

**Individualizált intraoperatív tüdőprotektív lélegeztetés:  
a fiziológiától a mindennapi gyakorlatig**

- összefoglaló -

**Dr. Ruszkai Zoltán**

Pest Megyei Flór Ferenc Kórház  
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály

Témavezető: **Prof. Dr. Molnár Zsolt PhD., DEAA**



Szegedi Tudományegyetem

2020.

## KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

### A tézis alapját képező teljes közlemények listája

- I. Ruskai Z**, Kiss E, László I, Gyura F, Surány E, Bartha PT, Bokrétás GP, Rácz E, Buzogány I, Bajory Z, Hajdú E, Molnár Zs. Effects of intraoperative PEEP optimization on postoperative pulmonary complications and the inflammatory response: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18: 375-384. doi: 10.1186/s13063-017-2116-z  
**IF: 1.975**
- II. Ruskai Z**, Kiss E, Molnár Zs. Perioperative Lung Protective Ventilatory Management During Major Abdominal Surgery: A Hungarian Nationwide Survey. *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2019;(5) 1: 19-27. doi: 10.2478/jccm-2019-0002  
**IF: -**
- III. Ruskai Z**, Szabó Zs. Maintaining spontaneous ventilation during surgery—a review article. *Journal of Emergency and Critical Care Medicine* 2020(4); 5: 7. doi: 10.21037/jeccm.2019.09.06  
**IF: -**
- IV. Ruskai Z**, Kiss E, László I, Bokrétás GP, Vizserálek D, Vámosy I, Surány E, Buzogány I, Bajory Z, Molnár Zs. Effects of intraoperative positive end-expiratory pressure optimization on respiratory mechanics and the inflammatory response: a randomized controlled trial. *J Clin Monit Comput* 2020 doi: 10.1007/s10877-020-00519-6  
**IF: 2.179**

### A tézis alapját képező absztraktok listája

- I. Ruskai Z**, Kiss E, Molnár Zs. Felmérés a nagy hasi műtétek során alkalmazott perioperatív tüdőprotektív lélegeztetés magyarországi gyakorlatáról. *Aneszteziológia És Intenzív Terápia* 2018; (48) Suppl 1:P26
- II. Ruskai Z**, Kiss E, Vámosy I, Vizserálek D, Hawchar F, Molnár Zs. Intraoperative PEEP Optimization. Effects on Postoperative Pulmonary Complications and Inflammatory Response: Preliminary Results of a Randomized Controlled Trial. *Eur J Anaesth* 2019; 36(e-Suppl 57):319. **IF: 4.140**

# 1. BEVEZETÉS

Az emberi népesség és a várható élettartam növekedése a sebészi beavatkozások számának drámai növekedésével járt az elmúlt évtizedekben. Habár nem rendelkezünk átfogó, pontos adatokkal a sebészeti ellátásról, becslések szerint világszerte évente mintegy 320 millió (5000 beavatkozás / 100.000 fő) műtéti beavatkozást végeznek. A populáció előregedésével és a társbetegségek gyakoriságának növekedésével ez a szám várhatóan tovább fog emelkedni az elkövetkező évtizedekben. A műtéti beavatkozások – ezáltal a szövődmények (5-60%) - jelentős része négy szakmához kapcsolódik: az ortopédia-traumatológia a teljes műtéti ellátás 22,1%-át, a hasi sebészet 16,1%-át, a nőgyógyászati és az urológiai beavatkozások pedig mintegy 10-10%-át teszik ki. Annak ellenére, hogy számos aneszteziológiai technika áll rendelkezésre, ezen műtéti beavatkozások 65%-ában a gépi lélegeztetési igénnyel járó általános anesztézia alkalmazása szükséges a biztonságos és kielégítő anesztézia, analgészia, illetve az optimális sebészeti körülmények biztosításához. Nem szabad azonban elfelejteni, hogy a gépi lélegeztetés egy “kétélű fegyver”. Amellett, hogy a megfelelő gázcsere, ezáltal a kielégítő szöveti oxigenizáció biztosításához elengedhetetlenül szükséges, a nem megfelelően végzett gépi lélegeztetés úgynevezett ventilátor-indukált tüdőkárosodáshoz (ventilator-induced lung injury, VILI), és ezen keresztül intra- és posztoperatív szövődmények kialakulásához vezethet.

A posztoperatív szövődmények megelőzése kiemelt fontosságú kutatási területté vált mind a sebészi, mind az aneszteziológiai ellátásban. A szövődmények súlyossága és incidenciája is egyértelmű összefüggést mutat a műtét és az alkalmazott aneszteziológiai technika típusával, valamint a beteg aktuális egészségi állapotával és természetesen társbetegségeivel. Ez a felismerés, illetve a sebészi és aneszteziológiai beavatkozásokkal összefüggő rizikófaktorok patofiziológiai hátterének megismerése vezetett egyrészt a minimál-invazív sebészi technikák térhódításához, másrészt a tüdőprotektív lélegeztetési stratégia koncepciójának kialakításához és mindennapi gyakorlatban történő alkalmazása fontosságának hangsúlyozásához.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

A korábban ARDS-es betegpopulációban alkalmazott tüdőprotektív lélegeztetés (TPL) egyre jelentősebb szerephez jutott az egészséges tüdejű betegek intraoperatív lélegeztetése során is az elmúlt évtizedekben. Ennek ellenére korábbi vizsgálatokban azt találták, hogy a tüdőprotektív lélegeztetési koncepció alkalmazása még mindig nem terjedt el széles körben a mindennapi aneszteziológiai gyakorlatban, még a magas kockázatú betegek, illetve műtétek anesztéziája során sem. Bár az alacsony légzéstérfogat ( $\leq 6$  ml/kg, TV) alkalmazása gyakori, mind a pozitív kilégzésvégi nyomás (PEEP) individualizálása, mind az alveolustoborzási manőverek (ARM) használata rendkívül esetleges, sőt, ezen elemek szükségességét, valamint hatékonyságát a légzésmechanika és gázcsere javításának tekintetében időről időre megkérdőjelezik, vagy akár károsnak is tartják. Mindemellett az intraoperatív tüdőprotektív lélegeztetés magyarországi gyakorlatáról nem rendelkezünk semmilyen információval, hiszen ilyen irányú vizsgálat, felmérés korábban nem történt hazánkban.

A nagy hasi műtétek anesztéziája során - a PEEP titrálásával - az egyéni igényekhez adaptált optimális TPL alkalmazásának, ezáltal a VILI rizikófaktorai kiküszöbölésének patofiziológiai jelentőségét és előnyeit számos klinikai vizsgálat jelezte. Az optimális PEEP (PEEPopt) meghatározásának technikája azonban nem egységes, és nem létezik egyértelmű ajánlás ebben a tekintetben. Másrészt, az individuálisan optimális lélegeztetés beállítása bonyolult, nehézkes, időigényes és a számos vérgázvizsgálat szükségessége miatt költséges is lehet, ezért ennek felmérése és értékelése klinikai vizsgálati körülmények között fontos.

Hipotézisünk szerint az elérhető legmagasabb statikus pulmonális compliance (Cstat) alapján titrált, individuálisan optimális PEEP alkalmazása javíthatja mind a légzésmechanikát, mind a gázcserét, valamint hozzájárulhat a lokális pulmonális gyulladással való válaszreakció – a biotrauma – csökkentéséhez.

Célkitűzéseink a következők voltak:

- I. *Egy prospektív, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatban összehasonlítani a standard PEEP (6 H<sub>2</sub>Ocm) alkalmazásával végzett TPL és egy - titrálási eljárás során meghatározott - PEEPopt-pel végzett TPL hatásait az elsődleges végpontokként kijelölt légzésmechanikára és oxigenizációra.*
- II. *Ugyanebben a klinikai vizsgálatban terveztük felmérni az individualizált TPL potenciális összefüggéseit a gyulladással.*
- III. *Országos, kérdőíves felmérésünkben a nagy hasi műtétek anesztéziája során végzett perioperatív TPL magyarországi gyakorlatát mértük fel.*

### **3. ANYAG ÉS MÓDSZER**

Kétcentrumos, egyszeres vak (beteg), beavatkozással járó, prospektív, randomizált kontrollált klinikai vizsgálatunkat (PRCT) az Egészségügyi Tudományos Tanács - Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (azonosító szám: 21586-4/2016/EKU), a Péterfy Sándor Kórház Intézményi Kutatásetikai Bizottsága (azonosító szám: CO-338-045) és a Szegedi Tudományegyetem Regionális Humán Orvosbiológiai Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (149/2016-SZTE) jóváhagyásával végeztük. Vizsgálatunkat a ClinicalTrials.gov regiszterben NCT02931409 vizsgálati azonosítószámmal regisztráltuk, és az intézményi és nemzeti kutatásetikai bizottságok etikai normáival, valamint az 1964. évi Helsink Deklarációban foglaltakkal és annak későbbi módosításaival összhangban hajtottuk végre.

A magyarországi aneszteziológusok körében végzett kérdőíves felmérésünkhöz etikai bizottsági engedélyre nem volt szükség, mivel a vizsgálatban való részvétel teljes mértékben önkéntes alapú és anonim volt, illetve a kérdőív a kollégák mindennapi aneszteziológiai gyakorlatának felmérésére és elemzésére irányult.

#### **I. Az optimális PEEP hatása a légzésmechanikára és a gyulladásoos válaszreakcióra (Vizsgálat I)**

Prospektív, randomizált kontrollált klinikai vizsgálatunk célja az volt, hogy felmérjük az individualizált intraoperatív TPL hatását a légzésmechanikára, az oxigenizációra, valamint, hogy feltárjuk annak lehetséges összefüggéseit a gyulladásoos válaszreakcióval, rosszindulatú húgyhólyag daganat miatt végzett nyílt radikális cisztektómia műtétek során. A gyulladásoos válaszreakció vizsgálatát a korai perioperatív prokalcitonin (PCT) kinetika monitorozásával végeztük. Vizsgálati protokollunk megfelelt a Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) irányelveinek.

#### **A betegbevonás szempontjai**

A rosszindulatú húgyhólyag daganat miatt ileum conduit vagy ortotopikus hólyagképzéssel végzett nyílt radikális cisztektómiára előjegyzett betegeket a perioperatív kivizsgálás intézményi standardjainak megfelelően vizsgáltuk ki a műtét előtt. A betegek egyéni perioperatív rizikóját és összességében operálhatóságát kórtörténetük, társbetegségeik, fizikális és funkcionális állapotuk (ASA státuszbesorolás), laboratóriumi és képalkotó (mellkasi röntgen- vagy CT) vizsgálati eredményeik, 12-vezetékes EKG-juk, testtömeg-indexük (BMI)

és tápláltsági mutatóik (Nutrition Risk Screening 2002) alapján mértük fel. Szükség esetén kiegészítő vizsgálatokat (légzésfunkció, szívultrahang, terheléses EKG) is végeztünk. A posztoperatív légzési elégtelenség kockázatát a Postoperative Respiratory Failure Risk Index (RFRI) alkalmazásával mértük fel.

A bevonási kritériumok a következők voltak: 18 év feletti életkor, a rosszindulatú húgyhólyag daganat miatt tervezett nyílt radikális cisztektómia ileum conduit- vagy ortotopikus hólyagképzéssel, valamint a beleegyező nyilatkozat aláírása a vizsgálatban való részvételhez. A kizárási kritériumok a következők voltak: 18 év alatti életkor, ASA IV fizikális állapot, súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD, GOLD III vagy IV súlyossági fokozat), kontrollálatlan bronchiális asztma, pulmonális metasztázisok, megelőző mellkasi műtét, mellkasi drenázs szükségessége a műtét előtt, vesepótló kezelés szükségessége a műtét előtt, pangásos szívelégtelenség (NYHA III vagy IV súlyossági fokozat), morbid elhízás ( $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ ) és a beteg beleegyezésének a hiánya.

A résztvevőket 1:1 arányban randomizáltuk a vizsgálati csoportba (study group, SG) és a kontroll csoportba (control group, CG), egy számítógép által generált blokk randomizációs lista alkalmazásával. A protokollban meghatározott demográfiai és klinikai adatokat, valamint a mért paramétereket a résztvevők adatfájljaiban (Case Report File, CRF) rögzítettük.

### **Légzésmechanikai mérések**

Az intraoperatív Cstat értékek, a holtter frakció ( $V_{ds}/V_t$ ), a légúti ellenállás ( $R_{aw}$ ), a kilégzésvégi szén-dioxid nyomás ( $EtCO_2$ ), és a légzésszám méréséhez a Dräger Primus<sup>©</sup> Anaesthesia Workstation altatógépet és az ehhez kapcsolt Dräger Infinity<sup>®</sup>  $etCO_2$  + Respiratory Mechanics Pod modult (Dräger AG & Co, Lübeck, Németország) használtuk. A mért paramétereket közvetlenül a narkózisindukciót követően, majd a műtét során 15 percnként rögzítettük. A driving pressure-t ( $\Delta P$ ) a  $T_V$  és a Cstat hányadosaként retrospektíven számítottuk ki. Az alveolo-arteriális szén-dioxid differenciát - mint az alveoláris holtter indikátorát - az  $EtCO_2$  és az arteriális szén-dioxid parciális nyomásának ( $PaCO_2$ ) adataiból számítottuk ki szintén retrospektív módon.

### **Klinikai vizsgálati protokoll**

A vizsgálatba bevont betegek perioperatív előkészítése az intézeti standardokhoz igazodott (centrális vénás katéter behelyezés, ulcus- és trombózis-profilaxis, műtét előtti folyadékfogyasztás, stb).

Közvetlenül a narkózisindukció előtt lumbális epidurális katétert és artériás kanült helyeztünk be, egyrészt a posztoperatív fájdalomcsillapítás céljából, másrészt invazív artériás vérnyomás monitorozáshoz és a vérgáz vizsgálatokhoz szükséges mintavételekhez. A narkózis bevezetése és az orotracheális intubáció után, a protokollban meghatározott úgynevezett egyensúlyi állapot elérését követően, minden bevont betegnél ARM-t végeztünk 30 H<sub>2</sub>Ocm PEEP 30 másodpercig történő alkalmazásával (30x30 CPAP technika).

Ezt követően a SG-ban a PEEP<sub>opt</sub> meghatározása céljából egy Cstat-vezérelt decrementális (csökkenő) PEEP titrálási eljárást alkalmaztunk. Ennek során a PEEP-t 4 percenként 14 H<sub>2</sub>Ocm-ről indulva 2 H<sub>2</sub>Ocm-rel csökkentettük egészen a végső 6 H<sub>2</sub>Ocm eléréséig. Minden PEEP szinten rögzítettük az átlagos Cstat értékeket, valamint artériás vérgáz analízist (AVGA) végeztünk és a legmagasabb Cstat értéket eredményező PEEP értéket tekintettük az individuálisan optimális PEEP értéknek. A PEEP titrálási eljárás után a betegek lélegeztetését a PEEP<sub>opt</sub>, TV = 6 ml/kg és FiO<sub>2</sub> = 50% alkalmazásával folytattuk. Az ARM-t 60 percenként ismételtük a műtét alatt.

A CG-ban az endotracheális intubáció és iniciális ARM után standard TPL-t végeztünk PEEP = 6 H<sub>2</sub>Ocm, TV = 6 ml/kg és FiO<sub>2</sub> = 50% alkalmazásával. Az ARM-t szintén 60 percenként ismételtük a műtét alatt.

Az artériás és centrális vénás vérgázmintákat (AVG, CVVG) 60 percenként értékeltük a műtét során. Csökkenő perifériás oxigénszaturáció esetén (SpO<sub>2</sub> < 94%) úgynevezett „mentő” (rescue) ARM-t végeztünk az 100%-os FiO<sub>2</sub>-vel.

A PCT kinetika vizsgálatához vérmintákat vettünk a műtét előtt, majd 2, 6, 12, 24, 48 és 72 órával a sebési bemetszés után.

A betegek keringési paramétereit (artériás középnyomás - MAP, szívfrekvencia) folyamatosan monitoroztuk a műtét alatt. A légzésmechanikai mérések adatait (Cstat, Raw, V<sub>d</sub>/V<sub>t</sub>), a kapnográfias értékeket, valamint a maghőmérsékleti és TOF (train-of-four) monitorozással mért relaxometriás adatokat 15 percenként regisztráltuk.

Hipotenzio (MAP < 65 Hgmm) esetén noradrenalin támogatást indítottunk, az intraoperatív folyadékterápiát a protokollban rögzítettnek megfelelően 3 ml/kg/h balanszírozott krisztalloid infúzióval végeztük. Vérzés esetén 200 ml kolloid (hidroxi-etil-keményítő, HES) oldat bólust és krisztalloid szubsztitúciót alkalmaztunk, valamint szükség esetén a beteget transzfundáltuk.

A műtét után a beteget - posztoperatív ellátás céljából - az intenzív osztályra (ITO) vettük fel. A posztoperatív ellátás során 6 óránként (a 72. óráig) AVGA-t és CVVGA-t végeztünk, értékeltük a betegek sav-bázis státuszát (pH, BE, stHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), keringési (centrális vénás oxigén

szaturáció – ScvO<sub>2</sub>, arterio-venosus szén-dioxid differencia, dCO<sub>2</sub>) és gázcsere paramétereit (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>). Az első posztoperatív napon (POD) mellkasi röntgen vizsgálatot végeztünk, amelyet a következő napokban megismételtünk, ha pulmonális szövődmény gyanúja merült fel. A betegek posztoperatív fájdalomcsillapítását folyamatos epidurális és intermittáló intravénás fájdalomcsillapítással végeztük. Hatékonyak értékeltük az analgéziát, ha a numerikus fájdalom skálán (NPRS) a beteg kevesebb, mint 3 pontot jelzett.

Az esetlegesen emelkedett hasúri nyomás (IAP) okozta eltérések és hibák kiküszöbölése céljából minden betegnél direkt intraperitoneális hasúri nyomásmonitorozást alkalmaztunk az első három POD-on. A posztoperatív keringéstámogatást, folyadékterápiát és a transfúzió szükségességét a MAP, ScvO<sub>2</sub>, dCO<sub>2</sub> és az artériás laktát-szint alapján határoztuk meg.

Tiszta folyadék fogyasztása közvetlenül a műtét után engedélyezett volt, és a nazogasztrikus szondát legkésőbb a POD<sub>1</sub> reggelén eltávolítottuk, és a betegek aktív mobilizációját megkezdtük.

Betegeink klinikai állapotának változását fizikális és laboratóriumi vizsgálatokkal, valamint a Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) alkalmazásával követtük.

A POD<sub>4-28</sub> (utánkövetés) alatt rögzítettük a másodlagos- és harmadlagos vizsgálati végpontokat.

## **II. Felmérés a nagy hasi műtétek során alkalmazott perioperatív tüdőprotektív lélegeztetés magyarországi gyakorlatáról (Vizsgálat II)**

A nagy hasi műtétek során alkalmazott TPL magyarországi gyakorlatáról nem készült korábban országos felmérés. Hiánypótló kérdőíves kutatásunk célja az volt, hogy felmérjük a magyar aneszteziológusok mindennapi tevékenységét a TPL koncepció alkalmazásának tekintetében.

### **Vizsgálati protokoll**

Kérdőíves felmérésünk 36 kötelezően megválaszolandó kérdésből állt. A kérdéseket 5 csoportba osztottuk. Az online kérdőívet Google Forms (Google Inc., Mountain View, California) segítségével tettük közzé.

A kérdőív érthetőségét és a feltett kérdések szakmai érvényességét 3 szakértő aneszteziológus bevonásával teszteltük. Ezen tesztidőszak alatt felmértük a kérdőív kitöltéséhez szükséges időt is. A kérdőív megfelelő minősítését és elfogadását követően, a magyar aneszteziológusokat e-mailben és a Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás



Társaság által kiküldött hírlevélben kértük fel az online felmérésben való részvételre. A meghívóhoz csatolt kísérőlevél tartalmazta a vizsgálok nevét, elérhetőségét, valamint a vizsgálat céljait és módszereit.

A válaszadók demográfiai adatait rögzítettük, személyes, érzékeny adatokat nem regisztráltunk. Kérdőívünkkel a magyar aneszteziológus kollégák mindennapi, rutin pre-, intra- és posztoperatív tevékenységét, valamint a posztoperatív pulmonális szövődmények (PPC) rizikófaktoraival kapcsolatos ismereteik felmérését végeztük.

A vizsgálat elsődleges végpontja a TPL koncepció - alacsony légzéstérfogat ( $TV \leq 6$  ml/kg), közepes PEEP ( $\geq 6$  H<sub>2</sub>Ocm) és a rendszeres ARM – koherens alkalmazásának gyakorisága; másodlagos végpontjai a műtét alatti egyéb tüdőprotektív tényezők (légzésszám, PEEP-titrálás, alacsony Pplat és  $\Delta P$ ) alkalmazása, a pre- és posztoperatív ellátás, a légzési fizioterápiás, valamint lélegeztetéssel kapcsolatos írott intézményi protokollok megléte; harmadlagos végpontja posztoperatív pulmonális szövődmények rizikófaktoraival kapcsolatos ismeretek voltak.

A válaszokat egyrészt a szakmai tapasztalat (szakorvosjelöltek vs szakorvosok), másrészt az intézmények progresszivitási szintjeinek (egyetemi központok vs nem egyetemi ellátóhelyek) tekintetében összehasonlítónan elemeztük.

Tekintettel arra, hogy a kutatás az aneszteziológusok szakmai gyakorlatának felméréséről szólt, a részvétel önkéntes és névtelen volt, így érzékeny adatok nem kerültek rögzítésre, nem volt szükség etikai bizottsági engedélyre.

Bevonási kritériumok: minden magyar, Magyarország területén praktizáló aneszteziológus orvos. Kizárási kritérium nem merült fel. A kutatás megfelelt a felmérés-jelentéstételi előírásoknak.

## 4. EREDMÉNYEK

### I. Vizsgálat I

A 68 alkalmas beteg közül, 39 beteget randomizáltunk, és 30 beteg fejezte be a vizsgálatot. A két csoport kiindulási klinikai jellemzői és demográfiai adatai között nem volt szignifikáns különbség. A résztvevők ARISCAT (Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia) pontszámát retrospektív módon számítottuk ki.

A PEEP<sub>opt</sub> szintje magasabb volt az SG-ban, mint a CG-ban. A PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (451,24 ± 121,78 vs 404,15 ± 115,87, P = 0,005), Cstat (52,54 ± 13,59 vs 45,22 ± 9,13, P < 0,0001), valamint az összes többi intraoperatív légzésmechanikai paraméter szignifikánsan jobb volt SG-ban.

Nem találtunk szignifikáns különbséget az intraoperatív hemodinamikai paraméterek, a folyadékészükséglet és a vörösvértest transzfúziós igény mennyisége között, azonban a noradrenalin-igény szignifikánsan magasabb volt a SG-ban.

A másodlagos végpontok tekintetében a posztoperatív PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> értékek az első három POD-on magasabbak voltak ugyan az SG-ban, azonban ezek a különbségek nem voltak szignifikánsak (298,67 ± 44,48 mmHg vs. 307,60 ± 48,22 mmHg, OR: 0,63, 95% CI 0,25-1,63, P = 0,342).

Nem találtunk szignifikáns különbséget sem a csoportok hemodinamikai és metabolikus eredményeiben, sem az IAP értékekben.

Nem volt szignifikáns a különbség a folyadék egyensúly (P = 0,114), a transzfúziós igény, a vérlemezkeszám (P = 0,814) és a szérumbilirubin szintek (P = 0,127) tekintetében sem. A szérumbilirubin (4,6 mmol l<sup>-1</sup> IQR: 3,8–5,3 és 5,1 mmol l<sup>-1</sup> IQR: 4,3–7,9, OR: 3,25, 95% CI 0,61–6,52, P = 0,044) és a kreatinin szint (94 μmol l<sup>-1</sup> IQR: 80,00–128,25 és 131 μmol l<sup>-1</sup> IQR: 88,75–166,50, VAGY: 2,05, 95% CI 0,89–4,75, P = 0,022) szignifikánsan alacsonyabb, illetve a napi vizeletürítés szignifikánsan magasabb (3600 ml IQR: 2835 - 4300 vs 2750 ml IQR: 2275 - 3212, P = 0,001) volt a CG-ban. Ez ugyan a posztoperatív vesekárosodás gyakoribb előfordulását jelezte az SG-ban, azonban ezen komplikációk RIFLE kritériumok alapján végzett másodlagos analízise nem mutatott szignifikáns különbséget (34 vs. 41, VAGY: 1,31, 95% CI, 0,81 - 2,10, P = 0,277).

A PCT kinetika vonatkozásában az első 24 óra végére a CG-ban a kiindulási értékhez képest 6-szoros, a SG-ban 6,7-szeres PCT-szint emelkedést találtunk. A PCT értékek csökkenése a POD<sub>1-2</sub>-n jelentősebb volt az SG-ban, mint a CG-ban (19,5% vs 16,7% a POD<sub>1</sub>;

26,3% vs. 14% a POD<sub>2</sub>-nél). Összességében azonban a PCT kinetikában a korai posztoperatív időszakban nem találtak szignifikáns különbséget. csoportok között ( $F = 2,82$ ,  $P = 0,076$ ). Ezzel szemben az alanyok abszolút PCT értékei szignifikánsan különböztek ( $F = 107,5$ ,  $P < 0,001$ ).

A posztoperatív szövődmények összesített eredményei enyhe (0,5%), de nem szignifikáns csökkenést jeleztek az SG-ban a CG-hoz képest (OR: 0,93, 95% CI 0,79 - 1,07,  $P = 0,295$ ).

Nem találtunk szignifikáns különbséget sem az intenzív osztályos ápolási napok, sem a kórházi tartózkodási időben a csoportok között.

## II. Vizsgálat II

### Demográfiai adatok

Összesen 111 aneszteziológus töltötte ki és küldte vissza a kérdőívet. Az aneszteziológusok többsége jelentős betegforgalmú kórházakban dolgozott (> 300 hasi műtét/év, 72 fő, 64,9%). 24 válaszadó (21,6%) egyetemi klinikán dolgozott, és az összes válaszadó 80,2%-a (89 fő) szakorvosi képesítéssel, és közülük 70 fő (63,1%) több mint 10 éves szakmai tapasztalattal rendelkezett.

### Elsődleges végpont

61 (54,9%) válaszadó alkalmazott alacsony TV-t, és 67 fő (60,4%) határozta meg a megfelelő légzéstérfogatot az ideális testtömeg (IBW) alapján. Az eredmények azt mutatták, hogy a válaszadók egyike sem alkalmazott nulla PEEP-et (ZEEP), azonban 54-en (48,6%) közülük mindig alacsony PEEP értéket használtak, és 57 fő (51,3%) soha nem végzett semmilyen PEEP-titrálási eljárást a PEEP<sub>opt</sub> meghatározására.

A leggyakoribb PEEP-titrálási eljárás, amelyet a válaszadók 28,8%-a (32 fő) alkalmazott, a nyomás-térfogat hurokgörbe (P-V curve) által meghatározott módszer volt. 20-an (18%) az PEEP<sub>opt</sub>-t a FiO<sub>2</sub> igényhez illesztette, az ARDS Network által meghatározott metódus szerint. A válaszok alapján sem elektromos impedancia tomográfia (EIT), sem a nyelőcső-nyomás monitorozással meghatározott transzpulmonális nyomás alkalmazása nem érhető el műtéti körülmények között hazánkban az PEEP<sub>opt</sub> titrálásához.

30 aneszteziológus (27%) alkalmazta rutinszerűen a mindennapi gyakorlatban a TPL három alapelemét, de csak 6-an (5,4%) alkalmazták rendszeresen - 30 vagy 60 percenként - ARM-t. Annak ellenére, hogy mind az orvosok, mind az intézetek között nyilvánvaló gyakorlati eltérések mutatkoztak, nem találtunk szignifikáns különbséget sem a szakorvos jelöltek és a

szakorvosok, sem az egyetemi központok és a nem egyetemi kórházak összehasonlítása során az intraoperatív TPL gyakorlatának vonatkozásában.

### **Másodlagos végpontok**

A válaszadók 59,5%-a alkalmazta a permiszióv hiperkapniát ( $\text{EtCO}_2 = 35\text{--}40 \text{ Hgmm}$ ) a műtétek során, és a túlnyomó többség - 86 fő (77,5%) - a kapnográfia alapján határozta meg a megfelelő légeztetési számot. Alacsony Pplat-t ( $< 25 \text{ H}_2\text{Ocm}$ ) és az alacsony  $\Delta\text{P}$ -t ( $< 15 \text{ H}_2\text{Ocm}$ ), mint a lélegeztetés biztonsági határértékeit, a válaszadók 40,5%-a vette számításba célparaméterként. Ezen két paraméter alkalmazásában szignifikáns különbséget találtunk a szakorvos jelöltek és a szakorvosok gyakorlata között ( $P = 0,0026$ ).

A betegek többségének (93,7%) extubációja már a műtőben megtörténik. Annak ellenére, hogy a nem-depolarizáló neuromuszkuláris blokkoló szerek (NMBA) használata gyakori, csak 19 (17,1%) válaszadó ítélte meg a neuromuszkuláris transzmisszió monitorozása alapján ezen szerek dózisának, ismétlésének és hatásuk felfüggesztésének szükségességét.

Vizsgálatunk egyik fontos megállapítása, hogy annak ellenére, hogy – főleg a magas kockázatú betegeknél - a preoperatív kivizsgálás során nagyszámú vizsgálatot végeznek el hazánkban (pl.: mellkasi röntgen, spirometria, AVGA), ugyanakkor olyan lényeges beavatkozások, mint a perioperatív lélegeztetési fizioterápia, a pozitív nyomású lélegeztetés (CPAP) és a non-invazív lélegeztetés (NIV) alkalmazása teljesen esetleges, vagy nagyrészt hiányzik. Ugyanezeket a megállapításokat tudtuk tenni a műtét utáni ellátás vonatkozásában is.

Helyi, intézményi szintű perioperatív lélegeztetési protokollok – függetlenül az intézmény típusától - nem álltak rendelkezésre. Több kórházban sem CPAP, sem NIV nem volt elérhető a nap 24 órájában, azt eredményezve, hogy a válaszadók 40,5%-a soha nem alkalmazott perioperatív pozitív nyomású lélegeztetést.

### **Harmadlagos végpontok**

A válaszadók véleménye szerint a PPC legfontosabb kockázati tényezői a mellkasi (92,8%) és a kiterjesztett hasi műtétek (90,1%), a COPD (98,9%), az elhízás (87,4%) és a műtét utáni reziduális neuromuszkuláris blokkád (95,5%). Ezzel szemben a transzplantációs sebészetet, az intrakraniális műtéteket, a krónikus alultápláltságot, vérszegénységet és a nazogasztrikus szonda prolongált használatát elhanyagolható kockázati tényezőnek tekintették. Ez az utolsó három eredmény rámutatott az ERAS (Early Recovery After Surgery) szemlélet alkalmazásának jelentős hiányára hazánkban.

## 5. MEGÁLLAPÍTÁSOK

- I. A legmagasabb elérhető statikus pulmonális compliance alapján titrált, optimális PEEP alkalmazásával végzett individualizált tüdőprotektív lélegeztetés javítja az intraoperatív oxigenizációt és szignifikánsan csökkenti a driving pressure-t.
- II. Mivel a driving pressure a gépi lélegeztetés fontos biztonsági határának tekinthető, a patofiziológiai racionalitás alapján annak csökkentése csökkentheti a ventilátor-indukált tüdőkárosodás és a posztoperatív pulmonális komplikációk incidenciáját.
- III. Az intraoperatív szakban alkalmazott magasabb PEEP káros hemodinamikai hatása szignifikánsan magasabb vasopresszor igényt eredményez, és növeli a vesekárosodás kialakulásának kockázatát a korai posztoperatív időszakban.
- IV. A perioperatív procalcitonin értékek jelentős szórása a gépi lélegeztetésre adott immunválasz nagy egyéni variabilitását jelzi. Mindazonáltal a procalcitonin-szint kifejezettebb napi csökkenése kiegyensúlyozottabb gyulladásos válaszreakcióra utal, mely a mellékhatások alacsonyabb előfordulását eredményezheti a korai posztoperatív időszakban. Ezért javasoljuk a procalcitonin kinetika alkalmazását abszolút értékek helyett a betegek posztoperatív állapotváltozásainak értékeléséhez.
- V. Összességében az individualizált intraoperatív tüdőprotektív lélegeztetés alkalmazása javasolható a nagy hasi műtétek során, bár eredményeinket még meg kell erősíteni további – a posztoperatív pulmonális komplikációkat elsődleges végpontként megjelölő – klinikai vizsgálatokkal.
- VI. Bár a tüdőprotektív lélegeztetés alkalmazása a nagy hasi műtétek során általános a magyar aneszteziológusok napi gyakorlatában, ám az individualizált megközelítés ritka.
- VII. A platónymást és a driving pressure-t, mint a gépi lélegeztetés optimalizálásának végpontjait, illetve biztonsági határait csak a nagy szakmai tapasztalattal rendelkező szakorvosok alkalmazzák az intraoperatív lélegeztetés során, jelezve a rendszeres oktatás és képzés szükségességét.
- VIII. A posztoperatív pulmonális szövődmények fő kockázati tényezői széles körben ismertek, ám az ERAS megközelítés alkalmazása még mindig hiányzik hazánkban. Eredményeink felhívják a figyelmet a legfrissebb nemzetközi irányelveket implementáló helyi intézményi protokollok kialakításának szükségességére.

## 6. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani mentoromnak, Prof. Dr. Molnár Zsoltnak. Szakmai irányítása, tanácsai és baráti támogatása nélkülözhetetlenek voltak az elmúlt években. Hálás vagyok a segítségéért, motiváló hozzáállásáért és a felém tanúsított türelméért a tudományos kutatás kezdetétől a végéig, és jelen értekezés megírásáig.

Köszönetet mondok Dr. László Ildikónak, Dr. Kiss Erikának, Dr. Vámosy Ildikónak, Dr. Vizserálek Dórának és Dr. Bokrétás Gergelynek az elmúlt években nyújtott segítségükért.

Szeretnék köszönetet mondani a Péterfy Sándor Kórház Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás, valamint Urológiai Osztálya ápolószemélyzetének, különösképpen Gombor Gabriellának, Petőné Bibók Anettnek és Gornicsár Katalinnak a fáradhatatlan és önzetlen együttműködésükért, mely randomizált klinikai vizsgálatunk nélkülözhetetlen alapfeltétele és záloga volt.

Hálás vagyok Prof. Dr. Csomós Ákosnak (a Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság korábbi elnökének), hogy elküldte felkérésünket a Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság tagjainak a felmérésünkben való részvételhez.

Végül, legmélyebb köszönetemet szeretném kifejezni családomnak: feleségemnek, Mónikának és kisfiamnak, Daninak, hogy segítettek, szerettek és megértettek engem ezekben az években.

## Társszerzői nyilatkozat

Alulírott Dr. Szabó Zsolt nyilatkozom, hogy az alábbi egy publikációban a „*Maintaining spontaneous breathing during thoracic surgery: NITS, a new approach*” fejezetet én írtam, annak megállapításai részben saját kutatási eredményeimen alapulnak. A doktori disszertációhoz ezen eredményeket felhasználom. Társzerzőm, Dr. Ruszkai Zoltán nem kívánja őket felhasználni semmilyen formában a doktori disszertációjához. A cikk további részeinek szerzője Dr. Ruszkai Zoltán, az ebben leírtakat jómagam nem használom fel a disszertációhoz. Ezen részek tekintetében lemondok Dr. Ruszkai Zoltán, társszerző javára.

Ruszkai Z, Szabó Zs. Maintaining spontaneous ventilation during surgery—a review article. *Journal of Emergency and Critical Care Medicine* 2020; 4(5):7. doi: 10.21037/jeccm.2019.09.06

Szeged, 2020.05.15.



Dr. Szabó Zsolt