a

vecuronium blokádnak is megfelelően antagónizálható limitált mennyiségű sugammadex segítségével.¹⁷⁰ A reziduális neuromuszkuláris blokk alacsony dózisú sugammadex-szel történő reverzálása a reparalízis megjelenése miatt aggodalomra adhat okot, tekintve hogy 0,5 mg/kg és 1,0 mg/kg sugammadex nem képes helyreállítani a NMJ „safety margin”-jét, így a neuromuszkuláris blokk visszatérésének lehetősége fennáll.^{223,225} Tanulmányunk eredményeiből kiderül, hogy 0,5 mg/kg dózisú sugammadex a betegek 30%-ában nem képes a TOFC4 szintű reziduális vecuronium indukált neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére, és a maradék 70%-ban sem hatékonyabb, mint a neostigmin. Ezen kívül bizonyítottuk, hogy az izomrelaxáció felfüggesztése után is megfigyelhető a rebound jelenség, mely még 2,0 mg/kg sugammadex adása után is jelentkezhet.

Több tényező szolgálhat ezen eredmények magyarázatául. A sugammadex-izomrelaxáns komplexképződés, illetve ennek alkotóelemeire történő lebomlása függ a két molekula asszociációs és disszociációs hajlamától.²²⁶ Mivel a sugammadex szelektivitása rocuronium iránt magasabb, mint vecuroniumra nézve [asszociációs állandó (K_a) $1,79 \times 10^7$ mol/l illetve $5,72 \times 10^6$ mol/l], vecuronium esetén a komplexképződés lassabb. Másrészt, a vecuronium disszociációs állandója 0,17 μ M, a rocuronium 0,055 μ M értékével szemben, ezért magasabb relatív sugammadex-koncentráció szükséges ahhoz, hogy komplexet képezzen a vecuroniummal, mint a rocuroniummal.⁶⁵ Ez magyarázhatja azt, hogy a reziduális rocuronium blokk antagónizálásakor hatékonyan működő 0,5 mg/kg sugammadex, miért csak korlátozottan alkalmas a reziduális vecuronium blokk felfüggesztésére.¹⁷⁰ Harmadrészt, a sugammadex/vecuronium koncentráció aránya, nem pedig a szervezetben lévő vecuronium molekulák abszolút száma a döntő tényező a vecuroniumblokk felfüggesztése szempontjából. Ezért volt hatékony a sugammadex 1,0 illetve 2,0 mg/kg dózisban alkalmazva és hatástalan 0,5 mg/kg dózist használva az antagónizáláshoz. Továbbá a vizsgálatban alkalmazott egyik sugammadex mennyiség sem volt képes megakadályozni a NMB kiújulását. A reparalízis incidenciája 18,7% volt, és minden gyógyszercsoportban megfigyelhető volt, beleértve azt a négy beteget, akik 2,0 mg/kg sugammadexet kaptak. A reparalízis kialakulásának magyarázatául szolgálhat, hogy az alacsony dózisú sugammadex elégséges volt ahhoz, hogy a centrális kompartmentben megkösse az vecuronium molekulákat, azonban a perifériás kompartmentből nem volt képes az izomrelaxáns eliminálására. Valamint a vecuronium molekulák folyamatos leválása a sugammadex-el alkotott komplexből (K_d -nek megfelelően), szintén a visszatérő blokk kialakulásának kedvez.¹⁷⁵

A reparalízis magas incidenciája felvetheti az anesztéziából magukhoz térő, éber betegeknél az akceleromiográfiás mérések pontatlanságának lehetőségét. Ugyanis a posztoperatív monitorozás során a betegek kezének elmozdulása által téves mérési eredményekhez juthatunk.²²⁷ Ennek a hibának a kiküszöbölése céljából, a posztoperatív méréseket végző aneszteziológus gondosan figyelt a kar elmozdulásának megakadályozására, ahogy előző vizsgálatunk 47 betegének esetében is tette.²²⁸ Ezeknél a betegeknél nem észleltünk depressziót a TOF értékekben, és klinikai jeleit sem mutatták az izomgyengeségnek, ezért jelen vizsgálatunkban kontrollként használtuk fel megfigyelési adataikat. Mindezek alapján a posztoperatív akceleromiográfiás mérések pontatlansága kizárható volt.

Kevésbé valószínű magyarázat a visszatérő neuromuszkuláris blokk kialakulására a maradék sevofluran hatás, valamint vecuronium kis dózisban került alkalmazásra ahhoz, hogy a bomlástermékét tegyük felelőssé a recurrens blokk kialakulásáért. A betegekben nem jelentkezett súlyos fokú posztoperatív reparalízis, és a reziduális izomrelaxáns hatás mértéke is enyhének bizonyult ($0,83 < \text{TOFR} < 0,89$). Ez azt mutatja, hogy a rekurrens blokk mértéke a biztonsági zóna („safety margin”) határán mozgott. Nyolc betegnél figyeltünk meg reparalízisre utaló klinikai jeleket szövödmények kialakulása nélkül.

A reziduális vecuronium blokk felfüggesztése után minden antagonizálási csoportban előfordult a visszatérő neuromuszkuláris blokk jelensége. Ezért a kvantitatív neuromuszkuláris monitorozásnak kiemelt jelentősége van, amikor alacsony dózisban alkalmazunk sugammadexet vecuronium- vagy rocuronium-indukált reziduális NMB antagonizálására. Sőt, a neuromuszkuláris blokk kvantitatív monitorozását, a sugammadexes reverzálás eredményességét akár a posztoperatív szakban, az örzőben is érdemes ellenőrizni. Emiatt azonban tisztában kell lenni a posztoperatív időszakban, éber betegen végzett TOF monitorozás helyes módszerével, ill. buktatóival. Az éber betegen végzett TOF stimuláció fájdalmas, az 50 Hz-el végzett ingerlés, a vizuál-analóg skálán mérve elfogadhatatlan fájdalomérzettel jár, ezért inkább alacsonyabb ingerlőáram erősségek használatosak a monitorozás során.^{227,229,230} Egy korábbi vizsgálat alapján, amíg a TOF ingerlés mind a négy válasza detektálható, az 50 Hz-es ingerlést validan kiválthatjuk 30 Hz-es ingerlés alkalmazásával.²³¹ A készülék előzetes kalibrálása nélkülözhetetlen, ugyanis enélkül tévesen ítéltethetjük meg a reziduális kurarizáció jelenlétét, melyet tovább ronthat az éber beteg akaratlan kézmozgása, és az előterhelő alkalmazásnak a hiánya.^{227,232,233}

Második tanulmányunkban azt vizsgáltuk, hogy a mérsékelt dózisú, 2 mg/kg sugammadex alkalmas-e a pipecuronium indukálta mély neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére. Vizsgáltuk, hogy a PTC 1-es vagy 2-es értékről sugammadex adását követő 5 percen belül eléri-e a normalizált TOF arány a 0,9-et. Az eredmények igazolták feltevésünket, tehát klinikailag nem tekinthető hatékonyabbnak 4 mg/kg standard dózisú sugammadex 2 mg/kg mérsékelt dóziséhoz. Az átlagos időkülönbség a két csoport között az elsődleges végpont elérésében 0,31 perc volt, ez az időkülönbség (95% CI) a noninferioritási tartomány felső határértéke (1 perc) alatt található (3. Ábra). A pipecuronium indukálta mély neuromuszkuláris blokk tehát felfüggeszthető 2 mg/kg dózisú sugammadex segítségével, mely dózis a mély rocuronium és vecuronium blokk esetén ajánlott 4 mg/kg-nak a fele. A vizsgálat során a két dózis között nem volt klinikailag jelentős különbség. Rekurrens- és reziduális neuromuszkuláris blokk az akut posztoperatív időszakban nem fordult elő. Ez a megfigyelés azzal magyarázható, hogy a pipecuronium-sugammadex komplexnek igen magas az asszociációs konstansa, izotermiás mikro-kalorimetriás módszerrel mérve, tízszer nagyobb, mint rocuronium esetén, $161,5 \pm 28,1$ szemben $15,1 \pm 2 \times 10^6$ M⁻¹, (<http://www.pmda.go.jp/files/000153538.pdf>). Minél nagyobb az asszociációs komplex, annál könnyebben képez a sugammadex komplexet az izomrelaxánsal. A pipecuronium magas affinitásának köszönhetően prompt enkapszuláció jön létre a plazmában, így a neuromuszkuláris junkcióban lévő izomrelaxáns molekulák száma lecsökken. A folyamat gyorsaságát a sugammadex-pipecuronium kötődési arány befolyásolja. A biztonságos reverzáláshoz sugammadex többlet szükségeltetik, hogy az összes izomrelaxáns molekulát megköthesse az antagonista. Mivel a komplexből gyakorlatilag a pipecuronium nem képes disszociálni, ezért előző tanulmányunkhoz hasonlóan, jelenlegi vizsgálatunkban sem fordult elő visszatérő neuromuszkuláris blokk a posztoperatív időszakban.²²⁸

Mély rocuronium és vecuronium blokk felfüggesztésére a standard ajánlott sugammadex dózis 4 mg/kg.¹⁶² Felnőtt betegeken ez legalább 2 darab 200 mg-os ampulla felhasználását jelenti, ami a gyógyszer rutin használatát túl költségessé teszi. Pipecuronium indukálta mély blokk esetén azonban a sugammadex pontos dózisa még nem volt ismert. A sugammadex farmakológiájának ismeretében feltételeztük, hogy kisebb dózis is elegendő a mély pipecuronium blokk reverzálásához, mint rocuronium vagy vecuronium esetében. Ezzel jelentős gazdasági megtakarítás lehetséges, ami a sugammadexet elérhetővé teszi. Vizsgálatunkban tehát pipecuronium indukálta mély neuromuszkuláris blokk felfüggesztésében a 4 mg/kg standard dózisú sugammadex hatékonyságát hasonlítottuk össze

a 2 mg/kg mérsékelt dózissal. Igazoltuk, hogy mély pipecuronium blokk 2 mg/kg sugammadex-el ugyanolyan eredményesen megszüntethető, mint 4 mg/kg adását követően. Az alacsonyabb dózis biztonságos, mert rekurarizáció egy esetben sem fordult elő.

A közepes hatástartamú izomrelaxánsokat abban a reményben fejlesztették ki, hogy a visszatérés ideje pontosan megjósolható és kiszámítható lesz, így kevesebb posztoperatív szövődménnyel kell majd számolni.¹¹⁸ Ez a várakozás azonban nem teljesült, ugyanis rekurrens- és reziduális neuromuszkuláris blokk ezen szerek alkalmazása során is előfordult a betegek jelentős részénél, ahogy súlyos légzési elégtelenség, és egyéb, a légzőrendszert érintő szövődmény is.¹²⁹ Ebből következik tehát, hogy a nem depolarizáló izomrelaxánsok hatásidejének rövidülése kevésbé csökkentette a későbbi posztoperatív szövődmények kialakulásának kockázatát, mint remélhető volt. A probléma kulcsa az antagonizáció hatékonyságának és biztonságának növelése, ami a sugammadex 2008-as bevezetése óta gyakorlatilag már megoldott. Az egyetlen nem megoldott probléma a gyógyszerrel kapcsolatban financiaális jellegű. A mély NMB kialakítása számos beavatkozás során (pl. laparotómia, mikrolaringoszkópia, nyílt szemműtét) előnyös lehet.^{234,235} Ezen beavatkozások alatt elengedhetetlen a beteg mozdulatlansága, mely a mély neuromuszkuláris blokk kialakításával könnyen elérhető. Ezen mélységű relaxáltság eléréséhez viszont, kiváltképpen, ha hosszabb beavatkozásról van szó, a közepes hatástartamú izomrelaxánsok esetleges ismételt adagolása lehet szükséges, mely a relaxáns kumulációjához, illetve az anesztézia költségeinek növekedéséhez fog vezetni. A pipecuronium bromid hosszabb hatástartamú, potensebb izomrelaxáns mint a rocuronium bromid. Ennek eredményeként akár egy intubációs dózisú pipecuronium alkalmazásával is a beavatkozás teljes idejére biztosítani tudjuk a műtét hosszától függően a mély neuromuszkuláris blokk fennállását. A fentieket, valamint a pipecuronium bromid kedvezőbb beszerzési árát figyelembe véve elmondhatjuk, hogy az izomrelaxálás költségei jelentősen csökkenthetők.

A mély neuromuszkuláris blokk létrehozása elengedhetetlenné teszi, hogy azt kellő biztonsággal és hatékonysággal tudjuk antagonizálni. A sugammadex bevezetése óta a rocuronium és a vecuronium indukálta mély neuromuszkuláris blokk felfüggesztése a fenti szempontoknak megfelelően lehetséges ugyan, de a módszer széles körben való elterjedésének a sugammadex magas ára gátat szab. Ledowski és munkatársai 2012-ben beszámolnak arról, hogy a sugammadex alkalmazása nem elhanyagolható plusz költséget ró az egészségügyi ellátó intézményekre. Ausztráliában végzett vizsgálatuk szerint, ahol bevezették a sugammadex rutin alkalmazását, 2011-ben egy hónap adatait áttekintve 743%-os aminoszteroid

izomrelaxáns-sugammadex felhasználás növekedés, és 48%-os neostigmin és glikopirrolát felhasználás csökkenés volt megfigyelhető 2010. áprilishoz viszonyítva. Az izomrelaxáns és antagonisták költségeit tekintve, ez esetenként 42 ausztrál dollár helyett, 127 ausztrál dollárt jelentett.²³⁶

Második tanulmányunk során célul tűztük ki tehát olyan alternatív megoldás megvalósítását a jelenlegi rocuronium-sugammadex paradigma helyett, mely az antagonizálás minőségének és hatékonyságának megőrzésével, de költségeinek csökkenésével jár. Rocuronium helyett a pipecuronium használata a mély NMB indukálására (de akár még a 1-1,5 órás tartamú, mély blokkot nem, de relaxációt igénylő műtéti beavatkozások esetén is) ígéretes megoldásnak tűnik, ugyanis az így előidézett izomrelaxációt a sugammadex standard dózisának fele is effektíven antagonizálja, így jelentős költségcsökkenés érhető el, hiszen egy relatíve olcsóbb izomrelaxánst antagonizálunk alacsonyabb dózisú sugammadex segítségével. A vegyület a rocuronium indukálta izomblokkot annak minden fázisában sikeresen antagonizálja, a blokk mélyégétől függően 2 mg/kg-16 mg/kg dózisban.²³⁷ Ez mély blokk esetében betegenként átlagosan két ampulla felbontását jelenti normál testtömeg (50-100 kg) esetén. Pipecuronium alkalmazásával ugyanilyen feltételek mellett, a dózis fele, tehát egy ampulla sugammadex is elég a biztonságos antagonizáláshoz, ami jelentős költségcsökkenéssel jár együtt (13. Táblázat). A relatíve magas sugammadex-pipecuronium koncentráció arány ugyan lehetővé tenné a reverzáláshoz használt sugammadex dózisának további csökkentését (1 mg/kg), azonban ennek az alkalmazása nem járna gazdasági előnyökkel. Ennek oka az, hogy jelenleg a sugammadex 200 mg-os kiszerelésben érhető el. A 2 mg/kg, és az 1 mg/kg dózisok alkalmazása esetén is egy ampullát kellene felbontani, amit a későbbiekben már nem tudunk felhasználni.

13. Táblázat. Egy 80 kg súlyú beteg esetén a mély neuromuszkuláris blokk sugammadexes antagonizálásának kalkulált költségei amerikai dollárban (USD) megadva, egy átlag 120 perces időtartamú műtét esetén.

	Rocuronium	Pipecuronium
Intubációs dózis költsége	80 kg x 0,6 mg/kg= 48 mg= 1 ampulla = 4,78 USD	80 kg x 0,08 mg/kg = 6,4 mg = 4,11 USD (2 ampulla: 5,14 USD)
Ismétlő dózis költsége	2 ismétlés: 2x10 mg = 1,9 USD (4,78 USD/ampulla)	1 ismétlés: 0,8 mg = 0,52 USD
Sugammadexes reverzálás költségei	80 kg x 4 mg/kg = 320 mg = 2 ampulla = 177,48 USD	80 kg x 2 mg/kg = 160 mg= 1 ampulla = 88,74 USD
Mély neuromuszkuláris blokk reverzálásának költségei	2 ampulla rocuronium= 9,56 USD 2 ampulla sugammadex= 177,48 USD Összesen: 187,0 USD	2 ampulla pipecuronium= 5,14 USD 1 ampulla sugammadex= 88,74 USD Összesen: 93,88 USD

pipecuronium bromid (Arduan): egy ampulla ára (4 mg): 2,57 USD

rocuronium bromid (Esmeron): egy ampulla ára (50 mg): 4,78 USD)

sugammadex (Bridion): egy ampulla ára (200mg): 88,74 USD

A sugammadex használatával azonban nem csak a reverzálás költségei csökkenthetők. A posztoperatív örzőben eltöltött idő csökkenésével, szintén javíthatunk a költséghatékonyságon.¹⁷⁷ A maradék izomrelaxáns hatással összefüggésbe hozható szövődmények közül a posztoperatív légzési elégtelenség és pneumonia kezelése rója a legnagyobb anyagi terhet az egészségügyi szolgáltatókra.¹³⁷ Ezen szövődmények elkerülésével a hospitalizáció költségei csökkenthetők.¹⁷⁷ Tovább javítja az operatív betegellátás hatékonyságát, hogy a sugammadex-aminoszteroid izomrelaxáns kombináció lerövidíti a műtői betegcserék idejét.²³⁶ Ezáltal több betegnek van esélye műtetre egy napon belül. Szociális előnnyel jár az a tény, hogy a sugammadex használatával elkerült posztoperatív szövődmények miatt a betegek hamarabb tudnak munkába állni, és elfoglalni a társadalomban betöltött pozíciójukat.²³⁸

Mindkét vizsgálatunk közös eleme az, hogy a műtéti beavatkozás végén a neuromuszkuláris blokkot megfelelő biztonsággal reverzálni tudjuk és ne jöjjön létre sem reziduális blokk, sem pedig rekurarizáció. Mind a reziduális blokk, mind a NMB kiújulása (rekurarizáció) posztoperatív komplikációkkal társulhat, úgy mint hypoxia, gyengeség, a

gyomortartalom aspirációja, vagy légzési elégtelenség. Ezen szövődmények megelőzése, kialakulásuknak időben történő felismerése javíthatja a betegbiztonságot, és csökkentheti a halálozási arányt.¹⁵

Eleveld és Duvaldestin tanulmányukban bizonyították, hogy az alacsony dózisú sugammadex alkalmatlan a mérsékelt és mély rocuronium, illetve vecuronium indukálta neuromuszkuláris blokk antagonizálására.^{165,175} Mivel a nemzetközi irodalomban korlátozottan állnak rendelkezésre reziduális neuromuszkuláris blokk alacsony sugammadex dózissal történő felfüggesztésével foglalkozó tanulmányok, ezért első vizsgálatunknak célja volt e sugammadex dózis tartomány biztonságosságának vizsgálata. A pipecuroniummal kapcsolatosan munkacsoportunk számolt be először arról, hogy a sugammadex alacsonyabb dózisokban is rendkívül hatékony a felszínes és a mély neuromuszkuláris blokkok biztonságos reverzálására.^{37,239}

Összefoglalásként elmondható, hogy aminoszteroid szerkezetű izomrelaxánsok használatakor fontos, hogy a legkisebb, még hatásos sugammadex dózist használjuk a reverzálás során.²⁴⁰ Az alacsony sugammadex dózisok alkalmazása másrészt gazdasági szempontból is hasznos, mivel ezáltal csökkenteni tudjuk a szükséges reverzálás költségeit.¹⁷⁰ Sajnos a forgalmazó csak egyfajta kiszerelésben állítja rendelkezésre a szert, így az alacsonyabb dózis alkalmazásának határt szab az, hogy egy nagyobb hatóanyag-tartalmú ampullát kell megnyitni egy alacsonyabb dózis alkalmazásához is.

6.1 Saját eredmények, új megállapítások

- A TOFC 4 szintű vecuronium blokk felfüggesztésére az alacsony dózisú sugammadex nem alkalmas.
- A reziduális vecuronium blokk felfüggesztése után minden antagonizálási dóziscsoportban előfordult a visszatérő neuromuszkuláris blokk jelensége.
- A sugammadexes reverzálás eredményességét ellenőrizve a neuromuszkuláris blokk kvantitatív monitorozását, a posztoperatív őrzőben is érdemes folytatni.
- Mély pipecuronium blokk felfüggesztése esetén nem találtunk különbséget a hatékonyság terén a 2 mg/kg, illetve a 4 mg/kg sugammadexet kapó betegcsoportok között.

- Pipecuronium indukálta mély neuromuszkuláris blokk felfüggesztése után az akut posztoperatív időszakban nem fordult elő rekurrens és reziduális neuromuszkuláris blokk.
- Pipecuronium indukálta mély neuromuszkuláris blokk sugammadex-szel történő felfüggesztésével, a reverzálás költségei a felére csökkenthetők.

7 Összefoglalás

A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk (PRNB) felismerése és felfüggesztése a műtétek végén kiemelkedő jelentőséggel bír, ugyanis ezáltal számos szövődmény válik elkerülhetővé. Vizsgálatainkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy két különböző izomrelaxáns (vecuronium bromid és pipecuronium bromid) által létrehozott neuromuszkuláris blokk hatékonyan antagonizálható e sugammadex segítségével. Vizsgálataink gyakorlati jelentősége az alacsony dózisú sugammadex használatával kapcsolatos veszélyek felismerésében rejlik. Valamint fontos annak demonstrálása is, hogy a pipecuronium bromid indukálta mély neuromuszkuláris blokk fennállása esetén (mely gyakran mutatkozik meg e hosszú hatású izomrelaxáns használata esetén, a műtétek végén) is biztonságosan felfüggeszthető a neuromuszkuláris blokk sugammadex segítségével, és nem kell számolnunk maradék-, visszatérő izomrelaxáns hatásra a műtét után sem. Első tanulmányunk során vizsgáltuk a TOFC 4 szintű vecuronium blokk felfüggesztését különböző dózisú sugammadex segítségével. Megfigyeltük, hogy az alacsony dózisú sugammadex a vecuronium indukálta reziduális neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére nem alkalmas. Eredményeink alapján a vecuronium blokk esetén az 1,0 illetve 2,0 mg/kg sugammadex-szel antagonizált betegcsoportok esetében nem fordult elő a neuromuszkuláris blokk felfüggesztésének sikertelensége. A neuromuszkuláris monitorozás posztoperatív időszakban történő folytatására hívja fel a figyelmet az a jelenség, hogy reziduális vecuronium blokk antagonizálásakor minden reverzálási csoportban (sugammadex 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg, neostigmin, placebo) előfordult posztoperatív rekurrens NMB.

Második tanulmányunk során mély pipecuronium blokk felfüggesztése esetén nem találtunk különbséget a hatékonyság terén a 2 mg/kg, illetve a 4 mg/kg sugammadexet kapó betegcsoportok között. A 2 mg/kg sugammadexet kapó betegcsoportban 80% volt a 3 percen belüli izomerő visszatérés gyakorisága, míg a 4 mg/kg csoportban ez 100%-nak bizonyult. A 2 mg/kg sugammadexet kapó betegek mindegyikénél 5 percen belül volt a normalizált TOFR

0,9 eléréséhez szükséges idő. A mély pipecuronium megbízhatóan felfüggeszthető sugammadex segítségével. Ezt támasztja alá az a megfigyelés, hogy az akut posztoperatív időszakban nem fordult elő rekkurens és reziduális neuromuszkuláris blokk. A sugammadex magas affinitása pipecuronium iránt lehetővé teszi kisebb sugammadex dózisok alkalmazását, ezáltal a reverzálás költségei felére csökkenthetők.

7.1 Summary

Postoperative residual neuromuscular block (PRNB) may lead to severe complications, therefore it is important to recognize and antagonize it at the end of surgery. In our study, we analyzed the efficacy of sugammadex in reversing two different neuromuscular blocking agents, vecuronium and pipecuronium. In our first study we have drawn attention to the danger of using small doses of sugammadex for reversal residual vecuronium blockade. In our second study, using a long-acting neuromuscular blocking agent pipecuronium we found that deep neuromuscular block is common at the end of surgery, however it can be safely antagonized by sugammadex. In our first study we antagonized TOFC 4 vecuronium block with different doses of sugammadex. We proved, that low dose sugammadex is insufficient to reverse of TOFC 4 residual vecuronium block. We found that after antagonizing TOFC 4 vecuronium blockade with 1.0 or 2.0 mg/kg sugammadex, incomplete reversal did not occur. After reversal, we experienced recurrent neuromuscular blockade in all treatment groups (sugammadex 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, neostigmine, placebo). This observation underline the importance of continuing neuromuscular monitoring in the postoperative period.

In our second study, we didn't find any difference between the efficacy of 4 mg/kg and 2 mg/kg sugammadex doses, after reversal of deep pipecuronium blockade. After reversal of deep pipecuronium blockade the time to achieve normalized TOF ratio of 0.9 was < 3 minutes for 80% of the cases in the 2 mg/kg sugammadex group and for 100% of the cases in the 4 mg/kg sugammadex group. The time to achieve the normalized TOF ratio 0.9 was < 5 minutes in all of the patients of the 2 mg/kg sugammadex group. We proved the safe reversal of deep pipecuronium blockade with 2 or 4 mg/kg sugammadex, since recurrent or residual block did not occur during the early postoperative period. Based on the high affinity of

sugammadex to pipecuronium, lower sugammadex dose can be used for reversal of deep pipecuronium blockade, and thus the cost of reversal can be reduced to the half.

8 Irodalomjegyzék

8.1 Az értekezésben hivatkozott közlemények

1. Bowman WC: Neuromuscular block. *Br J Pharmacol* 2006; 147:277–86
2. Heggeri VM, Harbishettar AS, Deka A, Rajkhowa T: Intubating conditions of two different doses of rocuronium at 60 seconds; by clinical assessment; and with T.O.F response of adductor pollicis muscle. *J Clin Diagnostic Res* 2015; 9:24–8
3. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert P, Fuchs-Buder T: Laryngeal Morbidity and Quality of Tracheal Intubation. *Anesthesiology* 2003; 98:1049–56
4. Combes X, Andriamifidy L, Dufresne E, Suen P, Sauvat S, Scherrer E, Feiss P, Marty J, Duvaldestin P: Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant: impact on postoperative upper airway discomfort. *Br J Anaesth* 2007; 99:276–81
5. Gueret G, Rossignol B, Kiss G, Wargnier JP, Miossec A, Spielman S, Arvieux CC: Is muscle relaxant necessary for cardiac surgery? *Anesth Analg* 2004; 99:1330–3
6. Williams M, Rice I, Ewen S, Elliott S: A comparison of the effect of two anaesthetic techniques on surgical conditions during gynaecological laparoscopy. *Anaesthesia* 2003; 58:574–8
7. Kopman AF, Naguib M: Laparoscopic surgery and muscle relaxants: Is deep block helpful? *Anesth Analg* 2015; 120:51–8
8. Baete S, Vercruysse G, Laenen M Vander, Vooght P De, Melkebeek J Van, Dylst D, Beran M, Zundert J Van, Heylen R, Boer W, Boxstael S Van, Fret T, Verhelst H, Deyne C De, Jans F, Vanelderen P: The effect of deep versus moderate neuromuscular block on surgical conditions and postoperative respiratory function in bariatric laparoscopic surgery: A randomized, double blind clinical trial. *Anesth Analg* 2017; 124:1469–75
9. Barrio J, Errando CL, García-Ramón J, Sellés R, San Miguel G, Gallego J: Influence of depth of neuromuscular blockade on surgical conditions during low-pressure pneumoperitoneum laparoscopic cholecystectomy: A randomized blinded study. *J Clin Anesth* 2017; 42:26–30
10. Murphy G, Szokol J, Marymont J, Greenberg S, Avram M, Vender J: Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit.

Anesth Analg 2008; 107:130–7

11. Ledowski T, Hillyard S, O'Dea B, Archer R, Vilas FB, Kyle B: Introduction of sugammadex as standard reversal agent: Impact on the incidence of residual neuromuscular blockade and postoperative patient outcome. *Indian J Anaesth* 2013; 57:46–51
12. Sundman E, Witt H, Olsson R: The incidence and mechanism of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans. *Anesthesiology* 2000; 92:977–84
13. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA: An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008; 372:139–44
14. Brull S, Kopman A: Current Status of Neuromuscular Reversal and Monitoring. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 126:173–90
15. Arbous MS, Meursing E, Kleef JW van: Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology* 2005; 102:257–68
16. Khirwadkar R, Hunter JM: Neuromuscular physiology and pharmacology: An update. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain* 2012; 12:237–44
17. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J: Section II., Clinical pharmacology, Neuromuscular blocking agents. In: Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5th edition. Mc-Graw-Hill Education, 2013, pp 199–222
18. Fink H, Blobner M, Martyn J: Section 3., Neuromuscular blocking drugs. In: Evers AS, Maze M, Kharasch ED. (eds.) *Anesthetic pharmacology*, Second edi. Cambridge University Press, 2011, pp 608–32
19. Fagerlund MJ, Eriksson LI: Current concepts in neuromuscular transmission. *Br J Anaesth* 2009; 103:108–14
20. Martyn J, Richtsfeld M: Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathological states. *Anesthesiology* 2006; 104:158–69
21. Bargmann C: Neuroscience: Genomics reaches the synapse. *Nature* 2005; 436:473–4
22. Nirthanan S, Gwee M: Three-Finger α -Neurotoxins and the Nicotinic Acetylcholine Receptor, Forty Years On. *J Pharmacol Sci* 2004; 94:1–17
23. Appiah-Ankam J, Hunter J: Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain* 2004; 4:2–7
24. Hunter J: Section 6., Muscle function and neuromuscular blockade. In: Aitkenhead AR, Moppet IK, Thompson JP. (eds.) *Smith and Aitkenhead's Textbook of anaesthesia*, 6th edition. Churchill Livingstone Elsevier, 2013, pp 87–104
25. Srivastava A, Hunter JM: Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2009; 103:115–29
26. Keens S, Hunter J, Snowdon S, Utting J: Potentiation of the neuromuscular blockade produced by alcuronium with halothane, enflurane and isoflurane. *Br J Anaesth* 1987; 59:1011–6

27. Naguib M, Seraj M, Abdulrazik E: Pipecuronium-induced neuromuscular blockade during nitrous oxide-fentanyl, enflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in surgical patients. *Anesth Analg* 1992; 75:193–7
28. Bock M, Klippel K, Nitsche B, Bach A, Martin E, Motsch J: Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84:43–7
29. Caldwell JE, Szenohradszky J, Segredo V, Wright PM, McLoughlin C, Sharma ML, Gruenke LD, Fisher DM, Miller RD: The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the metabolite 3-desacetylvecuronium (ORG 7268) and its parent compound, vecuronium, in human volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270:1216–22
30. Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA et al.: Persistent paralysis in critically ill patients after long term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992; 327:524–8
31. Tassonyi E, Szabó G, Vimládi L: Pipecuronium bromide (Arduan). In: Kharkevitch DA, ed. *Handbook of Experimental Pharmacology*, New York, NY: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1986, pp 599 – 616
32. Larijani GE, Bartkowski RR, Azad SS, Seltzer JL, Weinberger MJ, Beach CA, Goldberg ME: Clinical pharmacology of pipecuronium bromide. *Anesth Analg* 1989; 68:734–9
33. Wierda JM, Richardson FJ, Agoston S: Dose-response relation and time course of action of pipecuronium bromide in humans anesthetized with nitrous oxide and isoflurane, halothane, or droperidol and fentanyl. *Anesth Analg* 1989; 68:208–13
34. Tassonyi E, Neidhart P, Pittet J, Morel D, Gemperle M: Cardiovascular effects of pipecuronium and pancuronium in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1988; 69:793–6
35. Futo J, Kupferberg JP, Moss J: Inhibition of histamine N-methyltransferase (HNMT) in vitro by neuromuscular relaxants. *Biochem Pharmacol* 1990; 39:415–20
36. Pittet JF, Tassonyi E, Schopfer C, Morel DR, Leemann P, Mentha G, Coulter C Le, Steinig DA, Benakis A: Dose requirements and plasma concentrations of pipecuronium during bilateral renal exclusion and orthotopic liver transplantation in pigs. *Br J Anaesth* 1990; 65:779–85
37. 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: A randomized trial. *Anesth Analg* 2015; 121:373–80
38. Paton W, Waud D: The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol* 1967; 191:59–90
39. Waud E, Waud D, Phil D: The relation between tetanic fade and receptor occlusion in the presence of competitive neuromuscular block. *Anesthesiology* 1971; 35:456–64
40. Waud B, Waud D: The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. *Anesthesiology* 1972; 37:417–22
41. Barrow MH, Johnson J: A study of anticholinesterase and anticurare effects of some cholinesterase inhibitors. *Br J Anaesth* 1966; 38:420–31

42. Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen H, Lindholm P, Severinsen I, Pedersen H, Jensen E: Optimum time for neostigmine reversal of atracurium-induced neuromuscular blockade. *Can J Anaesth* 1996; 43:932–8
43. Hunter J, Chb M: Anticholinesterases and anticholinergic drugs, Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. *Br J Anaesth* 2004; 4:164–8
44. Husain M, Roberts J, Thomas B, Wilson A: Metabolism and excretion of 3-hydroxyphenyltrimethylammonium and neostigmine. *Br J Pharmacol* 1969; 35:344–50
45. Williams N, Calvey T, Chan K: Clearance of neostigmine from the circulation during the antagonism of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1978; 50:1065–7
46. Gottlieb J, Sweet R: The antagonism of curare: the cardiac effects of atropine and neostigmine. *Can Anaesth Soc J* 1963:114–21
47. Pratt C: Bronchospasm after neostigmine. *Anesthesia* 1988; 43:248
48. Tramèr M, Fuchs-Buder T: Omitting antagonism of neuromuscular block: Effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth* 1999; 82:379–86
49. Cheng C, Sessler D, Apfel C: Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 2009; 101:1349–55
50. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J: Section II., Clinical pharmacology, Cholinesterase Inhibitors & Other Pharmacologic Antagonists to Neuromuscular Blocking Agents. In: Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology 2013, pp 199–222
51. Kopman A, Mallhi M, Justo M, Rodricks P, Neuman G: Antagonism of mivacurium-induced neuromuscular blockade in humans. Edrophonium dose requirements at threshold train-of-four count of 4. *Anesthesiology* 1996; 84:351–61
52. Bevan D, Kahwaji R, Ansermino J: Residual block after mivacurium with or without edrophonium reversal in adults and children. *Anesthesiology* 1996; 84:362–7
53. Szjetli J: Past , present , and future of cyclodextrin research. *Pure ApplChem* 2004; 76:1825–45
54. Bom A, Cameron K, Clark J, Feilden H, Hutchinson E: Chemical chelation as a novel method of NMB reversal: discovery of Org 25969. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18:99
55. Bom A, Clark J, Palin R: New approaches to reversal of neuro- muscular block. *Curr Opin Drug Discov Dev* 2002; 5:793–800
56. Welliver M, McDonough J, Kalynych N, Redfern R: Discovery, development, and clinical application of sugammadex sodium, a selective relaxant binding agent. *Drug Des Devel Ther* 2008:49–59
57. Lemmens H, El-Orbany M, Berry J, Morte J, Martin G: Reversal of profound vecuronium-induced neuromuscular block under sevoflurane anesthesia: Sugammadex versus neostigmine. *BMC Anesthesiol* 2010; 10:15
58. DeCoopman M, Cammu G, Suy K, Heeringa M, Demeyer I: Reversal of pancuronium induced block by the selective relaxant binding agent sugammadex: 9AP 2-1. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24:110

59. Naguib M, Johnson K: Innovative Disruption in the World of Neuromuscular Blockade. *Anesthesiology* 2017; 126:12–5
60. Partownavid P, Romito B, Ching W, Berry A, Barkulis C, Nguyen K, Jahr J: Sugammadex : A Comprehensive Review of the Published Human Science , Including Renal Studies. *Am J Ther* 2015; 22:298–317
61. Miyazaki Y, Sunaga H, Kida K, Hobo S, Inoue N, Muto M, Uezono S: Incidence of Anaphylaxis Associated With Sugammadex. *Anesth Analg* 2018; 126:1505–8
62. Staikou C, Stamelos M, Stavroulakis E: Impact of anaesthetic drugs and adjuvants on ECG markers of torsadogenicity. *Br J Anaesth* 2014; 112:217–30
63. Rahe-meyer N, Fennema H, Schulman S, Klimscha W, Przemeck M, Blobner M, Wulf H, Speck M, Sisk C, Williams-Herman D, Woo T, Szegedi A: Effect of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex versus usual care on bleeding risk in a randomized study of surgical patients. *Anesthesiology* 2014; 121:969–77
64. U.S. Food and Drug Administration Advisory Committee: Sugammadex Injection. NDA 22225: Advisory Committee Briefing Materials. Merck Sharp & Dohme Corporation, 2015. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/>. Accessed May 11, 2016
65. Zwiers A, Heuvel M Van Den, Smeets J, Rutherford S: Assessment of the potential for displacement interactions with sugammadex. A pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling approach. *Clin Drug Invest* 2011; 31:101–11
66. Williams R, Bryant H: Sugammadex advice for women of childbearing age. *Anaesthesia* 2018; 73:125–34
67. Hunter J: Reversal of residual neuromuscular block: Complications associated with perioperative management of muscle relaxation. *Br J Anaesth* 2017; 119:53–62
68. Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman C: Monitoring neuromuscular block: An update. *Anaesthesia* 2009; 64:82–9
69. Lundstrom Lars H, Strande S, Moller Ann M, Wetterslev J: Use versus avoidance of neuromuscular blocking agent for improving conditions during tracheal intubation or direct laryngoscopy in adults and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011
70. Naguib M, Brull SJ, Kopman AF, Hunter JM, Fülesdi B, Arkes HR, Elstein A, Todd MM, Johnson KB: Consensus Statement on Perioperative Use of Neuromuscular Monitoring. *Anesth Analg* 2018; 127:71–80
71. McGrath CD, Hunter JM: Monitoring of neuromuscular block. *Updat Anaesth* 2009; 25:42–6
72. Kopman A, Lawson D: Milliamperage requirements for supramaximal stimulation of the ulnar nerve with surface electrodes. *Anesthesiology* 1984; 61:83–5
73. Brull S, Silverman D: Pulse width, stimulus intensity, electrode placement and polarity during assesment of neuromuscular block. *Anesthesiology* 1995; 83:702–9
74. Naguib M, Brull S, Johnson K: Conceptual and technical insights into the basis of neuromuscular monitoring. *Anaesthesia* 2017; 72:16–37
75. Cafrey R, Warren M, Becker K: Neuromuscular blockade monitoring comparing the

- orbicularis oculi and adductor pollicis muscles. *Anesthesiology* 1986; 65:95–7
76. Donati F, Meistelman C, Plaud B: Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. *Anesthesiology* 1990; 73:870–5
 77. Ali H, Savarase J: Stimulus frequency and dose-response curve to d-tubocurarine in man. *Anaesthesiology* 1980; 52:36–9
 78. Ali HH, Utting JE, Gray C: Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth* 1970; 42:967–78
 79. Samet A, Capron F, Alla F, Meistelman C, Fuchs-buder T: Tetanus or Double-Burst Stimulation : Which Test Performs Better to Detect Residual Paralysis ? *Anesthesiology* 2005; 102:51–6
 80. Capron F, Fortier L, Racine S, Donati F: Tactile fade detection with hand or wrist stimulation using train-of-four, double-burst stimulation, 50-Hertz tetanus, 100-Hertz tetanus, and acceleromyography. *Anesth Analg* 2006; 102:1578–84
 81. Tassonyi E: A new concept in the measurement of neuromuscular transmission and block. *Anaesthesist* 1975; 24:374–7
 82. Mogensen J, Hansen P, Jorgensen B, Ording H: Posttetanic count (PTC) a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade 1981; 55:458–61
 83. Martin J: Section 14., Neuromuscular physiology and pharmacology in: Miller, RD (ed) *Miller's Anesthesia*, 7th edition. Churchill Livingstone Elsevier, 2009, pp 734–70
 84. Bonsu A, Viby-mogensen J, Fernando P, Muchhal K, Tamilarasan A, Lambourne A: Relationship of post-tetanic count and train-of-four response during intense neuromuscular blockade caused by atracurium. *Br J Anaesth* 1987; 59:1089–92
 85. Brull S, Silverman D: Brull SJ, Silverman DG. Tetanus-induced changes in apparent recovery after bolus doses of atracurium or vecuronium. *Anesthesiology* 1992; 77:642–5
 86. Drenck N, Ueda N, Olsen N: Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of- four. *Anesthesiology* 1989; 70:578–81
 87. Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J: Double burst stimulation (dbs): a new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1989; 62:274–8
 88. Brull S, Silverman D: Visual and tactile assessment of neuromuscular fade. *Anesth Analg* 1993; 77:352–5
 89. Viby-Mogensen J, Jensen N, Engbaek J, Ording H, Skovgaard L, Chaemmer-Jorgensen B: Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology* 1985; 63:440–3
 90. Mogensen J, Jensen E, Werner M, Kirkegaard N: Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function acceleration. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32:45–8
 91. Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T: Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis ? *Anesthesiology* 2004; 100:1119–24

92. Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Is the performance of acceleromyography improved with preload and normalization?: A comparison with mechanomyography. *Anesthesiology* 2009; 110:1261–70
93. Kopman A, Chin W, Cyriac J: Acceleromyography vs. electromyography: An ipsilateral comparison of the indirectly evoked neuromuscular response to train-of-four stimulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:316–22
94. Brull S, Silverman D: Real time versus slow-motion train-of-four monitoring: A theory to explain the inaccuracy of visual assessment. *Anesth Analg* 1995; 80:548–51
95. Suzuki T, Fukano N, Kitajima O, Saeki S, Ogawa S: Normalization of acceleromyographic train-of-four ratio by baseline value for detecting residual neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2006; 96:44–7
96. Engbæk J, Skovgaard L, Friis B, Kann T, Viby-Mogensen J: Monitoring of the neuromuscular transmission by electromyography (I). Stability and temperature dependence of evoked EMG response compared to mechanical twitch recordings in the cat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:495–504
97. Kopman A, Justo M, Mallhi M, Abara C, Neuman G: The influence of changes in hand temperature on the indirectly evoked electromyogram of the first dorsal interosseous muscle. *Can J Anaesth* 1995; 42:1090–5
98. Stewart P, Freelandert N, Liang S, Heller G, Phillips S: Comparison of electromyography and kinemyography during recovery from non-depolarising neuromuscular blockade. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42:378–84
99. Fuchs-Bruder T, Claudius C, Skovgaard L, Eriksson L, Mirakhur R, Viby-Mogensen J: Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51:789–808
100. Naguib M, Kopman F, Ensor J: Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization: a meta-analysis. *BJA Br J Anaesth* 2007; 98:302–16
101. Murphy G, Szokol J, Avram M, Greenberg S: Residual neuromuscular block in the elderly. *Anesthesiology* 2015; 123:1322–36
102. Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J, Larmignat P, Samama CM, Cupa M: Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth* 2000; 84:394–5
103. McCaul C, Tobin É, Boylan J, McShane A: Atracurium is associated with postoperative residual curarization. *Br J Anaesth* 2002; 89:766–9
104. Beecher H, Todd D: A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599, 548 anesthetics in ten institutions 1948-1952, inclusive. *Ann Surg* 1954; 140:2–35
105. Harrison G: Death attributable to anaesthesia: A 10-year survey (1967-1976). *Br J Anaesth* 1978; 50:1041–6
106. Eikermann M, Vogt F, Herbstreit F, Vahid-Dastgerdi M, Zenge M, Ochterbeck C, Greiff A De, Peters J: The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:9–15
107. Eriksson L, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylenstierna R: Functional assesment of the pharynx at rest and during swallowing in partially

- paralyzed humans. *Anesthesiology* 1997; 87:1035–43
108. Kumar G, Nair A, Murthy H, Jalaja K, Ramchandra K: Postoperative pulmonary function. *Anesthesiology* 2012; 117:1234–44
 109. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J: Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003; 98:1333–7
 110. Eriksson L: Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralyzed man. A new property of muscle relaxants? *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:520–3
 111. Eriksson L, Sato M, Severinghaus J: Effect of vecuronium- induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology* 1993; 78:693–9
 112. Heier T, Caldwell M, Feiner J, Liu L, Ward T, Wright P: Relationship between normalized adductor pollicis train-of-four ratio and manifestations of residual neuromuscular block. *Anesthesiology* 2010; 113:825–32
 113. Kopman A, Yee P, Neuman G: Relationship of the train- of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86:765–71
 114. Cammu G, Witte J De, Veylder J De, Byttebier G, Vandeput D, Foubert L, Vandenbroucke G, Deloof T: Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg* 2006; 102:426–9
 115. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J: Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003; 98:1333–7
 116. Bevan D, Smith C, Donati F: Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology* 1988; 69:272–6
 117. Kopman A, Ng J Z, Neuman G, Yee P: Residual postoperative paralysis. Pancuronium versus mivacurium, does it matter? *Anesthesiology* 1996; 85:1253–9
 118. Berg H, Roed J, Mortensen CR, Engbæk J, Krintel JJ: Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:1095–103
 119. Bissinger U, Schimek F, Lenz G: Postoperative residual paralysis and respiratory status: A comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol Res* 2000; 49:455–62
 120. Murphy G, Szokol J, Marymont J, Vender J, Avram M, Rosengart T, Alwawi E: Recovery of neuromuscular function after cardiac surgery: Pancuronium versus rocuronium. *Anesth Analg* 2003; 96:1301–7
 121. Bevan D, Smith C, Donati F: Postoperative neuromuscular blockade: A comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology* 1988; 69:272–6
 122. Brull S, Murphy G: Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part II: Methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg* 2010; 111:129–40
 123. Debaene B, Plaud B, Dilly M, Donati F, Ph D: Residual paralysis in the PACU after a

- single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98:1042–8
124. Debaene B, Plaud B, Dilly M, Donati F: Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98:1042–8
 125. Naguib M, Kopman A, Hunter J, Lopez A, Brull S: A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth Analg* 2010; 111:110–9
 126. Butterly A, Bittner EA, George E, Sandberg WS, Eikermann M, Schmidt U: Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *Br J Anaesth* 2010; 105:304–9
 127. Todd MM, Hindman BJ, King BJ: The implementation of quantitative electromyographic neuromuscular monitoring in an academic anesthesia department. *Anesth Analg* 2014; 119:323–31
 128. Kirmeier E, Eriksson L, Lewald H, Fagerlund M, Hoeft A, Hollmann M, Meistelman C, Hunter J: Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre , prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2018; 7:129–40
 129. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, Bateman BT, Uribe J V., Nguyen NT, Ehrenfeld JM, Martinez EA, Kurth T, Eikermann M: Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *Br Med J* 2012; 345:e6329–e6329
 130. Gray T, Wilson F: The development and use of muscle relaxants in the United Kingdom. *Anesthesiology* 1959; 20:519–29
 131. Bevan D, Donati F, Kopman A: Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1992; 77:785–805
 132. McLean D, Diaz-Gil D, Farhan H, Ladha K, Kurth T, Eikermann M: Dose-dependent association between intermediate-acting neuromuscular-blocking Agents and postoperative respiratory complications. *Anesthesiology* 2015; 122:1201–13
 133. Esteves S, Martins M, Barros F, Barros F, Canas M, Vitor P, Seabra M, Castro M, Bastardo I: Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: An observational multicentre study in Portugal. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30:243–9
 134. Sasaki N, Meyer M, Malviya S, Stanislaus A, MacDonald T, Doran ME, Igumenshcheva A, Hoang A, Eikermann M: Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents on postoperative respiratory outcomes. *Anesthesiology* 2014; 121:959–68
 135. Fortier L-P, McKeen D, Turner K, Médicis É de, Warriner B, Jones PM, Chaput A, Pouliot J-F, Galarneau A: The RECITE Study. *Anesth Analg* 2015; 121:366–72
 136. Ledowski T, O’Dea B, Meyerkort L, Hegarty M, Ungern-Sternberg B Von: Postoperative residual neuromuscular paralysis at an Australian tertiary children’s hospital. *Anesthesiol Res Pract* 2015;1–5

137. Bulka CM, Terekhov MA, Martin BJ, Dmochowski RR, Hayes RM, Ehrenfeld JM: Nondepolarizing Neuromuscular Blocking Agents, Reversal, and Risk of Postoperative Pneumonia. *Anesthesiology* 2016; 125:647–55
138. Bronsert M, Henderson W, Monk T, Richman J, Nguyen J, Sum-Ping J, Mangione M, Higley B, Hammermeister K: Intermediate-acting nondepolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative 30-day morbidity and mortality, and long-term survival. *Anesth Analg* 2017; 124:1476–83
139. Hunter AR, Syndrome T: Neostigmine-resistant curarization. *Br Med J* 1956; 2:919–21
140. Burchell G, Lamont S: The application of a regime for the treatment of neostigmine resistant curarization. *Br J Anaesth* 1959; 31:182–5
141. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG: Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: A randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109:816–24
142. Payne J, Hughes R, Azawi S Al: Neuromuscular blockade by neostigmine in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 1980; 52:69–76
143. Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE: Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology* 2002; 96:45–50
144. Fuchs-Buder T, Nemes R, Schmartz D: Residual neuromuscular blockade: Management and impact on postoperative pulmonary outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016; 29:662–7
145. Kim K, Cheong M, Lee H, Lee J: Tactile assessment for the reversibility of rocuronium-induced neuromuscular blockade during propofol or sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 99:1080–5
146. Johnson R, Harper N: Antagonism of moderate degrees of vecuronium-induced neuromuscular block by small doses of neostigmine. *Br J Anaesth* 1989; 62:483–7
147. Goldhill D, Embree P, Ali H, Savarese J: Reversal of pancuronium. Neuromuscular and cardiovascular effects of a mixture of neostigmine and glycopyrronium. *Anesthesia* 1988; 43:443–6
148. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Alla F, Grandjean A, Wuthrich Y, Donati F: Antagonism of Low Degrees of Atracurium-induced. *Anesthesiology* 2010; 112:34–40
149. Schaller S, Fink H, Ulm K, Blobner M: Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology* 2010; 113:1054–60
150. Fuchs-Buder T, Baumann C, Guis J De, Guerci P, Meistelman C: Low-dose neostigmine to antagonise shallow atracurium neuromuscular block during inhalational anaesthesia: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30:594–8
151. Kaufhold N, Schaller SJ, Stäubli CG, Baumüller E, Ulm K, Blobner M, Fink H: Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of residual neuromuscular block at a train-of-four ratio of 0.2 (SUNDRO20). *Br J Anaesth* 2016; 116:233–40
152. Choi E, Oh A, Seo K, Hwang J, Ryu J, Koo B, Kim BG: Optimum dose of neostigmine

- to reverse shallow neuromuscular blockade with rocuronium and cisatracurium. *Anaesthesia* 2016; 71:443–9
153. Goldhill D, Wainwright A, Stuart C, Flynn P: Neostigmine after spontaneous recovery from neuromuscular blockade: Effect on depth of blockade monitored with train- of- four and tetanic stimuli. *Anaesthesia* 1989; 44:293–9
 154. Eikermann M, Zaremba S, Malhotra A, Jordan A, Rosow C, Chamberlin N: Neostigmine but not sugammadex impairs upper airway dilator muscle activity and breathing. *Br J Anaesth* 2008; 101:344–9
 155. Herbstreit F, Zighahn D, Ochterbeck C, Peters J, Eikermann M: Neostigmine/glycopyrrolate administered after recovery from neuromuscular block increases upper airway collapsibility by decreasing genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology* 2010; 113:1280–8
 156. Nagata K, Huang C, Song J, Narahashi T: Direct actions of anticholinesterases on the neuronal nicotinic acetylcholine receptor channels. *Brain Res* 1997; 769:211–8
 157. Drapeau P, Legendre P: Neuromuscular transmission on the rebound. *Receptors Channels* 2001; 7:491–6
 158. Paula Ramos E De, Antônio MB, Ambiel CR, Correia-De-Sá P, Alves-Do-Prado W: Paradoxical neostigmine-induced TOF fade: On the role of presynaptic cholinergic and adenosine receptors. *Eur J Pharmacol* 2014; 723:389–96
 159. Murphy G, Szokol J, Avram M, Greenberg S, Shear T, Deshur M, Benson J, Newmark R, Maher C: Neostigmine administration after spontaneous recovery to a train-of-four ratio of 0.9 to 1.0 A randomized controlled trial of the effect on neuromuscular and clinical recovery. *Anesthesiology* 2018; 128:27–37
 160. Tajaate N, Schreiber J, Fuchs-Buder T, Jelling Y, Kranke P: Neostigmine-based reversal of intermediate acting neuromuscular blocking agents to prevent postoperative residual paralysis A systematic review. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:184–92
 161. Boer H De, Egmond J Van, Pol F Van De, Bom A, Booij L: Reversal of profound rocuronium neuromuscular blockade by sugammadex in anesthetized rhesus monkeys. *Anesthesiology* 2006; 104:718–23
 162. Groudine S, 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. *Anesth Analg* 2007; 104:555–62
 163. Boer H De, Driessen J, Marcus M, Kerkkamp H, Heeringa M, Klimek M: Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2007; 107:239–44
 164. Lee C, Jahr J, Candiotti K, Warriner B, Zornow M, Naguib M: Reversal of Profound Neuromuscular Block by Sugammadex Administered Three Minutes after Rocuronium. *Anesthesiology* 2009; 110:1020–5
 165. Duvaldestin P, Kuizenga K, Saldien V, Claudius C, Servin F, Klein J, Debaene B, Heeringa M: A randomized, dose-response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2010; 110:74–82

166. Sorgenfrei I, Norrild K, Larsen P, Stensballe J, Østergaard D, Prins M, Viby-Mogensen J: Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: A dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2006; 104:667–74
167. 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. *Anesth Analg* 2010; 110:64–73
168. Blobner M, Eriksson L, Scholz J, Motsch J, Rocca G Della, Prins M: Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: Results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:874–81
169. Keating GM: Sugammadex: A Review of Neuromuscular Blockade Reversal. *Drugs* 2016; 76:1041–52
170. 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; 119:36–42
171. European Medicines Agency: EPAR Bridion summary for the public. Hozzáférés: <http://www.emea.europa.eu>. © European Medicines Agency. Utolsó ellenőrzés: 2016. 12.02. EMEA/H/C/885.
172. Kaufhold N, Schaller S, Stäuble C, Baumüller E, Ulm K, Blobner M, Fink H: Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of residual neuromuscular block at a train-of-four ratio of 0.2 (SUNDRO20). *Br J Anaesth* 2016; 116:233–40
173. Suy K, Morias K, Cammu G, Ph D, Hans P, Duijnhoven W: Effective reversal of moderate Rocuronium- or Vecuronium-induced neuromuscular block with Sugammadex , a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007; 106:283–8
174. Pühringer FK, Gordon M, Demeyer I, Sparr HJ, Ingimarsson J, Klarin B, Duijnhoven W Van, Heeringa M: Sugammadex rapidly reverses moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block during sevoflurane anaesthesia: A dose - Response relationship. *Br J Anaesth* 2010; 105:610–9
175. Eleveld D, Kuizenga K, Proost J, Wierda J: A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium-induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. *Anesth Analg* 2007; 104:582–4
176. Ledowski T, Falke L, Johnston F, Gillies E, Greenaway M, Mel A De, Tiong W, Phillips M: Retrospective investigation of postoperative outcome after reversal of residual neuromuscular blockade: Sugammadex, neostigmine or no reversal. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31:423–9
177. Brueckmann B, Sasaki N, Grobara P, Li M, Woo T, Bie J De, Maktabi M, Lee J, Kwo J, Pino R, Sabouri AS, McGovern F, Staehr-Rye AK, Eikermann M: Effects of sugammadex on incidence of postoperative residual neuromuscular blockade: A randomized, controlled study. *Br J Anaesth* 2015; 115:743–51
178. Schepens T, Cammu G, Saldien V, Neve N De, Jorens PG, Foubert L, Vercauteren M:

Electromyographic activity of the diaphragm during neostigmine or sugammadex-enhanced recovery after neuromuscular blockade with rocuronium A randomised controlled study in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 2015;49–57

179. Cammu G, Schepens T, Neve N De, Wildemeersch D, Foubert L, Jorens P: Diaphragmatic and intercostal electromyographic activity during neostigmine, sugammadex and neostigmine-sugammadex-enhanced recovery after neuromuscular blockade A randomised controlled volunteer study. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:8–15
180. Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, Ogawa S, Takagi S, Ozaki M, Nakatsuka I, Takeda J: Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2013; 117:345–51
181. Boon M, Martini C, Broens S, Rijnsoever E Van, Zwan T Van Der, Aarts L, Dahan A: Improved postoperative oxygenation after antagonism of moderate neuromuscular block with sugammadex versus neostigmine after extubation in “blinded” conditions. *Br J Anaesth* 2016; 117:410–1
182. Nemes R, Fülesdi B, Pongrácz A, Asztalos L, Szabó-Maák Z, Lengyel S, Tassonyi E: Impact of reversal strategies on the incidence of postoperative residual paralysis after rocuronium relaxation without neuromuscular monitoring: A partially randomised placebo controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:609–16
183. Padmaja D, Srinivas M: Monitoring of neuromuscular junction. *Indian J Anaesth* 2002; 46:279–88
184. Donati F, Antzaka C, Bevan D: Potency of pancuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans. *Anesthesiology* 1986; 65:1–5
185. Fernando P, Viby-Mogensen J, Bonsu A, Tamilarasan A, Muchhal K, LAbourne A: Relationship between posttetanic count and re sponse to carinal stimulation during vecuronium-induced neuromuscular blockade 1987; 31:593–6
186. Unterbuchner C: Is Deep Neuromuscular Relaxation Beneficial in Laparoscopic, Abdominal Surgery? *Turkish J Anesth Reanim* 2018; 46:81–5
187. Hypólito O, Azevedo J, Lima Alvarenga Caldeira F De, Azevedo O De, Miyahira S, Miguel G, Becker O: Creation of pneumoperitoneum: Noninvasive monitoring of clinical effects of elevated intraperitoneal pressure for the insertion of the first trocar. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2010; 24:1663–9
188. Özdemir-van Brunschot DMD, Laarhoven KCJHM van, Scheffer GJ, Pouwels S, Wever KE, Warlé MC: What is the evidence for the use of low-pressure pneumoperitoneum? A systematic review. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2016; 30:2049–65
189. Chassard D, Bryssine B, Golfier F, Raupp C, Raudrant D, Boulétreau P: Gynecologic laparoscopy with or without curare. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996; 15:1013–7
190. Chen B, Tan L, Zhang L, Shang Y: Is muscle relaxant necessary in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery with a ProSeal LMATM? *J Clin Anesth* 2013; 25:32–5
191. Swann D, Spens H, Edwards S, Chestnut R: Anaesthesia for gynaecological laparoscopy-a comparison between the laryngeal mask airway and tracheal intubation. *Anesthesia* 1993:431–4

192. Blobner M, Frick C, Stäuble R, Feussner H, Schaller S, Unterbuchner C, Lingg C, Geisler M, Fink H: Neuromuscular blockade improves surgical conditions (NISCO). *Surg Endosc Other Interv Tech* 2014; 29:627–36
193. Bruintjes M, Helden E Van, Braat A, Dahan A, Scheffer G, Laarhoven C Van, Warlé M: Deep neuromuscular block to optimize surgical space conditions during laparoscopic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017; 118:834–42
194. Dubois P, Putz L, Jamart J, Marotta M, Gourdin M, Donnez O: Deep neuromuscular block improves surgical conditions during laparoscopic hysterectomy: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31:430–6
195. Martini C, Boon M, Bevers R, Aarts L, Dahan A: Evaluation of surgical conditions during laparoscopic surgery in patients with moderate vs deep neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2014; 112:498–505
196. Özdemir-van Brunschot D, Braat A, Jagt M van der, Scheffer G, Martini C, Langenhuijsen J, Dam R, Huurman V, Lam D, D’Ancona F, Dahan A, Warlé M: Deep neuromuscular blockade improves surgical conditions during low-pressure pneumoperitoneum laparoscopic donor nephrectomy. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2018; 32:245–51
197. Staehr-Rye A, Rasmussen L, Rosenberg J, Juul P, Lindekaer A, Riber C, Gätke M: Surgical Space Conditions During Low-Pressure Laparoscopic Cholecystectomy with Deep Versus Moderate Neuromuscular Blockade: A Randomized Clinical Study. *Anesth Analg* 2014; 119:1084–92
198. Torensma B, Martini C, Boon M, Olofsen E, Veld B, Liem R, Knook M, Swank D, Dahan A: Deep neuromuscular block improves surgical conditions during bariatric surgery and reduces postoperative pain: A randomized double blind controlled trial. *PLoS One* 2016; 11:1–14
199. Lindekaer A, Halvor Springborg H, Istre O: Deep Neuromuscular Blockade Leads to a Larger Intraabdominal Volume During Laparoscopy. *J Vis Exp* 2013; 6:1–5
200. Barrio J, Errando C, San Miguel G, Salas B, Raga J, Carrión J, García-Ramón J, Gallego J: Effect of depth of neuromuscular blockade on the abdominal space during pneumoperitoneum establishment in laparoscopic surgery. *J Clin Anesth* 2016; 34:197–203
201. Madsen M, Gätke M, Springborg H, Rosenberg J, Lund J, Istre O: Optimising abdominal space with deep neuromuscular blockade in gynaecologic laparoscopy-a randomised, blinded crossover study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59:441–7
202. Fülesdi B, Asztalos L, Tassonyi E: Does deep neuromuscular block facilitate laparoscopic surgery? The picture is not clear. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2018; 46:86–7
203. Fülesdi B, Asztalos L, Tassonyi E: Deep neuromuscular block facilitates laparoscopic surgery- or probably does not? *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2018; 46:73–4
204. Mahajan S, Shankar M, Garg V, Gupta V, Sorout J: Intraoperative safety of low pressure pneumoperitoneum cholecystectomy: a comparative study. *Int Surg J* 2017; 4:3679–84

205. Gurusamy K, Vaughan J, BR D: Low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014
206. Bisgaard T, Kehlet H, Rosenberg J: Pain and convalescence after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Surg* 2001; 167:84–96
207. Kanwer D, Kaman L, Nedounsejane M, Medhi B, Verma G, Bala I: Comparative study of low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy - A randomised controlled trial. *Surg Gastroenterol* 2009; 30:171–4
208. Berberoglu M, Dilek O, Ercan F: The effect of CO2 insufflation rate on the postlaparoscopic shoulder pain. *J Lapa- roendosc Adv Surg Tech* 1998; 8:273–7
209. Mouton WG, Bessell JR, Otten KT, Maddern GJ: Pain after laparoscopy. *Surg Endosc* 1999; 13:445–8
210. Bogani G, Uccella S, Cromi A, Serati M, Casarin J, Pinelli C, Ghezzi F: Low vs Standard Pneumoperitoneum Pressure During Laparoscopic Hysterectomy: Prospective Randomized Trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21:466–71
211. Sarli L, Costi R, Sansebastiano G, Trivelli M, Roncoroni L: Prospective randomized trial of low-pressure pneumoperitoneum for reduction of shoulder-tip pain following laparoscopy. *Br J Surg* 2000; 87:1161–5
212. Vijayaraghavan N, Sistla S, Kundra P, Ananthanarayan P, Karthikeyan V, Ali S, Sasi S, Vikram K: Comparison of standard-pressure and low-pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy: A double blinded randomized controlled study. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech* 2014; 24:127–33
213. Hua J, Gong J, Yao L, Zhou B, Song Z: Low-pressure versus standard-pressure pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2014; 208:143–50
214. Donatsky A, Bjerrum F, Gögenur I: Surgical techniques to minimize shoulder pain after laparoscopic cholecystectomy. A systematic review. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2013; 27:2275–82
215. Sandhu T, Yamada S, Ariyakachon V, Chakrabandhu T, Chongruksut W, Ko-Iam W: Low-pressure pneumoperitoneum versus standard pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy, a prospective randomized clinical trial. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2009; 23:1044–7
216. Koc M, Ertan T, Tez M, Kocpinar A, Kilic M, Gocmen E, Aslar K: Randomized, prospective comparison of postoperative pain in low- versus high-pressure pneumoperitoneum. *ANZ J Surg* 2005; 75:693–6
217. Chok K, Yuen W, Lau H, Fan S: Prospective randomized trial on low-pressure versus standard-pressure pneumoperitoneum in outpatient laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech* 2006; 16:383–6
218. Rosenberg J, Herring W, Blobner M, Mulier J, Rahe-Meyer N, Woo T, Li M, Grobara P, Assaid C, Fennema H, Szegedi A: Deep Neuromuscular Blockade Improves Laparoscopic Surgical Conditions: A Randomized, Controlled Study. *Adv Ther* 2017; 34:925–36

219. Madsen M, Istre O, Staehr-Rye A, Springborg H, Rosenberg J, Lund J, Gätke M: Postoperative shoulder pain after laparoscopic hysterectomy with deep neuromuscular blockade and low-pressure pneumoperitoneum. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33:341–7
220. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJW, Altman DG: Reporting of Noninferiority and Equivalence Randomized Trials Extension of the CONSORT 2010 Statement. *JAMA* 2012; 308:2594–604
221. Mascha EJ, Sessler DI: Equivalence and Noninferiority Testing in Regression. *Anesth Analg* 2011; 112:678–87
222. Austin PC: Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med* 2009; 28:3083–107
223. Naguib M: Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007; 104:575–81
224. Lee C: Structure , conformation , and action of neuromuscular blocking. *Br J Anaesth* 2001; 87:755–69
225. Carron M: Sugammadex after the reappearance of four twitches during train-of-four stimulation: Monitoring and dose considerations. *Anesthesiology* 2014; 120:508
226. Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark J, Egmond J, Feilden H, Maclean E, Muir A, Palin R, Rees D, Zhang M: A novel concept of reversing neuromuscular block: Chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclo- dextrin-based synthetic host. *Angew Chemie Int Ed* 2002; 41:265–71
227. Baillard C, Bourdieu S, Toumelin P Le, Ait Kaci F, Riou B, Cupa M, CM S: Assessing Residual Neuromuscular Blockade Using Acceleromyography Can Be Deceptive in Postoperative Awake Patients. *Anesth Analg* 2004; 98:854–7
228. 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: A randomized trial. *Anesth Analg* 2015; 121:373–80
229. Connelly N, Silverman D, O'Connor T, Brull S: Subjective responses to train-of-four and double burst stimulation in awake patients. *Anesth Analg* 1990; 70:650–3
230. Brull S, Ehrenwerth J, Connelly N, Silverman D: Assessment of residual curarization using low-current stimulation. *Can J Anaesth* 1991; 38:164–8
231. Silverman D, Connelly N, O'Connor T: Accelerographic train-of-four at near-threshold currents. *Anesthesiology* 1992; 76:34–8
232. Samet A, Capron F, Alla F, Meistelman C, Fuchs-Buder T: Single acceleromyographic train-of-four, 100-hertz tetanus or double-burst stimulation: Which test performs better to detect residual paralysis? *Anesthesiology* 2005; 102:51–6
233. Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Acceleromyography and mechanomyography for establishing potency of neuromuscular blocking agents: A randomized-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53:449–54
234. Schoeffler P, Tassonyi E: What are the situations where one should maintain the curarization to facilitate the surgical procedure? *Ann Fr Anesth Reanim* 2000; 19:391–

235. Biehl J: Military and civilian penetrating eye trauma: Anesthetic implications. *J Am Assoc Nurse Anesth* 2001; 69:31–7
236. Ledowski T, Hillyard S, Kozman A, Johnston F, Gillies E, Greenaway M, Kyle B: Unrestricted access to sugammadex: Impact on neuromuscular blocking agent choice, reversal practice and associated healthcare costs. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40:340–3
237. Pühringer F, Rex C, Sielenkamper A, Claudius C, Larsen P, Prins M, Eikermann M, Khenl-Brady K: Reversal of profound , high-dose rocuronium – induced neuromuscular blockade by bugammadex at two different time points An International, Multicenter, Randomized, Dose-finding, Safety Assessor–blinded, Phase II Trial. *Anesthesiology* 2008:188–97
238. Dimick J, Chen SL, Taheri P, Henderson W, Khuri S, Campbell D: Hospital costs associated with surgical complications: A report from the private-sector National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg* 2004; 199:531–7
239. Tassonyi E, Asztalos L, Szabó-Maák Z, Nemes R, Pongrácz A, Lengyel S, Fülesdi B: Reversal of deep pipecurium-induced neuromuscular block with moderate versus standard dose of sugammadex: A randomized, double-blind, noninferiority trial. *Anesth Analg* 2018; 127:1344–50
240. Kim Y: Repeat dosing of rocuronium-sugammadex: Unpredictable. *Korean J Anesthesiol* 2014; 67:1–3

8.2 Saját közlemények



**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/128/2019.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Asztalos László
Neptun kód: FY52NN
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Tassonyi, E., **Asztalos, L.**, Szabó-Maák, Z., Nemes, R., Pongrácz, A., Lengyel, S., Fülesdi, B.:
Reversal of Deep Pipecuronium-Induced Neuromuscular Block With Moderate Versus
Standard Dose of Sugammadex: a Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial.
Anesth. Analg. 127 (6), 1344-1350, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.00000000000003719>
IF: 3.463 (2017)
2. **Asztalos, L.**, Szabó-Maák, Z., Gajdos, A., Nemes, R., Pongrácz, A., Lengyel, S., Fülesdi, B.,
Tassonyi, E.: Reversal of Vecuronium-induced Neuromuscular Blockade with Low-dose
Sugammadex at Train-of-four Count of Four: a Randomized Controlled Trial.
Anesthesiology. 127 (3), 441-449, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000001744>
IF: 6.523

További közlemények

3. Fülesdi, B., **Asztalos, L.**, Tassonyi, E.: Deep Neuromuscular Block Facilitates Laparoscopic
Surgery- or Probably Does Not?
Turk. J. Anaesthesiol. Reanim. 2018 (46), 73-74, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5152/TJAR.2018.220318>
4. Fülesdi, B., **Asztalos, L.**, Tassonyi, E.: Does Deep Neuromuscular Block Facilitate Laparoscopic
Surgery? The Picture is Not Clear.
Turk. J. Anaesthesiol. Reanim. 46 (2), 86-87, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5152/TJAR.2018.060418>





5. Nemes, R., Fülesdi, B., Pongrácz, A., **Asztalos, L.**, Szabó-Maák, Z., Lengyel, S., Tassonyi, E.:
Impact of reversal strategies on the incidence of postoperative residual paralysis after
rocuronium relaxation without neuromuscular monitoring: a partially randomised placebo
controlled trial.
Eur. J. Anaesth. 34 (9), 609-616, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000585>
IF: 3.958
6. Tassonyi, E., Pongrácz, A., Nemes, R., **Asztalos, L.**, Lengyel, S., Fülesdi, B.: Reversal of
Pipcuronium-Induced Moderate Neuromuscular Block with Sugammadex in the Presence of
a Sevoflurane Anesthetic.
Anesth. Analg. 121 (2), 373-380, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000000766>
IF: 3.827

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,771

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
9,986**

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

Debrecen, 2019.03.28.



9 Tárgyszavak

Posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk, nem depolarizáló izomrelaxáns, sugammadex, pipecuronium, rocuronium, akceleromiográfia, antagonizálás, sevoflurane

Keywords: postoperative residual neuromuscular block, non-depolarizing neuromuscular blocking agent, sugammadex, pipecuronium, rocuronium, acceleromyography, antagonism, sevoflurane

10 Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Prof. Dr. Fülesdi Bélának, támogatásáért és munkámhoz nyújtott segítségéért.

Hálás köszönettel tartozom Prof. Dr. Tassonyi Edömérnek, aki végig segítette munkámat. Tapasztalata, ötletei és tudományos munkája hozzájárult a közlemények megszületéséhez.

Köszönettel tartozom Dr. Pongrácz Adriennek, Dr. Nemes Rékának, Dr. Szabó-Maák Zoltánnak, a vizsgálatokban nyújtott nélkülözhetetlen segítségükért, és baráti támogatásukért.

Köszönet jár az aneszteziológus kollégáimnak a vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségért.

Külön köszönetemet fejezem ki a Sebészeti Intézet dolgozóinak, hogy lehetővé tették számunkra a tanulmányhoz szükséges vizsgálatok végrehajtását. Külön szeretnék köszönetet mondani az aneszteziológus asszisztenseknek, akik segítségével nélkül a vizsgálatok kivitelezhetetlenek lettek volna.

Köszönöm Dr. Lengyel Szabolcsnak a statisztikai elemzésekhez nyújtott segítségét.

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

11 Függelék