

## A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata

### beavatkozással járó vizsgálatok<sup>1</sup> számára<sup>2</sup>

#### A kitöltött nyomtatvány adatait az etikai véleményt adó Regionális Kutatásetikai Bizottságnak korlátozás nélkül hozzáférhetővé kell tennie bárki számára.

A kutatás-fejlesztési tevékenység során létrejövő szellemi javakat Magyarországon több törvény is védi.<sup>3</sup> Ugyanakkor a Helsinki Nyilatkozat 16. pontja, az Ovideoi Egyezményt hatályba léptető 2002. évi VI. törvény, és az orvosi kutatások végzéséről szóló miniszteri rendelet az emberen végzett orvosi kutatások etikus folytatása érdekében megkövetelik az etikai bizottságoktól, hogy a közvéleményt tájékoztassák az általuk véleményezett kutatások fontosabb adatairól. A közvélemény tájékoztatásának célja: az etikai bizottság munkájának nyilvánossága, a kutatások alanyai alapvető emberi jogainak biztosítása.

A 2007. III. 10-től hatályos 1/2007. (I. 24.) EüM rendelettel módosított 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet szerint az alább felsorolt, a kutatási tervben megtalálható adatok közérdekű adatok, amelyeket bárki korlátozás nélkül megismerhet. Kérjük, hogy a szellemi alkotások oltalmának védelmét is szem előtt tartva, a nem nyilvános kutatási terv alapján töltsék ki ezt a táblázatot. A közvélemény és az alanyok tisztességes, lényegre törő tájékoztatását tartsa elsődleges szempontnak. A kutatási terv szakmai-etikai jóváhagyása után, az etikai bizottság a saját honlapján minden érdeklődő számára közzé teheti az itt megadott közérdekű adatokat. **Szakmai vagy szolgálati titoknak minősülő, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot ne közöljön!**

**A téma megnevezése:** Endotracheális intubáció nélkül, spontán légző és endotracheális intubációval, egy tüdős lélegeztetéssel végzett mellkassebészeti rezekciós műtétek során fellépő ventiláció/perfúzió aránytalanság vizsgálata

A kérelem iktatási száma:

30/2018-SZTE

A kérelmező: Dr. Szabó Zsolt, részlegvezető

<sup>1</sup> A 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/B. § g) és h) pontjai szerint:

g.) *beavatkozással járó vizsgálat (interventional trial)*: fizikai beavatkozással járó orvostudományi kutatás és minden olyan beavatkozással járó kutatás, amely a vizsgálati alany lelki egészségére nézve kockázattal jár

<sup>2</sup> Ez a nyomtatvány a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 8. § (3) és (4) bekezdéseinek 2008. szeptember 1-jén hatályos szövege alapján készült.

<sup>3</sup> A találmányok szabadalmi oltalmáról szóló 1995. évi XXXIII. törvény, a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. törvény.

## 1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A video asszisztált thorascopiás sebészet (VATS) gyakran végzett és világszerte elfogadott beavatkozássá vált a mellkassebészetben az elmúlt évtizedekben. Hagyományosan ezen műtétekhez a tüdőfelek izolált, pozitív nyomású lélegeztetését („one lung ventilation”, OLV) dupla lumenű tubussal vagy bronchus blokkerrel végezzük. Azonban mind elterjedtebbé vált egy újszerű aneszteziológiai eljárás, az intubáció nélküli thorascopia („non-intubated thoracoscopic surgery”, NITS), amely során a betegen intravénás anesztéziai és regionális anesztéziai technikák kombinációjával, és a spontán légzés megtartásával végeznek VATS műtéteket mediastinális tumorok eltávolításához, anatómai rezekciókhoz [1,2]. Egyetemünk Aneszteziológiai és Intenzív terápiás Intézete a Sebészeti Klinika Mellkassebészeti Osztályával szoros együttműködésben ebben az évben már több, mint 75 VATS lobektómiát végzett ezzel az eljárással, szövődmények nélkül. A NITS technika jellegzetessége, hogy a műtét alatt a beteg spontán légzését, és ezáltal a légzés fiziológiás nyomásviszonyait, csak kismértékben befolyásolja, radikálisan eltér a konvencionális egy tüdős, pozitív nyomású lélegeztetéstől.

Az elmúlt években megjelent közlemények alapján úgy tűnik, hogy a NITS a hagyományos aneszteziológiai technikáknak egyenrangú alternatívájává válhat, hiszen nem találtak jelentős különbséget, sem a sebészi és aneszteziológiai alkalmazhatóságban, sem a kimenetelben [3,4,5]. Sőt, egyes szerzők a NITS csoportban rövidebb kórházi tartózkodási időt, rövidebb mellkasi drainage időt, kevesebb légzési szövődményt, alacsonyabb stresszhormon és T-lymphocytá szintet, azaz kisebb intenzitású gyulladási választ észleltek [3-7].

A tüdő kollapszusát követően kialakuló hypoxiás vazokonstrikción (HPV) alapvetően változtatja meg a tüdőben az áramlási- és rezisztenciaviszonyokat. A vazokonstrikción a nem ventilált területekről a jól ventilált területek felé irányítja a véráramlást, amivel az oxigenizációt javítja. A HPV kialakulása bifázisos, az első fázis a hypoxia kialakulását követően azonnal megkezdődik és körülbelül 20-30 percig tart, míg a második fázis 40 perc után indul és 2 órát követően platózik [8].

A fenti élettani folyamatok alapján, nem tűnik alaptalannak az a feltételezés, miszerint a) az izomrelaxáció hiánya, b) a rekeszizom intakt működése és c) a NITS műtét során a dependens tüdőben fellépő alacsony vagy negatív légzési nyomás, külön-külön, vagy együttesen is, kisebb ventiláció/perfúzió aránytalanságot (V/Q) eredményez, mint az OLV során [9,10].

Bár az OLV alatt mérhető intrapulmonális shunt-ról számtalan publikáció jelent meg, nincsenek azonban adatok a NITS alatti V/Q arány alakulásáról, és az OLV-NITS között sem

történtek ebben a témakörben összehasonlító vizsgálatok. Márpedig ezekre feltétlenül szükség volna, egyrészt, hogy jobban megértsük a műtétek alatt végbemenő élettani változásokat, másrészt az így kapott eredmények segíthetnek az intraoperatív hipoxia kezelési stratégiájának megválasztásában is.

Vizsgálatunk célja, az intraoperatív V/Q számítása az artéria pulmonálisból és az artéria radialisból vett vérminták alapján NITS és OLV technikával végzett tüdőműtétek során.

## 2. A kutatás megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése:

1. Ke-Cheng Chen, Ya-Jung Cheng et al.: Nonintubated thoracoscopic surgery using regional anesthesia and vagal block and targeted sedation J Thorac Dis. 2014 Jan; 6(1): 31–36.
2. Jen-Ting Yang, Ming-Hui Hung et al: Anesthetic consideration for nonintubated VATS J Thorac Dis. 2014 Jan; 6(1): 10–13. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.01.03
3. Bei Wang, Shengjin Ge: Nonintubated anesthesia for thoracic surgery J Thorac Dis. 2014 Dec; 6(12): 1868–1874. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.39
4. Eugenio Pompeo, Roberto Sorge, Andrej Akopov, Miguel Congregado, Tomasz Grodzki: Non-intubated thoracic surgery: A survey from the European Society of Thoracic Surgeons for the ESTS Non-intubated Thoracic Surgery Working Group Ann Transl Med. 2015 Mar; 3(3): 37. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.01.34
5. Federico Tacconi, Eugenio Pompeo : Non-intubated video-assisted thoracic surgery: where does evidence stand? J Thorac Dis. 2016 Apr; 8(Suppl 4): S364–S375. doi: 10.21037/jtd.2016.04.39
6. Tacconi F, Pompeo E, Sellitri F, Mineo TC. Surgical stress hormones response is reduced after awake videothoracoscopy. Interact CardioVasc Thorac Surg 2010;10:666–71.
7. Mineo TC, Sellitri F, Vanni G, Gallina FT, Ambrogi V: Immunological and Inflammatory Impact of Non-Intubated Lung Metastasectomy. Int J Mol Sci. 2017 Jul 7;18(7). pii: E1466. doi: 10.3390/ijms18071466.
8. Talbot NP, Balanos GM, Dorrington KL, Robbins PA. Two temporal components within the human pulmonary vascular response to approximately 2 h of isocapnic hypoxia. J Appl Physiol. 2005;98:1125–39.
9. Kao MC, Lan CH, Huang CJ. Anesthesia for awake video-assisted thoracic surgery. Acta Anaesthesiol Taiwan 2012;50:126–30.

10. Diego Gonzalez-Rivas, Cesar Bonomec, Eva Fieirab, Humberto Aymerich, Ricardo Fernandez, Maria Delgadob, Lucia Mendezb and Mercedes de la Torre: Non-intubated video-assisted thoracoscopic lung resections: the future of thoracic surgery? European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 49 (2016) 721–731, 19 April 2015

### **3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának és kizárásának rendszere:**

#### Bevonási kritériumok:

1. 18 év feletti felnőtt
2. tüdőelváltozás miatti anatómiai rezekció

#### Kizárási kritériumok:

1. Beteg beleegyezésének hiánya
2. American Society of Anesthesiologists (ASA) pontszám 4 vagy több
3. BMI > 35
4. Éber, fiberoszkópos intubációt feltételező nehéz légút gyanúja
5. Dekompenzált szívbetegség
6. Bronchiectasia
7. Klinikailag releváns mennyiségű légúti váladék
8. Véralvadási zavar megléte
9. Terhesség
10. Nem tökéletes tüdőizoláció
11. Vazoaktív gyógyszer tartós adagolása > 20 min
12. PEEP igény az oxigenizáció fenntartására
13. A vérminták levételéig rescue manőver volt szükséges
14. Hypothermia  $T < 35,5$  C
15.  $PCO_2 > 70$  Hgmm vagy  $pH < 7,15$
16.  $Hgb < 7$  g/dl

### **4. A kutatásba bevinni kívánt résztvevők száma, neme és életkora:**

Mindkét nem, 18 év feletti életkor, 80 fő

## 5. A kutatás módszerei:

### NITS:

A beteg az SZTE AITI preoperatív előkészítési protokollja szerinti rutin kivizsgálást követően, szükség szerinti midazolam premedikáció után érkezik a műtőbe. Helyi érzéstelenítésben artériás kanült helyezünk be és invazív vérnyomásmérést kezdünk, valamint vérgázvizsgálatot végzünk.

Narkózis indukció: Entrópia alapú (BIS, SPI, PSI, stb) alvásmélység monitorozáshoz egy szenzort helyezünk fel a beteg homlokára és cél vezérelt (TCI) propofol narkózist indítunk. A BIS-t 40-60-as célértékének elérése után, laryngeális maszkot helyezünk be.

Intraoperatív ellátás: Az oxigenizációt a laryngeális maszk végére helyezett T-szárral biztosítjuk, melyen keresztül a belélegeztetett oxigénkoncentrációt (FiO<sub>2</sub>) 21-100% között változtathatjuk úgy, hogy a beteg szaturációja 92% felett legyen. A T-darabon található csatlakozóhoz gázmonitort csatlakoztatunk a folyamatos kilégzésvégi (ET) CO<sub>2</sub> és FiO<sub>2</sub> monitorozás céljából.

A bőr 2%-os Lidocainnal történő érzéstelenítését, valamint 4-5 intercostális szegment blokádja után megtörténik a bemetszés, és a mellkas megnyitása. A thoracoscop bevezetése után, a tüdő kollapszusát követően, direkt szemkontroll mellett intercostalis paravertebrális és n. vagus blokkot szúrunk fájdalomcsillapítás és a köhögési reflex kikapcsolása céljából. A sebészi ellátás ezt követően, az uniportal VATS ellátási szabályai szerint történik.

Rescue beavatkozás hipoxia esetén: Amennyiben az SpO<sub>2</sub><90%, alveolus toborzási manővert végzünk: Mapleson-C rendszerrel, FiO<sub>2</sub>=100%, manuális lélegeztetéssel rendezzük a beteg SpO<sub>2</sub>-t, majd ezt követően ismételten hagyjuk a beteget spontán lélegezni, a fenti rendszerrel.

### Hagyományos anesztézia és egy tüdős lélegeztetés:

A preoperatív előkészítés az előzővel megegyező.

Narkózis indukció: Entrópia alapú (BIS, SPI, PSI, stb) alvásmélység monitorozáshoz egy szenzort helyezünk fel a beteg homlokára. 3 perc preoxigenizációt követően cél vezérelt (TCI) propofol narkózist indítunk a BIS 40-60-as értékéig, majd rocuroniummal (0,6 mg/ttkg) izomrelaxációt hozunk létre. A teljes izomrelaxációt követően, melyet relaxométerrel ellenőrzünk (TOF=0), dupla lumenű tubust (férfiak 39Ch-37Ch, nők 37Ch-35 Ch) helyezünk a beteg légcsövébe, majd bronchoszkóppal ellenőrizzük a tubus pozícióját.

Intraoperatív ellátás: Intermittáló pozitív nyomású lélegeztetést kezdünk 8-10 ml/kg légzési térfogattal, , inspirációs- expirációs arány (I:E) 1:2, a FiO<sub>2</sub>-t 21-100% között változtatva, hogy a szaturáció 92% felett legyen. A légzési frekvenciát úgy választjuk meg, hogy az ETCO<sub>2</sub>: 30-35 Hgmm között maradjon. Egy tüdős lélegeztetés során a légzési térfogatot 4-6ml/kg-ra csökkentjük, FiO<sub>2</sub> -t, I:E arányt nem változtatjuk, kilégzésvégi pozitív nyomást (PEEP) nem használunk.

Rescue beavatkozás hipoxia esetén: Amennyiben az SpO<sub>2</sub><90%, alveolus toborzási manővert végzünk a dependens tüdön: Mapleson-C rendszerrel, FiO<sub>2</sub>=100, manuális lélegeztetéssel rendezzük a szaturációt. Sikertelenség esetén pedig visszatérünk két tüdős lélegeztetésre.

Hemodinamikai instabilitás: Mindkét eljárásnál hemodinamikai instabilitás esetén az SZTE AITI hemodinamikai támogatásra vonatkozó protokollja szerint járunk el. Alacsony perctérfogat gyanúja esetén inotróp, alacsony szisztémás vascularis rezisztencia (SVR) gyanúja esetén folyadékboldus és noradrenalin terápiát alkalmazunk a MAP>60 Hgmm érték eléréséig. Mivel azonban ezek a szerek megváltoztatják mind a pulmonáris vaszkuláris rezisztencia, mind pedig a shunt frakció értékét. Ezért azokat a betegeket, melyek folyamatos keringéstámogató terápiára szorulnak a vizsgálatból kizárjuk

Intraoperatív folyadékterápia: fenntartó folyadéknak balanszírozott krisztalloid infúziót használunk, melyet volumetrikus pumpán adagolunk 1,5-2 ml/kg/h dózisban.

Hőmérsékletmérés: Nazális hőmérővel történik

Sebési eljárás és a vérvétel technikája: A műtét a mellkassebészeti műtéti eljárásrend szabályai szerint zajlik. A vérvétel az a. pulmonálisból közvetlenül az ér lekötése előtt történik és ezzel egyidejűleg az a. radialisból is mintát veszünk.

Shunt frakció számítása (Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub>):

$$Q_s/Q_t = (C_{cO_2} - C_{aO_2}) / (C_{cO_2} - C_{vO_2}).$$

$$C_{aO_2}(\text{artériás vér oxigéntartalom}) = (P_{aO_2} \times 0.0031) + (Hb \times 1.34 \times S_{aO_2}).$$

$$C_{vO_2}(\text{kevert vénás vér oxigéntartalom}) = (P_{vO_2} \times 0.0031) + (Hb \times 1.34 \times S_{vO_2}).$$

$$C_{cO_2}(\text{pulmonális kapilláris vér oxigéntartalom}) = (P_{aO_2} \times 0.0031) + (Hb \times 1,34 \times S_{cO_2}), \text{ ahol}$$

PaO<sub>2</sub>- parciális artériás oxigénnyomás

PvO<sub>2</sub>- parciális vénás oxigénnyomás

ScO<sub>2</sub>- kapilláris oxigén szaturáció

SvO<sub>2</sub>- vénás oxigén szaturáció

SaO<sub>2</sub>- artériás oxigén szaturáció

Mérések:

Vérgáz vizsgálatok:

1. T0 (vérgázvizsgálat- arteria radialis) beavatkozás megkezdése előtt – szobalevegőn)
2. T1 pulmonalis (arteria pulmonális ) vérgázvizsgálat
3. T1 radialis (arteria radialis) vérgázvizsgálat
4. T3 (rezekció után) vérgázvizsgálat
5. T4 (extubálás után) vérgázvizsgálat
6. Vérgázvizsgálat- deszaturálódás esetén recruitment után

Légzésfunkció: Tpreop – műtét előtt, Tcső – cső eltávolításának napján

## **6. A kedvezőtlen események és a súlyos nemkívánatos események lehetősége, a bekövetkezésük esetén a követendő eljárások**

A kedvezőtlen események lehetősége a vizsgálat jellegéből adódóan nem nagyobb a műtéti beavatkozás átlagos kockázatánál. Amennyiben olyan váratlan, nem kívánatos esemény lép fel, aminek a bekövetkezése bármilyen módon a beavatkozással összefüggésbe hozható, a vizsgálatot fel kell függeszteni, a váratlan eseményt jelezni kell az Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottságának. Ezek bekövetkezése esetén a követendő eljárások az ilyenkor a szakma szabályai szerinti hivatalos ellátási protokollok.

## 7. A résztvevők a személyes és egészségügyi adatainak kezelésével kapcsolatos intézkedések (az 1992. évi LXIII. törvény alapján)

A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak a kezelése az 1992. évi LXIII. törvény alapján történik.

## 8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

A statisztikai elemzéshez IBM SPSS 20.0 programot használunk. Folytonos változónál Shapiro-Wilk teszttel ellenőrizzük a normális eloszlást, melynek teljesülése esetén a csoportok közötti összehasonlítást Student féle T, csoporton belül ANOVA (post hoc Bonferroni) tesztet használunk. Nem normális eloszlásnál a csoporton belül Friedman teszttel végeznénk. A kategórikus változókat  $\chi^2$  próbával hasonlítanánk össze. Az adatokat eloszlástól függően átlag  $\pm$  standard deviáció vagy median (interkvartilis tartomány) ábrázolnánk.

Szeged, 2017. december 6.

.....  
Dr. Szabó Zsolt  
részlegvezető



.....  
Prof. Dr. Molnár Zsolt  
intézetvezető