

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

137/2013

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

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.³ 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 (nem kell, hogy megegyezzen a kutatási protokoll címével)

LEVOSIMENDAN HATÁSA A LÉGZŐRENDSZERI MECHANIKÁRA ROSSZ BALKAMRA FUNKCIÓVAL NYITOTT SZÍVMŰTÉTRE KERÜLŐ BETEGEK BEN

A kérelem iktatási száma:

137/2013

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: Dr. Babik Barna, egyetemi docens,
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

Vizsgálni kívánjuk rossz balkamra funkcióval (EF 30-40%) nyitott szívműtetre kerülő betegeknél a műtét előtt 20 órával megkezdett levosimendan infúzió légzésmechanikára, és ebből származó klinikai paraméterekre (gázcsere, ventilációs-, ventilációs-perfüziós egyenetlenség, pulmonális keringés) kifejtett hatását.

¹ 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

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

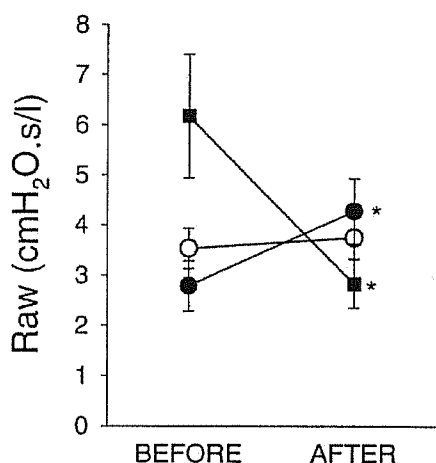
³ A találmányok szabadalmi oltalmáról szóló 1995. évi XXXIII. törvény, a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. törvény.

2. A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése (elegendő a kutatás irányát jelző néhány irodalmi hivatkozás)

A levosimendan hatásmechanizmusa az irodalomból ismert (4-9): kötődik a troponin C-hez, a troponin C - Ca^{2+} -szaturációs görbét balra tolja, és stabilizálja a troponin C Ca^{2+} hatására bekövetkező konformáció változását. Ezzel növeli a szívizomsejtek kontrakciós erejét, mert a systole alatt normális intracelluláris Ca^{2+} szint mellett is relatíve magas lokális Ca^{2+} szint alakul ki a myofilamentumok mikrokörnyezetében.

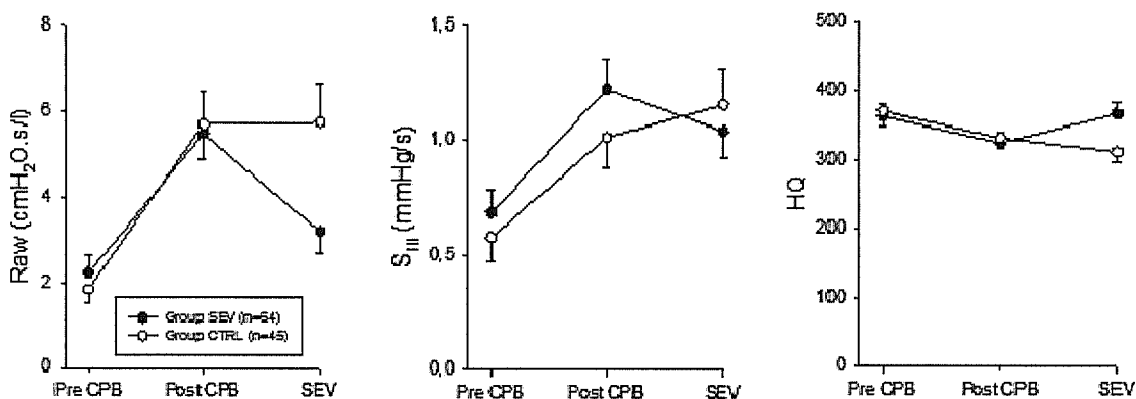
A levosimendan az iszkémiás, ATP-szenzitív K^+ -csatornák nyitásával a szívizom sejtmembránon ischémiás körülmények között kardioprotektív hatású lehet (10-15). A simaizom sejtmembránon pedig ATP-szenzitív K^+ -csatornáinak nyitásával vazodilatációt is okozhat az artériás és vénás oldalon, így a coronariákban is, ami javítja a myocardium oxigén ellátottságát (10,12,16-22).

Korábbi humán vizsgálataink eredményei szerint csökkent bal kamra ejekciós frakció esetén a légúti ellenállás (Raw) szignifikánsan nagyobb, mint jó bal kamra funkció mellett (1)(2. ábra). A rossz bal kamra funkció légúti hiperreaktivitás (BHR) kialakulásához is hozzájárul, melynek klinikai megnyilvánulásait a kardiopulmonális bypass (CPB) tovább rontja (1,23-25). A rossz bal kamra funkció és a CPB koincidenenciája mellett az emelkedett légúti tónus fokozódás a tüdőperiféria ventilációs heterogenitásának növekedésében és csökkent artériás oxigenizációban nyilvánul meg (3. ábra).



2. ábra. Légúti ellenállás alakulása kardiopulmonális bypass előtt (before) és után (after). A négyzettel jelölt betegeknek az ejekciós frakció kórosan alacsony (1).

A légúti simaizmok iszkémiás ATP-függő kálium csatornáin ható sevoflurane az emelkedett légúti tónust csökkenti, amit munkacsoportunk korábbi kísérletes eredményei (26-30) és már közölt (31), valamint lezárt, elemzés alatt álló humán vizsgálataink is igazoltak (3. ábra).



3. ábra. Légúti ellenállás (Raw), kapnogram harmadik fázis szöge (S_{III}) és a Horowitz koefficiens extrakorporális keringés előtt (Pre CPB) és után (Post CPB). Sevoflurane hatására szignifikáns javulás látható mindhárom paraméterben (SEV). *Lezárt, feldolgozás alatt álló saját vizsgálat eredményei.*

- Babik B, Asztalos T, Petak F, Deak ZI, Hantos Z. Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia* 2003;96:1280-7, table of contents.
- Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Bignami E, Morelli A, Guarracino F, Zangrillo A. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Critical care medicine* 2012;40:634-46.
- Hantos Z, Daroczy B, Suki B, Nagy S, Fredberg JJ. Input impedance and peripheral inhomogeneity of dog lungs. *Journal of applied physiology* 1992;72:168-78.
- Haikala H, Linden IB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1995;26 Suppl 1:S10-9.
- Papp Z, Csapo K, Pollesello P, Haikala H, Edes I. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovascular drug reviews* 2005;23:71-98.
- Pollesello P, Ovaska M, Kaivola J, Tilgmann C, Lundstrom K, Kalkkinen N, Ulmanen I, Nissinen E, Taskinen J. Binding of a new Ca²⁺ sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study. *The Journal of biological chemistry* 1994;269:28584-90.
- Robertson IM, Baryshnikova OK, Li MX, Sykes BD. Defining the binding site of levosimendan and its analogues in a regulatory cardiac troponin C-troponin I complex. *Biochemistry* 2008;47:7485-95.
- Sorsa T, Heikkinen S, Abbott MB, Abusamhadneh E, Laakso T, Tilgmann C, Serimaa R, Annala A, Rosevear PR, Drakenberg T, Pollesello P, Kilpelainen I. Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. *The Journal of biological chemistry* 2001;276:9337-43.
- Sorsa T, Pollesello P, Permi P, Drakenberg T, Kilpelainen I. Interaction of levosimendan with cardiac troponin C in the presence of cardiac troponin I peptides. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2003;35:1055-61.
- du Toit EF, Genis A, Opie LH, Pollesello P, Lochner A. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by

- levosimendan in the isolated guinea pig heart. *British journal of pharmacology* 2008;154:41-50.
11. Du Toit EF, Muller CA, McCarthy J, Opie LH. Levosimendan: effects of a calcium sensitizer on function and arrhythmias and cyclic nucleotide levels during ischemia/reperfusion in the Langendorff-perfused guinea pig heart. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1999;290:505-14.
 12. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesthesia and analgesia* 2000;90:5-11.
 13. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochemical pharmacology* 2004;68:807-12.
 14. Lepran I, Pollesello P, Vajda S, Varro A, Papp JG. Preconditioning effects of levosimendan in a rabbit cardiac ischemia-reperfusion model. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2006;48:148-52.
 15. Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2007;50:257-63.
 16. Bowman P, Haikala H, Paul RJ. Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1999;288:316-25.
 17. Erdei N, Papp Z, Pollesello P, Edes I, Bagi Z. The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K(ATP) and BK(Ca) channels in rat isolated arterioles. *British journal of pharmacology* 2006;148:696-702.
 18. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2001;37:367-74.
 19. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, Padley RJ, Huang B, Cohen-Solal A. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *European journal of heart failure* 2009;11:304-11.
 20. Nieminen MS, Pollesello P, Vajda G, Papp Z. Effects of levosimendan on the energy balance: preclinical and clinical evidence. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2009;53:302-10.
 21. Pataricza J, Hohn J, Petri A, Balogh A, Papp JG. Comparison of the vasorelaxing effect of cromakalim and the new inodilator, levosimendan, in human isolated portal vein. *The Journal of pharmacy and pharmacology* 2000;52:213-7.
 22. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes. *European journal of pharmacology* 1997;333:249-59.
 23. Snashall PD, Chung KF. Airway obstruction and bronchial hyperresponsiveness in left ventricular failure and mitral stenosis. *The American review of respiratory disease* 1991;144:945-56.
 24. Albu G, Petak F, Fontao F, Biton C, Pache JC, Habre W. Mechanisms of airway hyper-responsiveness after coronary ischemia. *Respiratory physiology & neurobiology* 2008;162:176-83.
 25. Petak F, Albu G, Lele E, Beghetti M, Habre W. Prevention of airway hyperresponsiveness induced by left ventricular dysfunction in rats. *Respiratory research* 2012;13:114.
 26. Schutz N, Petak F, Barazzone-Argiroffo C, Fontao F, Habre W. Effects of volatile anaesthetic agents on enhanced airway tone in sensitized guinea pigs. *British*

- journal of anaesthesia 2004;92:254-60.
27. Myers CF, Fontao F, Janosi TZ, Boda K, Petak F, Habre W. Sevoflurane and desflurane protect cholinergic-induced bronchoconstriction of hyperreactive airways in rabbits. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie 2011;58:1007-15.
 28. Lele E, Petak F, Fontao F, Morel DR, Habre W. Protective effects of volatile agents against acetylcholine-induced bronchoconstriction in isolated perfused rat lungs. Acta anaesthesiologica Scandinavica 2006;50:1145-51.
 29. Lele E, Petak F, Carnesecchi S, Virag K, Argiroffo CB, Habre W. The Protective Effects of Volatile Anesthetics Against the Bronchoconstriction Induced by an Allergic Reaction in Sensitized Rabbit Pups. Anesthesia and analgesia 2013.
 30. Habre W, Petak F, Sly PD, Hantos Z, Morel DR. Protective effects of volatile agents against methacholine-induced bronchoconstriction in rats. Anesthesiology 2001;94:348-53.
 31. von Ungern-Sternberg BS, Saudan S, Petak F, Hantos Z, Habre W. Desflurane but not sevoflurane impairs airway and respiratory tissue mechanics in children with susceptible airways. Anesthesiology 2008;108:216-24.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

Méréseinkbe véletlenszerű, párhuzamos csoportos elrendezésben billentyű és/vagy koszorúér megbetegedés miatt elektív, nyitott szívműtétre kerülő, alacsony bal kamrai ejekciós frakciójú (35-50%) egymás utáni betegeket kívánunk bevonni. A betegek kizárásra akkor kerülnek, ha a fenti kritériumoknak megfelelő betegek perioperatív időszakban katekolamin infúzióra szorulnak.

4. A kutatásba bevonni kívánt résztvevők száma (összesen és kutatóhelyenként), neme, életkora

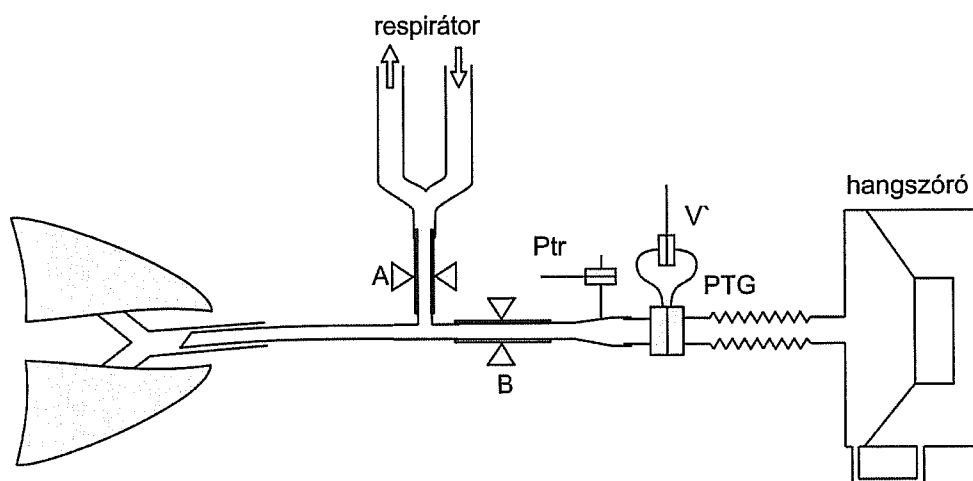
Billentyű és/vagy koszorúér megbetegedés miatt elektív, nyitott szívműtétre kerülő mindkét nembeli 50-80 éves alacsony bal kamrai ejekciós frakciójú (35-50%) betegek vizsgálatát tervezzük. A statisztikai feldolgozáshoz szükséges mintaszám csoportonként 10-10 beteg bevonását teszi szükségessé.

5. A kutatás módszerei

A légzésmechanikai változások mérésére kisamplitúdójú, alacsonyfrekvenciás kényszerrezgéseket számítógépvezérelt hangszórós nyomásgenerátorral egy pneumotachográfon átvezetve hoztuk létre a tracheában a lélegeztetésbe iktatott rövid apnoés (15 s) periódusban (1. ábra). A légzőrendszer bemenő impedanciájának spektrumát (Z_{rs}) a centrális áramlás (V') és a légutak bemenetén mért nyomás (P_{tr}) hányadosaként számítjuk ($Z_{rs} = P_{tr}/V'$). A légúti és szöveti mechanikára jellemző paramétereket a Z_{rs} adatokból kísérletes és klinikai körülmények közt validált modell illesztésével nyerjük (3).

A légzőkörbe illesztett főáramú kapnométer és beteg közeli áramlásmérő digitalizált adatai segítségével elemezzük a kapnogram harmadik fázisának meredekségét (S_{III}), valamint a Bohr és Enghoff holttereket, és a pulmonális söntkeringést. Az artériás vérgáz vizsgálatok módját adnak a Horowitz koefficiens ($HQ = PaO_2/FiO_2$) és a-ETCO₂ követésére.

A narkózis indukciója után pulmonális termodilúciós (Swan-Ganz) katétert vezetünk be, mely ezeknél a betegeknél a beteg biztonságát fokozza, így indokolt, általunk is gyakran alkalmazott, és egyben lehetőséget nyújt a pulmonális keringés (kiszívási perfúzió, pulmonális vaszkuláris ellenállás, bal pitvari nyomás) pontos megítélésére is.



1. ábra. Mérési összeállítás bemenő mechanikai impedancia mérésére lélegeztetett betegeken. Ptr: trachea nyomás, V': centrális légáramlás, PTG: pneumotachográf. A és B jelű kollapszibilis csőszegmések zárása és nyitása teszi lehetővé a lélegeztetőgép és az oszcillátor közti váltást.

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

A levosimendan a 90-es években került a klinikai gyakorlatba. Az irodalmi adatok csak a perifériás vaszkuláris rezisztencia csökkenését írják le, de ez az általunk alkalmazott lassú 24 órás infúzióval irodalmi adatok alapján kizárható. Ha az afterload mégis nemkívánatos szintre csökkenne, annak azonnali észlelésére és emelésére módunk van az intenzív osztályon és a műtőben.

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

A vonatkozó szabályokat maradéktalanul betartjuk.

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

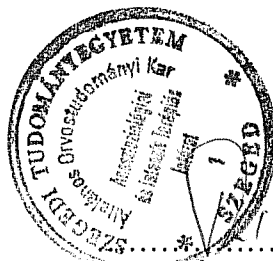
Az alkalmazott statisztikai módszerek minden esetben igazodnak a kiértékelés során felvetődő kérdésekhez. Csoportok összehasonlítására egy vagy többszemponos ANOVA módszerét, a paraméterek közti összefüggés vizsgálatára Pearson korrelációs analízist alkalmazunk

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, 2013. szeptember 6.

Babik Barna

.....
kérelmező neve és aláírása
Dr. Babik Barna



.....
intézetvezető neve és aláírása
Prof. Dr. Molnár Zsolt

.....
intézményvezető neve és aláírása