

Levélcím: I. sz. Belgyógyászati Klinika, 6701 Szeged, Korányi fasor 8-10.

## 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:**

**Pulzusnyomás variabilitás (PPV) vezérelt folyadékterápia mellkassebészeti műtétek során**

A kérelem iktatási száma:

95/2014

A kérelmező: Dr. Trásy Domonkos PhD hallgató

<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 mellkassebészeti műtétek igen nagy megterhelést jelentenek a betegek számára. A kiterjedt szöveti sérülések és a légzőfelület csökkentése jelentős posztoperatív morbiditási és mortalitási kockázatot jelent. A sebészi inzultus által okozott káros hatások csökkenthetőek az oxigénszállító kapacitás normalizálásával és ezáltal az adekvát szöveti oxigenizáció fenntartásával. (1) Az egyik legfontosabb eszköz a szöveti oxigenizáció fenntartásában az adekvát folyadékterápia. A rutinszerűen használt monitorizálási módszerek (szívfrekvencia, artériás vérnyomás) nem jelzik időben a perctérfogat csökkenését, így megbízhatatlan mutatói lehetnek a hipovolémia kialakulásának (2). Nem szabad elfelejtünk azonban, hogy a tüdő parenchyma rezekciója során a kisvérköri érpálya is jelentősen beszűkülhet, mely változás relatív hypervolémiát okoz, pulmonális nyomás fokozott emelkedéséhez vezethet és a jobb szívfél megterhelését fokozza. Számos vizsgálat igazolta, hogy a perctérfogat monitorizálásával ("goal-directed therapy" - GDT) a folyadékháztartás optimalizálható és ezáltal javítható az általános sebészeti beavatkozásokon áteső betegek kimenetele (3,4,5,6,7,8). A műtőben mesterségesen lélegeztetett betegekben kialakuló hipovolémia a preload ciklikus változását okozhatja. Ezt a változást mutató paraméter a pulzusnyomás variabilitása (PPV), mely pontosan előre jelezheti a beteg hipovolémiáját. A perioperatív időszakban alkalmazott GDT és PPV együttes használatával csökkenthető volt a posztoperatív komplikációk illetve a kórházban eltöltött napok száma (9,10-16). A perctérfogat hagyományos módon való méréséhez különböző invazív beavatkozásokra van szükség (pulmonáris artériás katéterezés, az artéria femorális katéterezése). Az utóbbi időben a perctérfogat egyre kevésbé invazív monitorozására - gyakorlatilag a rutin monitorozás felhasználásával - nyílt lehetőség az artéria radiálisban mért pulzushullám úgynevezett pulzuskontúr analízisével (17-21).

A tanulmány célja a rutinszerűen mért hemodinamikai paraméterek (szívfrekvencia, artériás középnyomás, szisztolés és diasztolés vérnyomás) által, illetve az artéria radiálisból elvezetett pulzushullám folyamatos analízisével nyert perctérfogat által vezérelt perioperatív kezelés összehasonlítása a hagyományos és a VATS tüdőrezekciós műtéten átesett betegek körében különös tekintettel a keringési paraméterek, a PPV változására és használhatóságára a mellkas megnyitását követően (1, 22-25).

A randomizált, kontrollált, prospektív vizsgálatunkba azon mellkassebészeti műtéteken áteső betegek kerülnek bevonásra, ahol a műtét időtartama meghaladja a 1,5 órát és/vagy a volumenredukció mértéke meghaladja a 10%-ot. A perctérfogat által vezérelt intervenció

csoportha került betegek esetén az artériás kanült egy speciális transzdúccerrel (ProAQT szenzor) szükséges összekötni.

Hipotézisünk szerint a tüdőrezekción átesett betegnél a perctérfogat folyamatos, intraoperatív monitorozásával optimalizálható a folyadékterápia és így csökkenthető az ápolási napok (drain eltávolítás) és a szövődmények száma, valamint javítható az elbocsátásra kerülő betegek általános állapota.

Elsődleges végpontunk az ápolási napok számának összehasonlítása a két csoportban. Másodlagos végpontnak a posztoperatív fellépő szövődmények (fertőzés, légzési, kardiovaszkuláris) felmérését tekintjük, beleértve a vesefunkciós zavarokat (microalbuminuria), a posztoperatív időszakban drainált folyadék összmenységét, a posztoperatív időszakban alkalmazott kacsdiuretikum mennyiségét valamint a posztoperatív masszív vérzést.

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

1. Perioperative fluid management for pulmonary resection surgery and esophagectomy. Chau EH et al. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* (2014)
2. Mythen MG, Webb AR. (1994). Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *ICM*; 20: 99-104.
3. Mayer, J., J. Boldt, et al. (2010). "Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial." *Crit Care* 14(1): R18.
4. Sinclair, S., S. James, et al. (1997). "Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial." *British Medical Journal* 315(7113): 909-12.
5. Conway, D. H., R. Mayall, et al. (2002). "Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery." *Anaesthesia* 57(9): 845-9.
6. McKendry, M., H. McGloin, et al. (2004). "Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery." *British Medical Journal* 329(7460): 258.
7. Wakeling, H. G., M. R. McFall, et al. (2005). "Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery." *Br J Anaesth* 95(5): 634-42.

8. Noblett, S. E., C. P. Snowden, et al. (2006). "Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection." *Br J Surg* 93(9): 1069-76.
9. Lopes MR, Oliveira MA et al. (2007). "Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial." *Crit Care* 11(5): R100
10. Hadian M, Severyn DA et al. (2010). "The effects of vasoactive drugs on pulse pressure and stroke volume variation in postoperative ventilated patients." *J Crit Care* epub.
11. Biais M, Bernard O et al. (2010). "Abilities of pulse pressure variations and stroke volume variations to predict fluid responsiveness in prone position during scoliosis surgery." *Br J Anaesth* 104(4): 407-13.
12. Gouvea G, Diaz R et al. (2009). "Evaluation of the pulse pressure variation index as a predictor of fluid responsiveness during orthotopic liver transplantation." *Br J Anaesth* 103(2): 238-43.
13. Derichard A, Robin E et al. (2009). "Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery." *Br J Anaesth* 103(5): 678-84.
14. Reuter DA, Felbinger TW et al. (2002). "Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations." *Br J Anaesth* 88(1): 124-6.
15. Reuter DA, Goresch T et al. (2004). "Effects of mid-line thoracotomy on the interaction between mechanical ventilation and cardiac filling during cardiac surgery." *Br J Anaesth* 92(6): 808-13
16. Pearse R, Dawson D et al. (2005). "Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]." *Crit Care* 9(6): R687-93.
17. Breukers RM, Sepehrkhoy S et al. (2007). "Cardiac output measured by a new arterial pressure waveform analysis method without calibration compared with thermodilution after cardiac surgery." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21(5): 632-5.
18. Button D, Weibel L et al. (2007). "Clinical evaluation of the FloTrac/Vigileo™ system and two established continuous cardiac output monitoring devices in patients undergoing cardiac surgery." *Br J Anaesth* 99(3): 329-36.
19. Suehiro K and Okutani R (2010). "Stroke Volume Variation as a Predictor of Fluid Responsiveness in Patients Undergoing One-Lung Ventilation." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 24(5): 772-775.

20. Slaght C, Beute J et al. (2010). "Cardiac output derived from arterial pressure waveform analysis without calibration vs. thermodilution in septic shock: evolving accuracy of software versions." *Eur J Anaesthesiol* 27(6): 550-4.
21. Krejci V, Vannucci A et al. (2010). "Comparison of calibrated and uncalibrated arterial pressure-based cardiac output monitors during orthotopic liver transplantation." *Liver Transpl* 16(6): 773-82.
22. Auler JO, Galas F et al. (2008). "Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery." *Anesth Analg* 106(4): 1201-6
23. de Waal EE, Rex S et al. (2009). Dynamic preload indicators fail to predict fluid responsiveness in open-chest conditions *Crit Care Med* 37(2): 510-5.
24. Dellinger RP, Levy MM et al. (2008). Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 *Intensive Care Med* 34(1): 17-60.
25. Hamilton MA, Cecconi M et al. (2010). "A Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Preemptive Hemodynamic Intervention to Improve Postoperative Outcomes in Moderate and High-Risk Surgical Patients." *Anesth Analg* epub.

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

A vizsgálatba azon mellkassebészeti műtéteken áteső ASA II-III betegek kerülnek bevonásra, ahol a műtét időtartama meghaladja a 1,5 órát és/vagy a volumenredukció mértéke meghaladja a 10%-ot. Kizárási kritérium a 18 év alatti életkor, a beleegyező nyilatkozat hiánya, a terhesség illetve ASA IV, vagy súlyosabb állapotú beteg.

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

A megfelelő erősségű statisztikai elemzés érdekében 10 fő pilot vizsgálatának adatait követően határoznánk meg a pontos bevonási cél létszámot. Vizsgálatunkba vegyesen, 18 év feletti nőket és férfiakat vonnánk be.

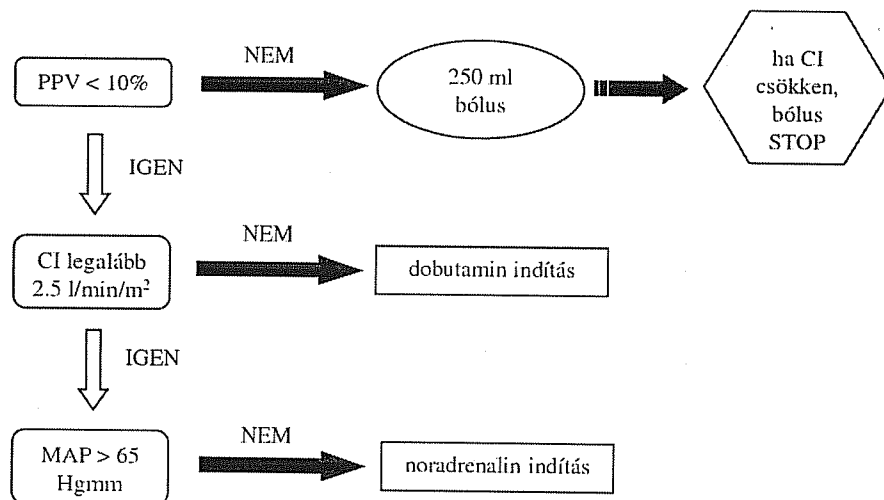
### **5. A kutatás módszerei:**

a, Aneszteziológiai ellátás: A standard monitorozáshoz 3 elvezetéses EKG, szaturáció mérés és kapnográfia tartozna és az indukció során non-invazív vérnyomásmérés. A narkózis bevezetéséhez és fenntartásához propofol TCI technikát használnánk, izomrelaxánsként 0.6 mg/ttkg rocuroniumot adnánk, melyet tört dózisban ismételnénk az anesztézia során amennyiben a beteg spontán légzése visszatérne. A tidal volumet két tüdős lélegeztetésnél 8-10 ml/ttkg, egytüdős lélegeztetésnél 5-7

ml/ttkg-ra állítanánk be és a betegeket nyomás kontrollált üzemmódban lélegeztetnénk tüdőprotektív lélegeztetési stratégia mentén. Fájdalomcsillapításként 4-7 mcg/kg Fentanyl és 75 mg diclofenac-ot adnánk, melyet a bemetszést követően intercostalis blokkal, majd a műtét végén folyamatos paravertebrális blokáddal egészítenék ki. Az indukciót követően radialis artériás kanült helyeznénk be és folyamatos invazív vérnyomásmérést folytatnánk, valamint a perctérfogatot és kontrollált lélegeztetés alatt a pulzusnyomás variabilitást monitoroznánk az artériás kanülhöz csatlakoztatott Pulsion ProAQT (München, Németország) szenzor segítségével. A betegeket továbbá véna jugularisba bevezetett centrális vénás kanüllel és húgyhólyag katéterrel látnánk el. Óránként artériás és centrális vénás vérgáz vizsgálatot végeznénk, valamint rögzítenék az óradiurézist és a lélegeztetési paramétereket. A maghőmérsékletet rektálisan bevezetett hőmérővel rögzítenék, az intraoperatív 36.0 °C testhő fenntartásához hőlégfűvőt alkalmaznánk. Az operációt követően a betegeket extubálva, spontán légzéssel állapotól függően az intenzív osztályra vagy az ébredő helyiségbe szállítanánk.

Sebészeti ellátás: A műtétet az onkológiai elvek betartásával hagyományos thoracotomiából, vagy amennyiben lehetséges „miniálisan invazív” VATS technikával végeznénk, mely leggyakrabban egy lebeny, ritkábban – a jobb oldalon – két lebeny, esetenként az egész tüdő eltávolítása. Ez kiegészül a rutinszerűen alkalmazott mediastinalis és hílusi nyirokcsomó blokk disszekcióval. A műtét technikai kivitelezése semmiben sem tér el az egyéb esetekben, rutinszerűen végzett műtétektől.

b, Intraoperatív folyadékterápia: Fenntartó infúzióként a betegek 1 ml/ttkg/h Ringerfundint kapnának. A további folyadékpótlás a PPV vezérelt csoportban az alábbi folyamatábrának megfelelően zajlana a kéttüdős lélegeztetésnél:



Az egytűdős lélegeztetés alatt a PPV célérték 6%-ra módosul az élettani változások miatt irodalmi adatok alapján, a CI célérték nem változik

A kontroll csoportba randomizált betegek restriktív folyadékterápiában részesülnének (posztoperatív első 24 órában maximum 20 ml/kg nettó folyadékbevitel). Rögzítenénk az óránként, valamint az operáció alatt összesen beadott krisztalloid és kolloid infúzió mennyiségét, valamint az összes becsült vérveszteséget és katekolamin igényt.

c, Posztoperatív ellátás: Az intenzív osztályon vagy az ébredő helyiségben a betegek ellátása az intézetünk lélegeztetési, szedációs, fájdalomcsillapítási, táplálási, transzfúziós és folyadék terápiás protokolljai szerint történne. Ezek alapján a következő standard beavatkozási értékeket tartanánk:

- CI legalább 2,5 l/min/m<sup>2</sup>
- ScvO<sub>2</sub> legalább 70%
- szérum laktát kevesebb, mint 2 mmol/l
- dCO<sub>2</sub> maximum 6 Hgmm
- óradiurézis legalább 0.5 ml/ttkg/h
- MAP legalább 65 Hgmm

A fenntartó infúziós ráta 1 ml/ttkg/h lenne. A katekolamin és a folyadék bólus adást a fenti normál értékek fenntartása indikálná. Rögzítenénk az intenzív osztályon a napi folyadékkegyenleget, a naponta beadott krisztalloid és kolloid infúzió mennyiségét és a betegek katekolamin igényét. Legalább napi két alkalommal centrális vénás és négy alkalommal artériás vérgáz vizsgálat történne.

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

A vizsgálat során ezeknél a műtéteknél alkalmazott standard sebészi, aneszteziológiai és posztoperatív intenzív osztályos ellátás során jelentkező kedvezőtlen események és súlyos nemkívánatos mellékhatások léphetnek fel. Ezek bekövetkezése esetén a követendő eljárások az ilyenkor a szakma szabályai szerinti hivatalos ellátási protokollok. Ellátást igénylő szövődményt ebből a beavatkozásból adódóan nem várunk.

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

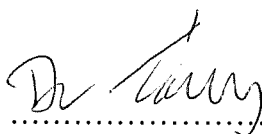
A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak a kezelése az 1992. évi LXIII. törvény alapján történne.

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

A statisztikai elemzéshez IBM SPSS 20.0 programot használnánk. Folytonos változóknál Shapiro-Wilk teszttel ellenőriznénk a normális eloszlást, melynek teljesülése esetén a csoportok közötti összehasonlítást Student féle T, csoporton belül ANOVA (post hoc Bonferroni) tesztet használnánk. Nem normális eloszlásnál a csoportok közötti összehasonlítást Mann-Whitney U, 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.

Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmaznak szakmai- vagy szolgálati titkot, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot. A fenti adatokat bárki, korlátozás nélkül megismerheti. Tudomásul veszem, hogy jóváhagyás után az RKEB a közérdekű adatokat a honlapján közzé teheti.

Szeged, 2014. június 6.



Kérelmező neve és aláírása



Intézményvezető neve és aláírása