



**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
ВО СКОПЈЕ**

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

**КАТЕДРА ПО АНЕСТЕЗИЈА, РЕАНИМАЦИЈА И
ИНТЕНЗИВНО ЛЕКУВАЊЕ**

Виолета Огњанова Симјановска

**Компарација на ефектот меѓу десфлуран и
севофлуран врз будењето и когнитивната
функција од општа анестезија кај пациенти
со колоректална патологија**

Докторски труд

Скопје, 2025



UNIVERSITY „SS. CYRIL AND METHODIUS” IN
SKOPJE

MEDICAL FACULTY - SKOPJE

DEPARTMENT OF ANESTHESIA, REANIMATION
AND INTENSIVE CARE

Violeta Ognjanova Simjanovska

**Comparison of the effect of desflurane and
sevoflurane
on awakening and cognitive function from
general anesthesia
in patients with colorectal pathology**

Doctoral Dissertation

Skopje, 2025

Докторанд:

Виолета Огњанова Симјановска

Тема: Компарација на ефектот меѓу десфлуран и севофлуран врз будењето и когнитивната функција од општа анестезија кај пациенти со колоректална патологија

Ментор:

проф. д-р Билјана Ширгоска

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Медицински факултет

Комисија за одбрана:

проф. д-р Јасминка Нанчева, претседател

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Медицински факултет

проф. д-р Билјана Ширгоска, ментор

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Медицински факултет

проф. д-р Атанас Сивевски, член

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Медицински факултет

проф. д-р Светозар Антовиќ, член

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Медицински факултет

проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, член

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Медицински факултет

Научна област:

Медицински науки

Датум на одбрана:

Благодарност

Благодарност до Катедрата по анестезиологија со реанимација на Медицинскиот факултет во Скопје кои ми овозможиле да ги направам сите иследувања за изработка на овој докторски труд.

Благодарност до менторката која ја поддржа изработката на оваа студија увидувајќи дека студијата ќе даде придонес за подобра евалуација на будењето и на когнитивната функција по будењето од опишта анестезија.

Благодарност до моите професори и до колегите кои дадоа значаен придонес во текот на целиот процес на изработка на овој докторски труд.

Благодарност им должам на моите пријатели за искрената поддршка и за храбрењето.

Неизмерна благодарност до моето семејство за нивното трпение, за нивното разбирање и за нивната поддршка.

Виолета Огњанова Симјановска

Компарација на ефектот меѓу десфлуран и севофлуран врз будењето и когнитивната функција од општа анестезија кај пациенти со колоректална патологија

Апстракт

Вовед: Фармакокинетиката на десфлуран и на севофлуран придонесува за подобра интраоперативна контрола на анестезијата и побрзо постоперативно закрепнување. Тие имаат помал коефициент на крв/гас од изофлуран и од халотан. Нискиот коефициент на масти/гас и нискиот коефициент на мозок/крв на десфлуран доведува до рана елиминација што доведува до брзо будење од анестезијата. Ова води до побрзо враќање на когнитивната функција и побрзо испуштање од PACU.

Цели: Целта на оваа студија е да се споредат времето на будење и времето на враќање на когнитивната функција кај пациенти со општа елективна инхалациска анестезија одржувана со севофлуран и со десфлуран.

Материјал и методи: Студијата опфати АСА 1 и 2 пациенти кои беа подложени на операција на колоректална абдоминална патологија и беа по случаен избор поделени во две групи: првите примија десфлуран како инхалациски анестетик и ремифентанил како анагетик, а вторите севофлуран, во комбинација со фентанил, за одржување на анестезијата. Користевме стандарден хемодинамски мониторинг, како и низа од четири моторни одговора (TOF) и биспектрален индекс (BIS) за да се одредат нивото на мускулниот блок и длабочината на анестезијата. Беше мерено времето потребно за екстубација, времето потребно за отворање на очите и времето на првиот вербален одговор меѓу двете испитувани групи на пациенти. За испитување на когнитивната функција беа користени: модифициран Алдретов резултат, кој изнесува 9, мини испитување на менталната состојба (MMSE) од 25 и тест за концентрација, за ориентација и за меморија.

Резултати: Резултатите, изразени во минути, добиени во двете групи на пациенти покажуваат значително пократко време за враќање на когнитивната функција кај

пациентите кои примиле инхалациски анестетик десфлуран со ремифентанил во споредба со пациентите кои примиле инхалациски анестетик севофлуран во комбинација со фентанил по општа анестезија. Се смета дека ова се должи на побрзиот кинетички профил на десфлуранот, што доведува до забрзана елиминација на овој инхалациски анестетик кај пациентите. Десфлуранот во комбинација со ремифентанилот, краткодејствувачки опиоиден аналгетик, уште повеќе го скратува времето на враќање на когнитивната функција.

Заклучок: Ова откритие ги нагласува потенцијалните придобивки од десфлуран во оптимизирање на периоперативните резултати, вклучувајќи побрзо будење од анестезија и побрзо враќање на когнитивната функција спореден со севофлуранот.

Клучни зборови: десфлуран, севофлуран, инхалациски анестетици, опиоидни аналгетици, когнитивна функција.

Violeta Ognjanova Simjanovska

Comparison of the effect of desflurane and sevoflurane on awakening and cognitive function from general anesthesia in patients with colorectal pathology

Abstract

Introduction: The pharmacokinetics of desflurane and sevoflurane favour improved intraoperative control of anesthesia and led to faster postoperative recovery. These anesthetics have a lower blood/gas coefficient than isoflurane and halothane. The low fat/gas coefficient and low brain/blood coefficient of desflurane lead to faster elimination of and faster awakening from anesthesia. This leads to a quicker return of cognitive functions and speedier discharge from the Post Anesthesia Care Unit (PACU).

Objectives: The purpose of this study is to compare the emergence time and time of return of cognitive functions in patients with general inhalation anesthesia (general anesthesia) maintained with inhalant anesthetics desflurane and sevoflurane, respectively, under standardized conditions.

Material and methods: This study included ASA I and II patients undergoing colorectal abdominal surgery who were randomly assigned into two groups: the first group received the inhalation anesthetic desflurane in combination with the analgesic remifentanyl for anesthesia maintenance, while the second group was kept under using sevoflurane in combination with fentanyl. We used standard hemodynamic monitoring, the Train of Four (TOF) and the Bi Spectral Index System (BIS) to determine the depth of the anesthesia. We recorded the time required for extubation, the opening of the eyes, verbal response, the modified Aldrete score of 9, the Mini Mental State Examination (MMSE) of 25 and the Short Orientation-Memory-Concentration Test (OMCT).

Results: The results, expressed in minutes and obtained in both patient groups, demonstrate a significantly shorter time for regaining cognitive functions in the patients who received a desflurane inhalation anesthetic with remifentanyl compared to the patients who received a sevoflurane inhalation anesthetic with fentanyl. This is thought to be due to the faster

pharmacokinetic profile of desflurane, leading to an accelerated elimination in the patients. Desflurane, in combination with remifentanyl, a short-acting opioid, further shortens the recovery time of cognitive functions.

Conclusion: This study underscores that the time required for early recovery from anesthesia is markedly shorter in patients receiving desflurane compared with patients given sevoflurane when administering general anesthesia. This finding emphasizes the potential benefits of desflurane in optimizing perioperative outcomes, including faster emergence from anesthesia and cognitive recovery.

Keywords: desflurane, sevoflurane, inhalational anesthetics, opioids, cognitive function.

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД.....	1
1.1 Историјат.....	1
1.2 Механизам на дејство	3
1.3 Минимална алвеоларна концентрација	5
1.4 Фактори на влијание	6
1.4.1 Десфлуран.....	7
1.4.2 Севофлуран	8
1.5 Влијание врз хемодинамика.....	10
1.6 Опиоиди.....	11
1.6.1 Фентанил.....	14
1.6.2 Ремифентанил.....	14
1.7 Влијание врз когницијата.....	15
1.8 Влијание врз животната средина	19
2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА	22
3. ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА.....	24
3.1 Време кое е потребно за постоперативно будење од опишта анестезија по примена на инхалациска анестезија со десфлуран и со севофлуран кај пациентите со колоректална патологија.....	24
3.2 Испитување на когнитивната функција во раниот постоперативен тек по будење кај пациентите по десфлуранска и по севофлуранска анестезија	24
3.3 Мерење на биспектрален индекс (BIS) за одржување еднаков степен на длабочина на анестезија кај пациентите со десфлуран и со севофлуран во тек на интервенција и во раниот постоперативен период	24
3.4 Хемодинамска стабилност со мерење на срцева фреквенција и неинвазивен крвен притисок интраоперативно во двете испитувани групи.	25
3.5 Разлика во потрошувачката на мускулен релаксant во двете испитувани групи.	25
4. ХИПОТЕЗИ.....	26

4.1 Времето на будење по инхалациска општа анестезија со десфлуран е пократко од времето на будење по инхалациска општа анестезија со севофлуран	26
4.2 Побрзо враќање на когнитивната постоперативна функција по користење на десфлурански инхалациски анестетик за разлика од севофлуран.	26
4.3 Повисоки вредности на BIS во раниот постоперативен период по десфлуранска инхалациска анестезија	26
4.4 Помала потрошувачка на мускулен релаксант при десфлуранска инхалациска анестезија за разлика од севофлуранска анестезија.	26
5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	27
5.1. Материјал	27
5.2. Протокол на работа	29
5.3 Параметри што се испитуваа	30
6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	35
7. РЕЗУЛТАТИ	36
7.1. Компаративна анализа – десфлуранска и севофлуранска група	36
7.2 Компаративна анализа – десфлуран ремифентанил, десфлуран фентанил, севофлуран ремифентанил, севофлуран фентанил	55
8. ДИСКУСИЈА	77
8.1 Демографски карактеристики	77
8.2 Влијание на времето на будење	84
8.3 Влијание на когницијата	90
8.4 Влијание на хемодинамика	95
9. ЗАКЛУЧОК	107
АНЕКСИ	109
КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА	112
ПРИЛОЗИ	132

1. ВОВЕД

Во вискоразвиените земји има потреба од заштеда на болничките ресурси, се зголемува притисокот кон лекарите да се развијат специфични начини на побрзо опоравување на пациентите постоперативно и со тоа да има пократок болнички престој. Сеофлуран и десфлуран се инхалациски анестетици кои имаат клинички и фармаколошки профил, што ги прави идеални за брзо опоравување на пациентите. Развојот на минимално инвазивните хируршки техники води кон зголемена потреба од брзо будење на пациентите од општа анестезија по хируршката интервенција. Механизмите на кои може да влијае анестезиологот се: брзо враќање на заштитните рефлексии, особено на тие кои се поврзани со дишните патишта, ослободување од болка и брзо враќање на когнитивната функција. Како резултат на тоа постои зголемена потреба од користење на анестетици со кои ќе се постигне доволно длабока анестезија, но будењето од анестезија да биде брзо, т. е. брзо да се вратат виталните функции без појава на несакани ефекти.

Инхалациските анестетички агенси се користат за вовед и за одржување на општа анестезија, тие се доставуваат до пациентот преку мешавина на носечки гас која е најчесто воздух/кислород. Својот ефект го вршат врз ЦНС за да предизвикаат губење на свеста, појава на анестетички сон и губење на одговорот на штетни стимули, а големината на одговорот е пропорционална со парцијалниот притисок на анестетикот во белите дробови и во мозокот. Бидејќи не може да се измери концентрацијата на инхалацискиот анестетик во овие два органа (освен со симулација, компјутерски), алвеоларниот крајно волуменски парцијален притисок на инхалацискиот анестетик се користи како замена за концентрацијата на инхалацискиот анестетик на местото на дејство.

1.1 Историјат

Десфлуран и сеофлуран се модерни испарливи анестетици кои широко се користат во клиничката практика поради нивните поволни фармакокинетски

профили, овозможувајќи брза индукција и будење од анестезија. Нивниот развој претставува значителен напредок во безбедноста и во ефикасноста на анестетиците во споредба со инхалациските агенсии во минатото. Севофлуран ($C_4H_3F_7O$) првпат е синтетизиран во доцните шеесетти години од минатиот век од Рос Терел, но не бил широко развиен до 80-тите години од минатиот век. [1,2] Неговата ниска растворливост на гасови во крвта (0,65) овозможува брза индукција и будење, што го прави идеален и за возрасни и за педијатриска анестезија. Севофлуранот е одобрен за клиничка употреба во Јапонија во 1990 година и од FDA во 1995 година. [2] За разлика од десфлуранот, тој не ги иритира дишните патишта, што го прави погоден за инхалациска индукција. Десфлуранот ($CHF_2-O-CHF_2CF_3$) е синтетизиран во доцните шеесетти години од минатиот век од Рос Терел, американски хемичар кој, исто така, придонел за развојот на изофлуранот. [3,4] Развиен е како халогениран етер со помала растворливост во крвта, што доведува до побрз почеток и будење. По опсежно истражување, десфлуранот бил одобрен за клиничка употреба од страна на FDA во 1992 година. [4] Неговиот низок коефициент на поделба на крв-гас (0,42) го прави еден од најбрзо елиминираниите испарливи анестетици, овозможувајќи прецизна контрола на длабочината на анестезијата. Сепак, неговата висока надразливост и раздрозливоста на дишните патишта ја ограничуваат неговата употреба за индукција на маска, што го прави првенствено корисен за одржување на анестезијата.

Десфлуранот и севофлуранот ја револуционизираа инхалациската анестезија обезбедувајќи поголема контрола врз длабочината на анестезијата со побрзо време на закрепнување. Нивното воведување во голема мера ги замени постарите агенсии како халотанот и енфлуранот, подобрувајќи ја безбедноста на пациентите и периперативните резултати.

Опиоидите се суштинска компонента на анестезијата за контрола на болката и за хемодинамска стабилност. Фентанил и ремифентанил се синтетички опиоиди кои значително ја подобриле интраперативната аналгезија. Фентанил првпат бил синтетизиран во 1960 година од д-р Пол Јансен, белгиски фармаколог. [5] Развиен

како моќен синтетички опиоид, тој е приближно 50 до 100 пати посилен од морфинот. Фентанил стана широко користен во анестезијата поради неговиот брз почеток, краткото траење и хемодинамската стабилност. За прв пат е воведен во клиничката практика во 70-тите години од минатиот век, а подоцна бил прилагоден за повеќе формулации, вклучувајќи лепенки, пасти и интравенски инфузии. Оттогаш неговата употреба се прошири надвор од анестезијата за да вклучи менаџмент на хронична болка и палијативна нега.

Ремифентанил бил развиен во 90-тите години од минатиот век од страна на Глаксо Велкам (Glaxo Wellcome) како опиоид со ултракратко дејство, метаболизиран од неспецифични плазма естерази. [6,7] Тој е одобрен од FDA во 1996 година за употреба во анестезија. [7] За разлика од фентанил, ремифентанил има исклучително краток полуживот на елиминација (3 до 4 минути), што овозможува прецизно интраоперативно дозирање и брзо будење. Тој е претпочитан опиоид за процедури кои бараат итно постоперативно закрепнување и минимална резидуална седација.

Развојот на фентанил и на ремифентанил значи значаен напредок во опиоидната аналгезија, нудејќи силно интраоперативно олеснување на болката со различно времетраење на дејството. Додека фентанилот останува стандард во анестезијата, брзиот метаболизам на ремифентанилот го прави идеален за операции кои бараат брзо закрепнување, покажувајќи ја еволуцијата на опиоидната фармакологија за подобрување на безбедноста на пациентот и на контролата на анестетиците.

1.2 Механизам на дејство

И покрај тоа што се користат во клиничката практика повеќе од 170 години, не се знае за точниот механизам со кој агенси предизвикуваат реверзибилно губење на свеста, на свесноста и на одговорот на штетни дразби (антиноцицептивен ефект).

Инхалациските анестетици се разновидна група анестетици и немаат заедничка хемиска класа, што води до верување дека не постои единствен специфичен ЦНС-рецептор врз кои тие го вршат своето дејство. [8,9] Двете главни

теории за нивно дејствување се темелат на директна интеракција со две компоненти на клеточната мембрана, Липидна теорија (Мејертон-Овертонова теорија) и Теорија на протеинско место на дејство. [9,10]

Липидната теорија се темели на блиска врска меѓу липидната растворливост на инхалацискиот анестетик и моќта на анестетичката активност, односно постои праволиниска врска меѓу минималната алвеоларна концентрација (MAC) и липидната солубилност. Колку е поголема растворливоста на инхалацискиот анестетик во липиди (маст/гас партициски коефициент) толку е поголема неговата потенција. Ова би значело дека анестетичкиот агенс може да пенетрира низ липидниот двослој на клеточната мембрана и молекуларно да ги промени фосфолипидите и да предизвика нарушување на нормалната функција на мембранските јонски канали. [9,10]

Теоријата на протеинско место на дејство се темели на инхалациските анестетици кои дејствуваат на инхибицијата на екситаторните (серотонинергични, невронални никотински и N-Metyl-Daspartate) канали и активирање на инхибиторните канали (gamma-aminobutyricacid A GABAA и glycine) низ централниот нервен систем. [10] Врската меѓу липидната солубилност и потенцијата на инхалациските анестетици може да биде објаснета со липофилната природа на специфичните места на врзување. GABAA е пентамерен рецептор на јонски канал затворен со лиганд кој опфаќа две α , две β и една χ подединица, и тие заедно го опфаќаат фосволипидниот двослој на клеточната мембрана и го опкружуваат хлоридниот јон. Кога се активира каналот дозволува премин на хлоридни јони во клетката, што резултира со хиперполаризација и инхибиција на постсинаптичката невронска ексцитабилност. Се смета дека инхалациските анестетици предизвикуваат активација со врзување на α субединицата. Во поново време се откриени други слични јонски канали како потенцијално место на дејство на инхалациските анестетички агенси, кои вклучуваат пресинаптички и постсинаптички домени на калиумови канали, кои се одговорни за мембранскиот потенцијал на мирување на клетката. [11]

1.3 Минимална алвеоларна концентрација

Минимална алвеоларна концентрација (MAC) е мерка за потенцијата на инхалацискиот анестетик и е аналоген на ED 50 на лекот. [12] Еден MAC е минимална концентрација во волуменски проценти на инхалацискиот анестетик во алвеолите при еквilibrium на еден атмосферски притисок во 100 % кислород кој предизвикува неподвижност кај 50 % од непремедицирани возрасни субјекти кога се изложени на стандарден штетен стимул. [12,13] Во клиничката практика, MAC е во сооднос со крајно гасната концентрација на анестетик и се користи како водич за длабочината на анестезијата. Поради различните потенции меѓу инхалаторните анестетици, концентрацијата на крајно гасниот анестетички агенс потребен да постигне 1 MAC варира. Во мешавина на кислород/воздух, севофлуран има MAC од 1,8 %, додека десфлуранот има крајно гасна концентрација од 6,6 % за да постигне 1 MAC. Иако 1 MAC од севофлуранот е еднаков на потенцијата на 1 MAC од десфлуран, тоа не значи дека агенсите се еквипотентни на два MAC. Меѓутоа, 0,5 MAC на еден агенс во комбинација со 0,5 MAC на друг агенс водат до еден MAC вкупно. MAC-будноста (MACaw) на алвеоларната концентрација меѓу дозволување на одговор на вербална команда и спречувајќи го одговорот се смета дека е приближно MACaw 0,33 % за десфлуран и за севофлуран. [13,14] MAC-блокирање на адренергичен одговор (MACbar) на концентрацијата на инхалаторниот анестетик во мозокот е доволна да се спречи адренергичен одговор (зголемување на срцев ритам и крвен притисок) при инцизија на кожа. [14] Се претпоставува дека MACbar за десфлуран е 1,3 %, додека за севофлуран MACbar е 2 – 3 %. Сепак, овие вредности се намалуваат со истовремена администрација на опиоиди (MACbar на десфлуран се намалува од 0,4 до 0,6 MAC при интравенска администрација на 1,5 микрограми фентанил). Постојат фактори кои водат кон зголемување на минималната алвеоларна концентрација (MAC) на инхалациските анестетички агенси како: намалување на возраста на пациентите (пик на возраст од 6 месеци), хипертермија, хипернатриемија, тиреотоксикоза, зголемено ослободување на катехоламини, анксиозност, хиперкапнеа, лекови, хронична употреба на алкохол и на опиоиди, додека фактори кои водат до намалување на MAC се: акутен внес на алкохол и на опијати,

бензодијазепини, зголемување на возраста на пациентите, бременост, хипотензија, хипотермија, хипотироидизам, хипонатриемија, лекови кои намалуваат ослободување на катехоламини. [12,15]

1.4 Фактори на влијание

Постојат повеќе фактори кои влијаат на местото на дејство на ЦНС и на брзината на почеток на инхалациониот анестетички агенс.

Поголема концентрација на волатилниот анестетик води до побрз почеток на дејство, односно висока концентрација на волатилниот анестетик во алвеолите доведува до поголем концентрациски градиент меѓу алвеолите и крвта и со тоа побрза дифузија низ алвеоларно капиларната мембрана, побрза испорака и почеток на местото на дејство. [15]

Поголема алвеоларна вентилација води до побрз почеток на дејство, волатилниот анестетик од алвеолите се презема од пулмоналниот проток на крв и побрзо се заменува, што води до одржување на концентрациски градиент. [16]

Поголем функционален резидуален капацитет (FRC) води до побавен почеток на дејство поради разредена инспирирана концентрација на инхалаторен анестетик и редуцирање на алвеоларниот парцијален притисок на инспирираниот анестетик. [16] Повисок срцев минутен волумен и пулмонален проток на крв води до побрзо алвеоларно преземање во крвта и побавно наталожување на алвеоларна концентрација, односно побавен еквилибриум и побавен почеток на дејство.

Крв/гас партициски коефициент (солубилност) се дефинира како однос на количината на инхалаторен анестетик во крв и гас кога двете фази се со еднаков притисок и волумен и во еквилибриум на 37 °C, односно колку е поголем крв/гас партицискиот коефициент толку е порастворлив анестетикот и толку подолго е потребно парцијалниот притисок на инхалаторниот анестетик во крвта да се зголеми, па е потребно повеќе време за почеток на неговото дејство. [17] Анестезијата почнува кога парцијалниот притисок, а не вкупната количина на анестетик, достигнува

одредена вредност на местото на дејство. [17,18] Слично на тоа, брзината на будење од анестезија е обратнопропорционална со степенот на растворливост на инхалаторниот анестетик.

1.4.1 Десфлуран

Десфлуран е волатилан анестетик кој е последен влезен во анестетичката практика и се користи за одржување на општа анестезија, пожелан е за хируршки техники кои имаат потреба од брз вовед и брзо будење од анестезијата како големите и долги операции на глава и на врат. [19] Неговата ниска солубилност (крв/гас коефициент) и помалиот волумен на дистрибуција се корисни за пациентите подложени на долга операција и на баријатриска хирургија кај кои волуменот на дистрибуција на лекови растворливи во липиди е поголем. Фармаколошкиот профил го прави уште попогоден за општа анестезија. Десфлуранот е безбоен агенс кој се чува во килибарни боци без конзерванс, не е запалив и е стабилен во присуство на сода лајм, но треба да се заштити од светлина, има мирис на етер и е надразлив за дишните патишта. Неговата точка на вриење е блиску до собната температура (23,5 °C) и парен притисок од 88,5 kPa на 20 °C, па поради тоа не може да се користи стандарден испарувач и е развиен специјален испарувач (ТЕС 6) кој го загрева десфлуранот до 39 °C, го зголемува притисокот до 2 атмосфери и работи на електрична енергија. [20]

Фармаколошки, неговата ниска солубилност (крв/гас коефициент од 0,42) овозможува брз еквилибриум на алвеоларната и на инспирираната концентрација, кој спореден со другите инхалациони анестетици побрзо се воспоставува. [20] Поради тоа имаме брз вовед во општа анестезија и брзо будење од анестезија. Приближно само мал процент, 0,02 % од десфлуранот се метаболизира во телото и се излучува, односно се издишува 99,98 % непроменет од белите дробови. Системските ефекти на десфлуранот на респираторниот систем водат до дозозависна респираторна депресија, со депресија на вентилаторниот одговор на PaCO_2 , дејствува надразнувачки на дишниот пат, особено на концентрации над 6 %, стимулира кашлица, задржување на здивот и ларингоспазам и поради тоа не се користи како

индукциски агенс. [21] Кардиоваскуларните ефекти, дозозависното намалување на системскиот васкуларен отпор, миокардијалната контрактилност и средниот крвен притисок (МАР) при повисоки концентрации доведуваат до зголемување на срцевиот ритам, додека срцевиот волумен се одржува ист, а при концентрации над 1 MAC се зголемува активноста на симпатикусот и води до зголемен пулс и притисок, не го сензибилизира миокардиумот на катехоламините. [22,23] Во централниот нервен систем предизвикува општа анестезија и ја намалува церебралната метаболна стапка, предизвикува дозозависна ЕЕГ-депресија, не предизвикува активност на напади на која било длабочина на анестезијата. Дозозависната промена во церебралната авторегулација над 1 MAC предизвикува вазодилатација и зголемување на интракранијалниот притисок (ICP), предизвикува дозозависна мускулна релаксација и ги потенцира ефектите на недеполарзантните мускулни релаксанти. [24] Предизвикува малигна хипертермија како сите други волатилни анестетици.



Слика 1. Десфлуран и севофлуран

1.4.2 Севофлуран

Севофлуран се користи за индукција и за одржување на општа анестезија во клиничката практика, тој е полифлуориран изопропил метил етер и за разлика од другите волатилни анестетици е ахирален. [25] Негови физички карактеристики се:

незапалив и има пријатен мирис, има низок крв/гас партициски коефициент близок до десфлуранот. При складирање, кога концентрацијата на додадената вода е помала од 100 ppm, се разложува на Луисови киселини, што резултира со ослободување флуороводородна киселина која е многу токсична и доколку се чува во стаклени боци флуороводородната киселина може да го разјаде стаклото и да создаде дополнителни Луисови киселини. [26] Поради тоа севовфлуранот се складира со вода чија концентрација е 300 ppm во полиетиленски нафталатни боци или алуминиумски боци обложени со епоксидна фенолна смола за обезбедување стабилност. [26] Севовфлуранот се апсорбира и се разградува со сода лајм и бара лајм. Во артифициелни услови кога се разградува од сода лајм се идентификуваат 5 производи на распаѓање, компонента А, Б, Ц, Д и Е, се смета дека се токсични кај стаорци и предизвикуваат бубрежно, хепатално и церебрално нарушување. [27] Во клинички услови се создаваат компонентата А и во помала мера компонентата Б кои се смета дека се под нивото на токсичност за животни. Употребата на бара лајм е поврзана со создавање повисоки концентрации на компонентата А поради повисоката температура кога се користи бара лајм, додека присуството на влага го намалува формирањето на компонентата А. Концентрацијата на компонентата А е највисока при анестезија со низок проток под 2 L/min и се намалува со зголемувањето на протокот на свежи гасови. [27] Токсичноста на севовфлуран со комбинацијата на јаглородиоксидни апсорбери се смета дека има повеќе теоретска отколку клиничка важност. Фармаколошки, преземањето на севовфлуран со неговата ниска солубилност (крв/гас коефициент од 0,65) на алвеоларната и инспирираната концентрација е брзо со брз почеток и брзо будење од анестезија. [28] Приближно 2 до 3 % од апсорбираната доза од севовфлуранот се метаболизира со дефлуорирање во црниот дроб (CYP450 2E1) до HFIP, јаглород диоксид и неоргански флуорид. [29] Концентрациите на неорганскиот флуорид достигнуваат пик до 2 часа по завршувањето на анестезијата со полуживот од 15 до 23 часа. Нема извештаи од клинички студии за токсичност на флуорот при истражувањата на севовфлуран. [29] Тој се излучува од белите дробови 98 % непроменет, додека 2 % се излучува како уринарен метаболит, односно хексафлуороизопропанол конјугиран со глукуронска

киселина. [30] Системските ефекти на севофлуранот на респираторниот центар дејствуваат неиритирачки на горните дишни патишта и е погоден за инхалациска индукција, дозозависна депресија на дишниот волумен, депримирање на вентилаторен одговор на хипоксемија и на PaCO_2 како и кај другите волатилни анестетици, зголемена респираторна фреквенција, ја инхибира хипоксичната пулмонална вазоконстрикција и предизвикува бронхијална мазномускулна релаксација. [31] Кардиоваскуларните ефекти при севофлуранска анестезија водат до зголемена пулсна фреквенција, не се асоцирани со коронарна кражба, со дозозависна редуција на системскиот васкуларен отпор, со миокардијална контрактилност и со среден артериски притисок (МАР) и не го сензибилизираат миокардот на егзогени катеколамини. [32] Во централниот нервен систем, севофлуранот предизвикува општа анестезија и ја намалува церебралната метаболна стапка, предизвикува дозозависна редуција во церебралниот васкуларен отпор и е претпочитан волатилен агенс при невроанестезија. [33] Иако интракранијалниот притисок (ICP) се зголемува при високи инспирирани концентрации (над 1,5 MAC), овој ефект е минимален при 0,5 до 1 MAC, се смета дека ова се должи на зачуваната церебрална авторегулација на CBF. [33] Исто така нема екситаторни ефекти на ЕЕГ и го потенцира дејството на недеполяризантните мускулни релаксанти, односно предизвикува дозозависна мускулна релаксација. Нема клинички докажана бубрежна токсичност и покрај загриженоста за изложеност на флуоридни јони и го зачувува бубрежниот проток на крв. [34] Предизвикува малигна хипертермија како и сите други волатилни анестетици.

1.5 Влијание врз хемодинамика

Сите инхалациски анестетици предизвикуваат дозозависна респираторна депресија која резултира со намален дишен волумен, зголемена респираторна фреквенција и намалена минутна вентилација (десфлуран > севофлуран). Депресијата на вентилацијата е асоцирана со депресија на потрошувачката на кислород во целото тело и продукција на јаглерод диоксид, а во помала мера и кај севофлуранот бидејќи предизвикува бронходилатација. [35] Сите волатилни анестетици го намалуваат

средниот артериски притисок (МАР) поради редукција на системскиот васкуларен отпор и миокардна депресија. [36] Десфлуранот го одржува срцевият минутен волумен (кардијалниот аутпут) намалувајќи го средниот артериски притисок (МАР) со намалување на системскиот васкуларен отпор, десфлуранот ја зголемува срцевата фреквенција како резултат на симпатичка стимулација, додека севофлуранот предизвикува намалување на срцевата фреквенција. [36,37] Севофлуранот предизвикува коронарна вазодилатација, но се чини дека не предизвикува синдром на коронарна кражба, додека десфлуранот не предизвикува коронарна вазодилатација. [37] Сите инхалациски анестетици предизвикуваат дозозависна депресија на церебралната активност, ја нарушуваат церебралната авторегулација (десфлуран > севофлуран), го намалуваат цереброваскуларниот отпор и го зголемуваат интракранијалниот притисок (ICP) на дозозависен начин, создаваат услови за мускулна релаксација доволна за извршување на долно абдоминална хирургија кај слаб пациент на спонтано дишење. [38] Сите инхалаторни анестетици ги потенцираат недеполаризантните мускулни релаксанти. Се смета дека преземањето на десфлуран е побрзо од сите други волатилни анестетици и е слично на азотен оксидул, потенцијата е поврзана со пониската маст/вода солубилност, севофлуран и десфлуран се помалку потентни од постарите волатилни анестетици и се рефлектираат со повисоки МАС-вредности. Метаболизмот на десфлуран е за 0,02 % помал од изофлуран, додека метаболизмот на изофлуран е за 0,2 % помал од севофлуран чиј метаболизам е 2 до 3 %. [39] Иако севофлуранот се метаболизира до потенцијално токсични метаболити, се смета дека тие не се клинички значајни. [40]

1.6 Опиоиди

Опиоидите имаат фундаментална улога во менаџментот на интраоперативната анестезија со обезбедување моќна аналгезија, хемодинамска стабилност и намалување на потребата за други анестетички агенси. [41] Нивните ефекти се посредувани преку опиоидните рецептори во централниот и во периферниот нервен систем, модулирајќи го ноцицептивниот пренос и автономниот одговор на хируршките стимули. [42,43] Меѓу најчесто користените опиоиди во анестетичката

практика се фентанил и ремифентанил кои поседуваат различни фармакокинетски и фармакодинамски профили кои ја диктираат нивната клиничка примена.

Фармакокинетските својства на опиоидите значајно влијаат на нивниот почеток, времетраење и метаболизам, што пак ја одредува нивната соодветност за различни хируршки процедури. Главните фармакокинетски параметри вклучуваат: апсорпција и дистрибуција, метаболизам и елиминација.

Апсорпција и дистрибуција: Интравенската администрација на опиоиди обезбедува брза апсорпција и предвидливи концентрации во плазмата. Липофилните опиоиди, како што е фентанилот, покажуваат брза пенетрација во централниот нервен систем (ЦНС), додека хидрофилните опиоиди покажуваат побавен почеток. [43]

Метаболизам: Хепаталниот метаболизам преку ензимите на цитохром P450, особено CYP3A4, е примарен пат на разградување за повеќето опиоиди. [44] Сепак, ремифентанил се подложува на брза хидролиза со неспецифични плазма естерази, што го прави неговиот метаболизам независен од хепаталната или од бубрежната функција. [45]

Елиминација: Полуживотот на елиминација на опиоидите варира во голема мера при што фентанил има продолжено полувреме на елиминација, додека ремифентанилот се карактеризира со ултракраток полуживот на елиминација без оглед на времетраењето на инфузијата. [45,46]

Опиоидите ги вршат своите аналгетски ефекти претежно преку му опиоидните рецептори, иако делта и капа рецепторите придонесуваат во различни степени. [42,47] Во нивните фармакодинамски својства спаѓа аналгезијата, тие предизвикуваат инхибиција на пренос на ноцицептивниот сигнал на ниво на 'рбетниот мозок и на супраспиналното ниво. [47] Опиоидите предизвикуваат седација со депресија на активноста на ЦНС и подобрување на хипнотичките ефекти на анестетичките агенси со синергистички ефект. Опиоидите обезбедуваат длабока аналгезија и седација,

намалувајќи ја потребата од хипнотички агенси. Сепак, високите дози може да доведат до хипералгезија индуцирана од опиоиди, особено со ремифентанил. [48] Продолжената употреба на опиоиди може да ја наруши когнитивната функција и да го одложи закрепнувањето од анестезијата.

Тие предизвикуваат респираторна депресија преку намалување на чувствителноста на респираторниот центар на јаглерод диоксид, а тоа дополнително бара внимателно следење во периоперативниот период. Опиоидите го потиснуваат респираторниот нагон со намалување на одговорот на мозочното стебло на хиперкапнија. [49] Овој ефект е зависен од дозата и најизразен кај моќните опиоиди како што се фентанил и ремифентанил поради што е потребна внимателна интраоперативна вентилаторна поддршка.

Неговите хемодинамски ефекти генерално се со инхибиција на активноста на симпатичкиот нервен систем што доведува до брадикардија и до хипотензија, особено со високи дози или при брза администрација. [50] Фентанил ја одржува хемодинамската стабилност подобро од ремифентанил кој е поврзан со поизразена хипотензија поради неговиот брз почеток и клиренс.

Ефектите на опијатите врз гастроинтестиналниот систем се карактеризираат со одложено празнење на желудникот, го забавуваат гастроинтестиналниот мотилитет и има намалена интестинална подвижност, а ја стимулираат и зоната на активирање на хеморецепторите, што доведува до постоперативно гадење и повраќање. [51]

Повеќето опиоиди ги намалуваат бубрежната перфузија и диурезата со намалување на системскиот крвен притисок. [52] Сепак, ремифентанилот не е под влијание на бубрежната функција поради неговиот единствен метаболизам преку плазма естеразите, што го прави побезбеден избор кај пациенти со бубрежно оштетување. [52]

1.6.1 Фентанил

Фентанил е моќен, липофилен опиоид со брз почеток (1 до 2 минути) и умерено времетраење на дејството (30 до 60 минути). Тој е подложен на хепатален метаболизам преку CYP3A4-ензимите до неактивни метаболити и се излачува првенствено во урината. Поради неговата висока растворливост во липидите, фентанилот брзо се редистрибуира, што доведува до продолжено дејство со континуирана инфузија. [53,54]

Активноста на му опиоидните рецептори на фентанил резултира со моќна аналгезија, со минимална кардиоваскуларна депресија и со значајна респираторна супресија. Го намалува симпатичкиот тонус, што доведува до брадикардија и блага хипотензија. Високите дози може да предизвикаат ригидност на градниот сид, нарушувајќи ја вентилацијата. [53]

Фентанилот е широко користен при балансирана анестезија поради неговите силни аналгетски својства и хемодинамска стабилност. Тој е особено корисен во кардијални и во големи некардијални хируршки операции каде што е потребна продолжена постоперативна аналгезија. [54]

1.6.2 Ремифентанил

Ремифентанил е единствен поради неговиот ултракраток полуживот (~ 10 минути), независно од времетраењето на инфузијата. Се метаболизира со неспецифични плазма естерази, обезбедувајќи брз клиренс без оглед на хепаталната или на бубрежната функција. Ова негово својство овозможува прецизна титрација и брзо будење по прекин на неговата администрација. [55]

Ремифентанил обезбедува длабока аналгезија со брз почеток (~ 1 минута) и брз прекин на дејство. Има минимални резидуални ефекти, што го прави идеален за процедури кои бараат брзо закрепнување. Сепак, тоа се поврзува со постоперативна хипералгезија индуцирана од опиоиди и затоа е потребен внимателен менаџмент на постоперативната болка. [55,56]

Ремифентанил е фаворизиран во процедури кај кои е потребна контрола на анестезиолошкиот менаџмент како што се неврохирургија, комплексен менаџмент на дишните патишта и операции каде што е неопходно брзо будење. Поради краткото времетраење, тој се комбинира со аналгетици со подолго дејство за контрола врз постоперативната болка. [57]

Опиоидите се составен дел на интраоперативниот третман со анестезија со обезбедување аналгезија, хемодинамска стабилност и намалување на потребата за анестезија. Фентанил и ремифентанил остануваат меѓу најчесто користените опиоиди, секој од нив нуди посебни предности врз основа на нивните фармакокинетски и фармакодинамски профили. Фентанил обезбедува подолготрајна аналгезија со хемодинамска стабилност, додека ремифентанил нуди брз почеток и закрепнување, што го прави погоден за операции за кои е потребна прецизна контрола на длабочината на анестезијата. Изборот на соодветен опиоид треба да биде воден од хируршкиот контекст, од коморбидитетите на пациентот и од очекуваната потреба за постоперативна аналгезија. [58]

1.7 Влијание врз когницијата

Нарушувањето на когнитивниот статус во постоперативниот период е честа појава по големи операции и се смета дека општата анестезија е главниот причинител. [59,60] Постоперативното когнитивно нарушување може да се класифицира како: постоперативен делириум, постоперативна когнитивна дисфункција и деменција. Постоперативните когнитивни промени може да варираат од блага конфузија до значително когнитивно оштетување, што влијае на закрепнувањето и на квалитетот на животот на пациентот. Постоперативната когнитивна дисфункција е лесно невролошко нарушување кое се карактеризира со нарушена меморија, концентрација, јазично разбирање и нарушување на социјалните односи. Дијагнозата се поставува неколку денови по операцијата и може да резултира во доживотно нарушување на состојбата на пациентот. [60]

Патофизиолошкиот механизам одговорен за постоперативното когнитивно нарушување кај пациентите останува нејасен. Во предиспонирачки фактори спаѓаат: возраста и степенот на образование, присуството на предоперативно когнитивно нарушување, хронична употреба на наркотици и на бензодијазепини, постоење на коморбидитетни состојби, цереброваскуларни нарушувања и појава на постоперативен делириум. [61] Други фактори на ризик кои го зголемуваат ризикот од појава на когнитивни нарушувања се: времетраењето на анестезијата, повторна операција, инфекција и постоперативната пулмонална компликација. [61]

Делириум по будењето од анестезија се карактеризира со почеток веднаш по будењето од анестезија со симптоми како вознемиреност, дезориентација, халуцинации и конфузија. [62] Фактори на ризик: мали деца, постари пациенти, испарливи анестетици (севофлуран, десфлуран) и претходно постоечки когнитивни нарушувања и обично е самоограничувачка и трае во рок од неколку минути до неколку часа.

Постоперативен делириум (ПОД) се карактеризира во првите неколку дена по операцијата. Пациентите имаат симптоми прикажани како флукуирачки нивоа на свест, неорганизирано размислување и изменето внимание. Фактори на ризик се: напредна возраст, претходно постоечко когнитивно оштетување, полифармација, продолжена операција и престој во интензивна нега. Механизмот на дејство вклучува невроинфламација, нерамнотежа на невротрансмитери и реакција на хируршки стрес одговор. Постоперативниот делириум може да трае со часови до недели и е поврзан со зголемен морбидитет и морталитет. [62]

Постоперативна когнитивна дисфункција (POCD) се карактеризира со почеток од недели до месеци по операцијата со симптоми како дефицит на меморија, нарушено извршување секојдневни функции и тешкотии со концентрирање. Фактори на ризик се возраст > 65 години, срцеви и големи операции, продолжена анестезија и системско воспаление. [63] Механизмот на дејство се претпоставува дека е невроинфламација, намалена церебрална оксигенација и нарушување на

крвно-мозочната бариера. Постооперативната когнитивна дисфункција е често реверзибилна, но може да опстојува во некои случаи, зголемувајќи го ризикот од долгорочно когнитивно опаѓање. [63,64]

Во механизам на когнитивните промени на постанестезија спаѓа невроинфламацијата бидејќи операцијата предизвикува системско воспаление ослободувајќи цитокини (IL-6, TNF- α) кои можат да ја нарушат функцијата на мозокот. [65] Исто така анестетиците влијаат на нивоата на ацетилхолин, на допамин и на GABA, предизвикувајќи нерамнотежа на невротрансмитери што влијае на когницијата. [66] Нарушување на крвно-мозочната бариера, односно зголемената пропустливост им овозможува на воспалителните медијатори да влезат во ЦНС и на тој начин да влијаат и да ја променат когнитивната состојба на пациентите постооперативно. Несоодветната испорака на кислород како церебрална хипоксија и хипоперфузија за време на анестезијата може да придонесе за оштетување на невронитеа, а последователно на тоа и нарушување на когницијата. [67]

Когнитивната дисфункција може да се превенира со оптимизирање на техниката на анестезија како целосна интравенска анестезија (TIVA) со пропофол која може да го намали ризикот во споредба со испарливите анестетици и при интервенции каде што е изводлива регионалната анестезија. [68] Одржувањето хемодинамска стабилност со соодветна оксигенација и перфузија за време на операцијата спречува церебрална хипоксија. Се препорачува рана мобилизација, когнитивна стимулација, постооперативна рехабилитација на пациентите и протоколи за превенција на делириум. [69] Се препорачува избегнување на полифармација и прилагодување на периоперативните режими на лекови за да се намалат когнитивните ризици.

Десфлуранот со неговата брза елиминација нуди предности во намалувањето на продолжената седација, но има опишани различни когнитивни ефекти како минлива дезориентација, возбуда и халуцинации поради стимулацијата на симпатичката активност. Долгорочните ефекти врз когницијата се помалку јасни, но

невроинфламацијата и оксидативниот стрес поврзани со десфлуран може да придонесат за когнитивно опаѓање кај постари пациенти. [70]

Севофлуран како широко користен инхалациски анестетик има опишани когнитивни ефекти кои вклучуваат педијатриски пациенти, но исто така забележани се и кај постари возрасни лица. [72] Неговата интеракција со GABAА-рецепторите може да доведе до минливо возбуждавање. Потенцијално поради зголемени невроинфламаторни реакции предизвикува постоперативен делириум. [72] Хроничната невротоксичност од повеќекратно изложување, особено кај постари пациенти, може да придонесе за когнитивно нарушување преку акумулација на амилоид-бета и невроинфламација.

И двата инхалаторни анестетици се вмешани во когнитивното оштетување, особено кај постарите возрасни лица поради оксидативен стрес, невроинфламација и нарушување на холинергичниот систем, десфлуран е со поголем ризик од агитација и минливо когнитивно оштетување, додека севофлуран е со поголем потенцијал за продолжени невроинфламаторни ефекти и долгорочен когнитивен пад. [72]

Фентанил е моќен агонист на му опиоидните рецептори кои широко се користат во општата анестезија. Неговите когнитивни ефекти вклучуваат одложено закрепнување и минлива конфузија постоперативно. Фентанил е поврзан со зголемен ризик од ПОД, особено кај постари пациенти, најверојатно поради неговите централни антихолинергични ефекти и продолжениот полуживот. [73] Хроничната изложеност на опиоиди кај пациентите е поврзана со когнитивно нарушување, иако краткотрајната интраоперативна употреба има помалку утврдени долгорочни ефекти.

За разлика од фентанил, со ултракраткото дејство и со брзиот метаболизам на ремифентанил се овозможува брзо закрепнување и помалку постоперативна седација. Ремифентанил е поврзан со зголемена чувствителност на болка постоперативно со што може да придонесе за когнитивно оштетување поврзано со стрес. [74] Иако краткиот полуживот на ремифентанил ја намалува продолжената седација, тој може да доведе до агитација што придонесува за минливо когнитивно оштетување.

И двата опиоида влијаат на когнитивната функција преку активноста на му опиоидните рецептори при што фентанил предизвикува подолготрајна седација и ризик од делириум, додека ремифентанил обезбедува побрзо закрепнување, но потенцијално ја зголемува постоперативната непријатност поради хипералгезија и агитација индуцирана од опиоиди. [73,74]

Разбирањето на овие когнитивни ефекти е од клучно значење за оптимизирање на изборот на анестетици.

Когнитивната дисфункција по општа анестезија е значен проблем, особено кај постарите и ранливите пациенти. Разбирањето на факторите на ризик, на основните механизми и на превентивните стратегии може да помогне да се ублажат овие ефекти и да се подобри постоперативното закрепнување. Когнитивната дисфункција по општа анестезија е под влијание на изборот на анестетички агенси. [75]

1.8 Влијание врз животната средина

Влијанието врз животната средина на анестезиолошките агенси, особено на испарливите агенси за инхалација како што е десфлуранот, привлече зголемено внимание во последниве години. Десфлуранот како и другите халогени испарливи анестетици придонесува за емисиите на стакленички гасови преку ослободување на флуорирани соединенија за време на нивното производство, администрација и отстранување. [76] Овие флуорирани соединенија се трифлуороцетна киселина (TFA) и хексафлуороизопропан-2-ол (HFIP) кои имаат долг атмосферски животен век што придонесува за потенцијалот за глобално затоплување. [76,77] Производството и отстранувањето на десфлуран создава емисии на стакленички гасови кои ги влошуваат климатските промени и доведуваат до деградација на животната средина. Флуорираните метаболити ослободени за време на метаболизмот на десфлуран опстојуваат во атмосферата подолги периоди, што има кумулативен ефект врз климатските промени. [78,79] Овие метаболити имаат долг атмосферски животен век, што придонесува за истрајност на стакленичките гасови и осиромашување на озонот. [78] Потенцијалот за глобално затоплување е мерење на радијативните сили на гасот

во споредба со јаглерод диоксидот, тој ги опфаќа брановата должина и количината на апсорпција на инфрацрвени зраци и атмосферската долговечност на гасот. Ова значи дека секој час на употреба на десфлуран, кој работи со 5 % со проток од 1 L, е еквивалент на производство на 56 kg CO₂ емисии. [80] Работењето на оперативен случај за 7 часа ќе произведе еквивалент на 392 kg емисии на CO₂. Додека атмосферското влијание на десфлуранот е релативно помало во споредба со постарите испарливи анестетици како халотанот, неговата широка употреба во анестезијата значително ги зголемува последиците за околината. [81] Како резултат на тоа, десфлуранот не само што влијае на околината за време на неговата употреба во анестезија туку има и долготрајни ефекти врз атмосферата. [82] Производството на десфлуран бара значителни ресурси како енергија и сировини што придонесува за емисиите на јаглерод и за деградација на животната средина. Тоа вклучува употреба на флуорирани соединенија и органски растворувачи кои можат да имаат штетни ефекти врз животната средина доколку не се менаџираат правилно. [82] Дополнително, отстранувањето на неискористениот десфлуран и неговите материјали за пакување може да доведе до загадување на почвата и на водните тела и тоа претставува ризик за екосистемите и за здравјето на луѓето. [83] Поради неговата ниска растворливост на гас во крвта, потребни се повисоки стапки на проток на свеж гас за време на администрацијата, што доведува до зголемени емисии на отпадни гасови. Овие отпадни гасови содржат испарливи органски соединенија, вклучително и десфлуран и неговите метаболити кои придонесуваат за загадување на воздухот и за деградација на животната средина. Испуштањето на отпадни гасови во атмосферата дополнително го влошува влијанието на десфлуранот врз животната средина, особено во болниците со несоодветни системи за управување со отпадниот гас. Агенциите за животна средина и здравствените организации сè повеќе ја препознаваат потребата да се намалат еколошките последици од практиките за анестезија, потребата од истрага и повикуваат на построга контрола на неговата употреба. Предлозите за регулирање на десфлуранот вклучуваат имплементација на техники за анестезија со низок проток, промовирање на употребата на алтернативни

анестезиски агенси со пониски стапки на загадување на околината и инвестирање во одржливи практики за анестезија. [84]

Додека десфлуранот има големи предности поради неговата клиничка ефикасност и безбедност, неговиот еколошки отпечаток и етичките грижи бараат да се преиспита неговата улога во модерната анестезиологија. Префрлањето на целата вина на еден анестетик и занемарувањето на корисните квалитети на агенсот што ни овозможува да се грижиме за нашите сложени пациенти е неправедно. Податоците сугерираат дека десфлуранот треба да остане достапен за клиничка употреба поради неговата способност да обезбеди побрзо будење и порана заштита на дишните патишта, особено кај пациенти со значајни коморбидитети, дебели пациенти и во геријатриска анестезија, како и неговата потенцијална економичност и еколошки својства. Анестезиолозите, регулаторните агенции и здравствените институции мора да соработуваат заедно за да најдат рамнотежа меѓу клиничките потреби и одговорноста за животната средина и да обезбедат оптимална грижа за пациентот додека ја минимизираат еколошката штета. Употребата на десфлуран треба да биде поврзана со напорите за промовирање на позелени алтернативи и одржливи практики на анестезија и може да го отвори патот кон еколошки посвесен здравствен систем.

2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА

Развојот на минимално инвазивните хируршки техники води кон зголемена потреба за брзо будење од анестезија по хируршка интервенција со контрола на заштитните рефлексии на дишните патишта, ослободување од болка и враќање на когнитивната функција. Како резултат на тоа постои зголемена потреба од анестетици со краткотрајно дејство за брзо будење и подобар квалитет на будење од општа анестезија.

Десфлуран и севофлуран имаат ниска крвно-гасна растворливост и поради тоа се инхалациски анестетици кои овозможуваат брзо будење од анестезијата. Употребата на инхалациските анестетици десфлуран и севофлуран во општа анестезија се корисни за краткото време на будење и брзо враќање на рефлексите на дишниот пат, односно на ларингеалниот рефлекс. Инхалациските анестетици се во синергија со мускулните релаксанти. Тие дејствуваат на невромускулната плоча, го продолжуваат невромускулниот блок и го намалуваат побарувањето на мускулниот релаксант во текот на хируршката интервенција.

Брзо враќање на свеста во смисла на вербални наредби и отворање очи не е доволно да се избегне ризикот од пулмонални компликации поврзани со аспирација. Инхалациските анестетици обезбедуваат брза индукција, оптимални хируршки услови и брзо закрепнување со минимални несакани ефекти како гадење, повраќање, крвавење, когнитивна дисфункција и болка и се соодветни за оваа цел. Брзото будење по десфлуран и по севофлуран се должи на нивната ниска растворливост (коефициент крв/гас е 0,65 и 0,42). Десфлуранот има помала растворливост на гасови во крвта отколку севофлуранот, што резултира со брза индукција и будење од анестезија. Сепак, десфлуранот е иритантен и ги надразнува дишните патишта што води до кашлање, задржување на здивот, обилни секрети и ларингоспазам.

Големите абдоминални операции во кои најчесто е вклучена возрасна популација со хронични болести претставуваат голем стрес за организмот,

периоперативно и постоперативно доаѓа до значајна активација на неврохуморалниот одговор на хируршки стрес со зголемено лачење катехоламини, кортизол, АТП, АДН, GH, АСТН и намалено лачење на инсулин и на тестостерон.

Долготрајноста на операцијата и отворањето на абдоминалната празнина доведува до значаен губиток на телесна течност, хипотермија, поместување меѓу телесни компартмани и промени во циркулаторниот состав. Неодамнешни студии сугерираат дека десфлуран во споредба со севофлуран води до побрзо враќање на рефлексите на дишниот пат, но споредбените резултати од враќањето на когнитивната функција значително се разликуваат. Сето ова доведува до побрзо закрепнување на пациентот постоперативно, намалување на бројот на болнички денови со што се зголемува бенефитот, пред сè за пациентот, но исто така и за здравствениот систем во целост, се зголемува бројот на слободни болнички кревети и на медицинската технологија, а се прави огромна заштеда и во човечки ресурси.

3. ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА

Целта на оваа научна студија е да се докаже колку волатилните анестетици влијаат врз когнитивните функции на пациентите. Поради тоа споредуваме како дејствуваат два инхалациски анестетици, севофлуран и десфлуран, врз когнитивните функции на пациенти кои поради типот на хируршка интервенција треба да бидат подложни на општа анестезија.

Втората цел ни е да докажеме дека краткодејствувачкиот инхалациски анестетик десфлуран заедно со краткодејствувачкиот опиоиден анестетик ремифентанилот (а не фентанилот) е добитна комбинација за пациентите кај кои е неопходна долга оперативна интервенција и општа анестезија при што когнитивната функција постоперативно нема да биде засегната.

За да ги постигнеме овие две цели ќе правиме евалуација и споредување на времето на враќање на рефлексите на дишниот пат и враќање на когнитивната функција по анестезијата со десфлуран и со севофлуран при што првиот оди во комбинација со ремифентанил и со фентанил, а вториот во класичната комбинација со фентанил и со ремифентанил. Сите други фактори кои можат да влијаат врз времето на будење од општа анестезија ќе бидат исти за двете испитувани групи.

3.1 Време кое е потребно за постоперативно будење од општа анестезија по примена на инхалациска анестезија со десфлуран и со севофлуран кај пациентите со колоректална патологија.

3.2 Испитување на когнитивната функција во раниот постоперативен тек по будење кај пациентите по десфлуранска и по севофлуранска анестезија.

3.3 Мерење на биспектрален индекс (BIS) за одржување еднаков степен на длабочина на анестезија кај пациентите со десфлуран и со севофлуран во тек на интервенција и во раниот постоперативен период.

3.4 Хемодинамска стабилност со мерење на срцева фреквенција и неинвазивен крвен притисок интраоперативно во двете испитувани групи.

3.5 Разлика во потрошувачката на мускулен релаксант во двете испитувани групи.

4. ХИПОТЕЗИ

4.1 Времето на будење по инхалациска општа анестезија со десфлуран е пократко од времето на будење по инхалациска општа анестезија со севофлуран.

4.2 Побрзо враќање на когнитивната постоперативна функција по користење на десфлурански инхалациски анестетик за разлика од севофлуран.

4.3 Повисоки вредности на BIS во раниот постоперативен период по десфлуранска инхалациска анестезија.

4.4 Помала потрошувачка на мускулен релаксант при десфлуранска инхалациска анестезија за разлика од севофлуранска анестезија.

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Трудот претставува проспективна студија за чија изработка се доби одобрение од Етичкиот комитет за истражување на луѓе при Медицинскиот факултет – Скопје.

5.1. Материјал

Проспективната пресечна опсервациска рандомизирана студија се изведе во УК за ТОАРИЛУЦ – ОЕ КАРИЛ со предвидено времетраење од 2 години при што беа вклучени 120 пациенти. На сите пациенти им беше објаснето за каков вид студија се работи, им беше даден формулар за информирање и од нив беше побарана и беше добиена писмена согласност за учество во студијата. Учесството во студијата е доброволно по одобрување од Етичкиот комитет со потпишување на информативна согласност и без примена на механизми на присила.

Во студијата беа вклучени 120 испитаници, од кои 60 испитаници добија инхалациски анестетик десфлуран ($MAC = 0,7 - 1$), а другите 60 испитаници добија инхалациски анестетик севофлуран ($MAC = 0,7 - 1$) за водење на анестезија. Од испитаниците кои добија десфлуран инхалациски анестетик интраоперативно како опиоид, кај дел од нив беше користен фентанил, а кај другите ремифентанил. Другите испитаници кои беа водени со севофлуранска инхалациска анестезија интраоперативно за одржување на анестезијата дел од нив добија ремифентанил, а другите фентанил.

Инклузивни критериуми во студијата се АСА 1 и 2 со ВМІ под 35, возрастна граница 18 – 65 години, од двата пола; добија елективна општа анестезија за колоректална патологија со времетраење на елективната операција од 2 до 3 часа со инхалациски анестетик десфлуран и севофлуран и мониторирана со биспектрален индекс (45 – 55) за длабочината на анестезијата. Будењето од анестезија се проценуваше со прекин на инхалациската анестезија во десфлуран и во севофлуран групата и враќање на рефлексите на дишниот пат (ларингеален рефлекс), времето на екстубација, отворање очи по вербална наредба, држење на крената глава 5 секунди,

ориентација во време, простор и личности и модифициран Алдретов резултат над 9. За когнитивната функција се проценуваше времето потребно да се комплетира мини тестот за ментален преглед (Mini Mental State Examination [MMSE]) во соба за будење (PACU) во двете групи.

Ексклузивни критериуми во студијата се АСА над 3, пациенти под 18 и над 65 години, пациенти со морбидна обезност BMI над 35, невромускулни болести, анамнеза за можна малигна хипертермија, пациенти со опструктивна белодробна болест кои редовно користат бронходилататори и пациенти со кардиоваскуларни заболувања.

Пред и по воведот во анестезија, континуирано за време на анестезијата и по будењето од анестезијата се мереа систолниот и дијастолниот крвен притисок, срцевата фреквенција, периферната кислородна сатурација. Постоперативно се следеа евентуалната појава од постоперативна хипоксија и виталните параметри.

Социо-демографските и клиничките карактеристики ги анализиравме преку употреба на мерни инструменти – прашалници за проценка на когнитивната функција.

АСА-резултат е систем за класификација на физичкото здравје кој го опишува и го класифицира статусот на пациентите на 5 можни нивоа:

- АСА 1 – здрав; АСА 2 – пациент со умерено контролирано системско заболување, АСА 3 – пациент со тешко системско заболување, АСА 4 – пациент со тешко системско заболување со постојана опасност по живот, АСА 5 – морибунден пациент.

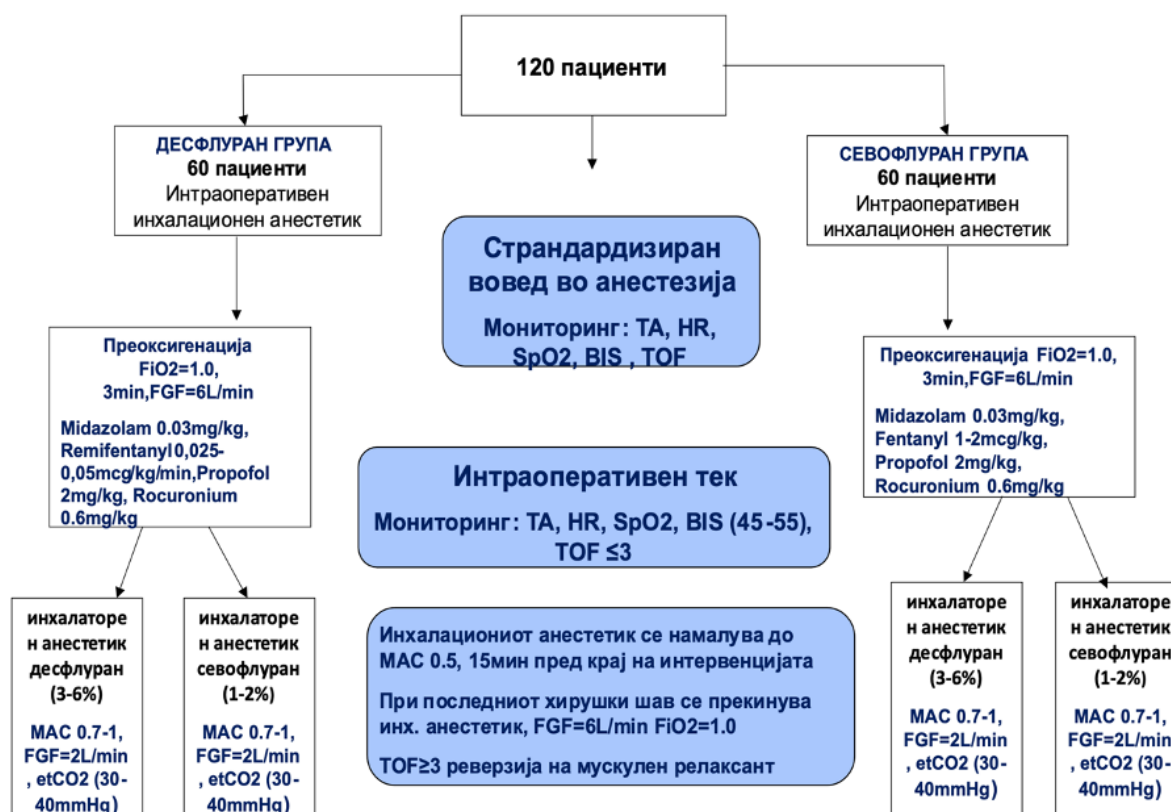
Анестезиолошкиот предоперативен прашалник, направен за време на прием на пациентот, ги опфаќа анамнестичкиот и физикалниот преглед и предоперативниот период кај пациентите, потоа коморбидитетите на пациентот, хроничната терапија, податоци за алергии. Посебно важен податок е зависноста од никотин и консумирање алкохол. Социо-демографски карактеристики за пациентот се: пол, возраст, телесна тежина, телесна висина.

За одредување на когнитивниот статус го користевме мини тестот за ментален преглед (Mini Mental State Examination [MMSE]) со добивање резултат над 25 и краткиот тест за концентрација, за ориентација и за меморија (Short orientation memory concentration test). Овие тестови се едноставни, брзи, лесни, потребно е 5 до 10 минути за нивно одговарање и се практични за испитување. По иницијалната процена, когнитивната функција на пациентите ја испитувавме предоперативно и постоперативно.

5.2. Протокол на работа

Во операционата сала пациентите беа приклучени на монитор и се следеа: ЕКГ, неинвазивен крвен притисок, пулс оксиметрија, сатурација на кислород, биспектрален индекс и се поставува периферен невростимулатор да се следи низа од четири (train of four [TOF]). Пациентите пред воведот во анестезија се преоксигенираат со 100 % кислород во рок од 3 минути со проток на свежи гасови од 6 L/min, а потоа се воведуваат со стандардизиран вовед со седатив мидазолам 0,03 mg/kg, фентанил 1 – 2 mcg/kg, пропофол 2 mg/kg и мускулен релаксант рокурониум 0,6 mg/kg. Се обезбедува дишниот пат со соодветна големина на ендотрахеален тубус и се поставува на анестезиолошка машина за вентилација со доток на инхалаторен анестетик десфлуран (3 – 6 %), односно севофлуран (1 – 2 %) до постигнување MAC = 0,7, со проток на свежи гасови од 2 L/min, 50 % воздух со 50 % кислород. Се следи мониторинг на капнографија EtCO₂, мониторинг на инспираторна фракција (Fi) и на експираторна фракција (Fa) на волатилните анестетици. Минутната вентилација се задава со дишен волумен од 6 до 8 ml/kg, респираторна фреквенција 12 до 14 мин. и однос инспириум еспирум 1 : 2 за да се одржи капнографија EtCO₂ од 30 до 40 mmHg. Ремифентанилот се титрира во доза од 0,25 до 0,5 mcg/kg/min континуирано на перфузор врз основа на хируршки стимул и BIS-мониторинг. Се додаваат додатни болус дози на фентанил во доза од 0,5 mcg/kg по потреба. Дозата на одржување на интравенските и на инхалациските анестетски агенси се титрира да се одржи BIS 45 – 55. Мускулната релаксација се одржува со интермитентни дози од рокурониум 0,15 mg/kg во адекватни интервали со низа од четири (train of four [TOF]) мониторинг.

Волатилниот анестетик се намалува 15 минути пред завршување на операцијата до MAC = 0,5, а се прекинува по ставањето на последниот хируршки шев. Протокот на свежи гасови се зголемува на 6 L/min со 100 % кислород. По постигнување на низа од четири (train of four [TOF]) $TOF \geq 3$ се администрира реверзија на невромускулниот блок со неостигмин 0,03 mg/kg и атропин 0,01 mg/kg. Интраоперативно пациентите добија мултимодална аналгезија со парацетамол 1 g и аналгин 2,5 g.



Графикон 1. Протокол за апликација на стандардизирана инхалаторна анестезија

5.3 Параметри што се испитуваа

1. Се следеа хемодинамските параметри (пулсна фреквенција, ЕКГ во II одвод, неинвазивен артериски притисок), биспектралниот индекс (BIS) и мерење на TOF-одговор во текот на интервенцијата и на крајот на интервенцијата.

2. Се следеше капнографија (EtCO_2) и инспираторната и експираторната фракција на волатилните анестетици.
3. Се мереше екстубациското време од последниот хируршки шев на оперативниот зафат, односно од прекинување на инхалацискиот анестетик до екстубација.
4. Се мереше времето од последниот хируршки шев, од прекинување на инхалацискиот анестетик до отворање на очите по вербална команда дадена од испитувачот.
5. Се мереше времето од последниот хируршки шев, од прекинување на инхалацискиот анестетик до самостојно држење на главата на испитаникот во траење од 5 секунди.
6. Се мереше времето од последниот хируршки шев, од прекинување на инхалацискиот анестетик до стисок на раката на испитаникот по вербална команда дадена од испитувачот.
7. Се следеше модифицираниот Алдретов резултат, се мереше времето од прекинување на инхалацискиот анестетик до постигнување на Алдретов резултат 9.
8. Се следеше потрошувачката на мускулен релаксант даден интраоперативно во двете испитувани групи.
9. Се мереше времето од прекинување на инхалацискиот анестетик до времето потребно да се комплетира мини тестот за ментален преглед (Mini Mental State Examination [MMSE]) во соба за будење со резултат над 25.
10. Се мереше времето до комплетирање на краткиот тест за концентрација, за ориентација и за меморија (Short orientation memory concentration test) во соба за будење.
11. Се следеа некои несакани ефекти, доколку се случат, како екцесивна секреција, кашлање, бронхоспазам.

Табела 1. Одредување на модифициран Алдретов резултат

Оксигенација	
SpO₂ > 92 % на воздух	2
SpO₂ > 90 % кислородна маска	1
SpO₂ < 90 % кислородна маска	0
Респирација	
Длабоко, кашла слободно	2
Диспноично, површно	1
Апнеа	0
Циркулација	
ТА ± 20 mmHg од нормален	2
ТА ± 20 – 50 mmHg од нормален	1
ТА ± 50 mmHg од нормален	0
Свесност	
Целосно свесен	2
Одговара на повик	1
Без одговор	0
Активност	
Ги движи сите екстремитети	2
Движи два екстремитета	1
Без движење	0

Табела 2. Мини тест за ментален преглед

Макси- мален резул- тат	Резултат од пациентот	Прашалник
5		Кој е денешен датум, месец, година?
5		Каде се наоѓате, држава, град?
3		Испитувачот набројува три предмети и бара од испитаникот да ги повтори по ист редослед. Број на обиди.
5		Броење наназад од 100 минус 7 (93, 86, 79...).
3		Повторување на три предмети кажани во прашалникот.
2		Покажување на два предмета како јаболко и часовник, барање од пациентот да ги именува.
3		Да го земе листот во раце, да го превитка и да го стави на под.
1		Да се прочита и да се направи напишаното (со затворени очи).
2		Да прецрта дадена слика со 2 триаголника.
1		Да смисли и да напише реченица со именка и со глагол.
30		Вкупен резултат

Табела 3. Краток тест за концентрација, за ориентација и за меморија

1. Која година е сега?	1 ____ x 4 = ____
2. Кој месец е сега?	1 ____ x 3 = ____
3. Да се повтори истата фраза	
4. Колку е часот приближно?	1 ____ x 3 = ____
5. Бројте наназад од 20 до 1	2 ____ x 2 = ____
6. Месеците во обратен редослед	2 ____ x 2 = ____
7. Повторете ја фразата од претходно	5 ____ x 2 = ____
Вкупен резултат	= ____/28

6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Во студијата беа вклучени 120 испитаници, пациенти од УК за ТОАРИЛ на кои им беше дадена елективна општа анестезија за колоректална патологија. Пациентите беа на возраст од 55,2 до 65 години и на просечна возраст од $62 \pm 2,5$ години. Половата структура на пациентите ја сочинуваа 54 (45 %) жени и 66 (55 %) мажи. Согласно вредноста на АСА, 54 (45 %) пациенти имаа резултат 3,52 (43,33 %), т. е. имаа резултат АСА 2 и 14 (11,67 %) имаа АСА 1. Индексот на телесна маса се движеше во ранг од 20,1 до 28,2 kg/m², просечно изнесуваше $23,8 \pm 1,9$ kg/m².

За остварување на целите на истражувањето пациентите беа поделени во 2 групи: 60 пациенти примаа инхалациски анестетик десфлуран, 60 пациенти примаа инхалациски анестетик севофлуран.

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS за Виндоус 23,0. Колмогоровиот и Шапиро-Вилкисовиот (Kolmogorov и Shapiro Wilk's) тест беа користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. Добиените податоци се прикажани табеларно и графички.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и со релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, со стандардна девијација, со минимални и со максимални вредности.

За споредување на испитуваните групи во однос на квалитативните варијабли беше користен Чискверовиот тест (Chi-square test), споредбата во однос на квантитативните варијабли меѓу групите беше направена со анализа на варијантите (Analysis of Variance).

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0,05$.

7. РЕЗУЛТАТИ

7.1. Компаративна анализа – десфлуранска и севофлуранска група

Пациентите од десфлуранската и од севофлуранската група имаа идентична полова структура во која жените беа застапени со 27 (45 %) пациенти во двете групи, мажите со 33 (55 %) пациенти во двете групи (табела 4).

Табела 4. Пол на пациентите – десфлуранска и севофлуранска група

Пол	Група		
	n	десфлуран n (%)	севофлуран n (%)
Жени	54	27 (45)	27 (45)
Мажи	66	33 (55)	33 (55)

Пациенти со АСА статус 3 го сочинуваа мнозинството на двете групи – 28 (46,67 %) и 26 (43,33 %) соодветно во групите десфлуран и севофлуран, додека најретко во двете групи беа застапени пациенти со АСА статус 1 – 8 (13,13 %) и 6 (10 %) соодветно во групите десфлуран и севофлуран. АСА статус резултатот не се разликуваше сигнификантно меѓу десфлуранската и севофлуранската група ($p = 0,72$), (табела 5).

Табела 5. АСА-резултат – десфлуранска и севофлуранска група

АСА	Група			p-level
	n	десфлуран n (%)	севофлуран n (%)	
I	14	8 (13.33)	6 (10)	$X^2 = 0.7$ $p = 0.72$
II	52	24 (40)	28 (46.67)	
III	54	28 (46.67)	26 (43.33)	

X^2 (Chi-square test)

Просечната возраст на пациентите со десфлурански инхалациски анестетик беше $61,8 \pm 2,4$ години, пациентите со севофлурански инхалациски анестетик беа на просечна возраст од $62,3 \pm 2,5$ години, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p = 0,24$), (табела 6).

Табела 6. Возраст на пациентите – десфлуранска и севофлуранска група

Возраст статистички параметри	Група		p-level
	десфлуран	севофлуран	
mean $\pm$ SD	61.8 $\pm$ 2.4	62.3 $\pm$ 2.5	t=1.18
min-max	57.1 – 65	55.2 – 65	p=0.24

t(Student t-test)

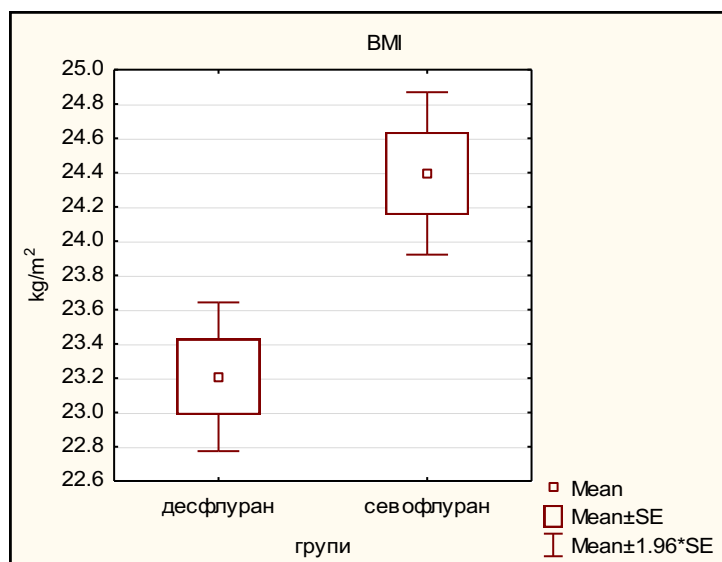
Пациентите од двете групи (десфлуранската и севофлуранската) беа хомогени во однос на полот, на возраста и на АСА.

Индексот на телесна маса имаше сигнификантно повисоки вредности во севофлуранската група споредено со десфлуранската група ($24,39 \pm 1,9$ vs $23,21 \pm 1,7$ kg/m², $p = 0,00043$), (табела 7, графикон 2).

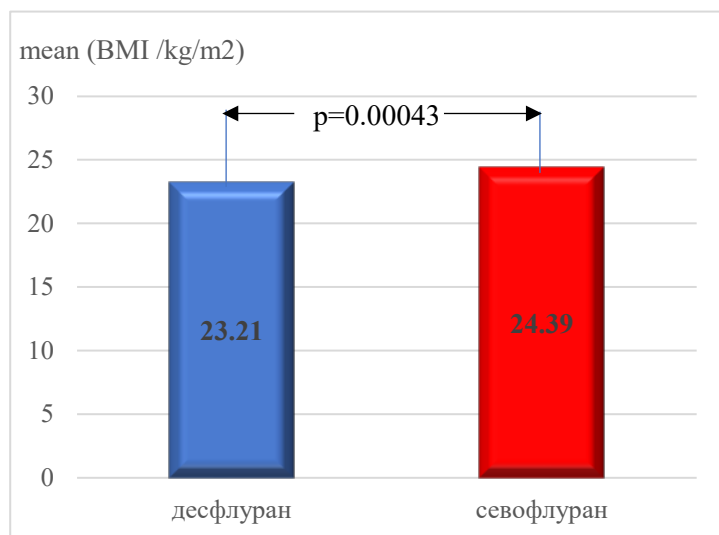
Табела 7. BMI – десфлуранска и севофлуранска група

BMI (kg/m ²) статистички параметри	Група		p-level
	десфлуран	севофлуран	
mean $\pm$ SD	23.21 $\pm$ 1.7	24.39 $\pm$ 1.9	t=3.62
min-max	20.1 – 27.1	21.1 – 28.2	***p=0.00043

t(Student t-test);***sig $p < 0,0001$



Графикон 2. Просечен ВМІ – десфлуранска и севофлуранска група



Графикон 3. Просечен ВМІ – десфлуранска и севофлуранска група

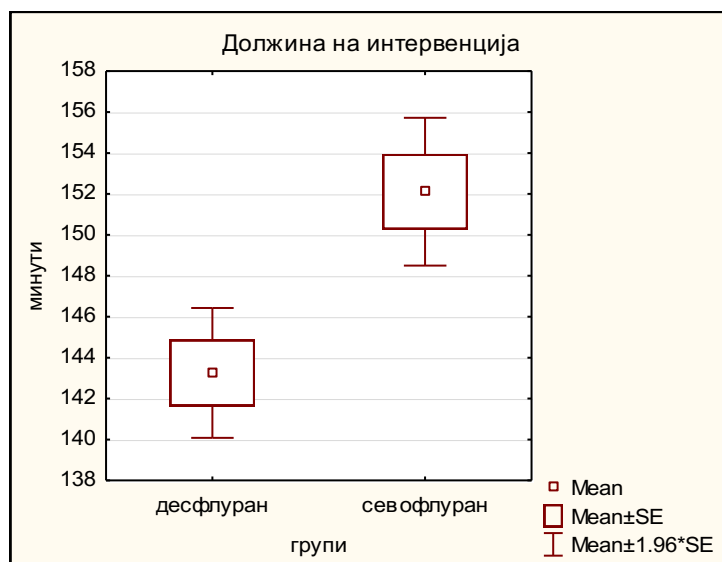
Оперативната интервенција во десфлуранската група просечно траеше 143,25 ± 12,5 минути, во севофлуранската група интервенцијата просечно траеше 152,11 ± 14,3 минути. Разликата од 8,86 минути беше статистички сигнификантна за $p = 0,00045$ (табела 8).

Должината на оперативната интервенција беше сигнификантно пократка во групата пациенти кои примија десфлурански инхалациски анестетик (табела 8, графикон 4).

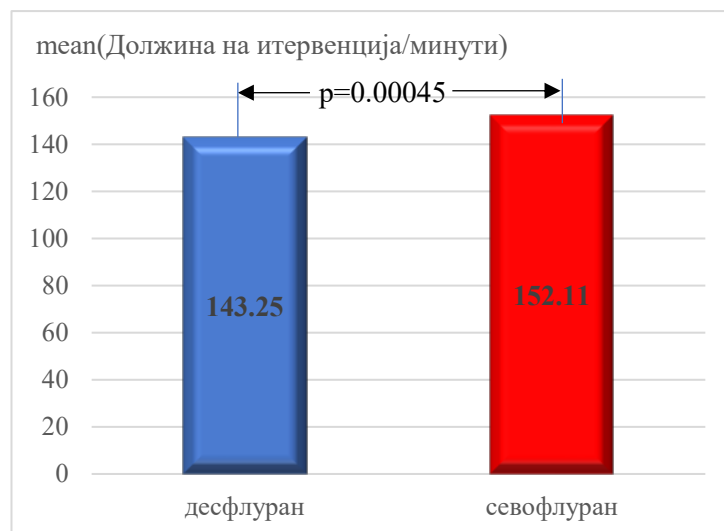
Табела 8. Должина на интервенција – десфлуранска и севофлуранска група

Должина на интервенција/минути статистички параметри	Група		p-level
	десфлуран	севофлуран	
mean $\pm$ SD	143.25 $\pm$ 12.5	152.11 $\pm$ 14.3	t=3.61
min-max	127.2 – 175.4	122.23 – 177.54	***p=0.00045

t(Student t-test); ***sig p < 0,0001



Графикон 4. Просечна должина на интервенција – десфлуранска и севофлуранска група



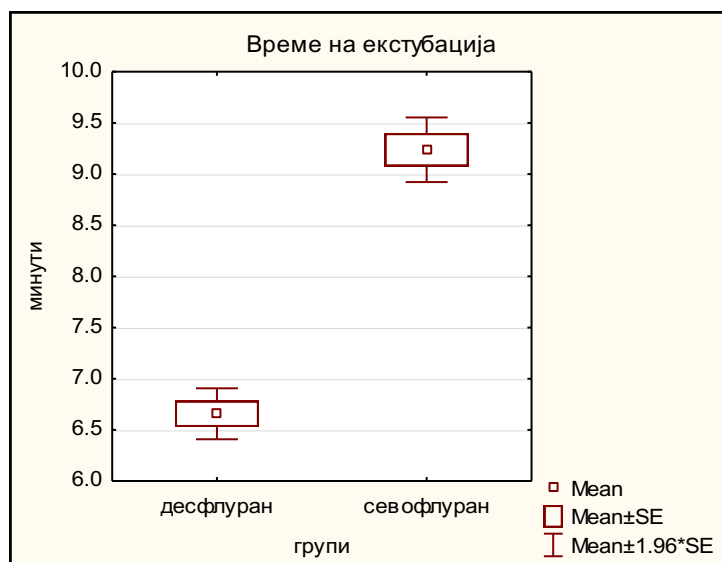
Графикон 5. Просечна должина на интервенција – десфлуранска и севофлуранска група

Екстубациското време, односно времето од прекинување на инхалацискиот анестетик до екстубација се движеше во ранг од 4,58 до 8,43 минути во десфлуранската група, од 7,17 до 12,22 минути во севофлуранската група. Просечното време на екстубација изнесуваше $6,66 \pm 0,98$ минути во десфлуранската група, $9,24 \pm 1,2$ минути во севофлуранската група; пократкото време на екстубација од последниот хируршки шев на оперативниот зафат во групата десфлуран за 2,58 минути во споредба со групата севофлуран се потврди и статистички како сигнификантно ($p < 0,0001$), (табела 9, графикон 6).

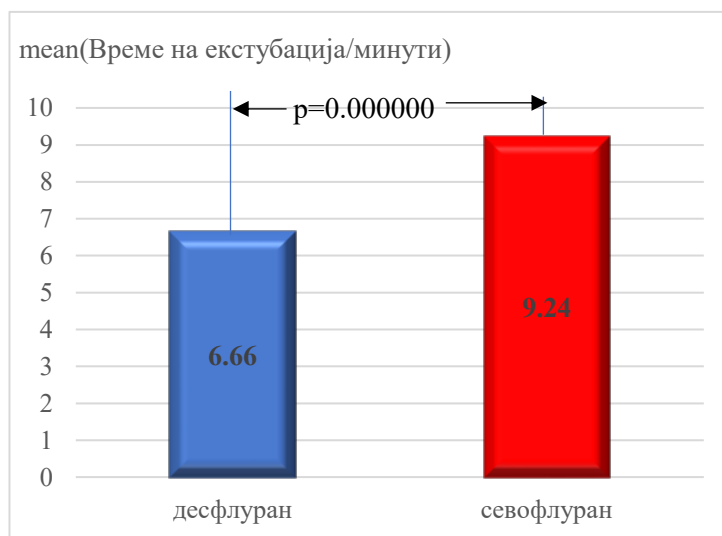
Табела 9. Време на екстубација – десфлуранска и севофлуранска група

Време на екстубација статистички параметри	Група		p-level
	десфлуран	севофлуран	
mean $\pm$ SD	6.66 ± 0.98	9.24 ± 1.2	t=12.55 ***p=0.000000
min-max	4.58 – 8.43	7.17 – 12.22	
median (IQR)	6.48(6.23 – 7.41)	9.09(8.31 – 10.37)	

t(Student t-test);***sig $p < 0,0001$



Графикон 6. Просечно време на екстубација – десфлуранска и севофлуранска група



Графикон 7. Просечно време на екстубација – десфлуранска и севофлуранска група

Минималното време на отворање очи, времето од последниот хируршки шев, беше 4,09 и 6,25 минути соодветно во групата десфлуран и севофлуран; максималното време беше 7,54 и 11,47 минути соодветно во групата десфлуран и севофлуран (табела 10).

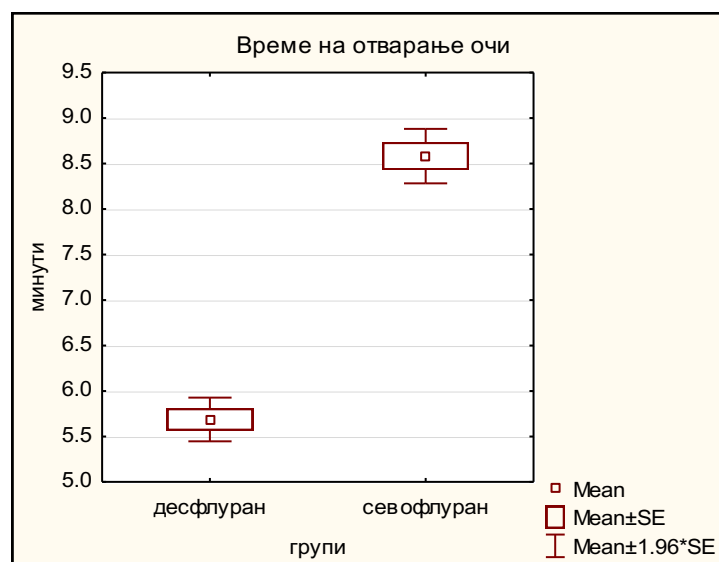
Просечно времето од прекилот на инхалацискиот анестетик до отворање на очите по вербална команда дадена од испитувачот изнесуваше $5,69 \pm 0,9$ минути во групата десфлуран, $8,58 \pm 1,2$ минути во групата севофлуран. Разликата од 2,89 минути се потврди како статистички сигнификантна за $p < 0,0001$ (табела 10, графикон 8).

Значајно пократко време на отворање на очите беше измерено кај пациентите кои примија десфлурански инхалациски анестетик (табела 10).

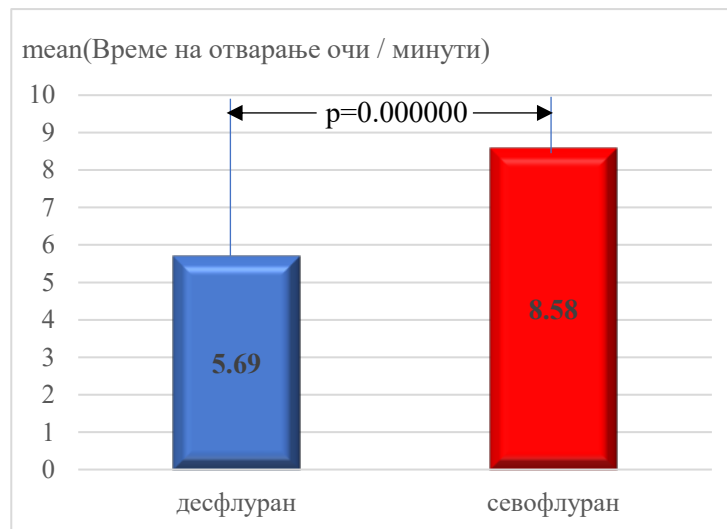
Табела 10. Време на отворање очи – десфлуранска и севофлуранска група

Време на отворање очи статистички параметри	Група		p-level
	десфлуран	севофлуран	
mean $\pm$ SD	5.69 ± 0.9	8.58 ± 1.2	$t=14.78$
min-max	4.02 – 7.54	6.25 – 11.47	*** $p=0.000000$

t(Student t-test); ***sig $p < 0,0001$



Графикон 8. Просечно време на отворање очи – десфлуранска и севофлуранска група



Графикон 9. Просечно време на отворање очи – десфлуранска и севофлуранска група

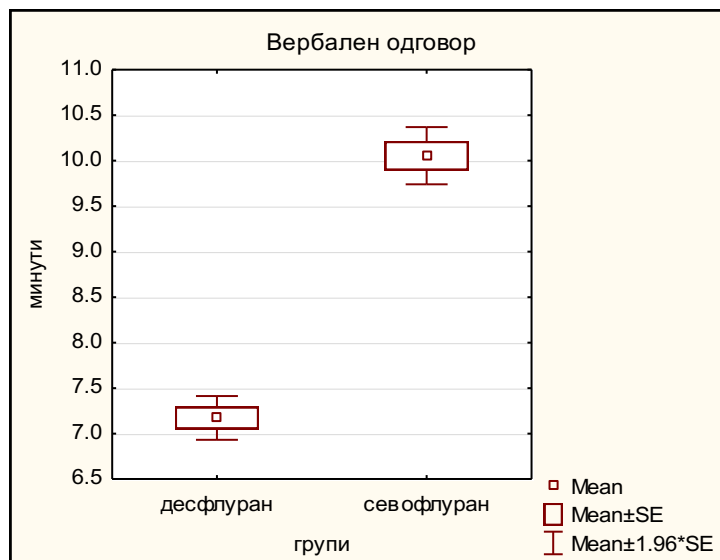
Во десфлуранската група беше регистрирано сигнификантно пократко време на вербален одговор од последниот хируршки шев споредено со севофлуранската група ($p < 0,0001$), (табела 11).

Вербален одговор во групата десфлуран просечно беше добиен за $7,17 \pm 0,9$ минути, во групата севофлуран просечно за $10,05 \pm 1,2$ минути и просечна разлика од 2,88 минути. Минималните времиња во двете групи изнесуваа 5,28 и 8,05 минути соодветно во десфлуранската и во севофлуранската група; максималните времиња изнесуваа 8,56 и 13,14 минути соодветно во десфлуранската и во севофлуранската група (табела 11, графикон 10).

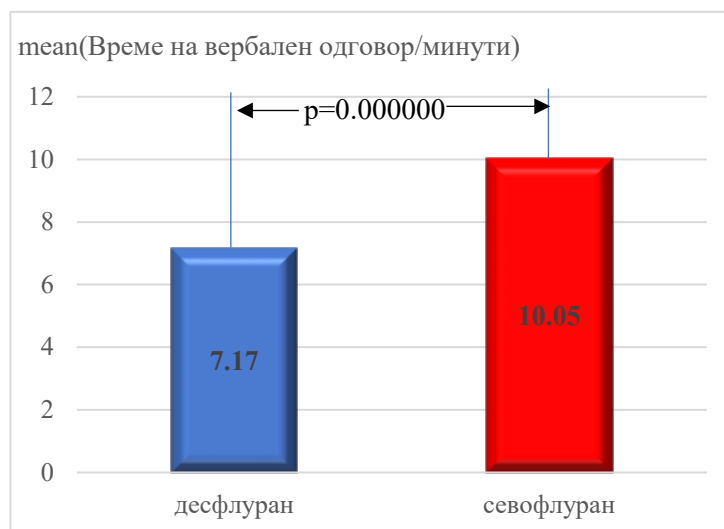
Табела 11. Време на вербален одговор – десфлуранска и севофлуранска група

Време на вербален одговор статистички параметри	Група		p-level
	десфлуран	севофлуран	
mean $\pm$ SD	7.17 ± 0.9	10.05 ± 1.2	$t=14.25$
min-max	5.28 – 8.56	8.05 – 13.14	*** $p=0.000000$

t(Student t-test); ***sig $p < 0,0001$



Графикон 10. Просечно време на вербален одговор – десфлуранска и севофлуранска група



Графикон 11. Просечно време на вербален одговор – десфлуранска и севофлуранска група

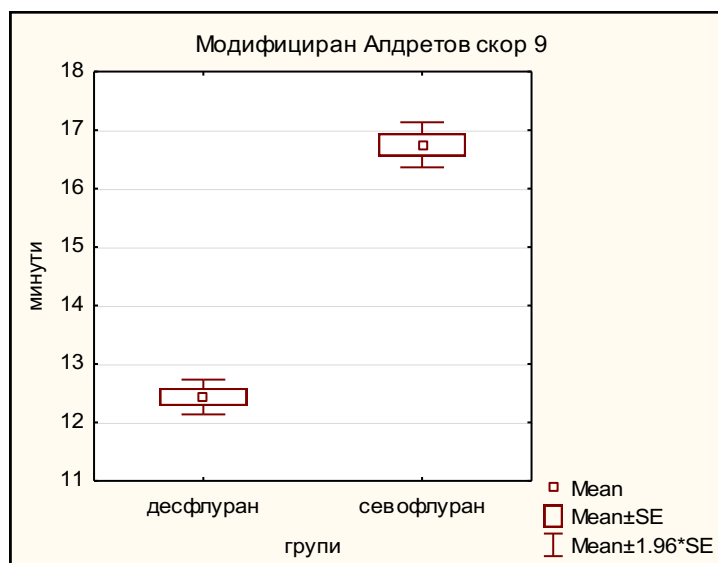
За $p < 0,0001$ се потврди статистички сигнификантно пократко време од прекинување на инхалацискиот анестетик до постигнување на Алдретов резултат 9 во десфлуранската група (табела 12).

Во групата десфлуран, Алдретов резултат 9 беше постигнат во интервал меѓу 10,18 и 14,34 минути, просечно за $12,44 \pm 1,2$ минути; во групата севофлуран, времето за добивање на овој резултат се движеше меѓу 14,28 и 20,14 минути, просечно $16,75 \pm 1,5$ минути. Времето од прекинување на инхалацискиот анестетик до постигнување на Алдретов резултат 9 во десфлуранската група беше пократко просечно за 4,31 минути (табела 12, графикон 12).

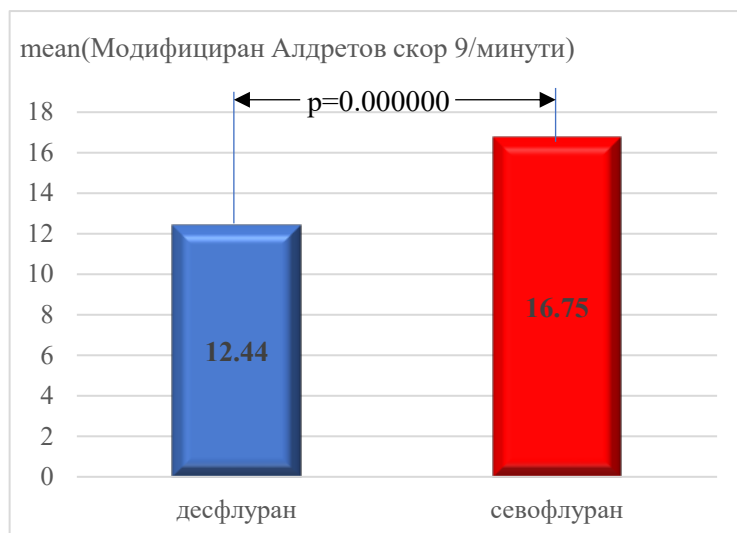
Табела 12. Модифициран Алдретов резултат 9 – десфлуранска и севофлуранска група

Модифициран Алдретов резултат 9 статистички параметри	Група		p-level
	десфлуран	севофлуран	
mean $\pm$ SD	12.44 ± 1.2	16.75 ± 1.5	t=17.39
min-max	10.18 – 14.34	14.28 – 20.14	***p=0.000000

t(Student t-test); ***sig p < 0,0001



Графикон 12. Просечен модифициран Алдретов резултат 9 – десфлуранска и севофлуранска група



Графикон 13. Просечен модифициран Алдретов резултат 9 – десфлуранска и севофлуранска група

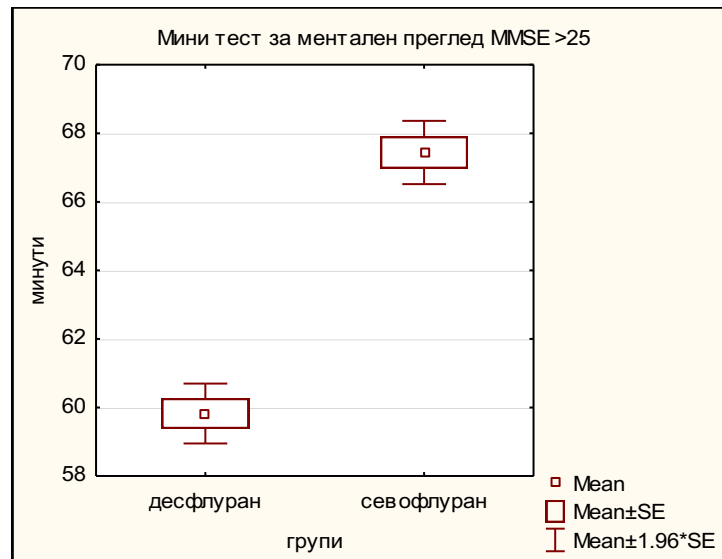
Времето потребно да се комплетира мини тестот за ментален преглед (Mini Mental State Examination [MMSE]) над 25 по прекинување на инхалацискиот анестетик се движеше во ранг од 53,51 до 69,21 минути во групата десфлуран, од 60,43 до 75,11 минути во групата севофлуран. Просечно ова време изнесуваше $59,82 \pm 3,4$ и $67,44 \pm 3,6$ минути соодветно во десфлуранската и во севофлуранската група. Пациентите од групата десфлуран го комплетираше овој MMSE-тест со резултат повисок од 25 просечно пократко за 7,62 минути, што и статистички се потврди како сигнификантно за $p < 0,0001$ (табела 13, графикон 14).

Согласно овие статистички резултати, кај пациентите кои примија десфлурански инхалациски анестетик беше регистрирано значајно побрзо враќањето на когнитивната функција.

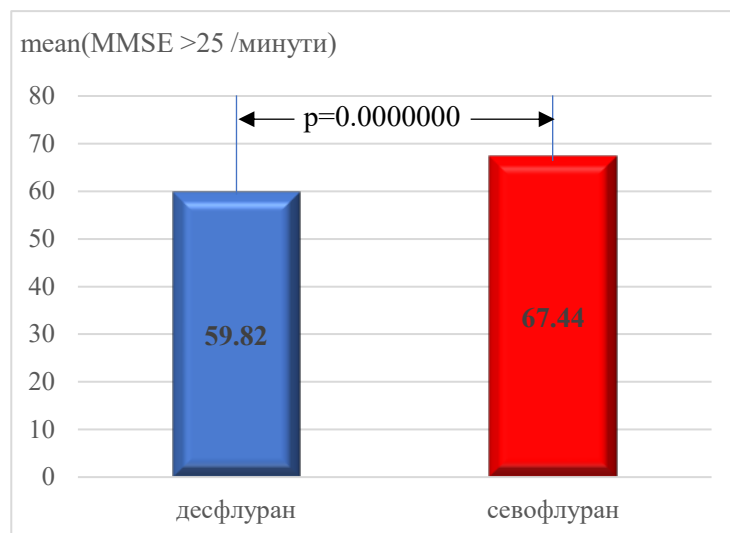
Табела 13. MMSE > 25 – десфлуранска и севофлуранска група

MMSE > 25 статистички параметри	Група		p-level
	десфлуран	севофлуран	
mean $\pm$ SD	59.82 $\pm$ 3.4	67.44 $\pm$ 3.6	t=11.75
min-max	53.51 – 69.21	60.43 – 75.11	***p=0.000000

t(Student t-test); ***sig $p < 0,0001$



Графикон 14. Просечен MMSE > 25 – десфлуранска и севофлуранска група



Графикон 15. Просечен MMSE > 25 – десфлуранска и севофлуранска група

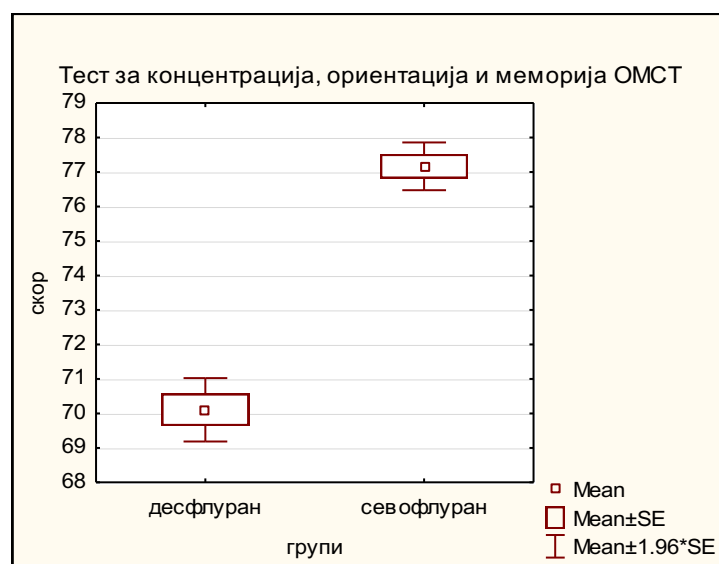
Пациентите од десфлуранската група презентираа сигнификантно подобри резултати на краткиот тест за концентрација, за ориентација и за меморија (ОМСТ), $p < 0,0001$.

Во групата десфлуран беше добиен сигнификантно помал резултат за тестот ОМСТ ($70,11 \pm 3,6$ vs $77,17 \pm 2,7$), (табела 14, графикон 16).

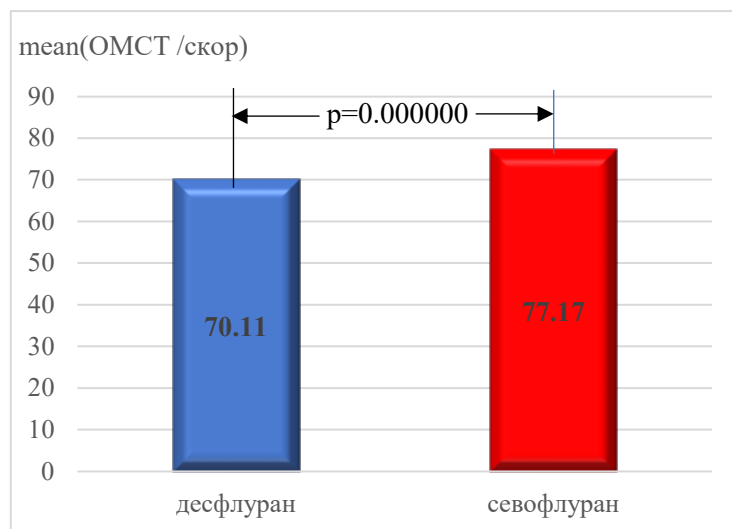
Табела 14. ОМСТ – десфлуранска и севофлуранска група

ОМСТ статистички параметри	Група		p-level
	десфлуран	севофлуран	
mean $\pm$ SD	70.11 ± 3.6	77.17 ± 2.7	$t=12.04$
min-max	60.54 – 78.36	71.42 – 82.42	*** $p=0.000000$

t(Student t-test); ***sig $p < 0,0001$



Графикон 16. Просечен ОМСТ – десфлуранска и севофлуранска група



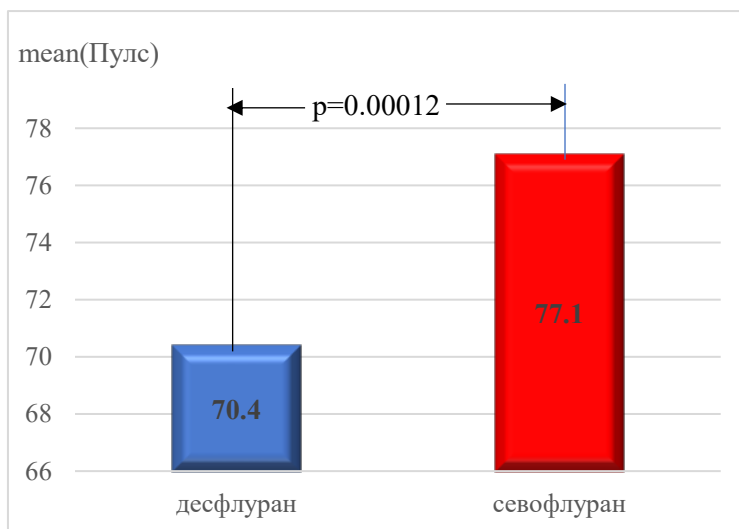
Графикон 17. Просечен ОМСТ – десфлуранска и севофлуранска група

Пациентите кои примаа десфлурански инхалациски анестетик имаа сигнификантно пониска пулсна фреквенција од пациентите кои примаа севофлурански инхалациски анестетик ($p = 0,00012$). Просечниот пулс изнесуваше $70,4 \pm 7,9$ и $77,1 \pm 10,2$ удари/минута соодветно во групите десфлуран и севофлуран (разлика од просечни 6,7 удари/минута), (табела 15, графикон 18).

Табела 15. Пулсна фреквенција – десфлуранска и севофлуранска група

Пулс статистички параметри	Група		p-level
	десфлуран	севофлуран	
mean $\pm$ SD	70.4 $\pm$ 7.9	77.1 $\pm$ 10.2	t=3.98
min-max	52 – 85	57 – 95	***p=0.00012

t(Student t-test); ***sig $p < 0,0001$



Графикон 18. Просечен ОМСТ – десфлуранска и севофлуранска група

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи во однос на систолната и на дијастолната тензија ($p = 0,24$ и $p = 0,28$ соодветно во групите десфлуран и севофлуран), (табела 16).

Систолниот притисок просечно изнесуваше $146,40 \pm 16,4$ mmHg во групата десфлуран, $142,90 \pm 16,3$ mmHg во групата севофлуран; дијастолниот притисок просечно изнесуваше $78,77 \pm 10,4$ mmHg во групата десфлуран, $80,90 \pm 10,98$ mmHg во групата севофлуран (табела 16).

Табела 16. Систолна и дијастолна тензија – десфлуранска и севофлуранска група

ТА	Статистички параметри	Група		p-level
		десфлуран	севофлуран	
систолен	mean $\pm$ SD	146.40 ± 16.4	142.90 ± 16.3	$t=1.17$ $p=0.24$
	min-max	112 – 179	114 – 171	
дијастолен	mean $\pm$ SD	78.77 ± 10.4	80.90 ± 10.9	$t=1.1$ $p=0.28$
	min-max	55 – 92	60 – 101	

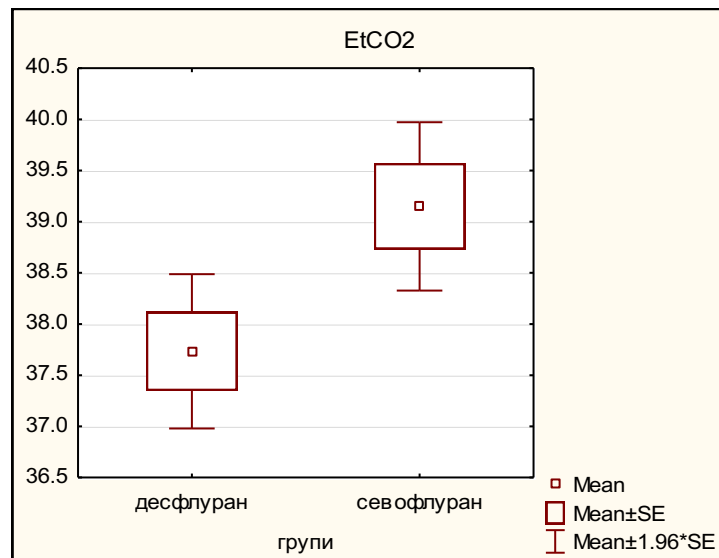
t(Student t-test)

Капнографијата имаше сигнификантно пониски вредности во десфлуранската група ($p = 0,014$); EtCO_2 просечно изнесуваше $37,73 \pm 2,9$ во групата десфлуран, $39,15 \pm 3,2$ во групата севофлуран (разлика = 1,42), (табела 17, графикон 19).

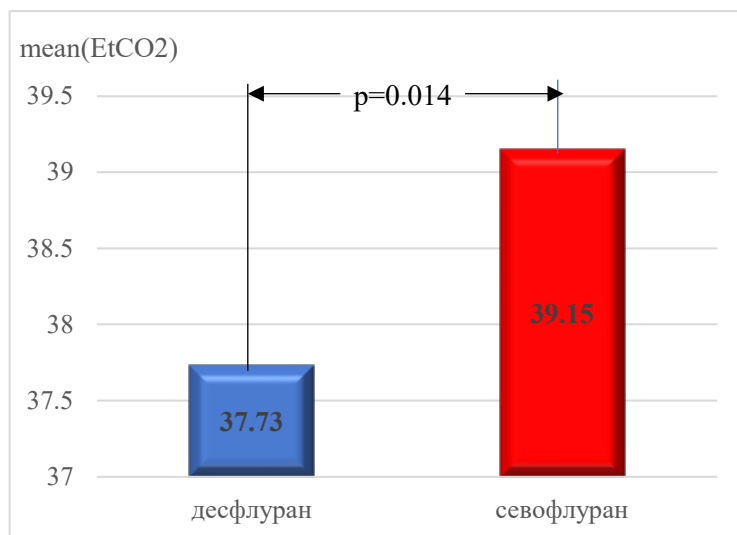
Табела 17. Капнографија – десфлуранска и севофлуранска група

EtCO ₂ статистички параметри	Група		p-level
	десфлуран	севофлуран	
mean $\pm$ SD	37.73 $\pm$ 2.9	39.15 $\pm$ 3.2	t=2.5
min-max	32 – 44	28 – 45	*p=0.014

t(Student t-test); *sig $p < 0,05$



Графикон 19. Просечна капнографија – десфлуранска и севофлуранска група



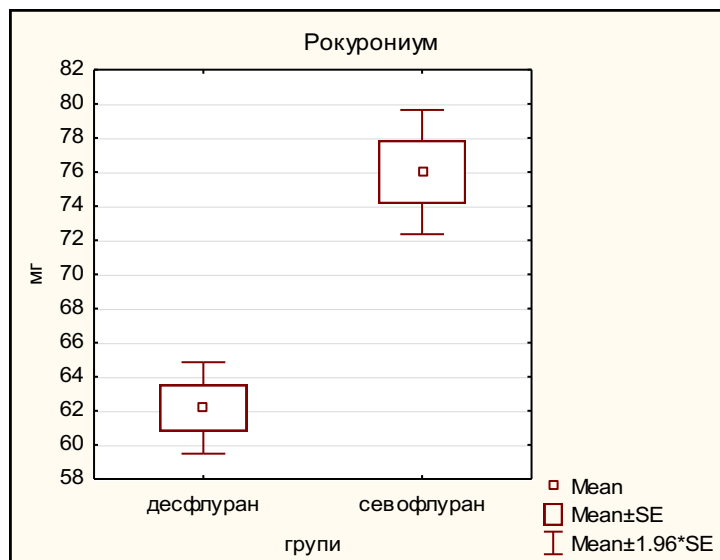
Графикон 20. Просечна капнографија – десфлуранска и севофлуранска група

Двете испитувани групи сигнификантно се разликуваа во однос на вредноста на рокурониумот ($p < 0,0001$). Потрошувачката на мускулен релаксант даден интраоперативно беше сигнификантно помала во десфлуранската група ($62,17 \pm 10,6$ vs $76,0 \pm 14,4$ mg, разлика 13,83 mg), (табела 18, графикон 21).

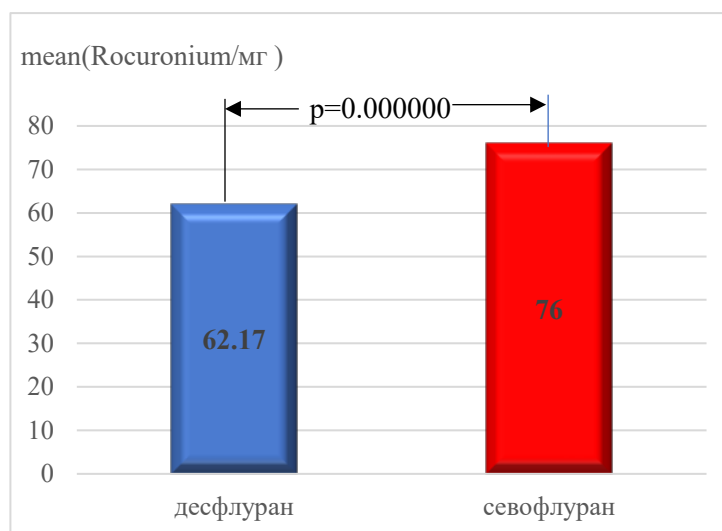
Табела 18. Рокурониум – десфлуранска и севофлуранска група

Rocuronium/mg статистички параметри	Група		p-level
	десфлуран	севофлуран	
mean $\pm$ SD	62.17 $\pm$ 10.6	76.0 $\pm$ 14.4	t=5.99
min-max	50 – 90	50 – 100	***p=0.000000

t(Student t-test); ***sig $p < 0,0001$



Графикон 21. Просечен рокурониум – десфлуранска и севофлуранска група



Графикон 22. Просечен рокурониум – десфлуранска и севофлуранска група

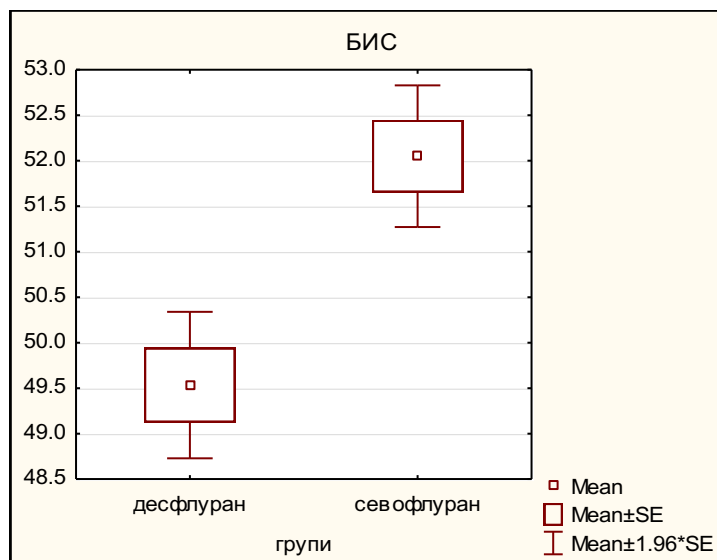
Просечната вредност на биспектралниот индекс изнесуваше $49,53 \pm 3,2$ во групата десфлуран, $52,05 \pm 3,1$ во групата севофлуран, разликата од 2,52 единици се потврди како статистички сигнификантна ($p = 0,0000023$), (табела 19, графикон 23).

Пациентите кои добија десфлурански инхалациски анестетик имаа значајно понизок BIS.

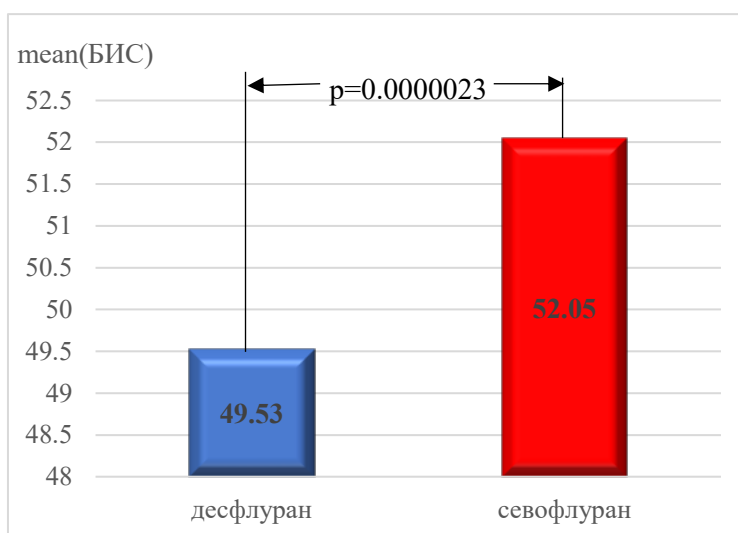
Табела 19. BIS – десфлуранска и севофлуранска група

BIS статистички параметри	Група		p-level
	десфлуран	севофлуран	
mean $\pm$ SD	49.53 $\pm$ 3.2	52.05 $\pm$ 3.1	t=4.4
min-max	44 – 55	45 – 57	***p=0.0000023

t(Student t-test); ***sig p < 0,0001



Графикон 23. Просечен BIS – десфлуранска и севофлуранска група



Графикон 24. Просечен BIS – десфлуранска и севофлуранска група

Пациентите од десфлуранската и од севофлуранската група не се разликуваа сигнификантно во однос на сатурацијата со кислород ($96,82 \pm 1,6$ vs $97,32 \pm 1,6$, $p = 0,088$), (табела 20).

Табела 20. SpO₂ – десфлуранска и севофлуранска група

SpO ₂ статистички параметри	Група		p-level
	десфлуран	севофлуран	
mean $\pm$ SD	96.82 $\pm$ 1.6	97.32 $\pm$ 1.6	t=1.72
min-max	94 – 99	94 – 99	p=0.088

t(Student t-test)

7.2 Компаративна анализа – десфлуран ремифентанил, десфлуран фентанил, севофлуран ремифентанил, севофлуран фентанил

Половата структура на 4-те анализирани групи (десфлуран ремифентанил, десфлуран фентанил, севофлуран ремифентанил и севофлуран фентанил) не се разликуваше сигнификантно ($p = 0,63$), (табела 21).

Жените беа несигнификантно почесто застапени во групата десфлуран ремифентанил (53,33 %), мажите беа несигнификантно почесто застапени во групата десфлуран фентанил (63,33 %), во групата севофлуран ремифентанил со 56,67 % и во групата севофлуран фентанил со 53,33 %, (табела 21).

Табела 21. Пол на пациентите од десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

Пол	n	Група			
		десфлуран ремифентанил n (%)	десфлуран фентанил n (%)	севофлуран ремифентанил n (%)	севофлуран фентанил n (%)
Жени	54	16 (53.33)	11 (36.67)	13 (43.33)	14 (46.67)
Мажи	66	14 (46.67)	19 (63.33)	17 (56.67)	16 (53.33)
p-level	X ² =1.75 p=0.63				

X² (Chi-square test)

Пациенти со АСА 3 го сочинуваа мнозинството на двете десфлурански групи (46,67 %), во севофлуранската ремифентанилска група подеднакво почесто беа застапени пациенти со АСА 2 и 3 (46,67 %), додека во севофлуранската фентанилска група најчесто беа застапени пациенти со АСА 2 (46,67 %). АСА-резултатот не се разликуваше сигнификантно меѓу 4-те анализирани групи ($p = 0,91$), (табела 22).

Табела 22. АСА на пациентите од десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

АСА		Група			
	n	десфлуран ремифентанил n (%)	десфлуран фентанил n (%)	севофлуран ремифентанил n (%)	севофлуран фентанил n (%)
I	14	3 (10)	5 (16.67)	2 (6.67)	4 (13.33)
II	52	13 (43.33)	11 (36.67)	14 (46.67)	14 (46.67)
III	54	14 (46.67)	14 (46.67)	14 (46.67)	12 (40)
p-level	$X^2=2.11$ p=0.91				

X^2 (Chi-square test)

Пациентите од групата севофлуран фентанил беа во просек најстари ($65,4 \pm 10,2$ години), следено со пациентите од групата десфлуран ремифентанил ($62,3 \pm 2,2$ години), пациентите од групата севофлуран ремифентанил ($61,9 \pm 2,7$ години) и пациентите од групата десфлуран фентанил ($61,2 \pm 2,6$ години), (табела 23, графикон 25).

Статистичката анализа потврди вкупна сигнификантна разлика во возраста на пациентите од 4-те групи ($p = 0,02$). Пост хок анализата за меѓугрупни споредби покажа дека оваа вкупна сигнификантна разлика се должи на сигнификантната разлика меѓу групите десфлуран фентанил и севофлуран фентанил ($p = 0,02$), пациентите од десфлуранската фентанилска група беа значајно помлади од пациентите од севофлуранската фентанилска група (табела 23а, графикон 25).

Табела 23. Возраст на пациентите од десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група

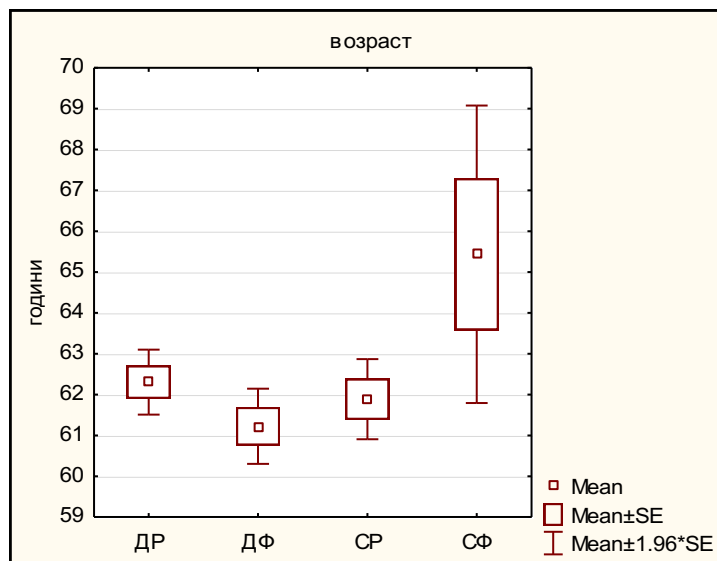
Статистички параметри	Група			
	десфлуран ремифентанил	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
Возраст / години				
mean $\pm$ SD	62.3 $\pm$ 2.2	61.2 $\pm$ 2.6	61.9 $\pm$ 2.7	65.4 $\pm$ 10.2
min-max	58.3 – 65	57.1 – 65	55.2 – 65	57.11 – 102

Табела 23а. Тестирани меѓугрупни разлики во возраста на пациентите

F= 3.41 *p=0.02; Tukey HSD test			
Група	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
десфлуран ремифентанил	p=0.87	p=0.99	p=0.13
десфлуран фентанил		p=0.97	*p=0.02
севофлуран ремифентанил			p=0.068

F(Analysis of Variance); post hoc Tukey honest test

*sig p < 0,05



Графикон 25. Просечна возраст на пациентите од десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група

За $p = 0,000001$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу анализираните групи во однос на индексот на телесната маса, која со пост хок анализата се покажа дека се должи на значајно понизок ВМІ во десфлуранската ремифентанилска група наспроти десфлуранската фентанилска група ($22,33 \pm 1,4$ vs $24,09 \pm 1,5$ kg/m², $p = 0,0006$) наспроти севофлуранската ремифентанилска група ($22,33 \pm 1,4$ vs $24,06 \pm 2,1$ kg/m², $p = 0,00075$) и наспроти севофлуранската фентанилска група ($22,33 \pm 1,4$ vs $24,73 \pm 1,6$ kg/m², $p = 0,00014$), (табела 24, табела 24а, графикон 26).

Табела 24. ВМІ на пациентите од десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

Статистички параметри	Група			
	десфлуран ремифентанил	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
ВМІ (kg/m²)				
mean $\pm$ SD	22.33 $\pm$ 1.4	24.09 $\pm$ 1.5	24.06 $\pm$ 2.1	24.73 $\pm$ 1.6
min-max	20.1 – 25.1	21.8 – 27.1	21.1 – 28.2	21.3 – 27.1

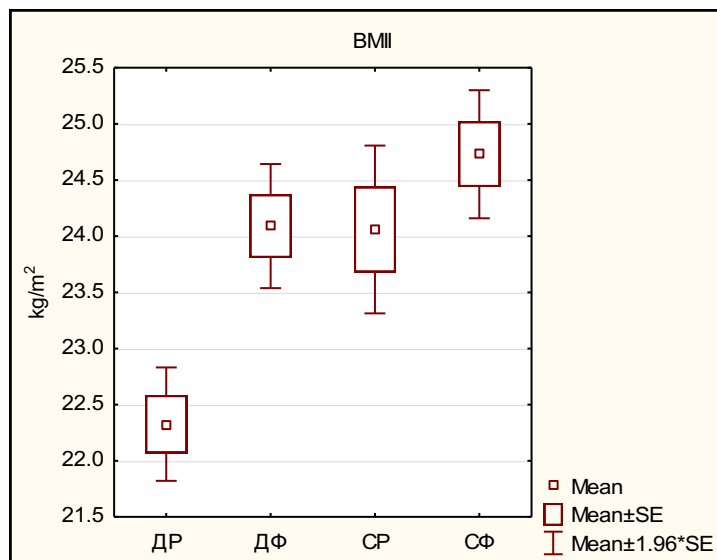
F(Analysis of Variance)

Табела 24а. Тестирани меѓугрупни разлики во ВМІ на пациентите

F=11.31 ***p=0.000001; Tukey HSD test			
Група	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
десфлуран ремифентанил	***p=0.0006	***p=0.00075	***p=0.00014
десфлуран фентанил		p=1.0	p=10.45
севофлуран ремифентанил			p=10.42

F(Analysis of Variance); post hoc Tukey honest test

***sig $p < 0,0001$



Графикон 26. Просечен ВМІ во десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група

Времетраењето на оперативната интервенција просечно изнесуваше $142,55 \pm 11,6$, $143,96 \pm 13,6$, $151,95 \pm 14,2$ и $152,26 \pm 14,5$ минути соодветно во групите десфлуран ремифентанил, десфлуран фентанил, севофлуран ремифентанил и севофлуран фентанил (табела 25, графикон 27).

Должината на интервенцијата статистички сигнификантно се разликуваше меѓу испитуваните групи ($p = 0,0062$). Меѓугрупната споредба презентираше сигнификантна разлика меѓу групата десфлуран со двете ремифентанилски групи (пост хок анализа) при што значајно пократко времетраење на интервенцијата беше регистрирано во десфлуранската ремифентанилска група наспроти севофлуранската ремифентанилска група ($p = 0,04$) и наспроти севофлуранската фентанилска група ($p = 0,032$), (табела 25a).

Табела 25. Должина на интервенција во десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

Статистички параметри	Група			
	десфлуран ремифентанил	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
Должина на интервенција/минути				
mean $\pm$ SD	142.55 $\pm$ 11.6	143.96 $\pm$ 13.6	151.95 $\pm$ 14.2	152.26 $\pm$ 14.5
min-max	127.21 – 165.32	127.2 – 175.4	128 – 177.54	122.23 – 177.41

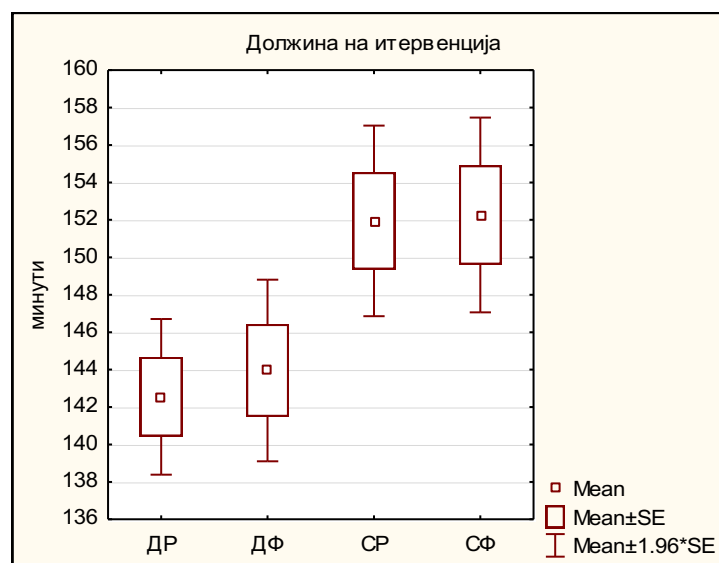
F(Analysis of Variance)

Табела 25а. Тестирани меѓугрупни разлики во должината на интервенцијата

F=4.33 **p=0.0062 Tukey HSD test			
Група	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
десфлуран ремифентанил	p=0.98	*p=0.04	*p=0.032
десфлуран фентанил		p=0.11	p=0.087
севофлуран ремифентанил			p=0.99

F(Analysis of Variance); post hoc Tukey honest test

*sig p < 0,05, **sig p < 0,01



Графикон 27. Просечна должина на интервенцијата во десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група

Времето на екстубација од последниот хируршки шев на оперативниот зафат, односно од прекинување на инхалацискиот анестетик до екстубација беше најкратко во десфлуранската ремифентанилска група ($6,15 \pm 0,9$ минути), следено со десфлуранската фентанилска ($7,16 \pm 0,8$ минути), севофлуранската ремифентанилска ($8,78 \pm 1,2$ минути) и севофлуранската фентанилска група ($9,69 \pm 1,1$ минута), (табела 26, графикон 28).

Вкупна статистичка сигнификантна разлика беше добиена во времето на екстубација меѓу 4-те групи ($p < 0,0001$). Пост хок анализата за меѓугрупни споредби покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно пократко време во групата десфлуран ремифентанил во споредба со останатите три групи ($p = 0,0014$, $p = 0,000137$ и $p = 0,000137$ соодветно); значајно пократко време во групата десфлуран фентанил во споредба со двете севофлурански групи, ремифентанил и фентанил ($p = 0,000137$ и $p = 0,000137$ соодветно); и значајно пократко време во групата севофлуран ремифентанил во споредба со групата севофлуран фентанил ($p = 0,0049$), (табела 26а).

Табела 26. Време на екстубација во десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

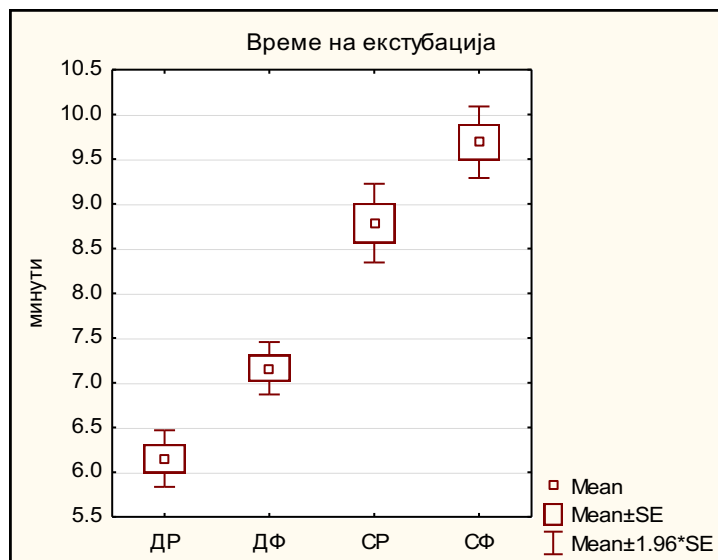
Статистички параметри	Група			
	десфлуран ремифентанил	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
Време на екстубација / минути				
mean $\pm$ SD	6.15 ± 0.9	7.16 ± 0.8	8.78 ± 1.2	9.69 ± 1.1
min-max	4.58 – 7.42	5.55 – 8.43	7.17 – 11.12	8.14 – 12.22

Табела 26а. Тестирани меѓугрупни разлики во времето на екстубација

F=71.98 ***p=0.000000 Tukey HSD test			
Група	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
десфлуран ремифентанил	**p=0.0014	***p=0.000137	***p=0.000137
десфлуран фентанил		***p=0.000137	***p=0.000137
севофлуран ремифентанил			**p=0.0049

F(Analysis of Variance); post hoc Tukey honest test

si $p < 0,01$; *sig $p < 0,0001$



Графикон 28. Просечно време на екстубација во десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група

Анализираните групи сигнификантно се разликуваа во однос на времето на отворање очи, времето од последниот хируршки шев ($p < 0,0001$), (табела 27а).

Просечното време од прекилот на инхалацискиот анестетик до отворање на очите по вербална команда дадена од испитувачот беше сигнификантно пократко во групата десфлуран ремифентанил во однос на трите останати групи – десфлуран фентанил ($5,23 \pm 0,8$ vs $6,14 \pm 0,9$ минути, $p = 0,0032$), севофлуран ремифентанил ($5,23 \pm 0,8$ vs $8,18 \pm 1,2$ минути, $p = 0,000137$) и севофлуран фентанил ($5,23 \pm 0,8$ vs $8,98 \pm 1,0$ минути, $p = 0,000137$); значајно пократко во групата десфлуран фентанил во однос на севофлуранската ремифентанилска група ($6,14 \pm 0,9$ vs $8,18 \pm 1,2$ минути, $p = 0,000137$) и во однос на севофлуранската фентанилска група ($6,14 \pm 0,9$ vs $8,98 \pm 1,0$ минута, $p = 0,000137$); и значајно пократко во севофлуранската ремифентанилска во однос на севофлуранската фентанилска група ($8,18 \pm 1,2$ vs $8,98 \pm 1,0$ минута, $p = 0,012$), (пост хок анализа), (табела 27, табела 27а, графикон 29).

Табела 27. Време на отворање очи во десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

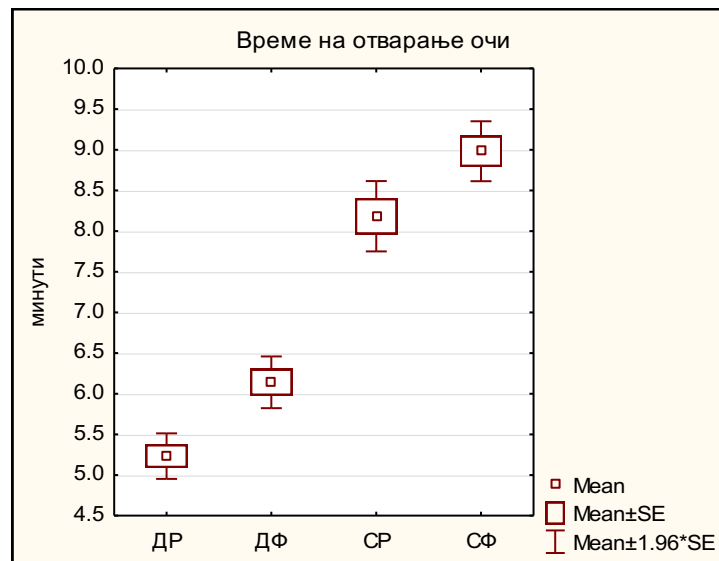
Статистички параметри	Група			
	десфлуран ремифентанил	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
Време на отворање очи / минути				
mean $\pm$ SD	5.23 $\pm$ 0.8	6.14 $\pm$ 0.9	8.18 $\pm$ 1.2	8.98 $\pm$ 1.0
min- max	4.02 – 6.44	4.12 – 7.54	6.25 – 10.44	7.31 – 11.47

Табела 27а. Тестирани меѓугрупни разлики во времето на отворање очи

F=92.91 ***p=0.000000 Tukey HSD test			
Група	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
десфлуран ремифентанил	**p=0.0032	***p=0.000137	***p=0.000137
десфлуран фентанил		***p=0.000137	***p=0.000137
севофлуран ремифентанил			*p=0.012

F(Analysis of Variance); post hoc Tukey honest test

*sig p < 0,05; **si p < 0,01; ***sig p < 0,0001



Графикон 29. Просечно време на отворање очи во десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група

Времето на вербален одговор од последниот хируршки шев просечно изнесуваше $6,57 \pm 0,8$, $7,78 \pm 0,7$, $9,67 \pm 1,2$ и $10,44 \pm 1,2$ минути соодветно во десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група со потврдена вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу групите ($p < 0,00001$). Меѓугрупните споредби (пост хок анализа) презентираа: значајно пократко време на вербален одговор во групата десфлуран ремифентанил во однос на трите останати групи ($p = 0,00017$, $p = 0,000137$ и $p = 0,000137$ соодветно наспроти десфлуран фентанил, севофлуран ремифентанил и севофлуран фентанил); значајно пократко време во групата десфлуран фентанил во однос на двете севофлурански групи ($p = 0,000137$); и значајно пократко време на вербален одговор во севофлуранската ремифентанилска во однос на севофлуранската фентанилска група ($p = 0,0156$), (табела 28, табела 28а, графикон 30).

Табела 28. Време на вербален одговор во десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

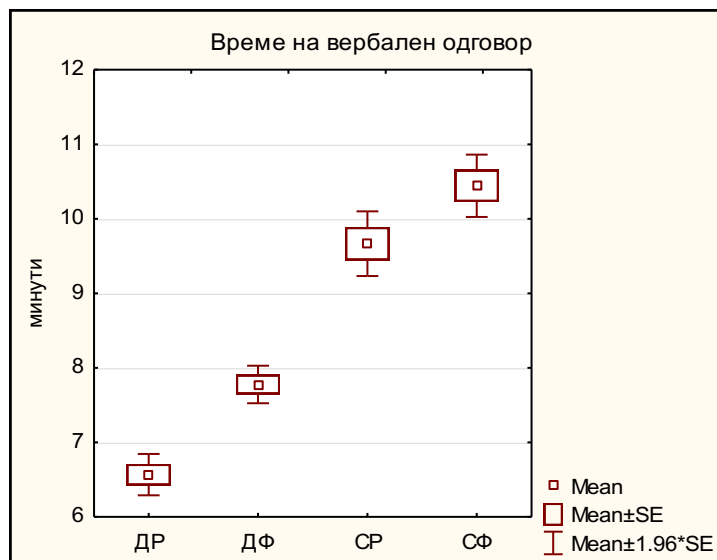
Статистички параметри	Група			
	десфлуран ремифентанил	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
Време на вербален одговор / минути				
mean $\pm$ SD	6.57 ± 0.8	7.78 ± 0.7	9.67 ± 1.2	10.44 ± 1.2
min-max	5.28 – 7.59	6.23 – 8.56	8.05 – 12	8.53 – 13.14

Табела 28а. Тестирани меѓугрупни разлики во времето на вербален одговор

F=95.22 ***p=0.000000 Tukey HSD test			
Група	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
десфлуран ремифентанил	***p=0.00017	***p=0.000137	***p=0.000137
десфлуран фентанил		***p=0.000137	***p=0.000137
севофлуран ремифентанил			*p=0.0156

F(Analysis of Variance); post hoc Tukey honest test

*sig $p < 0,05$; ***sig $p < 0,0001$



Графикон 30. Просечно време на вербален одговор во десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група

За $p = 0,000001$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу анализираните групи во однос на времето потребно да се постигне Алдретов резултат 9, која со пост хок анализата се покажа дека се должи на сигнификантна разлика во сите меѓугрупни споредби: во десфлуранската ремифентанилска група Алдретов резултат 9 беше постигнат за значајно пократко време во однос на десфлуранската фентанилска група ($11,51 \pm 0,7$ vs $13,37 \pm 0,7$ минути, $p = 0,000137$), на севофлуранската ремифентанилска група ($11,51 \pm 0,7$ vs $16,13 \pm 1,3$ минути, $p = 0,000137$) и во однос на севофлуранската фентанилска група ($11,51 \pm 0,7$ vs $17,37 \pm 1,5$ минути, $p = 0,000137$); во десфлуранската фентанилска група Алдретов резултат 9 беше постигнат за значајно пократко време во однос на севофлуранската ремифентанилска група ($13,37 \pm 0,7$ vs $16,13 \pm 1,3$ минути, $p = 0,000137$) и на севофлуранската фентанилска група ($13,37 \pm 0,7$ vs $17,37 \pm 1,5$ минути, $p = 0,000137$); времето од прекинување на инхалациониот анестетик до постигнување Алдретов резултат 9 беше значајно пократко и во севофлуранската ремифентанилска група наспроти севофлуранската фентанилска група ($16,13 \pm 1,3$ vs $17,37 \pm 1,5$ минути, $p = 0,0003$), (табела 29, табела 29а, графикон 31).

Табела 29. Модифициран Алдретов резултат 9 во десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

Статистички параметри	Група			
	десфлуран ремифентанил	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
Модифициран Алдретов резултат 9 / минути				
mean $\pm$ SD	11.51 $\pm$ 0.7	13.37 $\pm$ 0.7	16.13 $\pm$ 1.3	17.37 $\pm$ 1.5
min- max	10.18 – 12.51	12.27 – 14.34	14.28 – 18.54	15.58 – 20.14

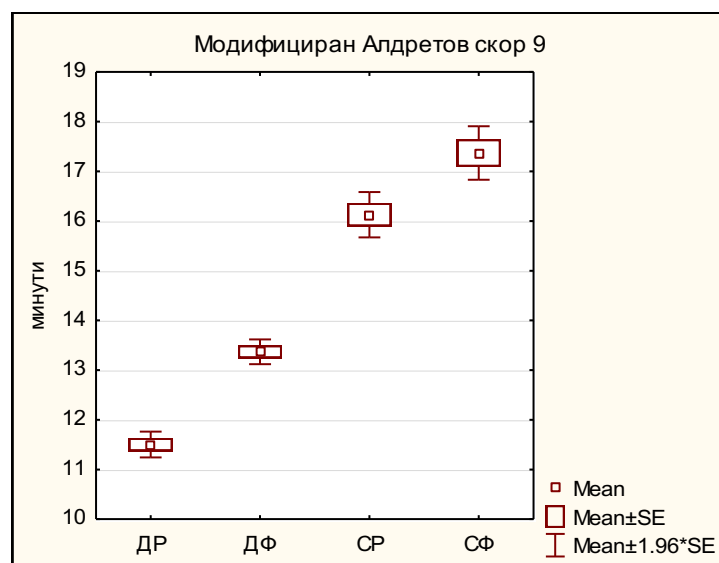
F(Analysis of Variance)

Табела 29а. Тестирани меѓугрупни разлики во вредноста на Алдретовиот резултат

F=171.9 ***p=0.000000 Tukey HSD test			
Група	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
десфлуран ремифентанил	***p=0.000137	***p=0.000137	***p=0.000137
десфлуран фентанил		***p=0.000137	***p=0.000137
севофлуран ремифентанил			***p=0.0003

F(Analysis of Variance); post hoc Tukey honest test

***sig p<0.0001



Графикон 31. Просечен Алдретов резултат 9 во десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група

Времето потребно да се комплетира мини тестот за ментален преглед (Mini Mental State Examination [MMSE]) над 25 од прекилот на инхалацискиот анестетик беше најкратко во групата десфлуран ремифентанил ($58,58 \pm 2,2$ минути), следено со групата десфлуран фентанил ($61,07 \pm 3,9$ минути), групата севофлуран ремифентанил ($66,42 \pm 3,5$ минути) и групата севофлуран фентанил ($68,46 \pm 3,5$ минути). Разликата меѓу групите беше статистички сигнификантна ($p < 0,0001$) и се должи на сигнификантна разлика меѓу: десфлуранската ремифентанилска група наспроти десфлуранската фентанилска ($p = 0,027$), севофлуранската ремифентанилска ($p = 0,000137$) и севофлуранска фентанилска група ($p = 0,000137$); десфлуранската фентанилска наспроти севофлуранската ремифентанилска ($p = 0,000137$) и севофлуранската фентанилска група ($p = 0,000137$), (пост хок анализа), (табела 30, табела 30а, графикон 32).

Согласно овие статистички резултати, кај пациентите од десфлуранската ремифентанилска група беше регистрирано значајно побрзо враќање на когнитивната функција по будењето во споредба со пациентите од десфлуранската фентанилска група и пациентите од двете севофлурански групи, како и кај пациентите од десфлуранската фентанилска група во споредба со пациентите од двете севофлурански групи, додека разликата меѓу пациентите од двете севофлурански групи не беше значајна.

Табела 30. MMSE > 25 во десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

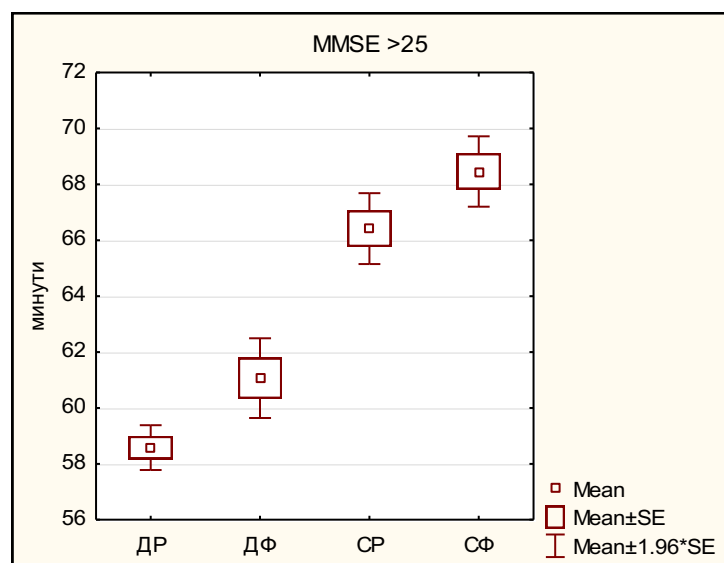
Статистички параметри	Група			
	десфлуран ремифентанил	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
MMSE >25				
mean $\pm$ SD	58.58 $\pm$ 2.2	61.07 $\pm$ 3.9	66.42 $\pm$ 3.5	68.46 $\pm$ 3.5
min-max	53.51 – 62.41	54.31 – 69.21	60.43 – 73.41	62.21 – 75.11

Табела 30а. Тестирани меѓугрупни разлики во MMSE > 25

F=55.06 ***p=0.000000 Tukey HSD test			
Група	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
десфлуран ремифентанил	*p=0.027	***p=0.000137	***p=0.000137
десфлуран фентанил		***p=0.000137	***p=0.000137
севофлуран ремифентанил			p=0.096

F(Analysis of Variance); post hoc Tukey honest test

***sig p < 0,05, ***sig p < 0,0001



Графикон 32. Просечен MMSE > 25 во десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група

Пациентите од 4-те групи презентираа сигнификантно различни резултати на краткиот тест за концентрација, за ориентација и за меморија (ОМСТ) со вкупна статистичка сигнификантна разлика за $p < 0,0001$. Пост хок анализата за меѓугрупни споредби покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно помал резултат за тестот ОМСТ во групата десфлуран ремифентанил во споредба со останатите три групи, десфлуран фентанил ($67,65 \pm 2,7$ vs $72,56 \pm 2,7$, $p = 0,000137$), севофлуран ремифентанил ($67,65 \pm 2,7$ vs $75,91 \pm 2,3$, $p = 0,000137$) и севофлуран фентанил ($67,65 \pm 2,7$ vs $78,43 \pm 2,5$, $p = 0,000137$); значајно помал резултат за тестот ОМСТ во групата десфлуран фентанил во споредба со двете севофлурански групи, ремифентанилска ($72,56 \pm 2,7$ vs $75,91 \pm 2,3$, $p = 0,000144$) и фентанилска ($72,56 \pm 2,7$

vs $78,43 \pm 2,5$, $p = 0,000137$); и на значајно помал резултат во групата севофлуран ремифентанил во споредба со групата севофлуран фентанил ($75,91 \pm 2,3$ vs $78,43 \pm 2,5$, $p = 0,00135$), (табела 31, табела 31а, графикон 33).

Табела 31. ОМСТ на пациентите во десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

Статистички параметри	Група			
	десфлуран ремифентанил	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
ОМСТ				
mean $\pm$ SD	67.65 ± 2.7	72.56 ± 2.7	75.91 ± 2.3	78.43 ± 2.5
min-max	60.54 – 71.41	68.53 – 78.36	71.42 – 80	73.14 – 82.42

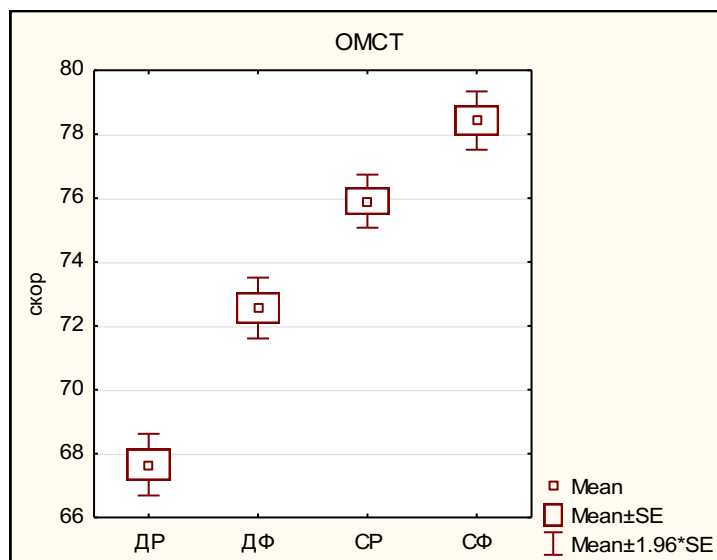
F(Analysis of Variance)

Табела 31а. Тестирани меѓугрупни разлики во ОМСТ

F=99.06 ****p=0.000000 Tukey HSD test			
Група	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
десфлуран ремифентанил	***p=0.000137	***p=0.000137	***p=0.000137
десфлуран фентанил		***p=0.000144	***p=0.000137
севофлуран ремифентанил			**p=0.00135

F(Analysis of Variance); post hoc Tukey honest test

sig $p < 0,01$; *sig $p < 0,0001$



Графикон 33. Просечен ОМСТ во десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група

Статистичка сигнификантна разлика беше потврдена меѓу анализираните групи во однос на пулсната фреквенција ($p < 0,0001$), која со пост хок анализата се покажа дека се должи на значајно понизок пулс во десфлуранската ремифентанилска група наспроти десфлуранската фентанилска група ($66,23 \pm 7,1$ vs $74,67 \pm 6,5$, $p = 0,0013$) наспроти севофлуранската ремифентанилска група ($66,23 \pm 7,1$ vs $79,90 \pm 9,7$, $p = 0,00014$) и наспроти севофлуранската фентанилска група ($66,23 \pm 7,1$ vs $74,37 \pm 10,2$, $p = 0,002$), (табела 32, табела 32а, графикон 34).

Табела 32. Пулсна фреквенција во десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

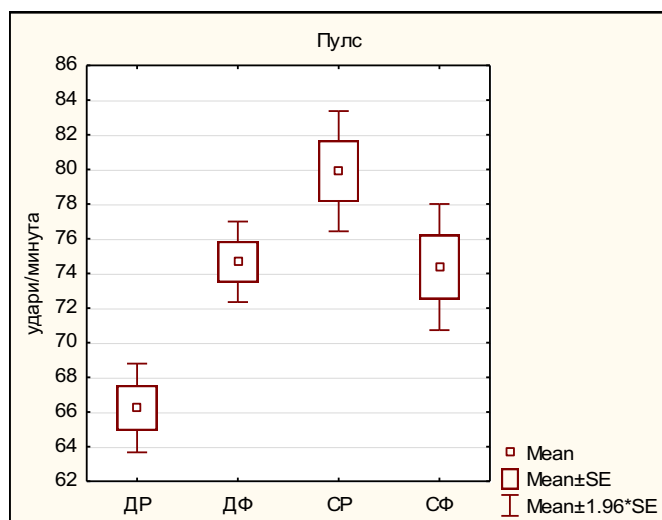
Статистички параметри	Група			
	десфлуран ремифентанил	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
пулс				
mean $\pm$ SD	66.23 ± 7.1	74.67 ± 6.5	79.90 ± 9.7	74.37 ± 10.2
min-max	52 – 77	65 – 85	63 – 95	57 – 91

Табела 32а. Тестирани меѓугрупни разлики во пулсот на пациентите

F=13.14 ***p=0.000000 Tukey HSD test			
Група	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
десфлуран ремифентанил	**p=0.0013	***p=0.00014	**p=0.002
десфлуран фентанил		p=0.087	p=0.999
севофлуран ремифентанил			p=0.063

F(Analysis of Variance); post hoc Tukey honest test

sig $p < 0,01$; *sig $p < 0,0001$



Графикон 34. Просечен пулс во десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група

Систолниот и дијастолниот притисок не се разликуваа сигнификантно меѓу 4-те анализирани групи ($p = 0,53$ и $p = 0,29$ соодветно). Систолниот притисок просечно изнесуваше $145,97 \pm 18,7$, $146,83 \pm 14,1$, $141,0 \pm 17,6$ и $144,80 \pm 15,0$ mmHg соодветно во десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група.

Дијастолниот притисок имаше просечни вредности од $76,87 \pm 10,5$, $80,67 \pm 10,1$, $79,80 \pm 11,1$ и $82,0 \pm 10,9$ mmHg соодветно во десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група (табела 33, табела 33а).

Табела 33. Систолна тензија во десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

Статистички параметри	Група			
	десфлуран ремифентанил	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
ТА – систолен (mmHg)				
mean ± SD	145.97 ± 18.7	146.83 ± 14.1	141.0 ± 17.6	144.80 ± 15.0
min-max	112 – 179	124 – 175	114 – 167	121 – 171
median (IQR)	144(135 – 162)	145(138 – 155)	144(127 – 158)	144.5(135 – 154)
p-level	F=0.73 p=0.53			

F(Analysis of Variance)

Табела 33а. Дијастолна тензија во десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

Статистички параметри	Група			
	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил	севофлуран fentanyl
ТА – дијастолен (mmHg)				
mean ± SD	76.87 ± 10.5	80.67 ± 10.1	79.80 ± 11.1	82.0 ± 10.9
min-max	55 – 92	57 – 92	61 – 95	60 – 101
median (IQR)	76.5(71 – 84)	84(74 – 89)	82(68 – 90)	81(74 – 91)
p-level	F=1.25 p=0.29			

F(Analysis of Variance)

Капнографијата имаше сигнификантно различни вредности кај пациентите од анализираните групи ($p = 0,0078$); EtCO₂ просечно изнесуваше $36,77 \pm 2,5$ во групата десфлуран ремифентанил, $38,70 \pm 3,1$ во групата десфлуран фентанил, $39,27 \pm 3,9$ во групата севофлуран и $39,03 \pm 2,5$ во групата севофлуран фентанил. Како сигнификантни во меѓугрупните споредби (пост хок анализа) се потврдија разликите меѓу десфлуранската ремифентанилска група и двете севофлурански групи ($p = 0,011$ и $p = 0,025$ соодветно за разликите со ремифентанилската и фентанилската група), (табела 34, табела 34а, графикон 35).

Табела 34. Капнографија во десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

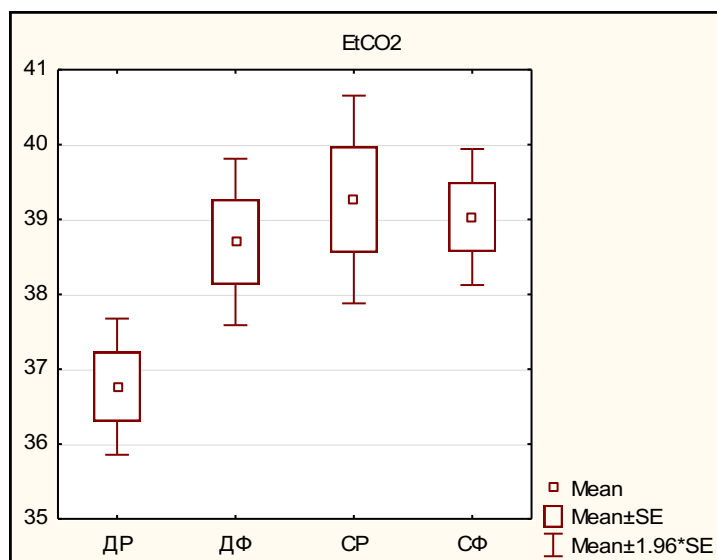
Статистички параметри	Група			
	десфлуран ремифентанил	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
EtCO₂				
mean ± SD	36.77 ± 2.5	38.70 ± 3.1	39.27 ± 3.9	39.03 ± 2.5
min-max	32 – 41	33 – 44	28 – 45	34 – 42

Табела 34а. Тестирани меѓугрупни разлики во EtCO₂

F=4.15 **p=0.0078 Tukey HSD test			
Група	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
десфлуран ремифентанил	p=0.075	*p=0.011	*p=0.025
десфлуран фентанил		p=0.89	p=0.97
севофлуран ремифентанил			p=0.99

F(Analysis of Variance); post hoc Tukey honest test

*sig $p < 0,05$; **sig $p < 0,01$



Графикон 35. Просечна капнографија во десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група

Вкупна статистичка сигнификантна разлика се потврди во однос на вредноста на рокурониумот ($p < 0,0001$), која со пост хок анализата се покажа дека се должи на значајно помалата потрошувачка на мускулен релаксант даден интраоперативно во десфлуранската ремифентанилска група наспроти трите останати групи: десфлуранска фентанилска група ($57,67 \pm 8,2$ vs $66,67 \pm 10,9$ mg, $p = 0,025$), севофлуранска ремифентанилска група ($57,67 \pm 8,2$ vs $73,0 \pm 13,4$ mg, $p = 0,000152$) и севофлуранска фентанилска група ($57,67 \pm 8,2$ vs $79,0 \pm 14,9$ mg, $p = 0,000137$), како и значајно помала потрошувачка во десфлуранската фентанилска група наспроти севофлуранската фентанилска група ($66,67 \pm 10,9$ vs $79,0 \pm 14,9$ mg, $p = 0,00092$), (табела 35, табела 35а, графикон 36).

Табела 35. Рокурониум во десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

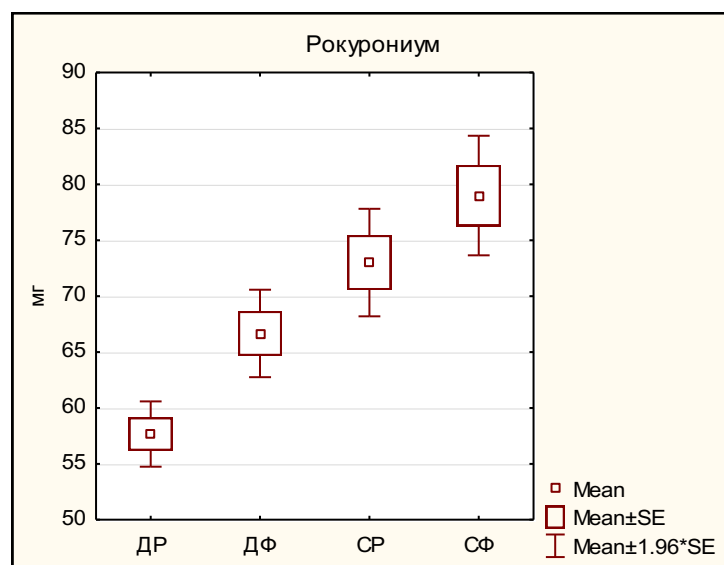
Статистички параметри	Група			
	десфлуран ремифентанил	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
Рокурониум/мг				
mean ± SD	57.67 ± 8.2	66.67 ± 10.9	73.0 ± 13.4	79.0 ± 14.9
min-max	50 – 70	50 – 90	50 – 90	50 – 100

Табела 35а. Тестирани меѓугрупни разлики во рокурониумот

F=16.95 p=0.000000 Tukey HSD test			
Група	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
десфлуран ремифентанил	*p=0.025	***p=0.000152	***p=0.000137
десфлуран фентанил		p=0.19	***p=0.00092
севофлуран ремифентанил			p=0.23

F(Analysis of Variance); post hoc Tukey honest test

*sig p < 0,05; ***sig p < 0,0001



Графикон 36. Просечен рокурониум во десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група

Просечната вредност на биспектралниот индекс изнесуваше $49,97 \pm 3,2$ во групата десфлуран ремифентанил, $49,10 \pm 3,2$ во групата десфлуран фентанил, $51,10 \pm 2,4$ во групата севофлуран ремифентанил, $53,0 \pm 3,4$ во групата севофлуран фентанил. Разликата меѓу групите се потврди како статистички сигнификантна ($p = 0,000019$). Меѓугрупната споредба направена со пост хок анализата како сигнификантни ги потврди разликите меѓу севофлуранската фентанилска група наспроти двете десфлурански групи, групата со ремифентанил ($p = 0,001275$) и групата со фентанил ($p = 0,00015$).

Пациентите кои добија инхалациски анестетик севофлурански фентанил имаа значајно повисок BIS од пациентите кои добија десфлурански ремифентанил и фентанил инхалациски анестетик (табела 36, табела 36а, графикон 37).

Табела 36. BIS во десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

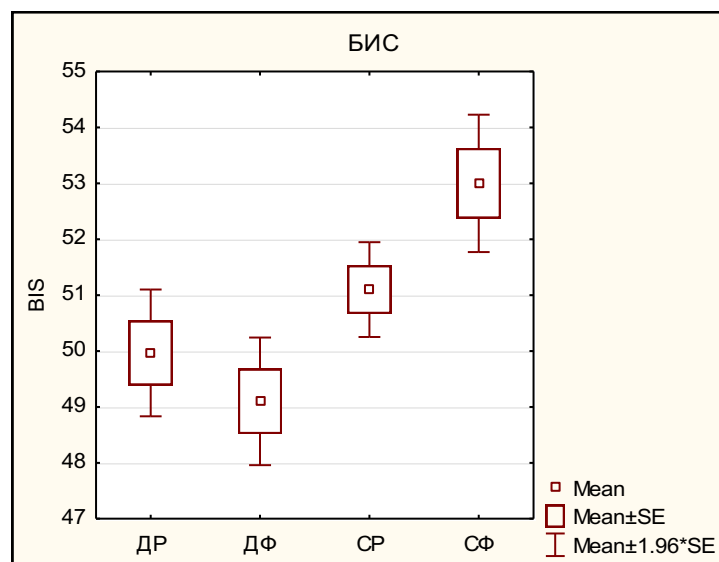
Статистички параметри	Група			
	десфлуран ремифентанил	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
BIS				
mean $\pm$ SD	49.97 $\pm$ 3.2	49.10 $\pm$ 3.2	51.10 $\pm$ 2.4	53.0 $\pm$ 3.4
min- max	44 – 55	44 – 55	47 – 55	45 – 57

Табела 36а. Тестирани меѓугрупни разлики во вредноста на BIS

F=9.1 ***p=0.000019 Tukey HSD test			
Група	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
десфлуран ремифентанил	p=0.69	p=0.48	**p=0.001275
десфлуран фентанил		p=0.06	***p=0.00015
севофлуран ремифентанил			p=0.08

F(Analysis of Variance); post hoc Tukey honest test

sig p < 0,01; *sig p < 0,0001



Графикон 37. Просечен BIS во десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група

Пациентите од десфлуранската ремифентанилска група, десфлуранската фентанилска група, севофлуранската ремифентанилска група и севофлуранската фентанилска група не се разликуваа сигнификантно во однос на сатурацијата со кислород ($96,82 \pm 1,4$ vs $97,0 \pm 1,8$ vs $97,30 \pm 1,3$ vs $97,33 \pm 1,8$, $p = 0,3$), (табела 37).

Табела 37. SpO₂ во десфлуранска ремифентанилска, десфлуранска фентанилска, севофлуранска ремифентанилска и севофлуранска фентанилска група

Статистички параметри	Група			
	десфлуран ремифентанил	десфлуран фентанил	севофлуран ремифентанил	севофлуран фентанил
SpO₂				
mean $\pm$ SD	96.63 $\pm$ 1.4	97.0 $\pm$ 1.8	97.30 $\pm$ 1.3	97.33 $\pm$ 1.8
min-max	94 – 99	94 – 99	94 – 99	94 – 99
p-level	F=1.2 p=0.3			

F(Analysis of Variance)

8. ДИСКУСИЈА

Во оваа клиничка студија го анализиравме и го споредувавме времето на будење и времето на враќање на когнитивната функција кај зададена група на пациенти по општа елективна инхалациска анестезија, од кои едната група испитаници беа водени со инхалациски анестетик десфлуран, а другата група испитаници беа водени со инхалациски анестетик севофлуран, додека од опиоидни анестетици двете групи испитаници добија и/или фентанил и/или ремифентанил при стандардизирани услови.

Покрај употребата на едноставни параметри како пол, АСА-статус, возраст, должина на операцијата, пулс, неинвазивен артериски притисок, биспектрален индекс и TOF, го анализиравме и времето на екстубација, отворање очи по вербална наредба, држење на крената глава 5 секунди, ориентација во време, простор и личности и модифициран Алдретов резултат над 9. За когнитивната функција се проценува времето потребно да се комплетира мини тестот за ментален преглед (Mini Mental State Examination [MMSE]) и тестот за испитување на когнитивните дисфункции (употребен е тест за ориентација, за меморија и за концентрација [Short orientation memory concentration test]).

8.1 Демографски карактеристики

Испитаниците во оваа студија имаа идентична полова структура во која жените беа застапени со 27 (45 %) пациенти во двете групи, мажите со 33 (55 %) пациенти во двете групи. Во половата структура на 4-те подгрупи на пациенти што ги анализиравме (десфлуран ремифентанил, десфлуран фентанил, севофлуран ремифентанил и севофлуран фентанил), полот не се разликуваше сигнификантно ($p = 0,63$). Жените беа несигнификантно почесто застапени во групата десфлуран ремифентанил (53,33 %), мажите беа несигнификантно почесто застапени во групата десфлуран фентанил (63,33 %), во групата севофлуран ремифентанил (56,67 %) и во групата севофлуран фентанил (53,33 %).

Изборот и администрацијата на инхалациските анестетици како што се десфлуран и севофлуран и опиоидите како фентанил и ремифентанил се под влијание на возраста на пациентот поради физиолошките разлики меѓу возрасните групи. Промените поврзани со возраста како составот на телото, функцијата на органите и чувствителноста на рецепторите може да ја променат фармакокинетиката и фармакодинамиката на анестетиците и на опиоидите. Постарите пациенти имаат зголемена чувствителност на овие агенси поради што се потребни внимателна титрација и следење за да се избегнат несакани ефекти. Ремифентанилот со својот брз почеток и ултракратко времетраење на дејство овозможува прецизна контрола, што го прави погоден за пациенти од различни возрасни групи, вклучително и постарите лица. Фентанилот е со подолг полуживот и мора претпазливо да се дозира кај постарите лица за да се спречи пролонгирана седација и респираторна депресија. Додека одредени анестетички и опиоидни ефекти се конзистентни кај возрасните групи, возраста на пациентот останува критичен фактор во приспособувањето на анестезиолошкиот менаџмент. Анестезиолозите мора да ги земат предвид физиолошките промени поврзани со возраста за да ја оптимизираат длабочината на анестезијата, да обезбедат брзо закрепнување и да ги минимизираат негативните исходи.

Просечната возраст на пациентите со десфлурански инхалациски анестетик беше $61,8 \pm 2,4$ години, пациентите со севофлурански инхалациски анестетик беа на просечна возраст од $62,3 \pm 2,5$ години, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи. Пациентите од групата севофлуран фентанил беа во просек најстари ($65,4 \pm 10,2$ години), следено со пациентите од групата десфлуран ремифентанил ($62,3 \pm 2,2$ години), пациентите од групата севофлуран ремифентанил ($61,9 \pm 2,7$ години) и пациентите од групата десфлуран фентанил ($61,2 \pm 2,6$ години). Статистичката анализа потврди вкупна сигнификантна разлика во возраста на пациентите од 4-те групи ($p = 0,02$). Пациентите од десфлуранската фентанилска група беа значајно помлади од пациентите од севофлуранската фентанилска група.

Хеавнер и Каје во нивното истражување покажале дека раното, но не и средното време на будење на повозрасни пациенти > 65 години кои се подложени на широк опсег на хируршки процедури кои бараат два или повеќе часа анестезија е значително побрзо по десфлуранска инхалациска анестезија. [85] Студиите кои ги споредуваат ремифентанил и фентанил кај возрасни пациенти покажаа дека и двата опиоида обезбедуваат ефективна седација и брза екстубација на пациентите. Во студијата на Дијана Каролина Перез Лопез се објавени споредбени времиња на будење меѓу ремифентанил и фентанил кога се користат во комбинација со пропофол како тотална интравенска анестезија (TIVA) при интраоперативна анестезија, што сугерира дека кој било опиоид може ефективно да се користи без значителни разлики во времето на закрепнување. [86]

Во студијата беа вклучени 120 пациенти од кои со АСА статус 3 – 28 (46,67 %) и 26 (43,33 %) соодветно во групите десфлуран и севофлуран, додека со АСА статус 1 – 8 (13,13 %) и 6 (10 %) соодветно во групите десфлуран и севофлуран. АСА статус резултатот не се разликуваше сигнификантно меѓу десфлуранската и севофлуранската група.

Кога ги поделивме пациентите во четири подгрупи имавме пациенти со АСА 3 кои го сочинуваа мнозинството на двете десфлурански групи (46,67 %), во севофлуранската ремифентанилска група подеднакво почесто беа застапени пациенти со АСА 2 и 3 (46,67 %), додека во севофлуранската фентанилска група најчесто беа застапени пациенти со АСА 2 (46,67 %). АСА-резултатот не се разликуваше сигнификантно меѓу 4-те анализирани групи ($p = 0,91$).

Пациентите со повисоки резултати на АСА имаат тенденција кон побавно будење од анестезија и може да имаат зголемен ризик од компликации. Сепак, типот на анестетик (севофлуран или десфлуран) исто така може да влијае на брзината на закрепнување, особено кај пациенти со АСА статус 1 и 2. Како што се зголемува АСА-резултатот опоравувањето од анестезија е обично побавно и потребни се повеќе мониторинг и грижа за да се обезбеди непречен постоперативен тек. Кај пациентите

со повисоки класификации на АСА (3 – 5) имаат коморбидитети кои можат да влијаат на анестезиолошкиот менаџмент и на будењето од анестезија. Додека специфичните студии кои го споредуваат АСА-статусот со времето на закрепнување за споменатите анестетички агенси се ретки, генерално е потврдено дека пациентите со повисоки АСА-статуси може да имаат продолжено будење поради намалена функција на органи, полифармација и намалени физиолошки резерви. [87] Анестезиолозите треба да го земат предвид статусот на АСА на пациентот кога избираат анестетички агенси. За пациенти со повисоки класификации на АСА, агенсите како десфлуран и ремифентанил се поволни бидејќи овозможуваат брза титрација и брзо закрепнување. Сепак, индивидуалните фактори на пациентот и потенцијалните несакани ефекти мора внимателно да се мерат.

Индексот на телесна маса значително влијае на фармакокинетиката и на фармакодинамиката на инхалациските анестетички агенси, вклучувајќи ги десфлуран и севофлуран. Обезните пациенти често имаат променета дистрибуција на анестетиците и промена во метаболизмот, односно доведува до зголемено складирање на анестетички агенси во масното ткиво со потенцијално продолжување на времетраењето на дејството што може да влијае на времето на будење и на времето на закрепнување. [88] ВМІ значително влијае на фармакокинетиката на фентанил и на ремифентанил, што влијае на будењето од анестезија. Метаболизмот, дистрибуцијата и клиренсот на овие опиоиди се под влијание од композицијата на телото, особено кај обезни пациенти. Ремифентанилот, поради неговиот метаболизам преку плазма естеразите, брзо се метаболизира и има многу краток полуживот. За разлика од фентанилот, метаболизмот на ремифентанилот не е значително под влијание на ВМІ бидејќи се елиминира независно од хепаталната или бубрежната функција и обезбедува попредвидливо и побрзо будење кај обезни пациенти. [89] Високата липофилност на фентанил се акумулира во масното ткиво и води до продолжени ефекти кај пациенти со повисок ВМІ. Кај обезни пациенти ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), волуменот на дистрибуција на фентанил (V_d) се зголемува, што доведува до продолжен полуживот на елиминација и одложено будење од анестезија.

Редистрибуцијата на анестетикот од масните ткива може да ги продолжи седацијата и респираторната депресија постоперативно.

Во нашата студија индексот на телесна маса имаше сигнификантно повисоки вредности во севофлуранската група споредено со десфлуранската група ($24,39 \pm 1,9$ vs $23,21 \pm 1,7$ kg/m²). При поделба на пациентите во четирите подгрупи се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу анализираните подгрупи во однос на индексот на телесната маса, која со пост хок анализата се покажа дека се должи на значајно понизок ВМІ во десфлуранската ремифентанилска група наспроти десфлуранската фентанилска група ($22,33 \pm 1,4$ vs $24,09 \pm 1,5$ kg/m², $p = 0,0006$) наспроти севофлуранската ремифентанилска група ($22,33 \pm 1,4$ vs $24,06 \pm 2,1$ kg/m², $p = 0,00075$) и наспроти севофлуранската фентанилска група ($22,33 \pm 1,4$ vs $24,73 \pm 1,6$ kg/m², $p = 0,00014$).

Во мета анализата на Жан Хау Ха и сор. се донесува заклучок дека десфлуранот е поврзан со пократко време за отворање на очите и екстубација во споредба со севофлуран кај обезни пациенти водени со инхалаторна анестезија. [90] Во студијата на Ерл М. Струм и сор. се покажува дека и покрај подолгото времетраење на анестезијата со десфлуран (261 ± 50 минути) во споредба со севофлуран (234 ± 37 минути), пациентите со десфлуран инхалациски анестетик имаа значително порано враќање на одговорот при дадена команда и трахеална екстубација кај морбидно обезни пациенти. [91] Додека, пак, во студија на Ју Минг Во и сор. се докажа дека и десфлуранот и севофлуранот обезбедуваат слични времиња на закрепнување кај обезни пациенти кои се подложени на лапароскопска баријатриска гастректомија кога концентрацијата на анестетикот била внимателно титрирана. [92] Во студијата на Еган и сор. се испитува фармакокинетиката на ремифентанил кај обезни наспроти слаби пациенти. Истражувањето покажа дека додека волуменот на дистрибуција и клиренсот на ремифентанил биле под влијание на телесната тежина, сепак неговиот брз метаболизам со плазма естерази овозможил конзистентно и предвидливо време на будење кај различни категории на ВМІ. Ова сугерира дека

краткиот полуживот на ремифентанил се одржува без оглед на BMI, што го олеснува побрзото закрепнување кај обезни пациенти. [93]

Индексот на телесна маса (BMI) може да влијае на закрепнувањето од анестезија. Студиите сугерираат дека десфлуран може да даде побрзо време на будење во споредба со севофлуран кај обезни пациенти. [94] Сепак, влијанието на BMI врз закрепнувањето е сложено и може да варира во зависност од индивидуалните фактори на пациентот и од анестезиолошкиот менаџмент.

Времетраењето на операцијата и изборот на анестетик значително влијаат на времето на будење од анестезија. Десфлуранот и севофлуранот се испарливи анестетици познати по нивниот брз почеток и брзо закрепнување. Десфлуранот, поради нискиот партициски коефициент на крв-гас (0,42), овозможува брза индукција и будење од анестезијата. Додека севофлуранот исто така предизвикува брз вовед во анестезија, неговото време на елиминација е генерално подолго од она на десфлуранот. Оваа разлика се припишува на неговиот повисок партициски коефициент на крв-гас (0,65), што резултира со побавна елиминација од телото.

Времетраењето на операцијата игра клучна улога во будењето од анестезија кога опиоидите како фентанил и ремифентанил се користат за интраоперативна аналгезија. Фармакокинетиката на овие лекови одредува како продолжената администрација влијае на времето на закрепнување, со значителни разлики меѓу фентанил и ремифентанил во однос на акумулацијата на лекот, метаболизмот и клиренсот. [95] Фентанилот е високолипофилен опиоид со полувреме на елиминација кое се зголемува со продолжена администрација. При долги операции, фентанилот се акумулира во масното ткиво и во мускулите, што доведува до продолжена фаза на елиминација. Како што се зголемува времетраењето на операцијата, прераспределбата на фентанил од периферните компартмани го одложува будењето и ги продолжува постоперативната седација и респираторната депресија. Ремифентанилот има ултракраток полуживот (3 до 5 минути) поради неговиот брз метаболизам со неспецифични плазма естерази. За разлика од фентанилот,

полувремето на елиминација на ремифентанил останува кратко без оглед на времетраењето на администрација, што го прави будењето предвидливо дури и по продолжена администрација. Неговиот брз клиренс овозможува речиси моментално закрепнување откако ќе се прекине инфузијата, што го прави идеален за операции со која било должина. При долги операции треба внимателно да се менаџира со дозирањето на фентанил за да се спречи прекумерна акумулација и одложено будење. Ремифентанил може постојано да се титрира без загриженост за продолжените ефекти постоперативно. За пократки случаи, кој било опиоид може да биде погоден, но за долги операции ремифентанилот е често претпочитан избор за да се обезбеди побрзо и поконтролирано закрепнување. [96]

Во нашата клиничка студија должината на оперативната интервенција беше сигнификантно пократка во групата пациенти кои примија десфлурански инхалациски анестетик. Оперативната интервенција во десфлуранската група просечно траеше $143,25 \pm 12,5$ минути, а во севофлуранската група интервенцијата просечно траеше $152,11 \pm 14,3$ минути. Разликата од 8,86 минути беше статистички сигнификантна. Времетраењето на оперативната интервенција просечно изнесуваше $142,55 \pm 11,6$, $143,96 \pm 13,6$, $151,95 \pm 14,2$ и $152,26 \pm 14,5$ минути соодветно во групите десфлуран ремифентанил, десфлуран фентанил, севофлуран ремифентанил и севофлуран фентанил. Должината на интервенцијата статистички сигнификантно се разликуваше меѓу испитуваните групи ($p = 0,0062$). Меѓугрупната споредба презентираше сигнификантна разлика меѓу групата десфлуран со двете ремифентанилски групи (пост хок анализа) при што значајно пократко времетраење на интервенцијата беше регистрирано во десфлуранската ремифентанилска група наспроти севофлуранската ремифентанилска група ($p = 0,04$) и наспроти севофлуранската фентанилска група ($p = 0,032$).

Во студијата на Тсо Чоу Лин и сор. се донесува заклучок дека времето до будењето е независно од времетраењето на анестезијата во рок од четири часа, што покажува дека десфлуранот овозможува брзо закрепнување без оглед на должината на хируршката процедура. [97] Сепак, студиите покажаа дека десфлуранот генерално

доведува до побрзо закрепнување во споредба со севофлуранот без оглед на должината на хируршката процедура [98]. Ова го прави десфлуранот особено поволен за амбулантски операции каде што е потребно брзо закрепнување. Исто така во студијата на Дијана Каролина Перез Лопез не се откриени статистички значајни разлики во времето на будење и должината на интервенцијата меѓу двете групи на фентанил-пропофол и ремифентанил-пропофол во тотална интравенска анестезија. Дополнително беше забележана инверзна релација меѓу времетраењето на операцијата и времето на будење/отпуштање во групата со ремифентанил, што сугерира дека подолгите операции може да бидат поврзани со побрзо време на будење и на испуштање од PACU. [86]

8.2 Влијание на времето на будење

Од резултатите добивме дека кај сите пациенти кои биле водени со десфлурански инхалациски анестетик, времето на будење е пократко од пациентите кои се водени со севофлуран. Екстубациското време, односно времето од прекинување на инхалацискиот анестетик до екстубација се движеше од 4,58 до 8,43 минути во десфлуранската група, од 7,17 до 12,22 минути во севофлуранската група. Просечното време на екстубација изнесуваше $6,66 \pm 0,98$ минути во десфлуранската група, $9,24 \pm 1,2$ минути во севофлуранската група. Пократкото време на екстубација од последниот хируршки шев на оперативниот зафат во групата десфлуран за 2,58 минути во споредба со групата севофлуран се потврди и статистички како сигнификантно. Се смета дека ова се должи на побрзиот кинетички профил на десфлуранот, кој води до побрза елиминација од пациентот.

При споредувањето на четирите подгрупи докажавме дека времето на екстубација од последниот хируршки шев на оперативниот зафат, односно од прекинување на инхалацискиот анестетик до екстубација беше најкратко во десфлуранската ремифентанилска група ($6,15 \pm 0,9$ минути), следено со десфлуранската фентанилска ($7,16 \pm 0,8$ минути), севофлуранската ремифентанилска ($8,8 \pm 1,2$ минути) и севофлуранската фентанилска група ($9,69 \pm 1,1$ минута), односно дека има значајно пократко време во групата десфлуран фентанил во споредба со

двете севофлурански групи, ремифентанил и фентанил и значајно пократко време во групата севофлуран ремифентанил во споредба со групата севофлуран фентанил.

Нашите резултати покажуваат дека времето до будењето беше значително пократко во групата со десфлуран во споредба со групата со севофлуран. Ова откритие се усогласува со постоечката литература, што сугерира дека десфлуранот може да го олесни побрзото будење од анестезија поради неговите побрзи карактеристики на вовед и на елиминација како што покажаа Ергоненц и сор. во 2014 година. [99] Нискиот крв-гас партициски коефициент на десфлуран овозможува побрза елиминација од телото, што веројатно придонесува за овој профил на побрзо закрепнување. Оваа предност е особено релевантна во клиничката практика каде што минимизирањето на времето за опоравување може да го намали времето на болнички престој на пациентот и да го намали ризикот од постоперативни компликации поврзани со пролонгирана анестезија. Во мета анализата на Декстер и на Хиндман, во 2023 година, беше проценет релативниот ризик од продолжено време на екстубација со десфлуран наспроти севофлуран и се покажа дека со користење на десфлуран како инхалаторен анестетик има 65 % релативно намалување на инциденцата на продолжена екстубација во споредба со севофлуран. [100]

Пролонгираното време до екстубација на пациентот е поврзано со реинтубации, администрација на налоксон и на флумазенил, подолго време од крајот на процедурата до излез од операциската сала, поголеми разлики меѓу вистинското и планираното време на завршување на случајот, подолго време од излезот од операциската сала до следниот почеток на случајот, подолго траење на работниот ден и повеќе неактивен персонал во операциската сала додека да се екстубира пациентот. [100]

Во студијата на Јеонг Мин Ким и сор., тие докажаа дека времето до екстубација кај деца подложени на минорни операции е пократко кај деца водени со инхалаторен анестетик десфлуран наспроти севофлуран, $6,2 \pm 2,7$ vs. $9,3 \pm 3,7$ изразено во минути. [101]

Во студијата на Р. Коматсу и сор., каде што ги споредуваа ремифентанил и краткодејствувачките опиоди (фентанил, алфентанил и суфентанил), тие укажаа дека ремифентанил е поврзан со побрзо закрепнување и намалување на времето на екстубација за приближно 2 минути во споредба со другите опиоиди. Сепак, ремифентанил бил поврзан и со почести постоперативни барања за аналгетици. [95]

Во нашата студија добивме статистички значајна разлика при споредување на времето од прекилот на инхалацискиот анестетик до отворање на очите кај десфлуран наспроти севофлуран. Минималното време на отворање очи од времето од последниот хируршки шев беше 4,09 и 6,25 минути соодветно во групата десфлуран и севофлуран, додека максималното време беше 7,54 и 11,47 минути соодветно во групата десфлуран и севофлуран. Просечно времето од прекилот на инхалацискиот анестетик до отворање на очите по вербална команда дадена од испитувачот изнесуваше $5,69 \pm 0,9$ минути во групата десфлуран, $8,58 \pm 1,2$ минути во групата севофлуран. Разликата од 2,89 минути се потврди како статистички сигнификантна.

При анализирање на четирите подгрупи покажавме дека просечното време од прекилот на инхалацискиот анестетик до отворање на очите по вербална команда дадена од испитувачот беше сигнификантно пократко во групата десфлуран ремифентанил во однос на трите останати групи – десфлуран фентанил ($5,23 \pm 0,8$ vs $6,14 \pm 0,9$ минути, $p = 0,0032$), севофлуран ремифентанил ($5,23 \pm 0,8$ vs $8,18 \pm 1,2$ минути, $p = 0,000137$) и севофлуран фентанил ($5,23 \pm 0,8$ vs $8,98 \pm 1,0$ минута, $p = 0,000137$).

- Добивме значајно пократко во групата десфлуран фентанил во однос на севофлуранската ремифентанилска група ($6,14 \pm 0,9$ vs $8,18 \pm 1,2$ минути, $p = 0,000137$) и во однос на севофлуранската фентанилска група ($6,14 \pm 0,9$ vs $8,98 \pm 1,0$ минута, $p = 0,000137$).
- Значајно пократко во севофлуранската ремифентанилска во однос на севофлуранската фентанилска група ($8,18 \pm 1,2$ vs $8,98 \pm 1,0$ минута, $p = 0,012$).

Во студијата на Махмуд и сор., тие покажаа дека времето до отворање очи по краткотрајна гинеколошка операција е пократко со десфлуран компарирано со севофлуран, 2,8 (1 – 8) и 7 (3 – 12) минути. [102] Исто така Прет Мохиндер Сингх и сор. во нивната студија покажаа дека времето до отворање на очите кај обезни пациенти во баријатриска хирургија е пократко со десфлуранска анестезија наспроти севофлуран без компликации на дишниот пат предизвикани од побрзо закрепнување со десфлуран. [103]

Употребата на десфлуран во споредба со севофлуран за одржување на анестезија кај морбидно обезни пациенти овозможува побрзо постигнување вербален контакт, а екстубирањето на дишниот пат може да се изврши порано без да се загрози безбедноста. Придобивките од побрзото закрепнување се прошируваат во непосредната постоперативна фаза со тоа што пациентите се побудни кога се префрлаат во соба за будење. [103]

Во студијата на Хи Вон Сон и сор. при споредување на фентанил и на ремифентанил при видеоасистирана торакоскопија, тие покажаа дека немало значителни разлики меѓу групите од прекинување на анестетикот до отворање на очите на пациентот или до времето на екстубација на пациентот. Оваа студија забележа дека времето од прекин на анестезијата до отворање на очите е слично меѓу пациентите кои примаат фентанил и оние кои примаат ремифентанил. Наодите сугерираат дека континуираната администрација на ремифентанил не го одложува будењето од општа анестезија во споредба со болус администрацијата на фентанил. [104]

Во нашата клиничка студија докажавме дека со десфлуран како инхалациски анестетик има пократко време на вербален одговор од последниот хируршки шев споредено со севофлуран. Вербален одговор во групата десфлуран просечно беше добиен за $7,17 \pm 0,9$ минути, во групата севофлуран просечно за $10,05 \pm 1,2$ минути и просечна разлика од 2,88 минути. Минималните времиња во двете групи изнесуваа 5,28 и 8,05 минути соодветно во десфлуранската и во севофлуранската група, додека

максималните времиња изнесуваа 8,56 и 13,14 минути соодветно во десфлуранската и во севофлуранската група. Во десфлуранската група добивме сигнификантно пократко време на вербален одговор од последниот хируршки шев споредено со севофлуранската група.

При анализа на четирите подгрупи докажавме дека времето на вербален одговор од последниот хируршки шев просечно изнесуваше $6,57 \pm 0,8$, $7,78 \pm 0,7$, $9,67 \pm 1,2$ и $10,44 \pm 1,2$ минути соодветно во десфлуранската ремифентанилска, десфлуранската фентанилска, севофлуранската ремифентанилска и севофлуранската фентанилска група со потврдена вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу групите ($p < 0,00001$).

- Значајно пократко време на вербален одговор во групата десфлуран ремифентанил во однос на трите останати групи десфлуран фентанил, севофлуран ремифентанил и севофлуран фентанил.
- Значајно пократко време во групата десфлуран фентанил во однос на двете севофлурански групи.
- Значајно пократко време на вербален одговор во севофлуранската ремифентанилска во однос на севофлуранската фентанилска група.

Аниш Нелсон и сор. исто така ги споредувале времињата на закрепнување и времето до добивање вербален одговор по десфлуран и по севофлуран инхалациска анестезија при лапароскопска холецистектомија и покажале дека десфлуран се поврзува со побрзо закрепнување и се добива побрз одговор по вербална команда по десфлуранска инхалациска анестезија. [105] Во студијата на Г. Балакришнан и сор. каде што ги споредувале ремифентанил и фентанил кај пациенти кои се подложени на операција за интракранијални лезии, тие покажале дека пациентите кои примаат ремифентанил имале побрзо враќање на вербалниот одговор во споредба со оние кои примаат фентанил, поточно времето за следење на вербалните команди било значително пократко во групата на ремифентанил. [106]

Алдретовиот резултат е систем за оценување на закрепнувањето по анестезија и се користи за да се процени подготвеноста на пациентот да се отпушти од единицата за постанестезиолошка нега (PACU). [107] Алдретовиот резултат проценува пет параметри (активност, респирации, циркулација, свесност, кислородна сатурација), секој оценет од 0 до 2, со максимален резултат од 10. Оцена на Алдретовиот резултат над 9 означува подготвеност на пациентот да ја напушти собата за будење. Во клиничкото значење, Алдретовиот резултат помага во стандардизирање на критериумите за отпуштање од соба за будење, обезбедува пациентите да се опорават доволно од анестезија пред трансферот на оддел и го намалува ризикот од постоперативни компликации. [107,108]

Во нашата клиничка студија се потврди статистички сигнификантно пократко време од прекинување на инхалацискиот анестетик до постигнување на Алдретов резултат 9 во десфлуранската група. Во групата десфлуран, Алдретов резултат 9 беше постигнат во интервал меѓу 10,18 и 14,34 минути, просечно за $12,44 \pm 1,2$ минути. Во групата севофлуран, времето за добивање на овој резултат се движеше меѓу 14,28 и 20,14 минути, просечно $16,75 \pm 1,5$ минути. Времето од прекинување на инхалацискиот анестетик до постигнување на Алдретов резултат 9 во десфлуранската група беше пократко просечно за 4,31 минута.

Во анализата на четирите подгрупи кои ги испитувавме се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во однос на времето потребно да се постигне Алдретов резултат 9, која со пост хок анализата се покажа дека се должи на сигнификантна разлика во сите меѓугрупни споредби.

Во десфлуранската ремифентанилска група, Алдретов резултат 9 беше постигнат за значајно пократко време во однос на десфлуранската фентанилска група ($11,51 \pm 0,7$ vs $13,37 \pm 0,7$ минути), севофлуранската ремифентанилска група ($11,51 \pm 0,7$ vs $16,13 \pm 1,3$ минути) и во однос на севофлуранската фентанилска група ($11,51 \pm 0,7$ vs $17,37 \pm 1,5$ минути).

Во десфлуранската фентанилска група, Алдретов резултат 9 беше постигнат за значајно пократко време во однос на севофлуранската ремифентанилска група ($13,37 \pm 0,7$ vs $16,13 \pm 1,3$ минути) и на севофлуранската фентанилска група ($13,37 \pm 0,7$ vs $17,37 \pm 1,5$ минути).

Времето од прекинување на инхалацискиот анестетик до постигнување на Алдретов резултат 9 беше значајно пократко и во севофлуранската ремифентанилска група наспроти севофлуранската фентанилска група ($16,13 \pm 1,3$ vs $17,37 \pm 1,5$ минути).

За разлика од нашите резултати, во студијатата на Веи Шан Чен и сор. тие не добиле сигнификантна разлика при отпуштање на пациентите од операциската сала компарирано меѓу пациентите водени со десфлуран и со севофлуран инхалаторна анестезија при амбулантски операции [109]. Исто така во студијата на Александар Тасшнер и сор., тие опсервираа дека нема значајна разлика на Алдретовиот резултат во единицата за постанестезиолошката нега меѓу пациентите кои добиле десфлуран и севофлуран инхалациска анестезија за мали до средни некардиолошки операции во геријатриска популација. [110] Ковац и Самерс во нивната студија го испитувале времето до постигнување на Алдретовиот резултат со споредба на ремифентанил и фентанил кај пациенти во општа анестезија за кратки амбулантски уролошки процедури и покажале дека пациентите кои добиле ремифентанил имале значително повисоки вредности на Алдретов резултат при излегувањето од операциската сала во споредба со групата фентанил, што укажува на помала седација по пристигнувањето во PACU. Сепак, не биле забележани значајни разлики во времето на испуштање од PACU или резултатите на Алдретов резултат при испуштање од PACU меѓу двете групи. [111]

8.3 Влијание на когницијата

Мини тестот за ментален преглед (MMSE) е широко користена когнитивна скрининг алатка која ја проценува когнитивната функција, особено кај постари пациенти или оние кои се изложени на ризик за постоперативна когнитивна

дисфункција (POCD). [112] Тоа е краток прашалник од 30 поени оценувајќи различни когнитивни домени, што широко се користи за проверка на когнитивната функција. Ги проценува областите како што се: ориентација, регистрација, внимание и пресметување, потсетување, јазик и визуелно просторни вештини. Во периперативниот амбиент, MMSE најчесто се користи за откривање промени во когнитивната функција која се нарекува постоперативна когнитивна дисфункција (POCD) по општа анестезија. [112,113,114]

Во нашата студија времето потребно да се комплетира мини тестот за ментален преглед (Mini Mental State Examination [MMSE]) над 25 по прекинување на инхалацискиот анестетик се движеше во ранг од 53,51 до 69,21 минута во групата десфлуран, од 60,43 до 75,11 минути во групата севофлуран. Просечно ова време изнесуваше $59,82 \pm 3,4$ и $67,44 \pm 3,6$ минути соодветно во десфлуранската и во севофлуранската група. Пациентите од групата десфлуран го комплетираше овој MMSE-тест со резултат повисок од 25 просечно пократко за 7,62 минути, што и статистички се потврди како сигнификантно за $p < 0,0001$. Согласно овие статистички резултати, кај пациентите кои примија десфлурански инхалациски анестетик беше регистрирано значајно побрзо враќање на когнитивната функција.

Во нашата студија, при анализа на четирите подгрупи, докажавме дека времето потребно да се комплетира мини тестот за ментален преглед (Mini Mental State Examination [MMSE]) над 25 од прекилот на инхалацискиот анестетик беше најкратко во групата десфлуран ремифентанил ($58,58 \pm 2,2$ минути), следено со групата десфлуран фентанил ($61,07 \pm 3,9$ минути), групата севофлуран ремифентанил ($66,42 \pm 3,5$ минути) и групата севофлуран фентанил ($68,46 \pm 3,5$ минути).

Кај пациентите од десфлуранската ремифентанилска група беше регистрирано значајно побрзо враќање на когнитивната функција по будењето во споредба со пациентите од десфлуранската фентанилска група и пациентите од двете севофлурански групи, како и кај пациентите од десфлуранската фентанилска група во

споредба со пациентите од двете севофлурански групи, додека разликата меѓу пациентите од двете севофлурански групи не беше значајна.

Пилот-студијата од Тачибана и сор. (2015) ги оценувала постарите пациенти по долготрајна анестезија водена со инхалациски анестетик десфлуран. Иако десфлуранот бил поврзан со побрзо будење од анестезија, враќањето на когнитивната функција, мерено со MMSE, било безначајно во споредба со пациентите водени со севофлуран. [115] Во една студија на Чен и сор., постарите пациенти кои биле подложени на ортопедски процедури покажале значителен пад во резултатите на MMSE еден час по операцијата и за групите десфлуран и севофлуран. Сепак, резултатите се вратиле во нормала во рок од 6 часа по операцијата без статистички значајни разлики меѓу двата анестетика во ниеден временски момент. [116]

Додека, пак, во студијата на Г. Магни и сор., тие покажале дека нема разлика во времето на будење и раната когнитивна функција меѓу севофлуран фентанил и пропофол ремифентанил кај пациенти кои се подложени на краниотомија за супратенторијална интракранијална хирургија. Оваа студија ги споредувала севофлуран фентанил и пропофол ремифентанил кај пациенти подложени на анестезија. Резултатите не покажале значајни разлики во времето на будење или раната когнитивна функција, мерена со MMSE, меѓу двете групи. Ова сугерира дека и двете анестетички комбинации имаат слично влијание врз непосредната постоперативна когнитивна функција. [117]

Краткиот тест за ориентација, за меморија и за концентрација (SOMC) е алатка за брз скрининг што се користи за проценка на когнитивната функција, особено кај постари пациенти или оние кои се изложени на ризик од постоперативна когнитивна дисфункција (POCD) и деменција. Ги проценува ориентацијата, меморијата и концентрацијата за што се потребни само неколку минути за да се испита. Се користи за проценка на постоперативна когнитивна дисфункција (POCD) по анестезија, помага да се идентификуваат раните знаци на деменција или делириум и претставува едноставен и ефикасен тест за брз преглед покрај креветот. [119]

Во нашата студија покажавме дека пациентите од десфлуранската група презентираа сигнификантно подобри резултати на краткиот тест за концентрација, за ориентација и за меморија (ОМСТ), $p < 0,0001$. Во групата десфлуран беше добиен сигнификантно помал резултат за тестот ОМСТ ($70,11 \pm 3,6$ vs $77,17 \pm 2,7$).

При анализа на пациентите од 4-те подгрупи, тие презентираа сигнификантно различни резултати на краткиот тест за концентрација, за ориентација и за меморија (ОМСТ) со статистичка сигнификантна разлика за $p < 0,0001$.

- Значајно помал резултат за тестот ОМСТ во групата десфлуран ремифентанил во споредба со останатите три групи, десфлуран фентанил ($67,65 \pm 2,7$ vs $72,56 \pm 2,7$, $p = 0,000137$), севофлуран ремифентанил ($67,65 \pm 2,7$ vs $75,91 \pm 2,3$, $p = 0,000137$) и севофлуран фентанил ($67,65 \pm 2,7$ vs $78,43 \pm 2,5$, $p = 0,000137$).
- Значајно помал резултат за тестот ОМСТ во групата десфлуран фентанил во споредба со двете севофлурански групи, ремифентанилска ($72,56 \pm 2,7$ vs $75,91 \pm 2,3$, $p = 0,000144$) и фентанилска ($72,56 \pm 2,7$ vs $78,43 \pm 2,5$, $p = 0,000137$).
- Значајно помал резултат во групата севофлуран ремифентанил во споредба со групата севофлуран фентанил ($75,91 \pm 2,3$ vs $78,43 \pm 2,5$, $p = 0,00135$).

Федерико Билота и сор. во нивната студија вклучиле пациенти со прекумерна тежина и обезни кои биле подложени на краниотомија и тие покажале дека оние кои примиле анестезија базирана на десфлуран имале побрзо рано постоперативно когнитивно закрепнување во споредба со оние кои примиле севофлуран. Резултатите од ОМСТ на 15 и 30 минути по анестезијата биле значително повисоки во групата водени со десфлуран инхалаторен анестетик. [120] Во друга негова студија каде што испитувале рано постоперативно когнитивно закрепнување по анестезија со ремифентанил-пропофол или суфентанил-пропофол за супратенторијална краниотомија докажале дека пациентите во групата ремифентанил-пропофол имале значително подобро рано постоперативно когнитивно закрепнување во споредба со

групата суфентанил-пропофол. Когнитивната функција била проценета со помош на SOMST. [121]

Постоперативната когнитивна дисфункција (POCD) е значајна, но често занемарена компликација по операцијата, особено кај постари пациенти. Тоа се однесува на пад на когнитивната функција, што влијае на меморијата, на вниманието и на извршните способности. За разлика од постоперативниот делириум, кој е минлив и означен со конфузија, POCD е посуптилен и може да трае со недели или дури и месеци. Бидејќи модерната медицина овозможува подолг животен век и сложени хируршки процедури, разбирањето и ублажувањето на POCD станува сè повеќе од клучно значење. Точните механизми зад POCD остануваат нејасни, но неколку фактори кои придонесуваат се идентификувани. Општата анестезија, особено инхалирани агенси како севофлуран и десфлуран, е вмешана поради потенцијалните невроинфламаторни ефекти. [122] Хипоксијата, хипотензијата, продолженото хируршко времетраење и системското воспаление исто така играат улога. Дополнително пациентите со претходно постоечко когнитивно оштетување, напредна возраст и коморбидитети се изложени на поголем ризик. Студиите сугерираат дека POCD може да биде поврзана со зголемени нивоа на воспалителни цитокини, што доведува до оштетување на невроните и до когнитивно опаѓање. POCD може да има длабоки последици врз квалитетот на животот на пациентите. Тоа може да доведе до тешкотии во секојдневните активности, намалена независност, па дури и долгорочен когнитивен пад во некои случаи. Оваа состојба, исто така, влијае на постоперативното закрепнување, одложувајќи ја рехабилитацијата и зголемувајќи го товарот на старателите и на здравствените системи. Кај постарите возрасни лица, POCD е поврзан со зголемен ризик од развој на деменција, што ги прави критични раното откривање и управувањето. [123] Спречувањето на POCD бара повеќестран пристап. Оптимизирање на техниките за анестезија, одржување на стабилна хемодинамика и обезбедување на соодветна оксигенација за време на операцијата се клучните стратегии. Дополнително, раната мобилизација и минимизирањето на престојот во болница може да помогне во побрзо закрепнување. Постоперативно

редовните когнитивни проценки, како што е испитот за мини ментална состојба (MMSE), може да помогнат во раната идентификација и интервенција. POCD е растечка грижа во периоперативната медицина, што влијае на долгорочната когнитивна благосостојба на пациентите. Додека десфлуранот и севофлуранот остануваат ширококористени анестетици, нивните ефекти врз когницијата налагаат понатамошни истражувања. Со препознавање на факторите на ризик, со спроведување на превентивни мерки и со спроведување на рани интервенции, здравствените работници можат да го ублажат влијанието на POCD и да ги подобрат хируршките исходи. Како што напредуваат истражувањата, подлабокото разбирање на оваа состојба ќе го отвори патот за подобри стратегии за анестезија и за грижа за пациентот. [124]

8.4 Влијание на хемодинамика

Инхалациските анестетици играат клучна улога во одржувањето на хемодинамската стабилност за време на операцијата. Севофлуранот и десфлуранот покажуваат различни ефекти врз отчукувањата на срцето (HR) поради нивните различни фармаколошки својства и механизми на дејство. Разбирањето на овие ефекти е од суштинско значење за оптимизирање на управувањето со анестетиците, особено кај пациенти со кардиоваскуларни проблеми. Десфлуранот е познат по својот брз почеток и брза елиминација поради нискиот крвно-гасен партициски коефициент. Сепак, еден од неговите главни интраоперативни ефекти е тахикардија, особено кога се администрира во високи концентрации или кога инспирираната концентрација е нагло зголемена. Ова зголемување на HR првенствено се должи на активирање на симпатикусот и ослободување на катехоламин, кои се јавуваат како рефлексен одговор на иритација на дишните патишта и вазодилатација. [125] Севофлуранот е препознатлив по неговата хемодинамска стабилност и широко се претпочита кај пациенти со кардиоваскуларни ризик фактори. За разлика од десфлуранот, севофлуранот има минимални ефекти врз HR и не предизвикува значајна симпатична стимулација. Може да предизвика мало намалување на HR поради благо парасимпатичко активирање и системска вазодилатација, но одржува подобра

контрола на срцевиот ритам интраоперативно. Ова го прави севофлуранот претпочитан избор за пациенти со хипертензија, со коронарна артериска болест или подложени на кардиохируршки интервенции. [126] Десфлуранот може да ја зголеми побарувачката на кислород на миокардот, што потенцијално ќе доведе до исхемија кај пациенти со висок ризик. Затоа изборот на анестетик треба да се прилагоди на кардиоваскуларниот статус на пациентот и мора внимателно да се титрираат при интраоперативниот третман. Изборот меѓу овие средства треба да биде воден од кардиоваскуларната состојба на пациентот, од хируршките барања и од потребата за брзо опоравување од анестезија.

Пулсната фреквенција интраоперативно е под влијание на изборот на опиоид кој се користи за време на анестезијата при што фентанил и ремифентанил покажуваат различни хемодинамски профили. Фентанил е опиоид со долго дејство кој обезбедува стабилна хемодинамска контрола поради неговиот постепен почеток и продолжено времетраење на дејството, не предизвикува значителна рефлексна брадикардија, пулсот понекогаш може да остане повисок во споредба со ремифентанил, особено како одговор на хируршките стимули. Ремифентанилот е опиоид со ултракратко дејство и е поврзан со подлабоко намалување на интраоперативниот срцев ритам поради силно инхибирање на симпатичката активност. Пациентите кои примаат ремифентанил имаат понизок пулс во споредба со оние кои примаат фентанил поради зголемен вагален тон и посилено аналгетско дејство, што ги намалува симпатичните одговори на хируршка стимулација. Изборот меѓу овие опиоиди треба да се прилагоди на кардиоваскуларниот статус на пациентот и на хируршките потреби. [127]

Во нашата клиничка студија докажавме дека пациентите кои примаа десфлурански инхалациски анестетик имаа сигнификантно пониска пулсна фреквенција од пациентите кои примаа севофлурански инхалациски анестетик ($p = 0,00012$). Просечниот пулс изнесуваше $70,4 \pm 7,9$ и $77,1 \pm 10,2$ удари/минута соодветно во групите десфлуран и севофлуран (разлика од просечни $6,7$ удари/минута).

Кога ги анализираме четирите подгрупи на пациенти во однос на пулсната фреквенција докажавме статистичка сигнификантна разлика на значајно понизок пулс во десфлуранската ремифентанилска група наспроти десфлуранската фентанилска група ($66,23 \pm 7,1$ vs $74,67 \pm 6,5$, $p = 0,0013$), наспроти севофлуранската ремифентанилска група ($66,23 \pm 7,1$ vs $79,90 \pm 9,7$, $p = 0,00014$) и наспроти севофлуранската фентанилска група ($66,23 \pm 7,1$ vs $74,37 \pm 10,2$, $p = 0,002$).

Додека, пак, другите студиите покажуваат дека десфлуранот значително го зголемува HR во споредба со севофлуранот, што го прави понеповолен кај пациенти со исхемична срцева болест или аритмии. [128,129] Во кохортната студијата на Чахјун О (Chahyun Oh) и сор., тие покажале дека индексот на перфузија (PI), индикатор за периферна перфузија, е значително повисок кај пациенти кои примаат десфлуран. Ова укажува на посилен вазодилататорен ефект, што потенцијално води до зголемен HR при споредба на анестезија со десфлуран и со севофлуран, но заклучиле дека двата инхалациски анестетици обезбедуваат слична интраоперативна хемодинамика и имаат сличен безбедносен профил во однос на срцевите аритмии. [130]

Студиите покажаа дека интраоперативниот пулс е генерално понизок во анестезијата базирана на ремифентанил во споредба со анестезија базирана на фентанил. [131] Студиите сугерираат дека фентанил помага да се одржи релативно стабилен интраоперативен пулс со минимални флукуации. Разликите во пулсот се намалуваат при будење бидејќи ефектите на ремифентанил брзо исчезнуваат поради неговиот краток полуживот. Ремифентанил може да се претпочита во случаи кога е потребна строга контрола на срцевиот ритам, како на пример кај пациенти со кардиоваскуларни ризици, додека фентанил може да биде подобар за одржување на стабилна долгорочна хемодинамика. Додека и двата опиоида се ефикасни за интраоперативна анестезија, ремифентанил генерално води до понизок пулс интраоперативно, додека фентанил обезбедува поголема хемодинамска стабилност со текот на времето. [132] Во студијата на Р. С. Тверски и сор., тие покажаа дека пациентите водени со ремифентанил имаа понизок систолен и дијастолен крвен

притисок (за 10 до 15 mmHg) и понизок пулс (за 10 до 15 отчукувања во минута) интраоперативно во споредба со пациентите третирани со фентанил, но при будење на пациентите оваа разлика исчезнала. [133]

Капнографијата е неинвазивна техника за следење која ја мери концентрацијата на јаглерод диоксид (CO_2) во издишаниот воздух во текот на целиот респираторен циклус и обезбедува информации во реално време за вентилацијата, за метаболизмот и за циркулацијата, што го прави витален инструмент за време на анестезијата. [134] Десфлуранот е силен надразнувач на дишните патишта кој може да предизвика кашлање, ларингоспазам или задржување на здивот, што доведува до капнографски флукуации (на пр., неправилни бранови форми, ненадејни падови на EtCO_2), додека севофлуранот е понежен за дишните патишта, што доведува до понежна вентилација и стабилни капнографски отчитувања. Десфлуранот може да ја зголеми симпатичката стимулација, што доведува до зголемено производство на CO_2 и повисоки нивоа на EtCO_2 на почетокот. [135] Севофлуранот има постабилен метаболички ефект, предизвикувајќи помала варијабилност на EtCO_2 . Брзата елиминација на десфлуран може да предизвика минлива хипервентилација, што доведува до привремено намалување на EtCO_2 . Капнографијата за време на анестезијата со десфлуран и со севофлуран открива различни разлики поради нивните ефекти врз реактивноста на дишните патишта, на метаболизмот и на барањата за вентилација. [136]

Изборот на опиоид фентанил или ремифентанил влијае на респираторната функција, а таа последователно влијае на нивото на EtCO_2 интраоперативно. Фентанил е опиоид со долго дејство и предизвикува респираторна депресија зависна од дозата со намалување на фревенцијата на дишење додека го зачувува дишниот волумен. Ова може да доведе до постепено зголемување на EtCO_2 , особено со повисоки дози или со продолжени инфузии и постабилни нивоа на EtCO_2 во текот на анестезијата поради продолжениот полуживот на фентанил. [137] Ремифентанил е опиоид со ултракратко дејство и исто така предизвикува респираторна депресија, но има побрз почеток и будење во споредба со фентанил. Во однос на капнографијата,

тоа доведува до попредвидливи и брзоприлагодливи нивоа на EtCO₂ бидејќи лекот брзо се метаболизира и нивоата на EtCO₂ може добро да се контролираат поради неговата брза елиминација, побрзо враќање на спонтаното дишење по прекилот, намалувајќи го ризикот од постоперативна хиперкапнија. [138] Додека двата опиоида влијаат на респираторната функција, ремифентанил обезбедува подобра интраоперативна контрола на нивоата на EtCO₂ поради неговиот брз метаболизам, што го прави идеален за контролирана вентилација. Фентанилот со својот подолг полуживот може да доведе до постепено зголемување на EtCO₂ и бара повнимателен мониторинг за да се спречи хиповентилација. Изборот зависи од хируршките барања и од факторите специфични за пациентот. [137]

Во однос на капнографијата, во нашата студија имаше сигнификантно пониски вредности во десфлуранската група ($p = 0,014$), EtCO₂ просечно изнесуваше $37,73 \pm 2,9$ во групата десфлуран, $39,15 \pm 3,2$ во групата севофлуран (разлика = 1,42). При анализа на капнографијата на четирите испитувани подгрупи имаше сигнификантно различни вредности кај пациентите ($p = 0,0078$), EtCO₂ просечно изнесуваше $36,77 \pm 2,5$ во групата десфлуран ремифентанил, $38,70 \pm 3,1$ во групата десфлуран фентанил, $39,27 \pm 3,9$ во групата севофлуран и $39,03 \pm 2,5$ во групата севофлуран фентанил. Како сигнификантни во меѓугрупните споредби се потврдија разликите меѓу десфлуранската ремифентанилска група и двете севофлурански групи.

Десфлуранот и севофлуранот се ефективни инхалациски анестетици, десфлуранот може да понуди предност во однос на побрзо враќање на рефлексите на дишните патишта и побрзо будење од анестезија. Сепак, потенцијалот на десфлуран за иритација на дишните патишта бара внимателно следење на респираторните параметри, вклучително и капнографија, за да се осигури безбедноста на пациентот.

Во нашата студија ги истражувавме ефектите на десфлуран и на севофлуран врз потрошувачката на рокурониум и невромускулната блокада. Десфлуранот и севофлуранот ја зголемуваат потенцијата на рокурониум, но докажавме дека инхалациската анестезија со десфлуран позначајно го продолжува неговото

времетраење на дејство и ја намалува вкупната потрошувачка на рокурониум во споредба со инхалаторната анестезија со севофлуран. Овие разлики се суштински за анестезиолозите во прилагодувањето на управувањето со невромускулната блокада на индивидуалните потреби на пациентот. Двете испитувани групи сигнификантно се разликуваа во однос на вредноста на рокурониумот ($p < 0,0001$). Потрошувачката на мускулен релаксант даден интраоперативно беше сигнификантно помала во десфлуранската група ($62,17 \pm 10,6$ vs $76,0 \pm 14,4$ mg, разлика = 13,83 mg). При анализата на четирите испитувани подгрупи добивме сигнификантна разлика значајно помала потрошувачка на мускулен релаксант даден интраоперативно во десфлуранската ремифентанилска група наспроти трите останати групи: десфлуранска фентанилска група ($57,67 \pm 8,2$ vs $66,67 \pm 10,9$ mg, $p = 0,025$), севофлуранска ремифентанилска група ($57,67 \pm 8,2$ vs $73,0 \pm 13,4$ mg, $p = 0,000152$) и севофлуранска фентанилска група ($57,67 \pm 8,2$ vs $79,0 \pm 14,9$ mg, $p = 0,000137$), како и значајно помала потрошувачка во десфлуранската фентанилска група наспроти севофлуранската фентанилска група ($66,67 \pm 10,9$ vs $79,0 \pm 14,9$ mg, $p = 0,00092$).

Изборот на опиоид за време на општа анестезија може да влијае на потрошувачката и на ефектите на невромускулните блокирачки агенси како што е рокурониум. Фентанил и ремифентанил се разликуваат по нивните фармакокинетски својства, што влијае на времетраењето и на длабочината на невромускулната блокада, а со тоа влијае на потребите за рокурониум интраоперативно. Фентанил обезбедува стабилна аналгезија и го инхибира симпатичкиот одговор на хируршки стимули. Поради умереното влијание на мускулниот проток на крв и хемодинамиката не го менува значително почетокот или времетраењето на невромускулната блокада индуцирана од рокурониум. Ремифентанил е опиоид со ултракратко дејство со моќни аналгетски ефекти кој покажа дека ја продолжува невромускулната блокада кога се користи заедно со рокурониум. Ова може да се должи на неговата способност да го намали срцевиот минутен волумен и мускулниот проток на крв, што доведува до побавен клиренс на рокурониум. Брзиот метаболизам на ремифентанил бара внимателна титрација и може да доведе до продолжена невромускулна блокада со

потенцијално намалување ја потребата од дополнителни дози на рокурониум. Фентанил обезбедува постабилен ефект со минимално влијание врз времетраењето на рокурониум, што доведува до попредвидлива шема на потрошувачка. Изборот меѓу овие опиоиди треба да ги земе предвид факторите специфични за пациентот, времетраењето на операцијата и потребата за прецизно управување со невромускулната блокада. [139]

Во студијата на Маидатси и сор. исто така се покажува дека десфлуранската анестезија значително го продолжува времетраењето на дејството на рокурониум при единечна болус доза од 0,9 mg/kg (-1) во споредба со севофлуран или со пропофол за одржување на анестезија при елективна абдоминална операција. [140] Вулф и сор., пак, покажаа во нивната студија дека интеракцијата на рокурониум и испарливи анестетици (десфлуран, севофлуран и изофлуран) резултирала со зголемување на интензитетот на невромускулниот блок, но немало значителни ефекти врз времетраењето или закрепнувањето од невромускулниот блок. [141]

Студиите сугерираат дека потрошувачката на рокурониум останува релативно стабилна кога се користи фентанил интраоперативно за анестезија, додека пак некои студии сугерираат дека ремифентанил може да ја намали вкупната потрошувачка на рокурониум со продолжување на времетраењето на неговиот невромускулен блокирачки ефект. [142] Во студијата на Фереира и сор., тие ги споредија ефектите на ремифентанил и на фентанил врз невромускулното блокирачко дејство на единечна доза на рокурониум кај пациенти анестезирани со пропофол и покажаа дека времето на почеток на рокурониум беше слично во двете групи, но времетраењето на невромускулната блокада беше подолго кај групата со ремифентанил ($33,1 \pm 10$ минути) во споредба со групата со фентанил ($27,1 \pm 7,4$ минути). Ова сугерира дека ремифентанил може да го продолжи времетраењето на невромускулната блокада индуцирана од рокурониум повеќе од фентанил. [143]

Фентанил и ремифентанил се ефикасни опиоиди во анестезијата, ремифентанил има поголемо влијание врз продолжувањето на ефектите на

рокурониум што доведува до намалена интраоперативна потрошувачка. Сепак, клиничките одлуки треба да се засноваат на индивидуалните одговори на пациентот и на хируршките барања за да се обезбедат оптимална невромускулна блокада и закрепнување.

Биспектрален индекс (BIS) мониторингот е вредна алатка за оптимизирање на длабочината на анестезијата, намалување на ризикот од свесност и подобрување на постоперативното закрепнување. Биспектралниот индекс е квантитативен систем за следење базиран на ЕЕГ кој се користи за проценка на длабочината на анестезијата. Обезбедува нумеричка вредност која се движи од 0 до 100, каде што 100 означува целосно буден и буден, 40 – 60 е идеален опсег за општа анестезија, < 40 означува длабока анестезија, ризик од прекумерна седација и при 0 нема мозочна активност (мозочна смрт). BIS-мониторот ја анализира активноста на мозочните бранови, применувајќи сопствени алгоритми за да се процени нивото на свест на пациентот за време на анестезијата. Десфлуранот и севофлуранот покажуваат различни BIS-профили при што десфлуранот води до побрзо закрепнување и повеќе флукутации, додека севофлуранот обезбедува поголема стабилност. [144,145]

Ние го користевме биспектралниот индекс мониторинг (BIS) за да обезбедиме адекватна длабочина на анестезија, т. е. да ги постигнеме вредностите меѓу 40 до 60, кои корелираат со губиток на свеста и хируршка анестезија и се независни меѓу двата инхалациски агенси.

Во нашата студија докажавме дека пациентите кои добија десфлурански инхалациски анестетик со предодредена минимална алвеоларна концентрација од 0,7 MAC имаа значајно понизок BIS во однос на пациентите кои беа водени со инхалациски анестетик севофлуран со минималната алвеоларна концентрација од 0,7 MAC. Просечната вредност на биспектралниот индекс изнесуваше $49,53 \pm 3,2$ во групата десфлуран, $52,05 \pm 3,1$ во групата севофлуран, разликата од 2,52 единици се потврди како статистички сигнификантна ($p = 0,0000023$). Во четирите споредувани подгрупи просечната вредност на биспектралниот индекс изнесуваше $49,97 \pm 3,2$ во

групата десфлуран ремифентанил, $49,10 \pm 3,2$ во групата десфлуран фентанил, $51,10 \pm 2,4$ во групата севофлуран ремифентанил, $53,0 \pm 3,4$ во групата севофлуран фентанил. Меѓугрупната споредба е значајна и ги потврди разликите меѓу севофлуранската фентанилска група наспроти двете десфлурански групи. Пациентите кои добија севофлуран со фентанил анестетик имаа значајно повисок BIS од пациентите кои добија десфлуран со ремифентанил и со фентанил инхалациски анестетик.

Џин Кионг Ким (Jin-Kyoung Kim) и сор. во нивната студија ја испитувале поврзаноста на биспектралниот индекс со минималната алвеоларна концентрација за време на анестезија со изофлуран, со севофлуран или со десфлуран кај женски пациенти подложени на тироидектомија. По индукцијата, анестезијата била одржувана со инхалаторен анестетик на 1 минимална алвеоларна концентрација (1 MAC) и дополнета со инфузија на ремифентанил. Тие покажале дека просечната временска вредност на BIS за време на периодот на проучување била значително помала во групата со десфлуран ($n = 29$) од групата на севофлуран ($n = 27$), ($37,0 \pm 4,9$ наспроти $41,5 \pm 5,9$). Времетраењето на длабоката хипноза ($BIS < 40$) била значително подолга во групата со десфлуран од групата со севофлуран ($40,2 \pm 20,7$ наспроти $24,3 \pm 22,5$ минути). [146]

Студиите покажаа дека при еквивалентни нивоа на минимална алвеоларна концентрација (MAC), севофлуранот предизвикува предвидливо намалување на вредностите на BIS. Длабочината на анестезијата е генерално добро контролирана, а BIS останува стабилен во текот на операцијата. Дополнително, севофлуранот е поврзан со постепено обновување на свеста по прекинот, што одговара на постојан пораст на вредностите на BIS. Десфлуранот, познат по неговата ниска растворливост на гасови во крвта, овозможува брзи промени во длабочината на анестезијата. Ова може да доведе до поголема варијабилност во вредностите на BIS, особено за време на транзициите на нивоата на анестезија. Во споредба со севофлуранот, десфлуранот често резултира со малку повисоки вредности на BIS на исто MAC-ниво, веројатно поради неговата пониска хипнотичка моќ. Наглото зголемување на концентрацијата

на десфлуран може да предизвика транзиторна симпатична стимулација, понекогаш рефлектирана како парадоксално зголемување на BIS. Севофлуран обезбедува постабилни вредности на BIS, што го прави попогоден за процедури кои бараат прецизна контрола на длабочината. Десфлуранот овозможува брзо прилагодување на анестетикот, но флукуациите на BIS може да бараат повнимателен мониторинг. Бидејќи од анестезија е типично побрзо со десфлуран, што се рефлектира со побрз пораст на BIS во споредба со севофлуран. [147,148]

Десфлуран произведува поголем хипнотички ефект од севофлуран за време на еквивалентна анестезија. Анестезиолошкиот менаџмент на инхалаторниот анестетик со користење на предодредена минимална алвеоларна концентрација може да доведе до непотребно долго траење на длабока хипноза. Севофлуранот и десфлуранот ефикасно ги намалуваат вредностите на BIS за време на анестезијата, но брзата фармакокинетика на десфлуран може да доведе до поголема варијабилност. При изборот на анестетик треба да се земе предвид потребата за стабилна хипнотичка длабочина наспроти брзо закрепнување при што следењето на BIS игра клучна улога во оптимизирањето на администрацијата на анестетикот. [149]

Опиоидите фентанил и ремифентанил често се користат во анестезијата за да се обезбеди аналгезија и да се намалат потребните дози на хипнотички агенси. Нивните ефекти врз вредностите на BIS се разликуваат поради нивните фармакокинетски и фармакодинамски својства. Фентанил бидејќи е опиоид со долго дејство обезбедува стабилна аналгезија, но има минимални директни ефекти врз BIS кога се користи сам. Кога се комбинира со хипнотички агенси како пропофол или инхалаторни анестетици ја намалува потребата за анестезија, што индиректно води до пониски вредности на BIS. Поради неговото продолжено времетраење на дејството, фентанил придонесува за постепено закрепнување при што BIS постојано се зголемува како што се метаболизира лекот. Ремифентанил е опиоид со ултракратко дејство и има поизразен ефект врз BIS кога се администрира во високи дози. [150,151]

Некои студии сугерираат дека ремифентанил може да предизвика подлабоко намалување на BIS во споредба со фентанил, веројатно поради неговиот брз почеток и силните аналгетски ефекти. Поради неговиот брз метаболизам, вредностите на BIS може брзо да се зголемат по прекилот што ќе доведе до побрзо будење од анестезија во споредба со фентанил. [152] Лисаковски и сор. (2001) во нивната студија истражувале како фентанил, алфентанил, ремифентанил и суфентанил влијаат врз губењето на свеста и на BIS за време на индукцијата со пропофол. Студијата покажа дека иако сите опиоиди го подобруваат хипнотичкиот ефект на пропофол, тие не ги менуваат значително вредностите на BIS поврзани со губење на свеста. Ова сугерира дека BIS може да не ја одразува целосно хипнотичката длабочина кога опиоидите се користат во комбинација со пропофол. [153]

Фентанил обезбедува продолжена аналгезија, но има минимално директно влијание врз вредностите на BIS. Ремифентанил може значително да го намали BIS, но неговиот брз клиренс води до побрзо закрепнување. Анестезијата водена со BIS може да помогне во оптимизирање на дозирањето на опиоидите за да се спречи прекумерна седација или одложено будење. Фентанилот и ремифентанилот индиректно влијаат на вредностите на BIS со намалување на потребата за анестезија. Ремифентанил има непосреден ефект врз BIS поради неговиот брз почеток и клиренс, додека фентанил обезбедува постабилно, но подолготрајно влијание. Изборот меѓу овие опиоиди треба да се заснова на хируршките барања, очекуваното време на опоравување и потребата за прецизна контрола на длабочината на анестетикот.

Ова истражување придонесе да се добие впечаток за разликите кои ги прават двата инхалациски анестетици врз когницијата, помнењето кај пациентите по будење од општа анестезија. Но, како и секое истражување, и ова може да биде надградено со други карактеристики од кои некои би биле позитивни, а некои негативни, од кои се оградуваме.

При ова истражување не е мерено нивото на инхалациските анестетици во операциска сала бидејќи гасовите се елиминираат преку евак систем во надворешната околина, ниту пак е мерена концентрацијата на инхалацискиот анестетик во надворешната околина. Познато е дека десфлуранот ја оштетува озонската дупка, но сепак не може да влијае толку многу колку што влијае глобалното затоплување врз временските непогоди на земјата. Ова поле на истражување им го препуштаме на специјалистите кои се занимаваат со тоа.

8. ЗАКЛУЧОК

Врз основа на добиените резултати од ова истражување можеме да донесеме повеќе заклучоци.

1. Во однос на полот немаше значајна разлика меѓу застапеноста на мажи и жени, додека во однос на возраста имаше значајна разлика меѓу ремифентанил десфлуран како најмлада возрасна група и фентанил севофлуран како најстара возрасна група.

2. Во однос на АСА-резултатот немаше значајна разлика меѓу 4-те анализирани групи, АСА 3 резултатот беше најзастапен во десфлуран ремифентанил групата.

3. Во однос на ВМІ имаше значајна разлика меѓу десфлуран ремифентанил со најмал ВМІ и севофлуран фентанил со највисок ВМІ.

4. Во однос на должината на оперативната интервенција имаше значајна разлика меѓу десфлуран ремифентанил со најкраткотрајна оперативна интервенција и севофлуран фентанил со најдолготрајна оперативна интервенција.

5. Во однос на времето на будење мерено со екстубациското време, времето до отворање очи и времето до вербален одговор по дадена команда имаше значајна разлика меѓу десфлуран ремифентанил како група со најкратко време на будење и севофлуран фентанил група со најдолго време на будење.

6. Во однос на времето до постигнување на Алдредов резултат 9 добивме значајна разлика меѓу десфлуран ремифентанил со најбрзо време до Алдредов резултат 9 и севофлуран фентанил со најдолго време до Алдредов резултат 9.

7. Во однос на враќање на когницијата одредена со MMSE-тестот со резултат од 25 имаше значајна разлика меѓу десфлуран ремифентанил со најбрзо враќање на когницијата и севофлуран фентанил со најдолго враќање на когнитивната функција,

додека не добивме значајна разлика меѓу севофлуран ремифентанил и севофлуран фентанил во однос на времето на враќање на когнитивната функција.

8. Во однос на враќањето на когницијата одредена со ОМСТ-тестот имаше значајна разлика меѓу десфлуран ремифентанил со најбрзо време на враќање на когнитивната функција и севофлуран фентанил со најдолго време на враќање на когнитивната функција.

9. Во однос на интраоперативната хемодинамика одредена со пулсната фреквенција имавме значајна разлика меѓу десфлуран ремифентанил со најниска пулсна фреквенција и севофлуран фентанил со највисока пулсна фреквенција, додека пак во однос на крвниот притисок немавме значајна разлика меѓу групите.

10. Во однос на интраоперативната капнографија имавме значајно пониски вредности на EtCO_2 меѓу десфлуран ремифентанил и севофлуран фентанил со повисоки вредности.

11. Во однос на интраоперативната потрошувачка на мускулен релаксant имавме значајна разлика меѓу десфлуран ремифентанил со најниска потрошувачка и севофлуран фентанил со највисока потрошувачка на мускулен релаксant.

12. Во однос на BIS имавме значајна разлика меѓу севофлуран фентанил со највисок BIS и десфлуран фентанил со најнизок BIS.

Од сето ова можеме да донесеме еден генерален заклучок дека пациентите кои се водени со анестезија со десфлуран ремифентанил имаат најбрзо време на будење, најкратко време на враќање на когнитивната функција и најмала потрошувачка на мускулен релаксant. Во оваа клиничка студија докажавме дека краткодејствувачкиот инхалациски анестетик десфлуран заедно со краткодејствувачкиот опиоиден анестетик ремифентанил е добитна комбинација за пациентите кај кои е неопходна оперативна интервенција и општа анестезија при што когнитивната функција постоперативно нема да биде засегната.

АНЕКС 1

		Criteria	Point value
Оксигенација			
SpO ₂ >92% на воздух	2	Oxygenation	
SpO ₂ >90% кислородна маска	1	SpO ₂ > 92% on room air	2
SpO ₂ <90% кислородна маска	0	SpO ₂ > 90% on oxygen	1
		SpO ₂ < 90% on oxygen	0
Респирација		Respiration	
Длабоко, кашла слободно	2	Breathes deeply and coughs freely	2
Диспноично, површно	1	Dyspnoeic, shallow or limited breathing	1
Апнеа	0	Apnoea	0
Циркулација		Circulation	
ТА ±20ммHg од нормален	2	Blood pressure ±20 mmHg of normal	2
ТА ±20-50ммHg од нормален	1	Blood pressure ±20–50 mmHg of normal	1
ТА ±50ммHg од нормален	0	Blood pressure more than ±50 mmHg of normal	0
Свесност		Consciousness	
Целосно свесен	2	Fully awake	2
Одговара на повик	1	Responsive on calling	1
Без одговор	0	Not responsive	0
Активност		Activity	
Ги движи сите екстремитети	2	Moves all extremities	2
Движи 2 екстремитети	1	Moves two extremities	1
Без движење	0	No movement	0

Слика 2. Алдретов резултат

Максимален скор	Скор од пациентот	Прашалник
5		Кој е денешен датум, месец, година?
5		Каде се наоѓате, држава, град?
3		Испитувачот набројува три предмети и побарува од испитаникот да ги повтори по ист редослед. Број на обиди
5		Броење наназад од 100 минус 7 (93, 86, 79...)
3		Повторување на три предмети кажани во прашалникот.
2		Покажување на два предмети како јаболко и часовник, побарување од пациентот да ги именува
3		Да го земе листот во раце да го превитка и да го стави на под
1		Да се прочита и направи напишното (затворете ги очите)
2		Да пречрта дадена слика со 2 триаголници
1		Да смисли и напише реченица со именка и глагол
30		Вкупен скор:

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Patient's Name: _____ Date: _____

Instructions: Ask the questions in the order listed.

Score one point for each correct response within each question or activity.

Maximum Score	Patient's Score	Questions
5		"What is the year? Season? Date? Day of the week? Month?"
5		"Where are we now: State? County? Town/city? Hospital? Floor?"
3		The examiner names three unrelated objects clearly and slowly, then asks the patient to name all three of them. The patient's response is used for scoring. The examiner repeats them until patient learns all of them, if possible. Number of trials: _____
5		"I would like you to count backward from 100 by sevens." (93, 86, 79, 72, 65, ...) Stop after five answers. Alternative: "Spell WORLD backwards." (D-L-R-O-W)
3		"Earlier I told you the names of three things. Can you tell me what those were?"
2		Show the patient two simple objects, such as a wristwatch and a pencil, and ask the patient to name them.
1		"Repeat the phrase: 'No ifs, ands, or buts.'"
3		"Take the paper in your right hand, fold it in half, and put it on the floor." (The examiner gives the patient a piece of blank paper.)
1		"Please read this and do what it says." (Written instruction is "Close your eyes.")
1		"Make up and write a sentence about anything." (This sentence must contain a noun and a verb.)
1		"Please copy this picture." (The examiner gives the patient a blank piece of paper and asks him/her to draw the symbol below. All 10 angles must be present and two must intersect.)
30		TOTAL

Слика 3. Мини тест за ментален преглед (MMSE)

АНЕКС 3

Која година е сега?	1 ___ x4= ___	
Кој месец е сега?	1 ___ x3= ___	
Да се повтори истата фраза		
Колку е часот одприлика?	1 ___ x3= ___	
Бројте назад од 20-1	2 ___ x2= ___	
Месеците во обратен редослед	2 ___ x2= ___	
Повторете ја фразата од претходно	5 ___ x2= ___	Вкупен скор= ___/28

SHORT MEMORY- ORIENTATION- CONCENTRATION TEST

Patient Name: _____

Date: _____

Instruction Score

1 error for each incorrect response, to maximum for each item.

No. Question Maximum Score x Weight error

1. What year is it now? 1 ___ x 4 = ___

2. What month is it now? 1 ___ x 3 = ___

Repeat this phrase

3. About what time is it? (within one hour) 1 ___ x 3 = ___

4. Count backwards 20 to 1 2 ___ x 2 = ___

5. Say the months in reverse order 2 ___ x 2 = ___

6. Repeat the phrase just given 5 ___ x 2 = ___

Total error score = ___/28

Слика 4. Краток тест за концентрација, за ориентација и за меморија (ОМСТ)

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

1. Terrell RC. The invention and development of enflurane, isoflurane, sevoflurane, and desflurane. *Anesthesiology*. 2008 Mar;108(3):531-3.
2. Ikeda S, Makino H. A Round Trip: The Japanese Contribution to the Development of Sevoflurane. *Anesth Analg*. 2022 Feb 1;134(2):432-439.
3. Darwish D, Kumar P, Urs K, Dave S. Inhaled Anesthetics: Beyond the Operating Room. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(24):7513.
4. Khan J, Patel P, Liu M. Desflurane. [Updated 2024 Feb 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537106/>.
5. Theodore H. Stanley. The Fentanyl Story :The Journal of Pain, Volume 15, Issue 12, 2014, 1215-1226, ISSN 1526-5900.
6. Davis PJ, Cladis FP. The use of ultra-short-acting opioids in paediatric anaesthesia: the role of remifentanyl. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(8):787-96.
7. Torres LM, Calderón E, Velázquez A. Remifentanilo. Indicaciones en anestesia [Remifentanyl. Indications in anesthesia]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1999 Feb;46(2):75-80. Spanish. PMID: 10100442.
8. Miller AL, Theodore D, Widrich J. Inhalational Anesthetic. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
9. Eger EI 2nd, Raines DE, Shafer SL et al. Is a new paradigm needed to explain how inhaled anesthetics produce immobility? *Anesth Analg*. 2008 Sep;107(3):832-48.
10. T.E Peck, S.A Hill, M Williams. Pharmacology for anaesthesia and intensive care medicine (4th Edition). Cambridge University Press.

11. Khan, Khurram Saleem Hayes, Ivan Buggy, Donal J et al. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain, Volume 14, Issue 3, 106 - 111.
12. Lobo SA, Ojeda J, Dua A, et al. Minimum Alveolar Concentration. [Updated 2024 Sep 10] 2025 Jan.
13. Aranake A, Mashour GA, Avidan MS. Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia*. 2013 May;68(5):512-22.
14. Forman SA, Benkowitz C. Inhalational Anesthetics. In: Longnecker DE, Mackey SC, Newman MF, Sandberg WS, Zapol WM. eds. *Anesthesiology*, 3e. McGraw-Hill Education; 2017. Accessed March 04, 2025.
15. Kim BA, Hindle A. Anesthetic Gases: Principles. In: Freeman BS, Berger JS. eds. *Anesthesiology Core Review: Part One Basic Exam*. McGraw-Hill Education; 2014. Accessed March 04, 2025.
16. Khurram Saleem Khan, Ivan Hayes, Donal J Buggy, Pharmacology of anaesthetic agents II: inhalation anaesthetic agents, *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, Volume 14, Issue 3, June 2014, Pages 106–111.
17. Emma Temple, Matt Wiles, Inhalational anaesthetic agents, *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, Volume 20, Issue 2, 2019, Pages 109-117, ISSN 1472-0299.
18. Clar DT, Patel S, Richards JR. Anesthetic Gases. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
19. Kapoor MC, Vakamudi M. Desflurane - revisited. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012 Jan;28(1):92-100.
20. Stuart A, Forman YI. Inhaled anesthetic pharmacokinetics: Uptake, distribution, metabolism, and toxicity. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 638-69.

21. Behforouz N, Dubousset AM, Jamali S, Ecoffey C. Respiratory effects of desflurane anesthesia on spontaneous ventilation in infants and children. *Anesth Analg*. 1998 Nov;87(5):1052-5. doi: 10.1097/00000539-199811000-00015. PMID: 9806682.
22. Eis S, Kramer J. Anesthesia Inhalation Agents and Their Cardiovascular Effects. [Updated 2022 Jun 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
23. Weiskopf RB. Cardiovascular effects of desflurane in experimental animals and volunteers. *Anaesthesia*. 1995 Oct;50 Suppl:14-7.
24. Slupe AM, Kirsch JR. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Dec;38(12):2192-2208.
25. Edgington TL, Muco E, Maani CV. Sevoflurane. [Updated 2023 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
26. Kharasch ED, Subbarao GN, Cromack KR, Stephens DA, Saltarelli MD. Sevoflurane formulation water content influences degradation by Lewis acids in vaporizers. *Anesth Analg*. 2009 Jun;108(6):1796-802.
27. Morio M, Fujii K, Satoh N, et al. Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime. Toxicity of the byproducts. *Anesthesiology*. 1992 Dec;77(6):1155-64.
28. Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Jan;36(1):13-26.
29. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg*. 1995 Dec;81(6 Suppl):S27-38.
30. De Hert S, Moerman A. Sevoflurane. *F1000Res*. 2015 Aug 25;4(F1000 Faculty Rev):626.

31. Doi M, Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg*. 1987 Mar;66(3):241-4.
32. Malan TP Jr, DiNardo JA, Isner RJ, Frink EJ Jr, Goldberg M, Fenster PE, Brown EA, Depa R, Hammond LC, Mata H. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology*. 1995 Nov;83(5):918-28.
33. Juhász, M., Molnár, L., Fülesdi, B. *et al*. Effect of sevoflurane on systemic and cerebral circulation, cerebral autoregulation and CO₂ reactivity. *BMC Anesthesiol* **19**, 109 (2019).
34. Gentz BA, Malan TP Jr. Renal toxicity with sevoflurane: a storm in a teacup? *Drugs*. 2001;61(15):2155-62. doi: 10.2165/00003495-200161150-00001. PMID: 11772127.
35. Saraswat V. Effects of anaesthesia techniques and drugs on pulmonary function. *Indian J Anaesth*. 2015 Sep;59(9):557-64.
36. Cleland C, Jackson C. Anesthetic Gases: Organ System Effects. In: Freeman BS, Berger JS. eds. *Anesthesiology Core Review: Part One Basic Exam*. McGraw-Hill Education; 2014. Accessed March 04, 2025.
37. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg*. 1995 Dec;81(6 Suppl):S11-22.
38. Massei R, Calappi E, Parma A, Granata G. Effetti degli anestetici inalatori sulla PIC e sulla velocità di flusso cerebrale [Effects of inhalation anesthetics on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity]. *Minerva Anesthesiol*. 1994 Nov;60(11):643-7.
39. Yasuda N, Targ AG, Eger EI 2nd, Johnson BH, Weiskopf RB. Pharmacokinetics of desflurane, sevoflurane, isoflurane, and halothane in pigs. *Anesth Analg*. 1990 Oct;71(4):340-8.

40. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI 2nd, Weiskopf RB, Johnson BH, Freire BA, et al. Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991;74:489-98.
41. Ferry N, Hancock LE, Dhanjal S. Opioid Anesthesia. [Updated 2023 Dec 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
42. Dhaliwal A, Gupta M. Physiology, Opioid Receptor. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
43. Boom M, Niesters M, Sarton E, Aarts L, Smith TW, Dahan A. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced respiratory depression. *Curr Pharm Des.* 2012;18(37):5994-6004.
44. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc.* 2009 Jul;84(7):613-24.
45. Michelsen LG, Hug CC Jr. The pharmacokinetics of remifentanyl. *J Clin Anesth.* 1996 Dec;8(8):679-82.
46. Gupta DK, Krejcie TC, Avram MJ. Pharmacokinetics of opioids. In: Evers AS, Maze M, Kharasch ED, eds. *Anesthetic Pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice.* Cambridge University Press; 2011:509-530.
47. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain.* 2012 Feb;6(1):11-6.
48. Kim SH, Stoicea N, Soghomonyan S, Bergese SD. Intraoperative use of remifentanyl and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: systematic review. *Front Pharmacol.* 2014 May 8;5:108.
49. Jane C. Ballantyne, Chapter 17 - Complications Associated with Systemic Opioids and Patient-controlled Analgesia, Editor(s): Joseph M. Neal, James P. Rathmell, *Complications in Regional Anesthesia & Pain Medicine*, W.B. Saunders, 2007, Pages 167-175.

50. Schäfer M. Mechanisms of action of opioids. In: Evers AS, Maze M, Kharasch ED, eds. *Anesthetic Pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice*. Cambridge University Press; 2011:493-508.
51. Camilleri M, Lembo A, Katzka DA. Opioids in Gastroenterology: Treating Adverse Effects and Creating Therapeutic Benefits. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep;15(9):1338-1349.
52. Sebastiano Mercadante, Edoardo Arcuri, Opioids and renal function, *The Journal of Pain*, Volume 5, Issue 1, 2004, Pages 2-19.
53. Bird HE, Huhn AS, Dunn KE. Fentanyl Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion: Narrative Review and Clinical Significance Related to Illicitly Manufactured Fentanyl. *J Addict Med*. 2023 Sep-Oct 01;17(5):503-508.
54. Dhanalakshmi Koyyalagunta, chapter 113 - Opioid Analgesics, Editor(s): Steven D. Waldman, Joseph I. Bloch, *Pain Management*, W.B. Saunders, 2007, Pages 939-964.
55. Sivak EL, Davis PJ. Review of the efficacy and safety of remifentanyl for the prevention and treatment of pain during and after procedures and surgery. *Local Reg Anesth*. 2010;3:35-43.
56. Bhushan M. Kapur, Prateek K. Lala, Julie L.V. Shaw, Pharmacogenetics of chronic pain management, *Clinical Biochemistry*, Volume 47, Issues 13–14, 2014, Pages 1169-1187, ISSN 0009-9120.
57. Santonocito C, Noto A, Crimi C, Sanfilippo F. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies. *Local Reg Anesth*. 2018 Apr 9;11:15-23.
58. Muellejans B, López A, Cross MH, Bonome C, Morrison L, Kirkham AJ. Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial [ISRCTN43755713]. *Crit Care*. 2004 Feb;8(1):R1-R11.

59. Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care*. 2011 Aug;17(4):376-81.
60. Daiello LA, Racine AM, Yun Gou R, et al; SAGES Study Group*. Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Overlap and Divergence. *Anesthesiology*. 2019 Sep;131(3):477-491.
61. Paunikar S, Chakole V. Postoperative Delirium and Neurocognitive Disorders: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Risk Factors, and Management Strategies. *Cureus*. 2024 Sep 2;16(9):e68492.
62. Tasbihgou, S. R., & Absalom, A. R. (2021). Postoperative neurocognitive disorders. *Korean Journal of Anesthesiology*, 74(1), 15–22.
63. Brodier EA, Cibelli M. Postoperative cognitive dysfunction in clinical practice. *BJA Educ*. 2021 Feb;21(2):75-82.
64. Zhao Q, Wan H, Pan H, Xu Y. Postoperative cognitive dysfunction-current research progress. *Front Behav Neurosci*. 2024 Jan 30;18:1328790.
65. Alam A, Hana Z, Jin Z, Suen KC, Ma D. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *EBioMedicine*. 2018 Nov; 37:547-556.
66. Li Z, Zhu Y, Kang Y, Qin S, Chai J. Neuroinflammation as the Underlying Mechanism of Postoperative Cognitive Dysfunction and Therapeutic Strategies. *Front Cell Neurosci*. 2022 Mar 28; 16:843069.
67. Koh HJ, Joo J. The Role of Cytokines in Perioperative Neurocognitive Disorders: A Review in the Context of Anesthetic Care. *Biomedicines*. 2025; 13(2):506.
68. Varsha AV, Unnikrishnan KP, Saravana Babu MS, Raman SP, Koshy T. Comparison of Propofol-Based Total Intravenous Anesthesia versus Volatile Anesthesia with Sevoflurane for Postoperative Delirium in Adult Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Prospective Randomized Single-Blinded Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024 Sep;38(9):1932-1940.

69. Anada S, Iigaya M, Takahashi M, Soda K, Wada N. Impact of early mobilization on the duration of delirium in elderly hospitalized patients: A retrospective cohort pilot study. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 4;101(44):e31641.
70. Zhang B, Tian M, Zhen Y, Yue Y, Sherman J, Zheng H, Li S, Tanzi RE, Marcantonio ER, Xie Z. The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans. *Anesth Analg*. 2012 Feb;114(2):410-5.
71. Rele Ologunde, Daqing Ma, Do inhalational anesthetics cause cognitive dysfunction?, *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, Volume 49, Issue 4, 2011, Pages 149-153, ISSN 1875-4597.
72. Wang, C.-M., Chen, W.-C., Zhang, Y., Lin, S., & He, H.-F. (2021). Update on the mechanism and treatment of sevoflurane-induced postoperative cognitive dysfunction. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, Article 702231.
73. Sieber FE, Mears S, Lee H, Gottschalk A. Postoperative opioid consumption and its relationship to cognitive function in older adults with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Dec;59(12):2256-62.
74. Beers R, Camporesi E. Remifentanyl update: clinical science and utility. *CNS Drugs*. 2004;18(15):1085-104. doi: 10.2165/00023210-200418150-00004. PMID: 15581380.
75. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Feb 21;111(8):119-25. doi: 10.3238/arztebl.2014.0119. PMID: 24622758; PMCID: PMC3959222.
76. Ryan SM, Nielsen CJ. Global warming potential of inhaled anesthetics: application to clinical use. *Anesth Analg*. 2010 Jul;111(1):92-8. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181e058d7. Epub 2010 Jun 2. PMID: 20519425.

77. Sherman J, Le C, Lamers V, Eckelman M. Life cycle greenhouse gas emissions of anesthetic drugs. *Anesth Analg*. 2012 May;114(5):1086-90. doi: 10.1213/ANE.0b013e31824f6940. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22492186.
78. American Society of Anesthesiologists. (n.d.). *Inhaled anesthetics*. ASA. Retrieved [04.03.2025], from <https://www.asahq.org/about-asa/governance-and-committees/asa-committees/environmental-sustainability/greening-the-operating-room/inhaled-anesthetics>.
79. Alain F. Kalmar, Thimo Groffen, Hugo Vereecke, An Teunkens, Geertrui Dewinter, Harold Mulier, Michel MRF. Struys, Steffen Rex, Volatile anaesthetics and PFAS forever chemicals: A critical gap in environmental impact assessments, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2025, ISSN 1521-6896.
80. Park EJ, Bae J, Kim J, Yoon JU, Do W, Yoon JP, Shon HS, Kang Y, Kim HY, Cho AR. Reducing the carbon footprint of operating rooms through education on the effects of inhalation anesthetics on global warming: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Mar 1;103(9):e37256. doi: 10.1097/MD.00000000000037256. PMID: 38428851; PMCID: PMC10906648.
81. Varughese S, Ahmed R. Environmental and Occupational Considerations of Anesthesia: A Narrative Review and Update. *Anesth Analg*. 2021 Oct 1;133(4):826-835. doi: 10.1213/ANE.0000000000005504. PMID: 33857027; PMCID: PMC8415729.
82. Philippa Lloyd, Alexander J. Fowler, Anna Wozniak, William Rattenberry, Sara Scott, et al. ,Environmental impact of commonly used anaesthetic agents: systematic literature review with narrative synthesis, *BJA Open*, Volume 13, 2025, 100362, ISSN 2772-6096.
83. Armstrong F, Sebastian J. Is it time to stop using desflurane? *Br J Hosp Med*. 2020. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.0411>.

84. Samad K, Yousuf MS, Ullah H, Ahmed SS, Siddiqui KM, Latif A. Anesthesia and its environmental impact: approaches to minimize exposure to anesthetic gases and reduce waste. *Med Gas Res.* 2025 Mar 1;15(1):101-109. doi: 10.4103/mgr.MEDGASRES-D-23-00059. Epub 2024 Jun 26. PMID: 39436173; PMCID: PMC11515078.
85. Heavner JE, Kaye AD, Lin BK, King T. Recovery of elderly patients from two or more hours of desflurane or sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2003 Oct;91(4):502-6. doi: 10.1093/bja/aeg221. PMID: 14504150.
86. Pérez López, D. C., Rodríguez Sánchez, G., & Tovar Cuevas, J. R. (2013). Comparison of emergence and discharge times between two Total Intravenous Anesthesia techniques: Remifentanyl and Fentanyl. *Colombian Journal of Anesthesiology*, 41(3), 184-190.
87. Agustriliani, R. P., Sukmaningtyas, W., & Burhan, A. (2023). Relationship between ASA physical status and recovery time after general anesthesia at RSUD Dr. M. Ashari Pematang. *Java Nursing Journal*, 1(2).
88. Seyni-Boureima R, Zhang Z, Antoine MMLK, Antoine-Frank CD. A review on the anesthetic management of obese patients undergoing surgery. *BMC Anesthesiol.* 2022 Apr 5;22(1):98. doi: 10.1186/s12871-022-01579-8. PMID: 35382771; PMCID: PMC8985303.
89. Sclar DA. Remifentanyl, fentanyl, or the combination in surgical procedures in the United States: predictors of use in patients with organ impairment or obesity. *Clin Drug Investig.* 2015 Jan;35(1):53-9. doi: 10.1007/s40261-014-0251-9. PMID: 25471739; PMCID: PMC4281365.
90. Hu, Z.-H., Liu, Z., Zheng, G.-F., Li, Z.-W., & Liu, S.-Q. (2022). Postoperative recovery outcomes for obese patients undergoing general anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Surgery*, 9. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.862632>.

91. Strum EM, Szenohradszki J, Kaufman WA, Anthone GJ, Manz IL, Lumb PD. Emergence and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane in morbidly obese adult surgical patients: a prospective, randomized study. *Anesth Analg*. 2004 Dec;99(6):1848-1853. doi: 10.1213/01.ANE.0000136472.01079.95. PMID: 15562085.
92. Wu YM, Su YH, Huang SY, Lo PH, Chen JT, Chang HC, Yang YL, Cherng YG, Wu HL, Tai YH. Recovery Profiles of Sevoflurane and Desflurane with or without M-Entropy Guidance in Obese Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2021 Dec 29;11(1):162. doi: 10.3390/jcm11010162. PMID: 35011903; PMCID: PMC8745589.
93. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, Muir KT. Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology*. 1998 Sep;89(3):562-73. doi: 10.1097/00000542-199809000-00004. PMID: 9743391.
94. Bansal T, Garg K, Katyal S, Sood D, Grewal A, Kumar A. A comparative study of desflurane versus sevoflurane in obese patients: Effect on recovery profile. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2020 Oct-Dec;36(4):541-545. doi: 10.4103/joacp.JOACP_307_19. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33840938; PMCID: PMC8022057.
95. Komatsu, R., Turan, A., Sungur, M. O., McGuire, J., Radke, O. C., & Apfel, C. C. (2007). Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*, 62(12), 1266-1280. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05221.x>.
96. Choi SH, Koo BN, Nam SH, Lee SJ, Kim KJ, Kil HK, Lee KY, Jeon DH. Comparison of remifentanil and fentanyl for postoperative pain control after abdominal hysterectomy. *Yonsei Med J*. 2008 Apr 30;49(2):204-10. doi: 10.3349/ymj.2008.49.2.204. PMID: 18452255; PMCID: PMC2615328.
97. Lin TC, Lu CC, Hsu CH, Wu GJ, Lee MS, Ho ST. Duration effect of desflurane anesthesia and its awakening time and arterial concentration in gynecologic

- patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Oct;68(10):1305-11. doi: 10.6061/clinics/2013(10)03. PMID: 24212836; PMCID: PMC3798610.
98. Werner JG, Castellon-Larios K, Thongrong C, Knudsen BE, Lowery DS, Antor MA, Bergese SD. Desflurane Allows for a Faster Emergence When Compared to Sevoflurane without Affecting the Baseline Cognitive Recovery Time. *Front Med (Lausanne)*. 2015 Oct 28;2:75. doi: 10.3389/fmed.2015.00075. PMID: 26579522; PMCID: PMC4623413.
 99. Ergönerç J, Ergönerç T, İdin K, Uzun U, Dirik A, Gedikli G, Bican G. The recovery time of sevoflurane and desflurane and the effects of anesthesia on mental and psychomotor functions and pain. *Anesth Essays Res*. 2014 Sep-Dec;8(3):367-71. doi: 10.4103/0259-1162.143151. PMID: 25886337; PMCID: PMC4258961.
 100. Dexter F, Hindman BJ. Systematic review with meta-analysis of relative risk of prolonged times to tracheal extubation with desflurane versus sevoflurane or isoflurane. *J Clin Anesth*. 2023 Nov;90:111210. doi: 10.1016/j.jclinane.2023.111210. Epub 2023 Jul 21. PMID: 37481911.
 101. Kim JM, Lee JH, Lee HJ, Koo BN. Comparison of emergence time in children undergoing minor surgery according to anesthetic: desflurane and sevoflurane. *Yonsei Med J*. 2013 May 1;54(3):732-8. doi: 10.3349/ymj.2013.54.3.732. PMID: 23549823; PMCID: PMC3635642.
 102. Mahmoud, N. A., et al. "Desflurane or Sevoflurane for Gynaecological Day-Case Anaesthesia with Spontaneous Respiration?" *Anaesthesia*, 6 Aug. 2008, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.01528.x>.
 103. Singh, P. M., Borle, A., McGavin, J., Trikha, A., & Sinha, A. (2017). Comparison of the Recovery Profile between Desflurane and Sevoflurane in Patients Undergoing Bariatric Surgery—a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Obesity Surgery*, 27(11), 3031-3039. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2929-6>.

104. Son HW, Lee JM, Park SH, Lee YJ, Oh JM, Hwang SK. Fentanyl versus Remifentanyl for Cough Suppression and Recovery after Video-Assisted Thoracic Surgery. *J Chest Surg.* 2021 Jun 5;54(3):200-205. doi: 10.5090/jcs.20.136. PMID: 33767013; PMCID: PMC8181691.
105. Nelson A, Sudhakar S, Mishra J, Tirupathi HK, Marella VG, Kudagi VS. Comparison of the Sevoflurane versus Desflurane Anaesthesia on the Recovery of Airway Reflexes and Cognitive Function: An Original Research. *J Pharm Bioallied Sci.* 2023 Jul;15(Suppl 1):S288-S292. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_497_22. Epub 2023 Jul 5. PMID: 37654338; PMCID: PMC10466510.
106. Balakrishnan G, Raudzens P, Samra SK, Song K, Boening JA, Bosek V, Jamerson BD, Warner DS. A comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing surgery for intracranial mass lesions. *Anesth Analg.* 2000 Jul;91(1):163-9. doi: 10.1097/00000539-200007000-00030. PMID: 10866905.
107. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth* 1995;7:89-91.
108. Ding D, Ishag S. Aldrete Scoring System. [Updated 2023 Jul 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
109. Chen WS, Chiang MH, Hung KC, Lin KL, Wang CH, Poon YY, Luo SD, Wu SC. Adverse respiratory events with sevoflurane compared with desflurane in ambulatory surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2020 Dec;37(12):1093-1104. doi: 10.1097/EJA.0000000000001375. PMID: 33109925; PMCID: PMC7752224.
110. Taschner A, Fleischmann E, Horvath K, Adamowitsch N, Emler D, Christian T et al. Desflurane versus sevoflurane anesthesia and postoperative recovery in older adults undergoing minor- to moderate-risk noncardiac surgery - A prospective, randomized, observer-blinded, clinical trial. *J Clin Anesth.* 2024

Nov;98:111576. doi: 10.1016/j.jclinane.2024.111576. Epub 2024 Aug 8. PMID: 39121786.

111. Kovac, Anthony & SUMMERS, KARRI. (2009). Comparison of remifentanyl versus fentanyl general anesthesia for short outpatient urologic procedures. *Signa Vitae*. 4. 10.22514/SV42.102009.5.
112. 112 Mitchell, Alex. (2017). The Mini-Mental State Examination (MMSE): Update on Its Diagnostic Accuracy and Clinical Utility for Cognitive Disorders. 10.1007/978-3-319-44775-9_3.
113. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué I Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, Pedraza OL, Bonfill Cosp X, Cullum S. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 5;2015(3):CD010783. doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jul 27;7:CD010783. doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub3. PMID: 25740785; PMCID: PMC6464748.
114. Su Y, Dong J, Sun J, Zhang Y, Ma S, Li M, Zhang A, Cheng B, Cai S, Bao Q, Wang S, Zhu P. Cognitive function assessed by Mini-mental state examination and risk of all-cause mortality: a community-based prospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2021 Oct 2;21(1):524. doi: 10.1186/s12877-021-02471-9. PMID: 34600472; PMCID: PMC8487495.
115. Tachibana S, Hayase T, Osuda M, Kazuma S, Yamakage M. Recovery of postoperative cognitive function in elderly patients after a long duration of desflurane anesthesia: a pilot study. *J Anesth*. 2015 Aug;29(4):627-30. doi: 10.1007/s00540-015-1979-y. Epub 2015 Feb 1. PMID: 25638572.
116. Chen, X., Zhao, M., White, P. F., Li, S., Tang, J., Wender, R. H., Sloninsky, A., Naruse, R., & Kariger, R. (2001). The recovery of cognitive function after

- general anesthesia in elderly patients: A comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia*, 93(6), 1489-1494.
117. Magni G, Baisi F, La Rosa I, Imperiale C, Fabbrini V, Pennacchiotti ML, Rosa G. No difference in emergence time and early cognitive function between sevoflurane-fentanyl and propofol-remifentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2005 Jul;17(3):134-8. doi: 10.1097/01.ana.0000167447.33969.16. PMID: 16037733.
 118. WHIWade DT, Vergis E. The Short Orientation-Memory-Concentration Test: a study of its reliability and validity. *Clin Rehabil*. 1999 Apr;13(2):164-70. doi: 10.1191/026921599673848768. PMID: 10348397.
 119. Bilotta F, Doronzio A, Cuzzone V, Caramia R, Rosa G; PINOCCHIO Study Group. Early postoperative cognitive recovery and gas exchange patterns after balanced anesthesia with sevoflurane or desflurane in overweight and obese patients undergoing craniotomy: a prospective randomized trial. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2009 Jul;21(3):207-13. doi: 10.1097/ANA.0b013e3181a19c52. PMID: 19542997.
 120. Bilotta, Federico & Caramia, Remo & Paoloni, F & Favaro, Roberto & Araimo Morselli, Fabio & Pinto, G & Rosa, Giovanni. (2007). Early postoperative cognitive recovery after remifentanyl-propofol or sufentanyl-propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: A randomized trial. *European journal of anaesthesiology*. 24. 122-7. 10.1017/S0265021506001244.
 121. Ji D, Karlik J. Neurotoxic Impact of Individual Anesthetic Agents on the Developing Brain. *Children (Basel)*. 2022 Nov 19;9(11):1779. doi: 10.3390/children9111779. PMID: 36421228; PMCID: PMC9689007.
 122. J. Steinmetz, V. Siersma, L.V. Kessing, L.S. Rasmussen, Is postoperative cognitive dysfunction a risk factor for dementia? A cohort follow-up study, *British Journal of Anaesthesia*, Volume 110, Supplement 1, 2013, Pages i92-i97, ISSN 0007-0912.

123. Kuzminskaite V, Kontrimaviciute E, Kauzonas E, Slauzgalvyte I, Bukelyte G, Bruzyte-Narkiene G, Jatuzis D. Sevoflurane and desflurane effects on early cognitive function after low-risk surgery: A randomized clinical trial. *Brain Behav.* 2023 Jun;13(6):e3017. doi: 10.1002/brb3.3017. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37086000; PMCID: PMC10275520.
124. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology.* 1993 Sep;79(3):444-53. doi: 10.1097/00000542-199309000-00006. PMID: 8363068.
125. Bassuoni AS, Amr YM. Cardioprotective effect of sevoflurane in patients with coronary artery disease undergoing vascular surgery. *Saudi J Anaesth.* 2012 Apr;6(2):125-30. doi: 10.4103/1658-354X.97024. PMID: 22754437; PMCID: PMC3385253.
126. Kim, H., et al. (2018). "Comparison of Remifentanil Infusion and Fentanyl Bolus Administration as Adjuvants to Propofol in Ureteroscopic Lithotripsy." *Korean Journal of Anesthesiology*, 71(5), 368–374. <https://doi.org/10.4097/kjae.2018.71.5.368>.
127. Brioni, J.D., Varughese, S., Ahmed, R. *et al.* A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics. *J Anesth* **31**, 764–778 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00540-017-2375-6>.
128. Gozdemir, Muhammet, Yeter, Ekrem, Akcay, Murat, Kurdoglu, Elvin, Gumus, Tülin, Keleş, Telat, Bilen, Emine and Kanbak, Orhan. "Comparison of the effect of sevoflurane and desflurane on postoperative arrhythmia and QT dispersion" *Open Medicine*, vol. 5, no. 2, 2010, pp. 209-214. <https://doi.org/10.2478/s11536-009-0115-5>.
129. Oh C, Lee S, Song BS, Kwon S, Kim YH, Yoon SH, Shin YS, Ko Y, Lim C, Hong B. Comparative effects of desflurane and sevoflurane on intraoperative peripheral perfusion index: a retrospective, propensity score matched, cohort study.

Sci Rep. 2023 Mar 6;13(1):2991. doi: 10.1038/s41598-022-27253-0. PMID: 36878940; PMCID: PMC9988875.

130. Mackey, J. J., Parker, S. D., Nass, C. M., Snyder, D. S., Curreri, S., Kazim, D., Zuckerman, R. L., & Fleisher, L. A. (2000). Effectiveness of Remifentanil versus traditional fentanyl-based anesthetic in high-risk outpatient surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*, 12(6), 427-432. [https://doi.org/10.1016/S0952-8180\(00\)00185-9](https://doi.org/10.1016/S0952-8180(00)00185-9).
131. Möllhoff, T., Herregods, L., Moerman, A., Blake, D., MacAdams, C., Demeyere, R., Kirno, K., Dybvik, T., Shaikh, S., & the Remifentanil Study Group. (2001). Comparative efficacy and safety of remifentanil and fentanyl in 'fast track' coronary artery bypass graft surgery: A randomized, double-blind study. *British Journal of Anaesthesia*, 87(5), 718-726. <https://doi.org/10.1093/bja/87.5.718>.
132. Twersky, R. S., Fleisher, L. A., Roizen, M. F., & Glass, P. S. (2001). Hemodynamics and emergence profile of remifentanil versus fentanyl. *Journal of Clinical Anesthesia*, 13(6), 401-406. [https://doi.org/10.1016/s0952-8180\(01\)00291-4](https://doi.org/10.1016/s0952-8180(01)00291-4).
133. Pandya NK, Sharma S. Capnography and Pulse Oximetry. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539754/>.
134. Klock PA Jr, Czeslick EG, Klapfta JM, Ovassapian A, Moss J. The effect of sevoflurane and desflurane on upper airway reactivity. *Anesthesiology*. 2001 Jun;94(6):963-7. doi: 10.1097/00000542-200106000-00008. PMID: 11465621.
135. Sakata K, Kito K, Fukuoka N, Nagase K, Tanabe K, Iida H. Cerebrovascular reactivity to hypercapnia during sevoflurane or desflurane anesthesia in rats. *Korean J Anesthesiol*. 2019 Jun;72(3):260-264. doi: 10.4097/kja.d.18.00244. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30481950; PMCID: PMC6547227.

136. Yldzdaş D, Yapcoğlu H, Yılmaz HL. The value of capnography during sedation or sedation/analgesia in pediatric minor procedures. *Pediatr Emerg Care*. 2004 Mar;20(3):162-165. doi: 10.1097/01.pec.0000117922.65522.26. PMID: 15094573.
137. Kanbe H, Matsuura N, Kasahara M, Ichinohe T. Tissue Blood Flow During Remifentanil Infusion With Carbon Dioxide Loading. *Anesth Prog*. 2015 Summer;62(2):51-6. doi: 10.2344/0003-3006-62.2.51. PMID: 26061573; PMCID: PMC4462700.
138. Kwon SY, Chung SW, Joo JD. Optimal neuromuscular blocking effects of remifentanil during tracheal intubation under general anesthesia. *J Int Med Res*. 2018 Aug;46(8):3097-3103. doi: 10.1177/0300060518772227. Epub 2018 May 3. PMID: 29722285; PMCID: PMC6134681.
139. Maidatsi PG, Zaralidou AT, Gorgias NK, Amaniti EN, Karakoulas KA, Giala MM. Rocuronium duration of action under sevoflurane, desflurane or propofol anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2004 Oct;21(10):781-6. doi: 10.1017/s0265021504000055. PMID: 15678732.
140. Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, Proppe D, Sitzlack D. Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1998 Jun;45(6):526-32. doi: 10.1007/BF03012702. PMID: 9669005.
141. Yi, I.K., Kim, JS., Hur, H. *et al*. Effects of deep neuromuscular block on surgical pleth index-guided remifentanil administration in laparoscopic herniorrhaphy: a prospective randomized trial. *Sci Rep* **12**, 19176 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23876-5>.
142. Ferreira TA, Rama-Maceiras P, Molins N, Rey-Rilo T. Potenciación de una dosis única de rocuronio por fentanilo o remifentanilo en pacientes anestesiados con propofol. Evaluación por acelerometría [Fentanyl or remifentanil to potentiate a

- single dose of rocuronium in patients anesthetized with propofol with evaluation by accelerometry]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2004 Apr;51(4):190-4. Spanish. PMID: 15168926.
143. 144 Mathur S, Patel J, Goldstein S, et al. Bispectral Index. [Updated 2023 Nov 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
 144. Rosow, C., & Manberg, P. J. (2002). Bispectral Index monitoring. *Anesthesiology Clinics of North America*, 19(4), 947-966, xi. [https://doi.org/10.1016/S0889-8537\(01\)80018-3](https://doi.org/10.1016/S0889-8537(01)80018-3).
 145. Kim J-K, Kim D-K, Lee M-J. Relationship of bispectral index to minimum alveolar concentration during isoflurane, sevoflurane or desflurane anaesthesia. *Journal of International Medical Research*. 2014;42(1):130-137. doi:10.1177/0300060513505525.
 146. Ryu K, Song K, Kim J, Kim E, Kim SH. Comparison of the Analgesic Properties of Sevoflurane and Desflurane Using Surgical Pleth Index at Equi-Minimum Alveolar Concentration. *Int J Med Sci*. 2017 Aug 18;14(10):994-1001. doi: 10.7150/ijms.20291. PMID: 28924371; PMCID: PMC5599923.
 147. Yu, H., Zhang, L., Ma, Y. *et al*. Early postoperative recovery in operating room after desflurane anesthesia combined with Bispectral index (BIS) monitoring and warming in lengthy abdominal surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol* **18**, 110 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0577-6>.
 148. Ryu KH, Song K, Lim TY, Choi WJ, Kim YH, Kim HS. Does Equi-Minimum Alveolar Concentration Value Ensure Equivalent Analgesic or Hypnotic Potency?: A Comparison between Desflurane and Sevoflurane. *Anesthesiology*. 2018 Jun;128(6):1092-1098. doi: 10.1097/ALN.0000000000002158. PMID: 29509579.

149. Ferreira DA, Nunes CS, Antunes LM, et al. The effect of a remifentanyl bolus on the bispectral index of the EEG (BIS) in anaesthetized patients independently from intubation and surgical stimuli. *European Journal of Anaesthesiology*. 2006;23(4):305-310. doi:10.1017/S0265021505001997.
150. Rüsch, D., Arndt, C., Eberhart, L. *et al.* Bispectral index to guide induction of anesthesia: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol* **18**, 66 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0522-8>.
151. Seo, D. M., Kim, K. U., & Kim, J. H. (2005). Effect of Remifentanyl and Fentanyl on Bispectral Index and Hemodynamics during Propofol TCI. *Korean Journal of Anesthesiology*, 49(6), S6-S9. <https://doi.org/10.4097/kjae.2005.49.6.S6>.
152. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2001 Apr;86(4):523-7. doi: 10.1093/bja/86.4.523. PMID: 11573626.

ПРИЛОЗИ

Биографски податоци за кандидатот

Доктор Виолета Огњанова Симјановска е родена во Скопје, на 26.9.1989 година. Основно и средно образование завршила во Скопје, во Гимназијата „Орце Николов“, со просек 5,00. На Медицинскиот факултет во Скопје дипломирала во 2013 година, со среден просек 8,56. За време на додипломските студии реализирала студиски престој при Универзитетот Аин Шамс (Ain Shams) во Каиро, Египет, при Медицинскиот Факултет во Каиро, успешно завршувајќи го курсот по Општа хирургија на англиски јазик и студиски престој при Универзитетот во Љубљана, при Медицинскиот факултет во Љубљана, успешно завршувајќи го курсот по Семејна медицина на англиски јазик.

По завршувањето на факултетот се вработува во ЈЗУ УК ТОАРИЛУЦ - КАРИЛ во Скопје, во мај 2014 година, каде што работи како специјалист анестезиолог сè до денешен ден.

Специјализацијата по анестезиологија и интензивно лекување при Медицинскиот факултет во Скопје успешно ја завршила во јуни 2021 година на КАРИЛ.

Во септември 2020 година се запишала на трет циклус – докторски студии по Клиничка медицина од областа на Инхалациската анестезија, со докторска теза со наслов „Компарација на ефектот меѓу десфлуран и севофлуран врз будењето од општа анестезија кај пациенти со колоректална патологија“, под менторство на проф. д-р Билјана Ширговска, и има издадено два научни труда.

Од 2023 година е дел од анестезиолошкиот тим за трансплантација на црн дроб со активно учество и во првата трансплантација на црн дроб по која добива неколку признанија од страна на МЛД и на ЛКМ.

Научно-истражувачка дејност

Доктор Виолета Огњанова Симјановска се јавува како автор и коавтор на повеќе научно-стручни трудови објавени во списанија со меѓународен уредувачки одбор или научни публикации објавени во целост во зборник на трудови од научен или стручен собир со меѓународни уредувачки одбор (или во зборник на трудови).

Доктор Виолета Огњанова Симјановска е активна на полето на анестезиологијата и на реанимацијата. Учествовала на неколку домашни и меѓународни школи, семинари и конгреси со свои трудови и со апстракти. Во 2018 и 2023 година зема активно учество со објавување свои трудови на Европскиот анестезиолошки конгрес „Евроанестезија“ (Euroanesthesia) каде што во сите години добива грантови за следење на конгресните активности и учество од страна на ЕСАИК (ESAIC), Гетинге (Getinge) и ВФСА (WFSA). Член е на ЗЛМ (Здружение на лекари на Македонија), ЗЛАРИЛ (Здружение на лекари по анестезија, реанимација и интензивно лекување), САРА (SARA [Српска асоцијација за регионална анестезија]) и ЕСАИК – Европско здружение за анестезија и интензивна нега (ESAIC [European Society of Anesthesia and Intensive care]), ВФСА – Светска федерација на здруженија на анестезиолози (WFSA [World Federation of Societies of Anesthesiologists]), МЛД (Македонско лекарско друштво). Посебни области од интерес ѝ се регионалните анестезии, како и третманот на болката (акутната, постоперативната и хроничната). Во 2022 година, во мај и во октомври, посетува едукација поврзана со примена на ултразвукот во хемодинамски мониторинг, како и примена на ултразвукот за периферни нервни блокови во областа на регионалната анестезија. Учествовала на повеќедневни едукативни курсеви како што се ПОКУС во анестезиологијата (POCUS in anesthesiology); Семинар за мрежа за зајакнување на хибридната коагулација, основна хемодинамика, активација на хиперфузиска коагулација и ДИК во Истанбул, Турција (Hybrid coagulation empowerment Network Seminar, Basic hemodynamics, hypoperfusion coagulation activation and DIC); Регионална работилница за анестезиологија (Regional anesthesiology workshop) во Белград, Србија.

Добила Благодарница од ЛКМ за исклучителната стручност, пожртвуваност и хуманост во лекувањето на повредените во пожарот во Кочани во март 2025 година.

Има остварено повеќе стручни престои како што се стручен престој во болницата „Ст. Аугустинус Кракенхаус“ во Дурен, Германија, во февруари 2023 година, стручен престој во Сервисот за акутна болка во Универзитетската болница „Кочели“ во Истанбул, Турција, каде што ги доусовршува техниките за регионална анестезија водена под ултразвук, како и употреба на ултразвукот за канулација на централна вена и за канулација на артерија.

Досега има објавено повеќе трудови печатени во целост во списание со меѓународно влијание и резимеа од повеќе трудови презентирани на меѓународни и на домашни стручни собири. Била дел од повеќе конгреси како активен учесник со свое излагање во Евроанестезија, во 2018 година, во Копенхаген; учесник на 5., 6. и 7. македонски конгрес на анестезија, реанимација и интензивна нега со свое излагање во Охрид, во 2014, 2019 и 2024 година; активен учесник со свој приказ на случај на конгресот во Белград, во 2019 година; учесник во АРУД 2020 година, Конгресот на Турското здружение на анестезиолози; учесник во Евроанестезија во 2023 година, во Глазгов, како дел од ЕСАИК Село (ESAIC Village); активен учесник со свој приказ на случај на Светскиот конгрес на анестезија ВКА (WCA) во 2024 година, во Сингапур; учесник во АРУД 2025 – конгресот на Турското здружение на анестезиолози, во Скопје; учесник на работилницата Анестезија со низок проток (Low Flow anesthesia) при истиот конгрес; активен учесник со свој приказ на случај на конгресот БИСОП (BISOP) во Белград, во 2024 и 2025 година, активен учесник на Европскиот анестезиолошки конгрес во Лисабон, Евроанестезија 2025.

ИЗЈАВА

Изјавувам дека докторскиот труд е оригинален труд, изработен самостојно, дека уредно ги цитирам сите користени извори и литература и дека трудот не е користен во рамките на други универзитетски студии или за стекнување на друго звање.

Виолета Огњанова Симјановска,
своерачен потпис на авторот

ИЗЈАВА

Изјавувам дека електронската верзија на докторскиот труд е идентична со отпечатениот докторски труд.

Виолета Огњанова Симјановска,
своерачен потпис на авторот