



Invazív hemodinamikai monitorozás szerepe és jelentősége a szeptikus sokkban és ARDS-es betegeknél

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Tóth Ildikó

A doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel PhD, DSc

Programvezető: Prof. Dr. Miseta Attila PhD, Med. Habi

Témavezető: Prof. Dr. Molnár Zsolt PhD, DEAA

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

2014

1. Rövidítések jegyzéke

CI - cardiac index, perctérfogat index, **SV** - stroke volume, verőtérfogat, **HR** - heart rate, szívfrekvencia, **PEEP** - pozitív kilégzésvégi nyomás, **SvO₂** - vénás oxigénszaturáció, **ScvO₂** - centrális vénás oxigénszaturáció, **VO₂** - oxigén-fogyasztás, **DO₂** -oxigén-szállítás, **ICG**-indocyanin zöld, **ICG – PDR** - indocyanin zöld plazma eltűnési ráta, **PCT** - prokalcitonin, **ARDS** - akut respiratoricus distress szindróma, **ITBV** - intrathoracalis vértérfogat, **EVLW** - extravaszkuláris tüdővíz, **NAC** - N-acetil-cisztein

2. Bevezetés

Az intenzív terápia az orvoslás szakágai közül a legköltségesebbek közé tartozik. Nagyon fontos, hogy olyan terápiák és monitorizálási módszerek álljanak a rendelkezésünkre, melyek a betegeink kimenetelét javítják. A technika fejlődésével a lehetőségeink is egyre nagyobbak, azonban ezeknek az új módszereknek és terápiáknak a helyét még sokszor keresnünk kell. Ez pedig csak tanulmányok elvégzésével, illetve az elvégzett tanulmányok értékelésével, legjobb esetben meta analízisek segítségével lehetséges. Dolgozatomban elsősorban olyan tanulmányok szerepelnek, melyekben különböző betegcsoportokban az adott terápia hemodinamikai hatását vizsgáltam, vagy a meglévő monitorizálási módszert egy újfajta méréssel egészítettük ki. A betegcsoportok: ARDS-es betegek, septicus sokkos betegek illetve májdaganatos betegek.

Az intenzív osztályon előforduló kórképek közül az ARDS a nagy mortalitású kórképek közé tartozik. Sem a patofiziológiája, sem a terápiája nem tisztázott véglegesen. Az akut tüdőkárosodás kezelésének egyik alternatívája a „tüdőprotektív lélegeztetés” és a „nyitott tüdő koncepció”. A „nyitott tüdő koncepció” célja, hogy a nyitási folyamat során magas légúti nyomásokkal alveolusokat toborozzunk („tüdőnyitás”) és olyan megfelelő pozitív végkilégzési nyomást (PEEP) tartunk fent, amivel az alveolusokat nyitva tartjuk. Az optimális PEEP egy folyamatosan változó célérték, amit minden betegnél egyedileg kell titrálunk és a tüdő állapotának megváltozásakor újra és újra meg kell határoznunk. A tüdőnyitás során ideiglenesen alkalmazott magas intrathoracális nyomások és a PEEP titrálása hemodinamikai instabilitást okozhat, mely miatt szükséges a folyamatos invazív monitorozás.

A sokk egy komplex klinikai szindróma, melyben a csökkent véráramlás miatt, a hypoxia következtében először sejtszintű károsodás, majd következményesen szervi elégtelenség alakulhat ki. A keringési elégtelenségben a szövetek oxigénigénye (VO₂) és ellátása (DO₂) közötti egyensúly felborul. Az intenzív osztályon kezelt betegeknél a célunk a megfelelő oxigenizáció biztosítása. A szervezet számára optimális oxigénfogyasztást az SvO₂ mutatja be, melynek egy megfelelő alternatívája lehet a centrális kevert vénás szaturáció (ScvO₂). Az ScvO₂ a centrális vénás kanülön keresztül mérhető, mellyel az intenzíves betegek többsége rendelkezik. A mérése történhet co-oximetriásan, illetve egy újonnan kifejlesztett készülékkel, fiberoptikus katéter segítségével (CeVOX, Pulsion), mely ellentétben a co-oximetriás módszerrel folyamatosan méri az ScvO₂-t.

Szeptikus sokkos állapot során fellépő hypotónia elsődleges kezelése az agresszív folyadékpótlás. Amennyiben ez elégtelen, vazopresszor és/vagy inotróp szert kell alkalmaznunk. A leggyakrabban alkalmazott vazopresszor szer a noradrenalin, ami potens α -agonista kis β -adrenerg tulajdonsággal. A noradrenalin egyedüli alkalmazása ellentmondásos, mivel a hatására bekövetkező vazokonstrikció ronthatja a hepato-splanchnikus rendszerben a mikrocirkulációs keringést. A splanchnikus ischémia következményes szövődménye többszervi elégtelenség lehet. Tanulmányunkban dobutamint kombináltunk a noradrenalin mellé, melynek hatását a máj által kiválasztott indocyanin-zöld segítségével monitoroztuk.

A májrezekció műtétek egyik legfélelmetesebb szövődménye az uralhatatlan vérzés, mely ellen kirekesztéssel próbálnak a sebészek védekezni. Tanulmányunk ideje alatt a

klinikán alkalmazott kirekesztési módszer a Pringle manőver volt. A kirekesztés során az erek lefogásra kerülnek, mely meleg ischémiát okoz a felengedés során, szabadgyökök szabadulnak fel. A szabadgyökök kivédése gyökfogóval lehetséges. Egy ilyen lehetséges gyógyszer az NAC, ami segíti a sejt endogén antioxidáns rendszerének a visszapótlását. A májműtétek során nem csak a szabadgyökök, de a megkisebbitett májszövet elégtelensége is kialakulhat, amit időben fel kell ismernünk. Ebben segítségünkre lehetnek a hagyományos, rutin módszerrel mért laborparaméterek, illetve a dinamikus módon az indocyanin-zöld segítségével mért ICG-PDR érték a májfunkció változására.

3. Célkitűzések/Hipotézisek

1. Tüdőnyitásos tanulmányunkban a csökkenő PEEP titrálással végzett tüdőnyitás során vizsgáltuk a kapcsolatot a PEEP, PaO₂ és az EVLW között és megfigyeltük, hogy a hagyományosan folyamatosan mért hemodinamikai paraméterek, mint a MAP, szívfrekvencia és CVP hogyan változnak az ITBV-vel és a CI-el összehasonlítva.

2. A szeptikus sokkban alkalmazott noradrenalin terápia ronthatja a splanchnikus keringést. A tanulmányunk célja annak megállapítása volt, hogy szeptikus sokkos betegekben a noradrenalin stabilizált keringés esetén fennálló alacsony (< 18%) indocyanin zöld kiválasztás (PDR) javul-e kombinált alacsony dózisú dobutamin kezeléssel egy óra időtartam alatt.

3. A májfunkció vizsgálatának egyik módszere az indocyanin zöld kiválasztásának mérése LiMON monitorral. Az NAC oxidatív stresszt kivédő hatását számos tanulmányban bizonyították. Tanulmányunk során a dinamikus (ICG-PDR) és hagyományos májfunkciós tesztek segítségével hasonlítottuk össze az NAC májsejt védő funkcióját májrezekciós műtéteknél a perioperatív időszakban.

4. A CeVOX monitort a centrális vénás szaturáció folyamatos monitorozására fejlesztették ki (Pulsion Medical Systems, Munich Germany). A tanulmányunk célja, az új monitor klinikai körülmények közötti validálása volt. Egy multicentrikus tanulmányban összehasonlítottuk a fiberoptikus ScVO₂ méréseket a rutin módon vett centrális vénás vérminták laboratóriumi analízisének eredményével.

4. Betegek

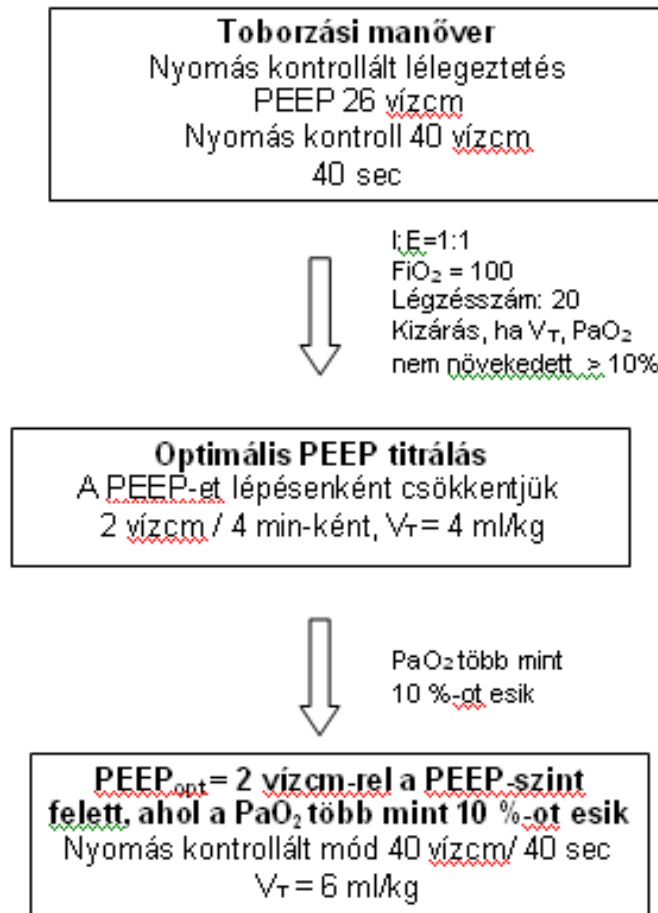
Tanulmányainkhoz minden esetben kértünk etikai engedélyt illetve az írásos beleegyezést a betegtől illetve a hozzátartozójától. A tüdőnyitásos tanulmányunkba bevontunk minden gépi lélegeztetett beteget, akinél akut (< 24 ó) ARDS („lung injury score”, LIS \geq 2,5) lépett fel. A noradrenalin és dobutamin kombinációját illetve a centrális vénás szaturáció mérését vizsgáló tanulmányunkba szeptikus sokkos betegeket vontunk be. A betegeknél a következő kritériumok érvényesültek: a szisztolés vérnyomás <90 Hgmm vagy több mint 30 Hgmm-rel csökken, az artériás vér laktátszintje >1,8 mmol/l, bakterémia áll fenn vagy a széles spektrumú antibiotikum-terápiában részesülő betegek esetében meghatározható az infekció forrása, testhőmérséklet >38,0°C vagy <36,5°C. A noradrenalin-dobutamin kombinált terápiájának alkalmazásakor autokontrol tanulmányunkba olyan betegeket vontunk be, akiknél a T0 időpontban mért ICG-PDR érték <18% volt. Kizártuk azokat a betegeket, akiknél a máj valamilyen krónikus betegsége állt fenn. CeVOX tanulmányunkban fontos volt, hogy ScvO₂-t lehessen mérni, pl. a beteg rendelkezzen centrál vénás kanüllel. A májrezekciós tanulmányba primer májtumor vagy májmetasztázis miatt májrezekción átesett betegek kerültek bevonásra. Kizártuk a 18 év alatti, terhes, végstádiumú krónikus szervi elégtelenségben szenvedő betegeket, akut májelégtelenséggel (alkohol, vírusos icterus vagy májkómával), ICG- allergiával, gyógyszermérgezéssel a betegeket a tanulmányból.

5. Módszerek

Tüdőnyitás

A betegeknél PiCCO monitor segítségével végeztünk invazív hemodinamikai monitorozást a tüdőnyitás alatt. A betegeket a beavatkozáshoz altattuk és lazítottuk. A gépi lélegeztetést nyomás kontrollált módban végeztük 100%-os FiO_2 -vel, 20-as légzési frekvenciával, és a belégzési és kilégzési arány: 1:1 volt. 4 perces stabilizációt követően az alapméréseket megismételtük és feljegyeztük a kiindulási értékeket (T_0), majd megkezdtuk a tüdőnyitást és PEEP titrálást. A tüdőnyitást a folyamatábrán látható módon végeztük (1. ábra).

1. ábra: Tüdőnyitás és optimális PEEP titrálás



Az optimális PEEP-et úgy határoztuk meg, hogy a PEEP értéket 26 vízcm-ről lépésenként csökkentettük – minden 4. percben 2 vízcm-rel. Minden 4. perc végén artériás vérmintát vettünk vérgáz analízishez. Az optimális PEEP az a PEEP érték, mely 2 vízcm-rel több azon PEEP értéknél, ahol a PaO₂ több mint 10%-al esett. A légzési és hemodinamikai paramétereket a következő időpontokban rögzítettük: a kiinduláskor (T_0) és 4 perccel a nyitási manővert követően, amikor V_T -t már 4 ml/ttkg-ra csökkentettük (T_{26R}). A PEEP titrálás során minden 4. percben végeztünk artériás vérgázanalízist, miközben a PEEP-et 26 vízcm-ről csökkentettük (T_{24} , T_{22} , stb.) amíg az optimális PEEP-et meg nem határoztuk és 4 perccel azután hogy az optimális PEEP-et alkalmaztuk és a tüdőt újra felnyitottuk, a légzési térfogatot

V_T -t pedig 6 ml/ttkg-ra állítottuk ($T_{V\acute{E}G}$). A méréseket 30 (T_{30}) illetve 60 (T_{60}) perc múlva megismételtük, és a lélegeztetőgép beállításain nem változtattunk.

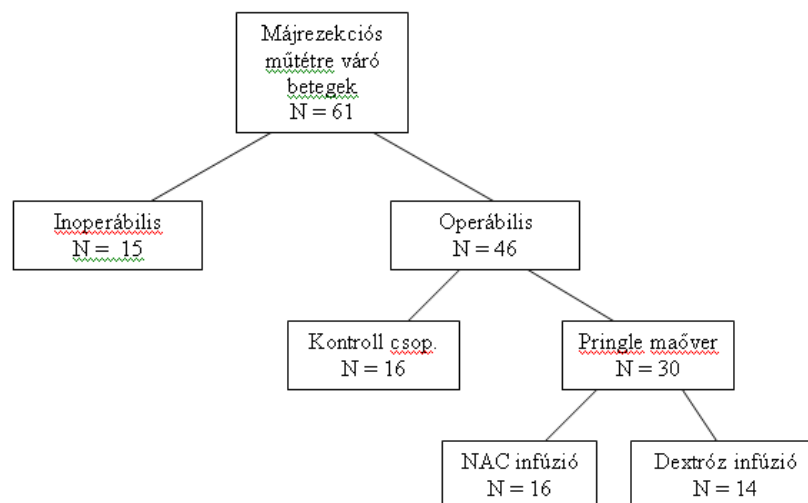
Noradrenalin és dobutamin kezelés

A folyadékterápiára nem reagáló szeptikus sokkos betegeknél noradrenalin (NA) kezelés indítottunk és invazív hemodinamikai monitorozást (PiCCO) kezdtünk. A NA kezelés végpontjának az adekvát preload (intratorakális vértérfogat, ITBVI > 850 ml/m²), az artériás középnyomás (MAP > 70 Hgmm), valamint a 3 L/m² feletti CI és / vagy 65-70%-nál nagyobb centrális vénás szaturáció (ScvO₂) elérését tekintettük. A dobutamin kezelés megkezdésének indikációja a T₀ időpontban mért 18% alatti ICG-PDR (0,25 mg/ttkg ICG adásával) érték volt. A betegeknél 5 µg/kg/p dobutamin (Dob) infúziót indítottunk. A kezelést 60 percig folytattuk, majd ismételt hemodinamikai és ICG-PDR-mérést végeztünk (T₁). A következő hemodinamikai paramétereket: pulzus, MAP, CVP, CI, SVI, ITBVI, EVLWI, dP/dt, és laborértékeket: vérkép, vérgáz, máj- és vesefunkció, PCT, CRP regisztráltuk a T₀ és T₁ időpontokban.

A NAC protektív hatása a májrezekció során bekövetkező ischémia-reperfúzióra

Tanulmányunkba egy két éves periódus alatt 61 májtumor miatt májrezekción átesett beteget vontunk be, akiket kontrol, placebo és NAC csoportba randomizáltunk. A sebész műtéti technikaként a Pringle manővert alkalmazta, a hepatoduodenális ligamentumot 20 percre fogta le, majd minimum 5 percre felengedte. A kontrol csoportban (K) a betegek rutin májrezekciós műtéten estek át NAC és kirekesztés nélkül. A NAC csoportban a betegek 150 mg bólus NAC injekciót követően a műtét alatt folyamatos 12 mg/kg/h NAC infúzióban részesültek. A placebo csoportban (P) azonos mennyiségű dextróz infúziót adtunk. Az utóbbi két csoportban kirekesztés is történt (2.ábra).

2. ábra: A májrezekción átesett betegek randomizációs módszere



ScvO₂ mérése CeVOX monitor segítségével

Az intenzív osztályon kezelt betegeknek a CeVOX szondát (PV2022-37; Pulsion Medical Systems, München, Németország) a készülék használati utasításának megfelelően a centrális vénás kanül disztális lumenébe illesztettük az Y- csatlakozónál. A szonda helyzetét a véna cava superiorban mellkas röntgennel ellenőriztük, majd a rendszert in-vivo kalibráltuk a laboratóriumi co-oximéteres ScvO₂ mérések alapján. 8 óránként ugyanebből a lumenből vettük le a standard 1,5 ml-es térfogatú vérmintát a katéter Y-adapterén keresztül.

6. Statisztika

A statisztikai analíziseket SPSS for Windows (Statistical Program for Social Sciences, SPSS version 11.5) segítségével végeztük. Az adatok normál eloszlása esetén az az adatokat mint átlag \pm SD szerepeltettük a táblázatokban. A statisztikai szignifikancia szintet minden esetben $p < 0,05$ -ben határoztuk meg. Nem normális eloszlás esetén a medián értékeket adtuk meg. Az ábrákon az adatok box-plotként szerepelnek. Az egyes időpontok közötti statisztikai különbség vizsgálatát a páros T-tesztel végeztük. Amennyiben a megfigyelt változók közötti kapcsolatra voltunk kíváncsiak, a vizsgálatához a Pearson's korrelációt alkalmaztuk. Tüdőnyitási tanulmányunkban a betegek száma az alacsonyabb PEEP értékek felé kevesebb volt, mint 10. Ezért ha a mintaméret 10 alá esett a Wilcoxon tesztet alkalmaztuk a páros T-teszt helyett. A májrezekciós tanulmányunkban a statisztikai analízisünk elsődleges végpontjának a 24. órában mért PDR-t tekintettük. Ahhoz, hogy vizsgálatunknak 80 %-os ereje legyen az előzetes PDR méréseink alapján és a különbség legalább 5 %-os legyen a csoportok között, ha a $p < 0,05$ körülbelül 20 beteget kellene bevonnunk csoportonként. Pénzügyi korlátok miatt nem tudtunk elég beteget bevinni, így a tanulmányunk csak előtanulmánynak tekinthető. A CeVOX készülékkel végzett tanulmányunkban a vérgáz géppel mért ScvO₂ értékek retrospektív elemzésének segítségével számoltuk ki a méret mintát. Ahhoz, hogy a tanulmányunk ereje 80% legyen $p \leq 0,05$ mellett és a lehető legkisebb különbséget $\pm 5\%$ is ki tudjuk mutatni a CeVOX és a vérgáz analizáló készülékkel mért értékek között, 750 adatpárt gyűjtöttünk körülbelül 50 betegről. A CeVOX katéter és a vérgázgép által mért értékek átlagait kétmintás t-tesztel hasonlítottuk össze. A két mérés mód közötti megegyezést a szisztémás error (bias) számolásával teszteltük, ami a különbségek átlaga és a megegyezés 95%-os határa ± 2 SD, ahogyan ezt Bland és Altman leírta.

7. Eredmények

A tézisfüzetemben a célkitűzéseket alátámasztó főbb eredményeket szeretném bemutatni.

A tüdőnyitás hatása a lélegeztetési és hemodinamikai változókra

A tüdőnyitást követően (T_{26R}) az oxigenizáció szignifikánsan javult összehasonlítva a kiindulási értékekkel (T_0) és szignifikánsan magasabb maradt ≥ 30 percig (T_{30}) (1. táblázat). A kiindulási PEEP érték (17 ± 3 vízcm) és az optimális PEEP (15 ± 4 vízcm) nem különböztek szignifikánsan.

A tanulmány kezdetekor a betegek hemodinamikailag stabilak voltak (1. táblázat). Két betegnél szükséges volt az inotróp támogatást emelni a tüdőnyitás során, mivel a CI lecsökkent $2,5$ L/min/m² alá, de összességében a betegek hemodinamikailag stabilak maradtak és senki sem igényelt plusz folyadékpótlást.

1. táblázat Respiratórikus és hemodinamikai változások

	T ₀	T _{26R}	T _{VÉG}	T ₃₀	T ₆₀
pH	7.27 ± .07	7.22 ± .06 [#]	7.22 ± .06 [#]	7.27 ± .06 [*]	7.39 ± .06 [*]
PaCO ₂ (Hgmm)	49.8 ± 13	57 ± 14 [#]	56 ± 11 [#]	49.5 ± 11 [*]	47 ± 9.2 [*]
PaO ₂ (Hgmm)	203 ± 108	328 ± 132 [#]	322 ± 101 [#]	266 ± 121 [#]	254 ± 118
PIP (vízcm)	36 ± 5	43 ± 8 [#]	33 ± 7 [#] *	34 ± 8 [*]	34 ± 9 [*]
PEEP (vízcm)	17 ± 3	26 ± 0 [#]	15 ± 4 [*]	15 ± 4 [*]	15 ± 4 [*]
V _T (mL)	523 ± 214	342 ± 63 [#]	479 ± 118 [*]	506 ± 110 [*]	502 ± 106 [*]
Szívfrekvencia (/min)	109 ± 19	109 ± 25	113 ± 19	107 ± 18	106 ± 19
MAP (Hgmm)	77 ± 13	83 ± 11	73 ± 11 [*]	76 ± 14 [*]	78 ± 12
CVP (Hgmm)	20 ± 5	24 ± 6 [#]	19 ± 5 [*]	20 ± 6 [*]	20 ± 6 [*]
CI (L/min/ m ²)	3.90 ± 1.04	3.62 ± 0.91 [#]	4.21 ± 1.11 [*]	3.85 ± 1.12	3.88 ± 1.03
SVI (ml/m ²)	37 ± 9	32 ± 8 [#]	36 ± 9 [*]	36 ± 10 [*]	36 ± 9
ITBVI (ml/m ²)	832 ± 205	795 ± 188 [#]	814 ± 257	878 ± 245 [*]	852 ± 212
EVLWI (ml/kg)	15 ± 8	15 ± 9	15 ± 8	14 ± 5	15 ± 7

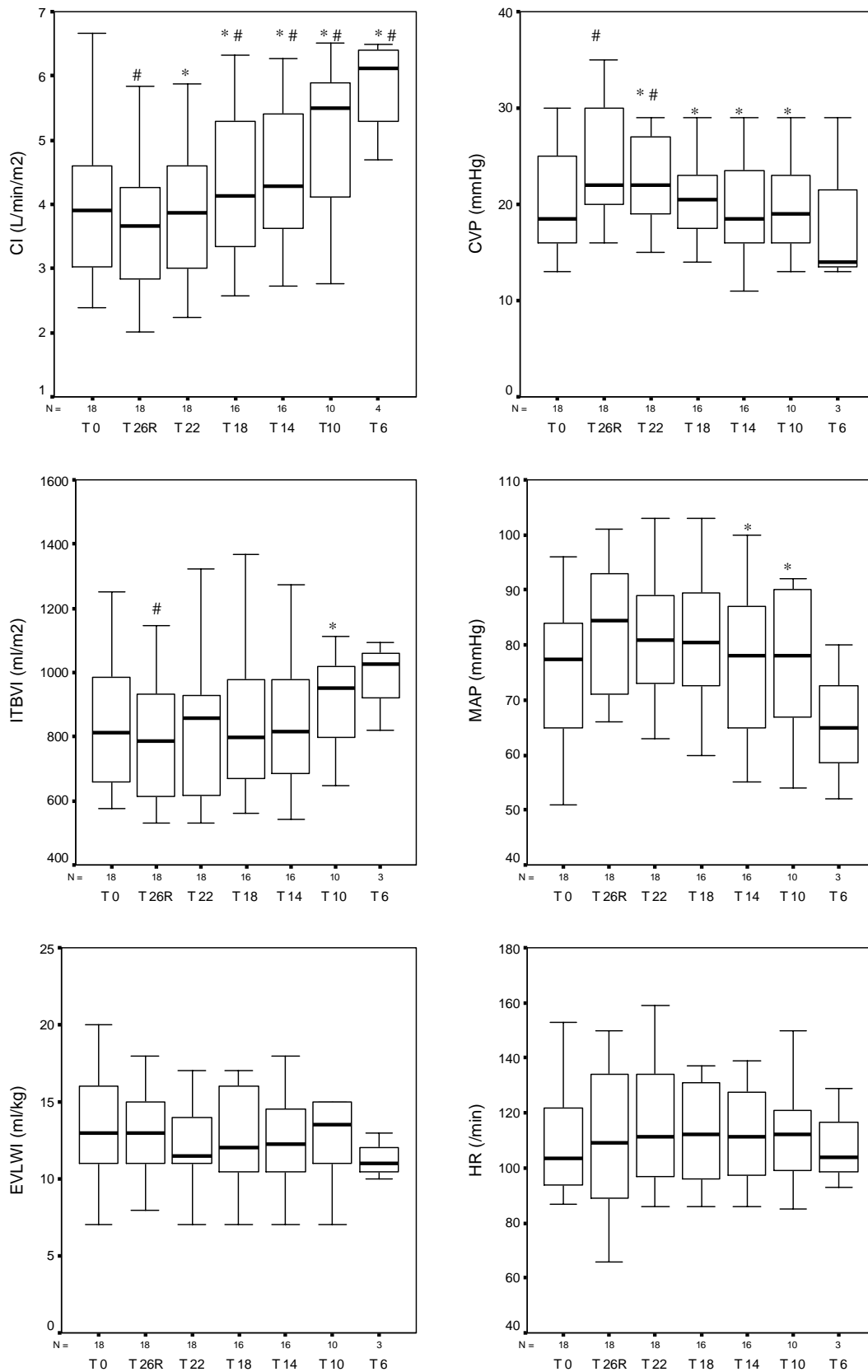
Az adatokat mint átlag ± standard deviáció mutatjuk be.

[#] $p < 0,05$ a T₀ időponthoz képest; ^{*} $p < 0,05$ a T_{26R} időponthoz képest.

Csúcs belégzési nyomás - PIP, peak inspiratory pressure; pozitív végkilégzési nyomás - PEEP, positive end expiratory pressure; légzési térfogat - V_T, tidal volume; artériás középnyomás - MAP, mean arterial pressure; centrális vénás nyomás - CVP, central venous pressure; szívindex - CI, cardiac index; verőtérfogat index - SVI, stroke volume index; intratorakális térfogat - ITBVI, intrathoracic blood volume index; extravascularis tüdővíz - EVLWI, extravascular lung water index.

A szívfrekvencia majdnem változatlan maradt a vizsgálat során. Az artériás középnyomás emelkedett a T_{26R}-ig de utána szignifikánsan alacsonyabb maradt, mint T_{26R} de T₀-hoz képest nem változott szignifikánsan. A nyitási eljárást követően CI szignifikánsan lecsökkent (T_{26R}.) majd szignifikánsan és folyamatosan növekedett miközben a PEEP-et a T_{VÉG} időpontig csökkentettük. Annak ellenére, hogy szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a CI és szívfrekvencia között, mivel az utóbbi nem változott a PEEP titrálása során, ezért a CI-ben megfigyelt változás inkább a verőtérfogat változásának köszönhető, mint a szívfrekvencia változásának. A CI-nél egy átmeneti „visszacsapó” növekedés volt megfigyelhető a T_{VÉG} időpontban összehasonlítva a kiindulási értékkel, de ezután a T₃₀ és T₆₀ időpontban visszatért a toborzási manőver előtti értékre. A beavatkozás során a preload jelzői, mint a centrális vénás nyomás és az ITBVI fordítottan viselkedtek. A CI és az ITBVI között közepes pozitív korrelációt találtunk, szignifikáns negatív korrelációt a CI és CVP között, és nem volt szignifikáns korreláció a CI és MAP között.

3. ábra Hemodinamikai paraméterek változása a tüdőnyitás és optimális PEEP titrálás során

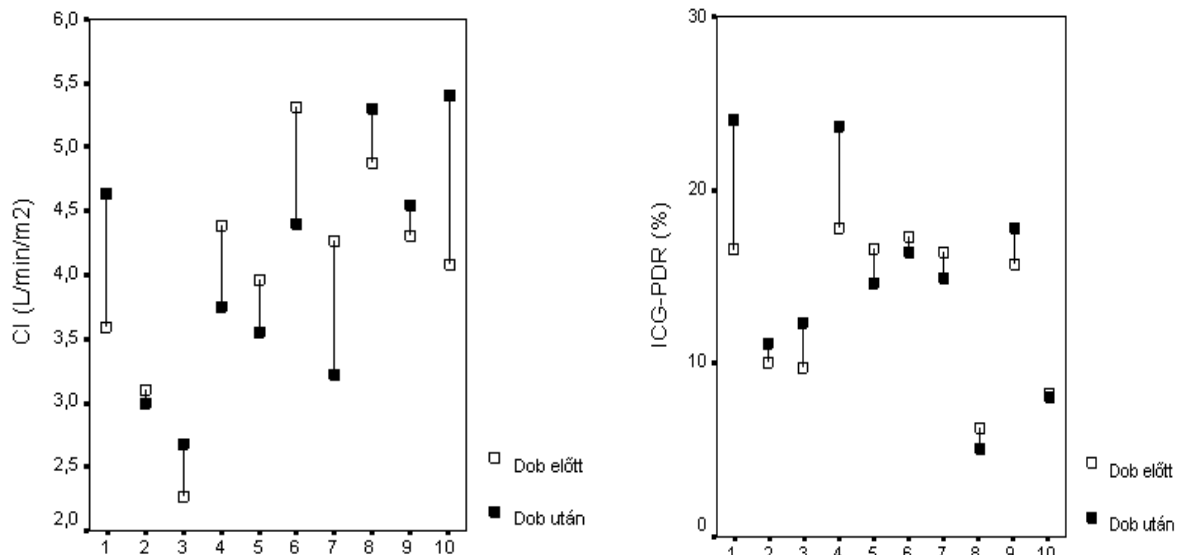


Az adatokat, mint box-plot ábráztuk (minimum, maximum és átlag). CI: szívindex; CVP: centrális vénás nyomás; ITBVI: intratorakális vérvolumen index; MAP: artériás középnyomás; EVLWI: extravascularis tüdővíz index; HR: szívfrekvencia. # $p < 0,05$ T₀-hoz képest; * $p < 0,05$ T_{26R}-hez képest

Noradrenalin és dobutamin kombinált kezelés szepsztikus sokkban

A noradrenalinval stabilizált betegeknél 18 alatti ICG-PDR (T_0) esetén kombinációban dobutamint adtunk. Egyetlen hemodinamikai paraméterben sem találtunk szignifikáns különbséget a két mérési (T_0 és T_1) időpontban, és mindegyik paraméter mindvégig a normál tartományban maradt. A dobutamin adását követően nem növekedett szignifikánsan sem a szívindex, sem a szívfrekvencia. Az eseteket egyenként vizsgálva (4. ábra) 5 betegnél a CI növekedett ($3,8 \pm 0,98$ -ról $4,5 \pm 1$ -re), 5-nél csökkent ($4,2 \pm 0,8$ -ról $3,6 \pm 0,5$ -re), de összességében – tekintettel az alacsony betegszámra – nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. A betegeknél T_0 és T_1 időben mért ICG-PDR értékeket a 4. ábrához hasonlóan betegenként ábrázolva látható (5. ábra), hogy a CI növekedését illetve csökkenését az adott betegeknél nem követte a PDR megfelelő irányú változása. A CI növekedése nem járt együtt az ICG-PDR növekedésével. Összességében az ICG-PDR enyhe mértékben emelkedett az egy órás kezelési idő alatt, de nem ért el szignifikáns különbséget a két időpontban (T_0 : $13,4 \pm 4,3$ vs. T_1 : $14,78 \pm 6$ %, $p=0,22$).

4-5. ábra: A szívindex és az ICG-PDR változása betegenként a T_0 és T_1 időpontok között

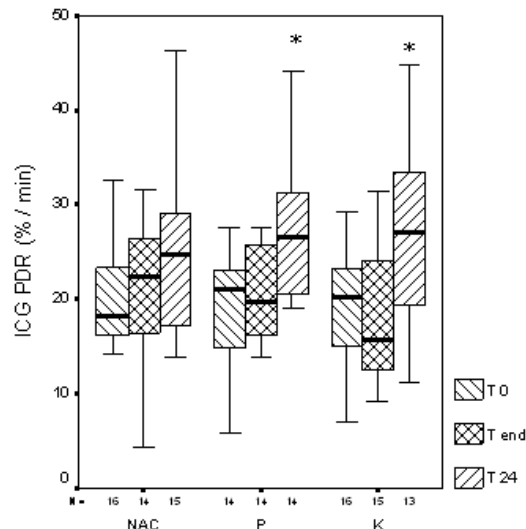


NAC hatása májrezekció során

61 beteget randomizáltunk a 3 csoportba, ebből 14 betegnél a sebész a műtét megkezdése után megállapította, hogy a daganat inoperábilis, egy betegünk pedig az uralhatatlan vérzés miatt műtét közben elhunyt. A végső analízisre 46 beteg adatai kerültek, akiknél a sebészek sikeres májrezekciót végeztek. Nem volt szignifikáns különbség az operációs idő tekintetében a 3 csoportban (NAC: 216 ± 88 , Placebo: 230 ± 65 , Kontroll: 193 ± 59 min). A teljes kirekesztési idő: NAC - 36 ± 37 és Placebo - 55 ± 23 perc volt.

Sikeres májrezekció esetén három időpontban mértük az ICG-PDR-t. Az értéke egyedül az NAC csoportban javult a műtét végére, azonban nem találtunk különbséget sem a kiindulási időpontban mért értékhez, sem a P és K csoport eredményeihez képest. Mind a három csoportban a PDR javulást mutatott a T_{24} -ben, azonban ez szignifikáns csak a kontroll és plácébó csoportban volt (6. ábra). A betegek klinikai állapota teljes megfigyelésünk ideje alatt stabil maradt, szövődmény nem lépett fel.

6. ábra: ICG PDR és ICG R-15 a három csoportban a műtét kezdetekor (T₀), a végén (T_{end}) és 24 órával a műtét után (T₂₄)



Adatokat, mint medián, minimum, maximum és interkvartilis tartomány ábrázoltuk.

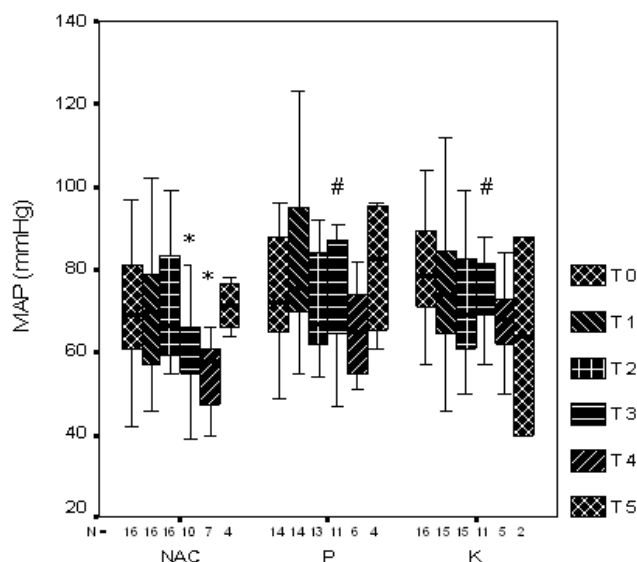
ICG PDR: indocyanin zöld plazma eltűnési ráta

ICG R-15: indocyanin zöld retenciósi ráta 15 min-el a beadás után

*, $p < 0.05$ vs T₀

Az NAC csoportban az átlagos artériás nyomás a műtét negyedik órájára szignifikánsan csökkent és szignifikánsan alacsonyabb maradt az 5. órában is a placebo és kontroll csoportéhoz és az alpmérésekhez képest (7. ábra). A többi hemodinamikai paraméterben, mint a szív frekvencia, CVP és centrális vénás szaturáció (ScVO₂), nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között (adatokat nem ábrázoltam). A CVP és ScvO₂ nem változott a kiindulási értékekhez képest szignifikánsan az egyes mérési pontokban.

7. ábra: Intraoperatív hemodinamikai változások



MAP, Átlagos artériás nyomás, T₀ – kezdő alap mérések, T₁: majd az óránkénti mérések.

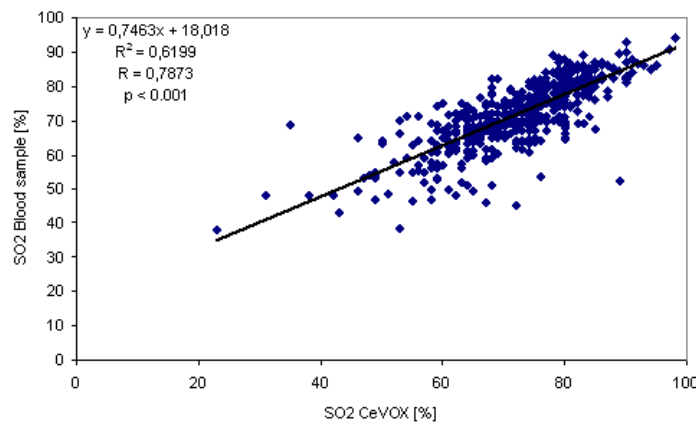
Az adatokat, mint medián, minimum, maximum és interkvartilis tartomány ábrázoltuk.

*, $p < 0.05$ vs T₀, #: $p < 0.05$ csoportok között

CeVOX és co-oximetriás kezelés

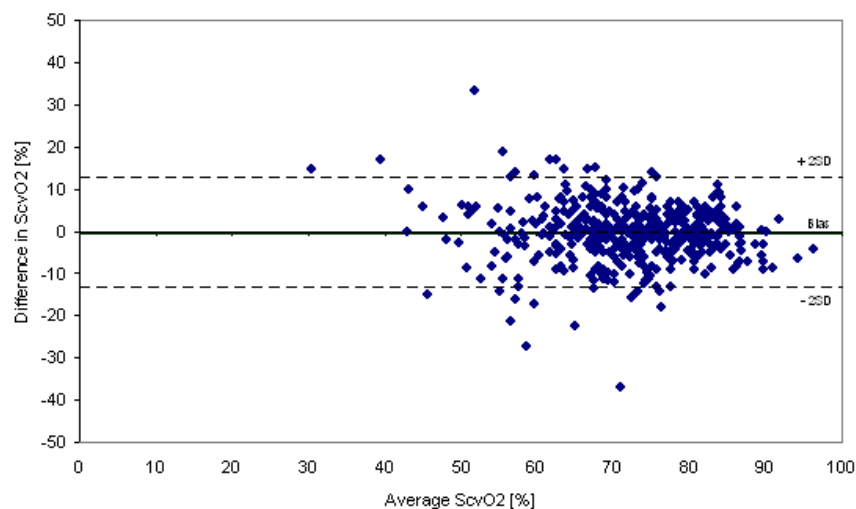
Nem volt szignifikáns különbség a CeVOX katéter által mért ScvO₂ érték és a laboratóriumi értékek között ($72,2 \pm 9,9$ vs $71,9 \pm 9,6$ %, $p = 0,440$, 95% konfidencia intervallum: alsó = -0,33 és felső = 0,77). Az átlagos különbség az ScvO₂ értékek (vérgázgép és CeVOX által mért) között $-0,33 \pm 6,42$ %. Szignifikáns korrelációt találtunk a CeVOX által mért ScvO₂ és a hagyományos vérgázgép által meghatározott értékek között (16. ábra). A Bland és Altman plot alapján az átlagok közötti átlagos különbség (bias) -0,3 volt. A megegyezés alsó és felső határa a következők voltak: -13,2 és 12,5 (8. ábra). A százalékos hiba (az egyezés határai osztva az átlagos ScvO₂-vel) 35,5% volt (95% CI 35-36%). Az első időpont adatait ($n = 53$) elemezve összehasonlítható korrelációt ($r = 0,79$, $p < 0,001$) és egyezést (átlagos hiba -0,6 %, az egyezés határai -13,6 és 12,4) (9. ábra). Továbbá, a minták közötti korrelációra a súlyozott korrelációs koefficiens $r = 0,96$ ($p < 0,001$) volt. A mintákon belüli korrelációt illetően, szintén szignifikáns, de kevésbé kifejezett korrelációt ($r = 0,56$, $p < 0,001$) találtunk. Amikor a két technika változásait hasonlítottuk össze ($n = 50$ betegnél több, mint egy szimultán méréssel) azt találtuk, hogy $r = 0,58$ ($p < 0,0001$).

8. ábra: A CeVOX és vérgáz oxymetria által mért ScvO₂ Scatter plotja



Lineáris regressziós analízis (a pontozott vonalak a 95%-os konfidencia intervallum)

9. ábra: A CeVOX és vérgáz oxymetria mérési különbségeinek a Bland-Altman plotja



A módszerek közötti különbségek Bland és Altman szerint.

8. Megbeszélés

Tüdőnyitás ARDS-es betegekben

PaO₂ és EVLW

Tanulmányunkban azt találtuk, hogy az alkalmazott tüdőnyitási technika és a csökkenő PEEP titrálás szignifikánsan javította a PaO₂-t, amit nem követett az EVLW csökkenése. A másik fő észrevételünk, hogy a manőver során a CI az intrathoracalis nyomásoknak megfelelően szignifikánsan változik, de sem a CVP, sem a MAP vagy a szívfrekvencia nem tükrözte ezeket a változásokat. Ellenben az ITBVI megfelelő mutatója volt a preloadnak.

Egy az ARDS-ről megjelent összefoglaló tanulmány négy mechanizmust írt le, melyek magyarázhatják a PEEP hatására bekövetkező gázcsere javulást: a megnövekedett funkcionális reziduális kapacitást, az alveolus toborzást, a tüdővíz újra eloszlását és a javuló ventilációs-perfúziós megfelelést. A kapcsolat az EVLW és az oxigenizáció között vitatott. Egy állatkísérletes tanulmányban, a PEEP 10-ről 15 vízcmm-re növelésével az oxigenizáció az EVLW csökkenése nélkül növekedett. Jelen tanulmányunk eredményei ezzel összhangban vannak. A PEEP és a belégzési nyomás növelésével a PaO₂ szignifikánsan növekedett, amit nem követett az EVLW változása. Hogy van-e bármilyen kapcsolat az EVLW és az optimális PEEP között jelenleg nem tudjuk megválaszolni tekintettel a kis esetszámra (csak 18 mérési adat); ehhez a tanulmány folytatása lenne szükséges.

Az optimális PEEP egy frakcióval volt kisebb, mint a kiindulási PEEP érték. Az az eredmény, hogy a PaO₂ a T₆₀ időpontra lecsökkent összhangban van Brower és mtsai eredményével. Ők is azt találták, hogy az oxigenizáció javulása csak átmeneti volt a tüdőnyitási manővert követően. A jelen esetünkben ezt okozhatta abszorpciós atelektázia, mivel a T_{VÉG} után ugyanazokat a lélegeztetési beállításokat 100%-os FiO₂ mellett alkalmaztuk a 60 perces megfigyelési idő alatt.

Hemodinamikai paraméterek

A megnövekedett intrathoracalis nyomások veszélyeztethetik a szív funkcióját azáltal, hogy rontják a vénás visszaáramlást és nyomást gyakorolnak a kamrákra és a vena cavakra. Egy állattanulmányban azt találták, hogy a PEEP növelése 14 vízcmm-re nem nyomta el a bal kamra végdiasztolés térfogatát és az ejekciós frakciót, de a 21 vízcmm-es PEEP esetében a bal kamrai preload és a verőtér fogat szignifikánsan csökkent. Egy másik klinikai tanulmányban a CI szignifikánsan csökkent, amikor a PEEP-et 10 vízcmm-ről 15-re emelték. Tanulmányunkban hasonló eredményeket kaptunk, habár a PEEP értékek (15 ± 4-től 26 vízcmm-es tartományban) számottevően magasabbak voltak a mérések során. Mindazonáltal a PEEP csökkentését 26 vízcmm-ről a CI folyamatos növekedése követte. Ez a növekedés szignifikánsan magasabb CI értékeket eredményezett a PEEP titrálás vége felé a kiindulási időponthoz képest, ami azzal magyarázható, hogy a mélyülő respiratorikus acidózis katekolamin felszabadulást indukált, amiről mások is beszámoltak.

A CI csökkenésének megfelelően azt várnánk, hogy a MAP is csökken, és tachycardia lép fel. Ezzel ellenkezőleg azt találtuk, hogy a MAP növekedett T_{26R}-ig a nyitási folyamat során és azután szignifikánsan csökkent a T_{VÉG} időpontig. A szívfrekvenciában nem volt szignifikáns változás a beavatkozás során. Lim és mtsai megnövekedett vérnyomásról, valamint szívfrekvenciáról számoltak be, ami a tüdőnyitás előtti szintre csökkent vissza 15 perc múlva. Eredményeik feltehetőleg a hosszabban alkalmazott nyitási manőverre adott szimpatikus választ tükrözték. Medoff és mtsai és Villagra és mtsai arról számoltak be, hogy a vérnyomás és szívfrekvencia stabil maradt a nyitási manőver során. Ezek az eredmények összhangban vannak a mi megállapításainkkal, hogy a szívfrekvencia és a vérnyomás változásai nem tükrözik a nyitási manőver valós hatását a szív perctérfogatra.

Gépi lélegeztetett betegekben, különösen a magas intrathorakális nyomások esetén, az ITBV jobbnak bizonyult a preload észlelésében, mint a szív töltőnyomásai (94). Tanulmányunk eredményei is ezt a megállapítást támogatják. Az ITBV monitorozás hátránya, hogy nem mérhető folyamatosan a tüdőnyomás során. Tanulmányunk folytatásaként, egy 10 beteges előtanulmányban azt találtuk, hogy a centrális vénás szaturáció szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a CI-el ($r = 0,432$, $p = 0,002$). Ezek az előzetes adatok az sugallják, hogy a folyamatos centrális vénás szaturáció mérése az invazív CO mérésnek egy alternatívája lehet a tüdőnyomás során vészhelyzetben.

Noradrenalin és dobutamin kombinált kezelésben

A kicsi esetszámra tekintettel tanulmányunk csak előtanulmánynak tekinthető. Eredményeink alapján a dobutamin hozzáadása a vazopresszor kezeléshez nem okozott szignifikáns különbséget sem a hemodinamikai paraméterekben, sem az indocyanin zöld kiválasztásában a dobutamin 1 órás infúzióját követően. A betegek fele reagált a dobutamin kezelésre, míg a másik fele nem, azonban ezt nem követte az ICG-PDR változása.

A noradrenalinval szemben az egyik leggyakoribb kifogás, hogy a vazokonstriktív hatásával ronthatja a hepato-splanchnikus keringést. Martin és kollégái egy 97 beteggel végzett tanulmányukban azt a következtetést vonták le, hogy a noradrenalin alkalmazása a septicus sokkos betegek hemodinamikai kezelésében a kimenetelre kedvező hatással lehet. Következtetésük: a betegeknek szignifikánsan csökkent a mortalitás, tehát a noradrenalin nem okozza a szervek hypoperfúzióját és ezzel a többszervi elégtelenség rosszabbodását. A legtöbb tanulmány a noradrenalin és dobutamin kombinációját vizsgálja más szerekekkel szemben a septicus sokk kezelésében. Kombinációjuk lehetővé teszi, hogy perfúziós arányuk változtatásával kihasználjuk mind a vasculáris, mind a kardiális hatásukat.

Azok a tanulmányok, melyek a dobutamin szív funkciójára kifejtett hatását vizsgálják septicus, illetve septicus sokkos betegeknek, nagy többséggel a CI növekedését észlelték, melyet a verőtérfogató és a szívfrekvencia növekedése okozott. Előtanulmányunkban a noradrenalin mellé adott dobutamin hatására érdemben nem következett be változás sem a szívfrekvenciában, sem a perctérfogatóban. Eredményeinkhez hasonlókról számoltak be egy francia multicentrikus tanulmányban, melybe 330 beteget randomizáltak. Nem találtak különbséget septicus betegek noradrenalin-dobutamin kezelése és adrenalin kezelése között, sem a hemodinamikai paraméterek, sem a túlélés tekintetében. Betegeink cardiac indexe már a T_0 időpontban is a normál tartományban mozgott. A noradrenalin mellé kombinált dobutamin infúzió során a betegek felénél ($n = 5$) a CI tovább növekedett, míg másoknál csökkent ($n = 5$). Ezt támasztja alá, hogy a septicus sokkos betegek egy része a CI és DO_2I növekedését mutathatja a dobutamin kezelésére, míg mások nem, és az előbbi paraméter változások akár prognosztikai faktorai lehetnek a túlélésnek. Jellema és mtsai tanulmányukban növekvő dózisban adták a dobutamint. 19 betegük közül hétnél nem figyeltek meg növekedést a szívfrekvenciában a dobutamin hatására. Betegeiket két csoportra osztották aszerint, hogy a szívfrekvencia 10%-kal csökkent vagy növekedett. A növekvő frekvenciával összhangban a betegeknek a CI és a DO_2I is változott, míg azon betegeknek, ahol a $\Delta HR < 10\%$, ezek a paraméterek nem változtak. Következtetésük alapján a pozitív kronotróp választ mutató betegeknek a kiindulási szívfrekvencia alacsonyabb volt, ugyanakkor a kronotróp válasz előre jelezte a CI és a DO_2I növekedését is. A tanulmányunk további folytatására lenne szükség ahhoz, hogy megállapíthassuk vannak-e olyan betegek, akik a dobutamin kezelésre esetleges non-responderek.

A betegeknek nem tudtuk kimutatni az ICG-PDR javulását a noradrenalin-dobutamin kombinált adásával. Az ICG-PDR segítségével képet kaphatunk a máj funkcionális állapotáról és olyan májsejtes működési zavarokat is kimutat, melyek más vizsgálattal rejtve maradnának.

Joly és munkatársai tanulmányában, csakúgy, mint a jelen vizsgálatban nem volt a dobutaminnak kimutatható szignifikáns hatása a májsejtek ICG kiválasztására, annak ellenére, hogy az ő tanulmányukban a szisztémás hemodinamika javult (115). Az ICG kiválasztását a máj perfúziójának vizsgálatára használták, mely azon a feltételezésen alapult, hogy az ICG eliminációja áramlásfüggő. Nem találtak szignifikáns különbséget 7,5 µg/kg/min-es egy órás dobutamin infúziót követően az ICG kiválasztásában. Ők a következőkkel magyarázták az eredményüket: a dobutamin nem növeli a máj teljes vérellátását, illetve a dobutamin lehet, hogy képes növelni a máj vérátáramlását, de a sejtek a megváltozott metabolizmusuk miatt képtelenek azt felvenni.

NAC profilaxis májrezekcióban

A máj gazdag érhálózatú szerv. A posztoperatív morbiditás kialakulásának egyik rizikófaktora az intraoperatív vérvesztés. Az új technikai eszközök ellenére továbbra is fontos a véráramlás szabályozása kirekesztéssel a májműtétek során, melynek során a máj keringését kirekesztik a szisztémás keringésből, azonban hemodinamikai instabilitáshoz vezethet. Tanulmányunkban a sebész a Pringle manővert alkalmazta a portális triászt kirekesztéséhez maximum 90 percig. A portális triász lefogása nem járt együtt hemodinamikai instabilitással, ahogyan a mi tanulmányunkban sem igazoltunk különbséget a kontrol csoport (Pringle manőver nélkül) és a placebo csoport közt. Man és mtsai egy prospektív randomizált tanulmány során leírták, hogy a manőver számos előnnyel járt: kisebb volt az intraoperatív vérvesztés és a posztoperatív májfunkciós eltérés sem volt kifejezett. Manőver alkalmazásával csökkent a rezekciós idő is. A tanulmányunkban nem volt különbség a csoportok között az operációs időben. Habár nem mértük közvetlenül a vérvesztéseket, de egyik csoportban sem igényeltek a betegek szignifikánsan több transfúziót a műtét során, és a hemoglobin szintek is hasonlóan változtak az egy órás mérési időpontokban.

Az érelzárás következményeként a májban meleg ischémia alakul ki, ami sejtsérüléshez vezethet. A folyamat során szabad oxigényökök keletkeznek és oxidatív stressz állapota alakul ki. Mindez kivédhető, ha kívülről adunk exogén antioxidánst, mint például az N-acetylciszteint. Tanulmányunkban nem tudtunk megfigyelni javulást a májfunkcióban, így pl. a bilirubin szint csökkenésében. Ennek oka lehet, hogy szepszisben a májra ható toxikus hatások napokig tartanak, míg májrezekcióban az ischémia csak 30-40 perces, és a műtétet követően a bilirubin más dinamikát mutat, mint szepszisben. Az antioxidáns profilja mellett az NAC májfunkciót a hemodinamikus paraméterekre kifejtett hatásával is javíthatja. Számos tanulmányban leírták, hogy az NAC javította a szisztémás és regionális hemodinamikát és az oxigénszállítást a különböző etiológiájú akut májelégtelenségben. Devlin és mtsai az NAC a tanulmányunkéhoz hasonló dózisban alkalmazták gépi lélegeztetett betegeknél, akiknél máj diszfunkció is jelentkezett már. Eredményeik alapján az NAC növelte az oxigénfogyasztást és javította az ICG clearancet. Magyarázatuk szerint az NAC hepato-splanchnikus hemodinamikára kifejtett lokális, szignifikáns hatása okozta a javulást. Tanulmányunk placebo és kontrol csoportjában az ICG clearance csökkent a T_{end} időpontra, míg az NAC csoport betegeinél az érték mérsékelt javulást mutatott, azonban nem bizonyult szignifikánsnak. Ugyanakkor lejegyeztük, hogy a MAP szignifikánsan csökkent a műtét negyedik órájára az NAC kezelt csoportban, és ami az ötödik órában is megfigyelhető maradt. Azonban ezt nem követte a centrális vénás oxigenizáció csökkenése, vagy a szívfrekvencia emelkedése. A másik két csoport betegei a műtét során mindvégig stabilak voltak hemodinamikailag.

A perioperatív időszakban monitoroznunk kell a májfunkciókat ahhoz, hogy elkerüljük a szövődeményeket a posztoperatív időszakban. Két lehetőség áll rendelkezésünkre a májfunkció nyomon követésére: statikus paraméterek (rutin laboratóriumi mérések) és a

dinamikus májfunkciós tesztek (ICG PDR). A hagyományosan mért laboratóriumi paraméterek, mint a bilirubin, a májenzimek (GOT, GPT) és a fehérjék (prothrombin, albumin) amiket a máj szintetizál, csak időkéssel követik a változásokat. Egy kiugró eredmény nem lesz prediktív értékű számunkra, hanem a változások folyamatát kell figyelniük és ez sok időbe telik. A májfunkció dinamikus mérése egy olyan funkció vizsgálatával zajlik, amit csak a máj végez, mint különböző anyagok (pl. indocyanin zöld, ICG) kiválasztása. Ezzel a módszerrel a máj funkcionális állapotát ítélni lehet meg az adott időpontban és felfedheti a különböző rejtett hepatocelluláris diszfunkciókat is. Az ICG clearance a legszélesebb körben alkalmazott dinamikus teszt számos előnnyel. Az ICG – PDR jobbnak bizonyult a bilirubinnál a kimenetel előrejelzésében és korábban jelezte a májelégtelenséget. Tanulmányunk során mind a hagyományos (Bi, PTR, Albumin, GOT, GPT) és a dinamikus tesztet (ICG-PDR) együttesen vizsgáltuk.

Jelenleg nem áll rendelkezésünkre a laboratóriumi paraméterekkel meghatározható pontos definíciója a májelégtelenségnek, így nehéz meghatározni melyek a korai figyelmeztető laboratóriumi jelek. Az általános tanulmányok a májenzimek kinetikáját vizsgálják, a posztoperatív protrombint és bilirubin szintet. Balzan és mtsai tanulmányukban leírják a laboratóriumi méréseik kinetikáját. A prothrombin szint az első posztoperatív napon a legalacsonyabb és a preoperatív szintjét a posztoperatív ötödik napon éri el. A bilirubin a harmadik napig emelkedik és ezután a hetedik napig csökken. Balzan a posztoperatív májelégtelenség előrejelzőjét az 50-50 kritériumként határozta meg, ami a protrombin < 50% vagy a szérum bilirubin > 50 $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/dl) az ötödik posztoperatív napon.

A tanulmányunkba bevont egyik betegünkönél sem alakult ki májelégtelenség a kórházi tartózkodásuk során. A GOT, GPT szignifikáns és patológiás növekedést mutattak a műtétet követően, habár ennek a legvalószínűbb magyarázata a rezekció okozta szöveti sérülés.

Kérdéses, hogy milyen klinikai jelentősége van az emelkedésnek, hiszen a betegek klinikai állapotában ennek semmi jele nem mutatkozott. A prothrombin és albumin szintje csökkent, de nem lépett fel sem vérzés, sem ödéma nem alakult ki betegeinknél. A bilirubin enyhén emelkedett, de a normál tartományban mozgott. A PDR növekedett a T₂₄ időpontig mind a három csoportban, de szignifikáns különbséget csak a placebo és a kontroll csoportban tudunk kimutatni. Ez ellentétes azzal a megállapítással, hogy a csökkentett májtérfogat csökkenti a PDR szintjét. Eredményeinket Tashler és kollégái munkája magyarázhatja. A nagy májműtéteket követően a hemodinamikai változásokat vizsgálták. A májrezekciós csoportban az ICG kiválasztása csökkent az intraoperatív időszakban, azonban a preoperatív értékre emelkedett a műtét végére. A májrezekciót követően a májfunkció gyors normalizálódását figyelték meg (ICG kiválasztással), amit a maradék parenchymában megnövekedett véráramlással magyaráztak. Mindezt a kialakult hyperdinám keringéssel, a megnövekedett CI-el és a változatlan MAP értékek jelezték. Bizonyíték van arra, hogy a maradék máj a műtét után gyors regeneratív válaszreakciót mutat. Thaslerék tanulmányában a dinamikus májfunkció 24 órán belül emelkedett a megnövekedett perfúzió és a maradék parenchyma regenerációs aktivitása következtében.

Előtanulmányunk eredményei alapján úgy tűnik, hogy egyedül a bilirubinnal és a PDR-rel lehet a májfunkció élettani változásait májrezekciót követően monitorozni. Mindez összhangban van egy jelen tanulmány eredményeivel.

Folyamatos centrális vénás szaturáció mérése

A jelen multicentrikus klinikai tanulmányban a CeVOX monitor által in vivo fiberoptikus ScvO₂ méréseket hasonlítottuk össze a laboratóriumi co-oxymetriás ScvO₂-vel. Azt találtuk, hogy a CeVOX fiberoptikus katéterrel mért értékek jó korrelációt mutattak a laboratóriumi értékekkel. A Bland és Altmann-féle plot mérsékelt egyezést mutatott a

laboratóriumban mért értékkel. Bizonyos esetekben a szöveti hypoxia normális globális hemodinamikai paraméterek mellett is fennáll. Egyre több bizonyíték szól az mellett, hogy az ScvO₂ mérése egyszerű alternatívája tud lenni az SvO₂ -nek, mint a szöveti oxigenizáció közvetett indexének. Jelen tanulmányok szerint az ScvO₂ lehetővé teszi a hemodinamikai instabilitás korai felfedezését. Összehasonlítva a laktát szint emelkedését és a metabolikus acidózis mértékét, az ScvO₂ még korábban is jelezheti az inadekvát oxigénszállítást. Az ScvO₂ mérésére a co-oximetriás módszer a standard eljárás. Azonban, az ScvO₂ folyamatos mérése indikált lehet olyan akut betegségben szenvedő betegeknél, akiknél fennáll a veszély, hogy hirtelen hemodinamikai instabilitás és alacsony perctérfogat alakul ki náluk. Amennyiben ezt megállapítottuk, a perctérfogat és a preload mérése ajánlott.

Jelenleg két technológia áll a rendelkezésünkre, melyek a fiberoptikus katétert alkalmazva teszik lehetővé az ScvO₂ folyamatos mérését: a PreSep (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) és a CeVOX monitor. A laboratóriumi körülmények között mutatott kiváló pontossága ellenére eddig semmilyen tanulmány sem vizsgálta a klinikai alkalmazását intenzív osztályos körülmények között. Eredményeink a CeVOX készülékkel mért értékek pontossága klinikai körülmények között összehasonlíthatóak a korábbi hasonló tanulmányok eredményeivel. Multicentrikus tanulmányunknak az eredményei ebben a heterogén kritikus állapotú betegcsoportban azt mutatják, hogy a folyamatos ScvO₂ mérés a CeVOX technológiával jól korrelál a laboratóriumi co-oxymetriával. A CeVOX használata feleslegessé teszi a szükségtelenül gyakori vérvételeket az ScvO₂ meghatározáshoz, különösen, ha az ScvO₂ normális, de az ismételt kalibrálás ajánlott, ha az ScvO₂ értékben hirtelen esés következik be.

9. Befejező gondolatok – új eredmények

- 9.1.A csökkenő PEEP titrálással az ARDS-es betegeinknél csak átmenetileg tudtuk az oxigenizációt javítani, ami azonban nem volt összefüggésben az EVLW csökkenésével. Tehát az oxigenizáció javulása leginkább az atelektáziás területek abszorpciójával lehet összefüggésben. A manóver során a CI a növekvő intrathoracalis nyomásoknak megfelelően szignifikánsan csökkent, azonban ezt a változást sem a szívfrekvencia, sem a MAP változása nem tükrözte. A preload jelzők közül az ITBVI korrelált pozitívan a CI-el, tehát jobb preload mutatónak bizonyult, mint a CVP
- 9.2.Az ischémia/reperfúzió hatás csökkentésére májrezekciót követően az NAC nem bizonyult hatásosnak a tanulmányunk alapján. Az intraoperatív adott NAC hemodinamikai instabilitást okozott a betegeknél, míg a posztoperatív májfunkciót nem befolyásolta. Ezért az NAC rutin alkalmazását májrezekcióban az eredményeink nem támasztják alá. A rutin laboratóriumi paramétereiből egyedül a bilirubin és a dinamikus ICG-PDR teszt bizonyult megfelelőnek a májfunkció monitorozásában.
- 9.3.A tanulmányunkban a noradrenalin mellé kombinált dobutamin infúzióval való egy kezelés során szeptikus sokkos betegeknél nem találtunk szignifikáns különbséget az ICG-PDR értékekben az infúzió megkezdése előtt és után mért időpontokban. A CI növekedése nem járt együtt az PDR növekedésével. Eredményeink alapján a dobutaminnak nincsen egyértelmű hatása az ICG kiválasztásra.
- 9.4.A multicentrikus tanulmányunk eredményei szerint kritikus állapotú betegek egy heterogén csoportjában az ScvO₂ folyamatos monitorozása CeVOX monitorral összehasonlítható eredményeket adott a co-oxymetriásan mért laboratóriumi eredményekkel, és ezért megbízhatóan alkalmazható a mindennapokban, különösen,

amikor az ScvO₂ trend mérése szükséges. A CeVOX alkalmazásával az ScvO₂ meghatározásához szükséges gyakori vérvétel is szükségtelenné válik.

10. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani programvezetőmnek, Prof. Dr. Molnár Zsoltnak, amiért bevezetett a kutatás világába és tudományos fejlődésemet segítette, és megmutatta a gyógyítás humánus oldalát is. Dr. Szakmány Tamásnak, PhD-s elődömnek, aki önzetlenül adta át tudását és segített elindulnom. Dr. Leiner Tamásnak, Dr. Mikor Andrásnak és Dr. Tanczos Krisztiánnak, akik bármikor önzetlenül nyújtottak segítséget, és akikkel dilemmáimat megvitathattam. Köszönöm Prof. Dr. Bogár Lajosnak, hogy az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézetben végezhettem a tudományos munkámat.

Dr. Kőszegi Tamásnak és Orosz Ibolyának a laboratóriumi mérésekben nyújtott segítségükért. Az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet minden orvosának, akik mint kezdő kollégát támogattak, tanítottak és segítettek.

Nem utolsósorban szeretném köszönetemet kifejezni az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet valamennyi nővérének és asszisztensnőjének, különösképpen Gubányi Juditnak, akik a napi áldozatos munkájuk mellett is segítettek a tanulmányok kivitelezésében.

11. Közlemények

SZAKMANY T, TOTH I, KOVACS Z, LEINER T, MIKOR A, KOSZEGI T, MOLNAR Z.: Effects of volumetric vs. pressure guided fluid therapy on postoperative inflammatory response. A prospective, randomized clinical trial. Intensive Care Medicine. 2005 May; 31 (5): 656-63.

Impakt faktor (2012): 5,39

TOTH I, LEINER T, MIKOR A, SZAKMANY T, MOLNAR Z.: Hemodynamic and respiratory changes during lung recruitment and descending optimal positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Medicine 2007 March; 35 (3): 787-93

Impakt faktor (2012): 6,33

MOLNAR Z, UMGELTER A, TOTH I, LIVINGSTONE D, WEYLAND A, SAKKA SG, MEIER-HELLMANN A.: Continuous monitoring of ScvO₂ by a new fibre-optic technology compared with blood gas oximetry in critically ill patients: a multicentre study. Intensive Care Med 2007 Oct; 33(10): 1767-70

Impakt faktor (2012): 5,39

TOTH I, MIKOR A, LEINER T, MOLNAR Z, BOGAR L, SZAKMANY T: Effects of IgM-enriched immunoglobulin therapy in septic shock induced multiple organ failure: pilot study. Journal of Anesthesia, 2013 Aug; 27(4):618-22

Impakt faktor (2012): 0,831

MIKOR A, LEINER T, TANCZOS K, TOTH I, MOLNAR Z: Central venous oxygen saturation of 70 % can not be used as a target of intraoperative hemodynamic management in major abdominal surgery. Under publ. In Minerva Anesthesiologica

Kumulatív IF: 17,941

Magyar:

DR. SZAKMÁNY TAMÁS, DR. MOLNÁR ZSOLT, DR. MÁRTON SÁNDOR, TÓTH ILDIKÓ: Gyulladásos markerek és klinikai paraméterek előrejelző szerepének vizsgálata nagy hasi műtétek után. Focus medicinae, 2002, IV. évfolyam, 4.szám

DR. SZAKMÁNY TAMÁS, TÓTH ILDIKÓ, DR. MÁRTON SÁNDOR, DR. MOLNÁR ZSOLT: Profilaktikus N-acetylcysteine kezelés hatása a posztoperatív szervdiszfunkcióra és gyulladásos markerek szintjére kiterjesztett hasi tumorsebészeti beavatkozások után. Prospektív, randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált klinikai tanulmány. Magyar Sebészet. 2002 Dec; 55 (6): 369-374

TÓTH ILDIKÓ, MOLNÁR ZSOLT: Hemodinamikai változások és monitorozásuk tüdõnyitás során. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 2006; 36. (3): 127-133

RÓTH ARANKA, MIKOR ANDRÁS, LEINER TAMÁS, TÓTH ILDIKÓ, MOLNÁR ZSOLT: A megfelelő nővérlétszám életet ment, a nem megfelelő... (Egy 5 éves retrospektív felmérés eredményei), Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 2006; 36. (4): 180-186

DR. TÓTH ILDIKÓ, DR. LEINER TAMÁS, DR. MIKOR ANDRÁS, DR. TÁNCZOS KRISZTIÁN, PROF. DR. MOLNÁR ZSOLT: Noradrenalin és dobutamin együttes alkalmazásának hatása a máj indocyanin zöld kiválasztására. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 2013, megjelenés alatt

Poszter:

I. Toth, T. Szakmány, A. Mikor, Z. Molnár: Extravascular lung water does not change during alveolar recruitment in ARDS. Critical Care, Vol. 8, Suppl. 1, 2004
Brussel, Belgium – 24th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine - 2004

I. Toth, T. Leiner, A. Mikor, T. Szakmany, Z. Molnar: CVP does not reflect changes in preload when optimal PEEP is determined. Critical Care, Vol. 9, Suppl. 1: P53, 2005
Brussel, Belgium – 25th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine - 2005

T. Leiner, I. Toth, A. Mikor, Z. Molnar: Can liver perfusion improve by adding dobutamine to norepinephrine in septic shock? European Journal of Anesthesiology, Vol. 22, Suppl. 34, 2005
Euroanaesthesia 2005, Vienna, Austria - 2005

A. Mikor, I. Toth, T. Leiner, T. Szakmany, Z. Molnar: Haemodynamic monitoring during lung recruitment: ScVO₂ or CO? European Journal of Anesthesiology, Vol. 22, Suppl. 34, 2005
Euroanaesthesia 2005, Vienna, Austria - 2005

Szakmany T, Toth I, Molnar Z, Leiner T, Mikor A, Bogar L: Effects of polyclonal IgM in septic shock accompanied by severe respiratory failure: a randomized trial. Intensive Care Medicine, Vol. 32, Suppl. 1, 2006
European Society of Intensive Care Medicine 19th Annual Congress Barcelona, Spain, 2006

Toth I, Heigl P, Kauth Z, Szarka D, Kalmar Nagy K, Molnar Z: Conventional versus dynamic liver function tests following liver resection. Intensive Care Medicine, Vol. 32, Suppl. 1, 2006
European Society of Intensive Care Medicine 19th Annual Congress Barcelona, Spain, 2006

Juhasz V, Márton S, Tóth I, Bogár L, Papp A, Cseke L, Kőszegi T: Examination of postoperative mortality in tumour patients after oesophagectomy. Intensive Care Medicine, Vol. 32, Suppl. 1, 2006
European Society of Intensive Care Medicine 19th Annual Congress Barcelona, Spain, 2006

Márton S, Juhasz V, Tóth I, Bogár L, Papp A, Cseke L, Kőszegi T: Effects of preoperative chemoradiotherapy in cancer patients undergoing oesophagectomy. Intensive Care Medicine, Vol. 32, Suppl. 1, 2006
European Society of Intensive Care Medicine 19th Annual Congress Barcelona, Spain, 2006