

Doktori (PhD) Értekezés Tézisei

Az anesztézia biztonságának javítása sugammadex segítségével

Dr. Asztalos László

Témavezető: Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2019

Az anesztézia biztonságának javítása sugammadex segítségével

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében

a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Asztalos László aneszteziológiai és intenzív terápiás szakorvos

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi Doktori Iskolája keretében

Témavezető: Dr. Fülesdi Béla az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, MTA doktora

tagok: Dr. Pál Balázs, PhD

Prof. Dr. Darvas Katalin, PhD

A doktori szigorlat helyszíne, időpontja: DE, ÁOK, Aneszteziológiai és Intenzív
Terápiás Klinika könyvtára, 2019.09.30. 11 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Bogár Lajos, MTA doktora

Prof. Dr. Papp Zoltán, MTA doktora

A bírálóbizottság:

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

tagok: Prof. Dr. Bogár Lajos, MTA doktora

Prof. Dr. Papp Zoltán, MTA doktora

Dr. Pál Balázs, PhD

Prof. Dr. Darvas Katalin, PhD

Az értekezés védésének helyszíne, időpontja: DE ÁOK, Belgyógyászati Intézet, A épület
tanterme, 2019.09.30. 13 óra

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. 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. A sebészi beavatkozások nem minden esetben igényelnek izomrelaxációt, fontos tehát, hogy helyes indikációval, individualizálva használjuk ezeket a gyógyszereket. Megfelelően alkalmazva a neuromuszkuláris blokkolókat az egyes műtétípusok során a műtéti körülmények optimalizálhatók. Nem kellően tisztázott azonban, hogy milyen szerepet játszik ebben a folyamatban a különböző izomrelaxánsokkal kialakított neuromuszkuláris blokk mélysége. A kedvező hatások mellett a 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). A világszerte évente végzett 234,4 millió sebészeti beavatkozás során közel fél millió betegnél alakul ki maradék izomrelaxáns hatással összefüggésbe hozható kritikus légúti szövődmény. E szövődmények a posztoperatív morbiditás és mortalitás növekedéséhez vezethetnek. A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk előfordulása a hagyományos antikolinészterázzal történő antagonizálás ellenére is mintegy 40%-ra tehető. Ez a magas szám felhívja a figyelmet az izomrelaxáns hatás adekvát monitorozásának, valamint a műtétek végén hatásuk hatékony felfüggesztésének fontosságára. Alapvetően két lehetőség áll rendelkezésünkre a neuromuszkuláris blokk reverzálására. Az egyik az acetilkolinészteráz inhibitorokkal végzett felfüggesztés, mely paraszimpatikus idegrendszeri mellékhatásokkal járhat, valamint nem használható mély neuromuszkuláris blokk esetén. A másik lehetőség, ha a sugammadex nevű ciklodextrinnel végezzük az antagonizálást, mely mellékhatások nélkül, bármilyen mélységű neuromuszkuláris blokkot képes megszüntetni.

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.

2 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 tegyük, 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.

2.1 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.

3 Metodikák

3.1 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 fiziológias sóoldatot (placebo) kaptak a neuromuszkuláris blokád felfüggesztésére. 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 intratrachealis 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.

3.2 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 narkóziát 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 $1.8 \times \text{ED}_{95}$) 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 $\text{PTC} \leq 2$). 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, űrtartalmú 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. Az reverzálást adekvátnak tekintettük, amennyiben 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. Mérésenként 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 mozgatása) 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.

3.3 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. Kieső 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) analíziséhez 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 méréselt blokk megszűnéséhez szükséges idő kétszeresét, 3 percet feltételeztünk. 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 dózisnak van-e klinikai jelentősége, Piaggio ajánlása alapján meghatároztuk a noninferioritási tartományokat (delta). A számítások során előző tanulmányunk adatait használtuk. 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% konfidencia 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 $11,6 \pm 5,5$ percnek (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. Ez az idő növekedés (1 perc) 10 %-a az előző vizsgálatunkban leírásra került kezelések közötti 10 perces idő különbségnek. 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. Ezek alapján az elsődleges végpont noninferioritási határértékét 1 perccel 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. Végül kiszámoltuk a noninferioritás T-próbájához szükséges egyoldalas P-értékeket, mind az elsődleges, mind a másodlagos végpontok esetében, Mascha & Sessler ajánlása szerint. Ezzel az eljárással tehát teszteltük null hipotézisünket, miszerint az új kezelés legalább a noninferioritási tartománnyal rosszabb az aktív kontrollnál. 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. A statisztikai analízishez Past 3.07 szoftvert (R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria) használtunk.

4 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. (1. 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. (2. Táblázat)

1. 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.

2. 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 (3. 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 ($p > 0,05$) (3. 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). (3. 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 (4. 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 (3. 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 (4. 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 PORN B tekintetében figyelembe vettük.

3. 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.

4. 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 (5. 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 (3. 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 koefficiensé 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. 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.

5. 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. (3. 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 6. és 7. táblázat tartalmazza.

6. 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

7. 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. (A noninferioritás vizsgálathoz szükséges T-teszt szignifikánsnak bizonyult ($t=-2,860$, $df=48$, $P=0,003$), tehát elvetettük a nullhipotézist, és megállapítottuk a noninferioritást. 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 sugammadex-szel antagonistizált 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.

Járolékos végpont

Rekkurens és reziduális neuromuszkuláris blokk az akut posztoperatív időszakban nem fordult elő. (8. Táblázat)

8. 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	1,04±0,07	1,04 ± 0,08	0,00 (-0,04, 0,05)	0,911
	95% CI	1,01-1,07	1,01-1,07		
	Median	1,04	1,02		
	Range	0,90-1,20	0,89-1,19		
Normalizált TOFR a 20. percben	Mean ± SD	1,04 ± 0,07	1,08 ± 0,15	0,04 (-0,02, 0,11)	0,202
	95% CI	1,01-1,06	1,02-1,14		
	Median	1,03	1,03		
	range	0,88-1,21	0,89-1,61		
Normalizált TOFR a 40. percben	Mean ± SD	1,04± 0,10	1,04 ± 0,11	0,00 (-0,05, 0,06)	0,856
	95% CI	1,00-1,08	1,00-1,08		
	Median	1,03	1,01		
	range	0,91-1,25	0,90-1,36		
Normalizált TOFR a 60. percben	Mean ± SD	1,04 ± 0,10	1,04±0,09	0,00 (-0,05, 0,05)	0,962
	95% CI	1,00-1,08	1,01-1,07		
	Median	1,02	1,03		
	range	0,90-1,25	0,89-1,25		

A posztoperatív őrzőben, 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. Megbeszélés

5 Megbeszélés

A sugammadex 2008-as bevezetése mérföldkönek számít az általános anesztézia történetében. 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. 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 blokkad is megfelelően antagonizálható limitált mennyiségű sugammadex segítségével. 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”-ját, így a neuromuszkuláris blokk visszatérésének lehetősége fennáll. 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 jelentkezhethet.

Több tényező szolgálhat ezen eredmények magyarázatául. A sugammadex-izomrelaxáns komplexképződés, illetve ennek alkotóelemeire történő lebomlása függ a két molekula asszociációs és disszociációs hajlamától. 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 $0,17 \mu\text{M}$, a rocuronium $0,055 \mu\text{M}$ értékével szemben, ezért magasabb relatív sugammadex-koncentráció szükséges ahhoz, hogy komplexet képezzen a vecuroniummal, mint a rocuroniummal. Ez magyarázhatja azt, hogy a reziduális rocuronium blokk antagonizálásakor hatékonyan működő 0,5 mg/kg sugammadex, miért csak korlátozottan alkalmas a reziduális vecuronium blokk felfüggesztésére. 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 antagonizáláshoz. 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.

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. 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. 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 betegeknél 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 szövődmények 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. 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. A készülék előzetes kalibrálása nélkülözhetetlen, ugyanis enélkül tévesen ítélnénk meg a

reziduális kurarizáció jelenlétét, melyet tovább ronthat az éber beteg akaratlan kézmozgása, és az előterhelő alkalmazásnak a hiánya.

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. 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 juncióban lévő izomrelaxáns molekulák száma lecsökken. A folyamat gyorsaságát a sugammadex-pipecuronium kötődési arány befolyásolja. A biztonságos reverzáláshoz sugammadex többlet szükséges, 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.

Mély rocuronium és vecuronium blokk felfüggesztésére a standard ajánlott sugammadex dózis 4 mg/kg. 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 dózisu 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. 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. 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 finansziális jellegű. A mély NMB kialakítása számos beavatkozás során (pl. laparotómia, mikrolaringoszkópia, nyílt szemműtét) előnyös lehet. 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 dózisu 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.

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. 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. 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 kisserelésben 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.

A sugammadex használatával azonban nem csak a reverzálás költségei csökkenthetők. A posztoperatív örzőben eltöltött idő csökkenésével, szintén javíthatunk a költséghatékonyságon. A maradék izomrelaxáns hatással összefüggésbe hozható szövődmények közül a posztoperatív légzési elégtelenség és pneumonia kezelése rója a legnagyobb anyagi terhet az egészségügyi szolgáltatókra. Ezen szövődmények elkerülésével a hospitalizáció költségei csökkenthetők. Tovább javítja az operatív betegellátás hatékonyságát, hogy a sugammadex-aminoszteroid izomrelaxáns kombináció lerövidíti a műtői betegcserék

idejét. 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.

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.

Eleveld és Duvaldestin tanulmányukban bizonyították, hogy az alacsony dóziséű sugammadex alkalmatlan a mérsékelt és mély rocuronium, illetve vecuronium indukálta neuromuszkuláris blokk antagonizálására. Mivel a nemzetközi irodalomban korlátozottan állnak rendelkezésre reziduális neuromuszkuláris blokk alacsony sugammadex dózissal történő felfüggesztésével foglalkozó tanulmányok, ezért első vizsgálatunknak célja volt a 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.

Összefoglalásként elmondható, hogy aminoszteroid szerkezetű izomrelaxánsok használatakor fontos, hogy a legkisebb, még hatásos sugammadex dózist használjuk a reverzálás során. Az alacsony sugammadex dózisok alkalmazása másrészt gazdasági szempontból is hasznos, mivel ezáltal csökkenteni tudjuk a szükséges reverzálás költségeit. 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 Megállapítások

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 rekurrens és reziduális neuromuszkuláris blokk. A sugammadex magas affinitása pipecuronium iránt lehetővé teszi kisebb sugammadex dózisok alkalmazását, ezáltal a reverzálás költségei felére csökkenthetők.

7 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.



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.

