



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
ВО СКОПЈЕ



МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА

АЛЕКСАНДАР МИХАИЛ М. КИШМАН

**КОМПАРАТИВНА СТУДИЈА ЗА
ЕФЕКТИТЕ НА ДЕКСМЕДЕТОМИДИНОТ
УПОТРЕБЕН ВО РЕКОНСТРУКТИВНАТА
И ПЛАСТИЧНА ХИРУРГИЈА**

Докторски труд

Медицински науки – Анестезиологија

Скопје, 2025



Ss. CYRIL AND METHODIUS“ UNIVERSITY
IN SKOPJE
MEDICAL FACULTY
REPUBLIC OF NORTH MACEDONIA



ALEKSANDAR MIHAEL M. KISHMAN

**COMPARATIVE STUDY OF THE
EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE
USED IN RECONSTRUCTIVE AND
PLASTIC SURGERY**

Doctoral Dissertation

Medical science - Anesthesiology

Skopje, 2025

МЕНТОР:

Проф. д-р Марија Шољакова, Универзитет „Свети Кирил и Методиј“ – Скопје,
Медицински факултет, РСМ

**ЧЛЕНОВИ НА КОМИСИЈАТА ЗА ОДБРАНА НА ДОКТОРСКАТА
ДИСЕРТАЦИЈА:**

Проф. д-р Адријан Карталов, Универзитет „Свети Кирил и Методиј“ – Скопје,
Медицински факултет, РСМ, председател,

Проф. д-р Марија Шољакова, Универзитет „Свети Кирил и Методиј“ – Скопје,
Медицински факултет, РСМ, член,

Проф. д-р Биљана Кузмановска, Универзитет „Свети Кирил и Методиј“ – Скопје,
Медицински факултет, РСМ, член,

Проф. д-р Јасминка Нанчева, Универзитет „Свети Кирил и Методиј“ – Скопје,
Медицински факултет, РСМ, член,

Проф. д-р Смиља Туцарова Ѓорговска, Универзитет „Свети Кирил и Методиј“ –
Скопје, Медицински факултет, РСМ, член.

Датум на одбрана на докторскиот труд: Фебруари 2026 година

Место: Амфитеатар на Медицински Факултет

БЛАГОДАРНОСТ

Овој докторски труд е резултат на моето долгогодишно работење и анестезирање на болни со хируршка патологија од паластично и реконструктивна хирургија. Затоа, пред сè би сакал да ја изразам својата благодарност до целокупниот персонал од Одделот за анестезија во пластично-реконструктивна хирургија, моите колеги анестезиолози, специјализанти и медицински сестри, кои цело време и заедно со мене учествуваа во реализацијата на истражувањата. Без нивната помош завршувањето на оваа студија беше невозможно.

Исто така сакам да ја изразам својата благодарност кон Раководителот на КАРИЛ и шеф на Катедрата по анестезиологија, Проф.Д-р.Адријан Карталов за неговите придонеси кон конечното обликување на идејата, несебичната помош, и одговорна и целосна посветеност за реализирање и изработка на оваа докторска дисертација.

Оваа Докторска Дисертација нема да можеше да биде завршена без постојаната поткрепа која ја имав од страна на моето семејство, кои ми даваа елан, ме бодреа и ми помагаа со својата позитивна енергија.

Особена благодарност изразувам кон професорите кои во текот на моите Докторски студии како членови на Рецензентска комисија, Проф. д-р Биљана Кузмановска, Проф. д-р Јасминка Нанчева, Проф. д-р Смиља Туцарова Ѓорговска, ја следеа мојата работа, ми даваа корисни совети од логистика и комуникации кои професионално ми помагаа во текот на изработката на докторскава дисертација.

На крајот би сакал да се заблагодарам на Проф. д-р Марија Шољакова, која како Ментор континуирано ме охрабруваше и ми даваше огромна поддршка, што направија овие Докторски студии за мене да се образовно и плодносно искуство. Без постојаните коментари, забелешки и потсетувања, оваа Докторска дисертација тешко можеше да биде реализирана.

Им Благодарам на сите!

Автор

Александар Михаил Кишман

КОМПАРАТИВНА СТУДИЈА ЗА ЕФЕКТИТЕ НА ДЕКСМЕДЕТОМИДИНОТ УПОТРЕБЕН ВО РЕКОНСТРУКТИВНАТА И ПЛАСТИЧНА ХИРУРГИЈА

Апстракт:

Вовед. Иако пластично-реконструктивната хирургија се одликува со релативно кратки оперативни интервенции, оперативната траума врз мекото ткиво и мускули предизвикува снажен инфламаторен одговор придружен со оперативен стрес, при што постои опасност од компромитирање на оперативната интервенција и отфрлање на графт. Дексмететомидинот (Dexmedetomidine-ДМ) е селективен алфа-2 агонист на адренорецепторите кој може да се користи во овој вид на хирургија. Неговата примена во анестезиологијата иако сè уште не е сосема проучена, се опишува дека ДМ поседува антиинфламаторен и антистрес ефект кој може да одговори на потребите на анестезија за овој вид хирургија.

Оваа студија е дизајнирана со цел да се покажат ефектите од примената на ДМ во пластично - реконструктивната хирургија како средство за аналгоседација (модерирана седација со ДМ во комбинација со ремифентанил) од една страна и да се споредат со ефектите од длабоката седација со ремифентанил. Исто така ќе се проучат нивните ефекти врз инфламаторниот и оперативниот стрес одговор.

Цели. Примарна цел е да се докаже дали ДМ во комбинација со ремифентанил, применет при пластично реконструктивна хирургија, влијае врз нивото на маркерите за инфламација (Le, СРР, IL6 и TNF1) и нивото на кортизол како маркер за оперативен стрес одговор и да се спореди со ефектите од примена на чист ремифентанил.

Секундарно да се споредат ефектите на обата врз хемодинамиката, респирацијата, седацијата, постоперативната болка, врз постоперативните компликации, когнитивните нарушувања како и врз степенот на постоперативното заздравување.

Материјал и метод. Ова е проспективна, рандомизирана клиничка студија во траење од една година во која се вклучени сто болни за пластично-реконструктивна хирургија на глава и врат, кои ги исполнуваат критериумите за вклучување.

По случаен избор болните се седираат со: Група 1 (n=50), континуирана инфузија на ремифентанил во дози за одржување (0,05 – 0,12 мкг/кг/мин) која се титрира до

постигнување на аналгезија која е контролна група. И Група 2 (n=50) вовед со ДМ (болус: 1мкг/kg + инфузија-0,5 мкг/kg/час) и континуирана инфузија на ремифентанил во дози за одржување (0,03 мкг/kg/мин); во двете испитувани групи се мери дозата на потрошен опиоид (ремифентанил мкг/kg/мин).

Предоперативно покрај прегледот и оценка за вклучување во студијата се зема крв за проширена стандардна лабораторија, како и за IL6, TNF и кортизол (тоа е контролно време- t0-), а за одредување на оперативниот стрес и инфламаторниот одговор, 1 ч. по завршување на оперативната интервенција (t1), се зема полна крв 5мл. Периоперативно се следи хемодинамика (срцева акција - ЕКГ, артериски крвен притисок - АКП, и срцева фреквенција, пулс во минута- П/мин), респирација, оксигенација, болка преку количината на потрошен ремифентанил. Постоперативно се следи: степенот на постоперативна болка со визуелната аналогна скала (ВАС), нивото на седација со Рамзи скалата за седација (РСС) и постоперативните компликации (време на опоравување, гадење и повраќање и состојба на когниција).

Клучни зборови: дексметомидин, ремифентанил(remifentanil), пластично реконструктивна хирургија, аналгоседација, кортизол, инфламација, постоперативно заздравување.

Научна област: Медицина

Потесна област: Анестезиологија

COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE USED IN PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY

Abstract

Objectives. Even though the interventions in plastic and reconstructive surgery are relatively short, the operative trauma on the soft tissue and muscles produce a severe stress and inflammatory response what can compromise the feeding of the grafts and cause its rejection. Dexmedetomidine (DM) is a selective alfa -2 agonist of adrenoreceptors what can be used in such a type of surgery. Its use in anesthesiology even though it is not well searched, there are some publications suggesting for its anti-inflammatory and anti-stress effects can meet the needs of this type of deep sedation.

With the aim to show and compare the effects of DM as an agent for deep sedation in combination with remifentanil from one side, with the deep sedation with pure remifentanil on the other side and their effects on inflammation and stress response, was designed this study.

Goals. Primary outcomes of this study are to prove if the combination of DM with remifentanil has influence on the levels of the markers of inflammation (Le, CPR, IL6,TNF) and the markers of stress (cortisol) and to estimate and compare them with the effects of pure remifentanil.

The secondary outcomes are concerned with the peroperative effects of DM and standard sedation on hemodynamics, respiration and postoperative sedation, pain, and the development of post anesthesia emergencies, cognitive disorders and quality of recovery.

Material and methods. This is a prospective, randomized study in duration of one year, where 100 patients for plastic and reconstructive surgery on the head and neck are included, that meet the inclusive criteria of this research. After blind randomization patients are anesthetized as follows. Group 1- (n=50) - control group, will receive an infusion of remifentanil for sedation and analgesia in doses of 0.05– 0.12 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$. And Group 2 (n=50) with DM (bolus: 1mcg/kg + infusion for maintenance: 0.5 mcg/kg/h) and an infusion of remifentanil for analgesia in doses of 0.03 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$. In both groups the amount of the used opioid is measured.

During the preoperative assessments in the outpatient policlinic (the randomization, ASA classification, BP, P/min, BW, High, cognition), a blood sample (5 ml) for preoperative biochemical analyses including the level of IL-6, TNF and cortisol(-T0) are taken. Peroperative interventions include continuous monitoring (BP, P./min, pO2, EtCO2, BIS), injection of DM and remifentanil due to protocol for groups, measuring of the level of the markers for inflammation and stress after 1 hour of the surgery (t1) and the level of the pain according to the opioid use. In the postoperative period in PACU and at the ward are checked the postoperative level of sedation (RSS), postoperative pain (VAS), postoperative emergencies (POVN, cognition, and postoperative recovery).

Key words: *Dexmedetomidine, remifentanil, plastic and reconstructive surgery, analgo-sedation, cortisol, inflammation, postoperative recovery.*

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Anesthesiology

СОДРЖИНА

Апстракт: на македонски јазик.....	9
Abstract.....	11
СОДРЖИНА	13
ЛИСТА НА КРАТЕНКИ.....	15
1. ВОВЕД.....	17
1.1. ПЕРОПЕРАТИВНА СЕДАЦИЈА И АНАЛГЕЗИЈА.....	17
1.2. ЕВАЛУАЦИЈА НА СЕДИРАНОСТ, АНАЛГЕЗИЈА И ЗАКРЕПНУВАЊЕ.....	19
1.2.1. Евалуација на степенот на седација.....	19
1.2.2. Евалуација на степенот на постоперативната болка.....	20
1.2.3. Евалуација на постоперативно закрепнување - Qoq-40.....	20
1.3. ДЕХМЕДЕТОМИДИН – ДЕКСМЕДЕТОМИДИН (ДМ).....	21
1.3.1. Фармаколошки својства	21
1.3.2. Клиничка примена на ДМ.....	24
1.3.2.1. Употреба на dexmedetomidine во Интензивно Лекување.....	24
1.3.2.2. Употреба на dexmedetomidine како агенс за анестезија.....	25
а. Процедурална седација.....	25
б. Dexmedetomidine - адјуванс во општа и регионална анестезија.....	25
1.3.2.3. Dexmedetomidine за друга клиничка примена.....	27
1.3.3. Дозирање на dexmedetomidine.....	28
1.3.4. Несакани дејства на dexmedetomidine.....	28
1.4. РЕМИФЕНТАНИЛ.....	29
2. МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕ.....	30
3. ЦЕЛИ.....	31
4. ХИПОТЕЗА.....	31
5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	32
5.1. ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА.....	32
5.2. ПРИМЕРОК НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	32
5.2.1. Критериуми за селекција на испитаниците.....	33
5.2.2. Карактеристики на примерокот.....	33
5.3. ИНТЕРВЕНЦИИ.....	34
5.3.1. Предоперативни интервенции.....	34
5.3.2. Периоперативни интервенции.....	35
5.3.3. Постоперативен протокол.....	36

5.3.4. Касен постоперативен протокол.....	36
6. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ДОБИЕНИТЕ РЕЗУЛТАТИ.....	37
7. РЕЗУЛТАТИ.....	38
-Селекција на подобен примерок –Табела.....	38
7.1. ДЕМОГРАВСКИ ПОДАТОЦИ НА ИСПИТАНИЦИТЕ.....	39
7.2. ПЕРОПЕРАТИВНО КОРИСТЕЊЕ НА СЕДАТИВИ И АНАЛГЕТИЦИ.....	43
7.3. ПЕРОПЕРАТИВНИ ВИТАЛНИ ПАРАМЕТРИ.....	46
7.3.1. Среден Артериски крвен Притисок (САП).....	46
7.3.2. Пулсна фреквенција (П/мин).....	48
7.3.3. Пероперативни Респирации во минута.....	50
7.3.4. Пероперативни вредности на сатурацијата со кислород (SpO ₂)	52
7.3.5. Пероперативни вредности на СО ₂ на крајот на експириумот (EtCO ₂).....	53
7.4. ВРЕДНОСТИ НА МАРКЕРИТЕ ЗА ИНФЛАМАЦИЈА И СТРЕС.....	55
7.4.1. Вредности на Леукоцитите.....	55
7.4.2. Вредности на CRP.....	56
7.4.3. Вредности на гликозата во крвта.....	57
7.4.4. Вредности на IL 6, cortisol и TNF- α	58
7.5. ПОСТОПЕРАТИВНИ ИСПИТУВАЊА	61
7.5.1. Постоперативна болка изразена со VAS.....	61
7.5.2. Степен на постоперативна седираност.....	65
7.5.3. Постоперативно закрепнување мерено со QoR-40 тест.....	68
7.5.4. Несакани постоперативни ефекти	71
7.5.5. Постоперативни когнитивни нарушувања.....	71
8. ДИСКУСИЈА.....	73
- Аналгетски својства на дексмететомидинот.....	73
- Дексмететомидин и витални параметри.....	70
- Ефекти на ДМ врз маркерите за инфламација и стрес.....	75
- Постоперативни ефекти на ДМ.....	76
- Ефекти на ДМ врз когниција.....	79
9. ЗАКЛУЧОЦИ.....	81
Ограничувања во истражувањето.....	82
Придонес од истражувањето во науката и клиничката пракса.....	83
Придобивки од истражувањето	84

Користена литература	85
10. ПРИЛОЗИ	96
1. Табели	97
Табела .1.1. Рангирање на степените на седација по АСА.....	97
Табела 1.2. Бодирање на степенот на седација (PCC).....	98
Табела 1.3. ПРАШАЛНИК QoR-40 (квалитет на опоравување).....	99
2. ПРОТОКОЛИ.....	100
- Протокол на студијата 1.....	101
- Протокол на студијата 2.....	101
- QUALITY OF RECOVERY SCORE“ (QoR-15).....	102

ЛИСТА НА КРАТЕНКИ

ASA – American Society of anaesthesia; Американско здружение на анестезиолози - АСА

МОАСС- Модифицираната опсервациска скала за испитување будност/седација

РСС- Рамзи-скала за седација

ВАС- Визуелна аналогна скала

Qor-40-Quality of postoperative recovery- квалитет на постоперативен опоравок

ДМ – dexmedetomidine

ЕИЛ - Единиците за интензивно лекување

ЦНС - Централен нервен систем

ПНС - Периферен нервен систем

ЛЦ- Locus coeruleus

ИКП - Интра кранијален притисок

АКП- Артериски крвен притисок

П/мин- Пулс во минута

САП - Среден артериски притисок

Vss - steady-state volume - постојан волумен на дистрибуција

ГАБА -Gama amino butter acid - Гама аминокиселина

МВ - механичка вентилација

CRP - Ц-реактивен протеин

IL-6 – Интерлеукин 6

TNF- α – Тумор Некрозис Фактор Алфа

ПОКН - постоперативно когнитивно нарушување

ОЕА – Општа ендотрахеална анестезија

ПОНВ (PONV) – postoperative nausea and vomiting - постоперативно гадење и повраќање

“opioid sparing drug” – лек кој ја штеди употребата на опиоиди

КВС - кардиоваскуларен систем

АВ блок (AV block) – атриовентрикуларен блок

РМ – ремифентанил

ИВ – интравенозно

УК ТОАРИЛУЦ - Универзитетската клиника за трауматологија, ортопедија, анестезија со реанимација и Интензивно лекување и Ургентен центар

УКПРХ - УК за пластична и реконструктивна хирургија

БМИ – индекс на телесна маса

„slipping apnea“ – престанок на дишењето при спиење

БИС - спектрометрија за проценка на длабочината на ОЕА

ФР – физиолошки раствор

Le – Леукоцити

ПАЦУ (PACU – Postanesthetic care unit) – единицата за постоперативно будење

SpO₂ – сатурација на хемоглобинот со кислород

EtCO₂ - јаглерод диоксид на крајот на експириумот

POCD - постоперативни когнитивни дисфункции

ВОВЕД

Главните постулати за безбедна анестезија се обезболеност и комфор на болните во текот на оперативната интервенција. Ова е од суштинско значење за да може да се обезбеди мирно оперативно поле, позитивен хируршки исход и да се спречат несакани постоперативни последици. Во тој контекст, современата анестезиологија се стреми кон зголемена грижа за болните, па сè почесто се бараат агенци кои го намалуваат оперативниот стрес и инфламаторен одговор. Од особен интерес за анестезиолозите се куси и многу болни оперативни интервенции како што се интервенциите во пластичната и реконструктивна хирургија, кои најчесто се со еднодневен престој на пациентите во болница. За оваа патологија изборот на соодветна аналгезија и седација е клучна за добар исход од интервенцијата.

Периоперативната длабока седација како анестезиолошка техника се користи за смирување на пациентите пред и во текот на оперативната процедура или регионалните анестезиолошки техники се комбинираат со дополнителна примена на седативи, хипнотици и аналгетици.

1.1 ПЕРОПЕРАТИВНА СЕДАЦИЈА И АНАЛГЕЗИЈА

Периоперативна седацијата се смета како дел од континуумот за длабочина на анестезија, а како анестезиолошка техника се користи за смирување на пациентите пред и во текот на оперативната процедура [1]. Според Американското здружение на анестезиолози (АСА) рангирањето на овој континуум е следниот:

- 1. Минимална седација (Анксиолиза)**
- 2. Модерирана средна седација и/или аналгезија („Свесна или процедурална седација“)**
- 3. Длабока седација и/или аналгезија**
- 4. Општа анестезија**

Деталите од рангирањето на степените на седација по АСА, се претставени на Табела 1.1. во Прилози.

Како што се забележува од овој континуум нивото на седација може да варира, движејќи се од минимална до длабока седација и општа анестезија. Процедуралната седација се користи само за кратки, едноставни нехируршки и хируршки постапки, додека за комплексни операции се користи комбинација од седација и аналгезија и/или регионална анестезија или пак општа анестезија [2,3].

Длабочината на седацијата често варира во текот на изведувањето на постапките, што бара будност и постојана внимателност со документирање на степенот на длабочина. Во клиничката пракса се користат повеќе методи за испитување на степенот на седација, меѓу кои спаѓаат: АСА-континуумот за седација, Модифицираната опсервациска скала за испитување будност/седација (МОАСС) и Рамзи-скалата за седација (РСС) [4, 5].

1.2. ЕВАЛУАЦИЈА НА ПОСТОПЕРАТИВНАТА СЕДИРАНОСТ, АНАЛГЕЗИЈА И ЗАКРЕПНУВАЊЕ

Ефектот од употребата на анестетици, седативи, хипнотици и релаксанти во текот на оперативната интервенција, како и самата хируршка интервенција се поврзани со постоперативна нелагодност, гадење, нагон за повраќање, болка, поспаност или пролонгирана седација.

Методот на опсервација и будно следење на постоперативниот тек е од голема важност за болниот и помага да се спречат постоперативните компликации. За таа цел постојат низа методи, тестови и скоринг системи со кои може да се евалуира степенот на постоперативната седација, болката и закрепнувањето [6].

1.2.1. Евалуација на степенот на седација

Во клиничката пракса за одредување на степенот на седација најчесто се користат едноставни методи, како што е опсервациската скала за будност/седација (МОАСС) и Рамзи-скалата за седација (РСС) [4, 6].

Од практична причина, во ова истражување беше одредуван степенот на седираност со помош на РСС, кој е едноставен тест со кој се бодира состојбата на болниот. Во Прилог, во Табелата 1.2. е прикажан начинот на бодирање со помош на РСС.

Бодирањето со РСС тестот се пресметува преку бројката поврзана со точниот одговор. Вредностите може да послужат за да се квалифицира состојбата на свест со

бодови (цифри). Бодовите 1 и 2, укажуваат на пониска седираност, а 5 и 6 посочуваат дека треба активно да се следи состојбата на седираност.

1.2.2. Евалуација на степенот на постоперативната болка

Одредување на степенот на болка е тешко, бидејќи болката е субјективно мултидимензионално чувство, па испитувачот не може да ја квантифицира болката. Затоа анестезиолозите, како објективен метод за одредување на степенот на болка ја користат субјективната Визуелна аналогна скала (ВАС) [7]. Тоа претставува линија од десет сантиметри, поделена на сегменти на растојание од 1 см. На болниот му се објаснува дека болката е претставена на таа линија. На едниот крај кај што пишува 0 – се означува дека нема болка, а на другиот крај каде ознаката е 10 е претставена најснажна болка што може да се замисли. Се замолува болниот да означи на линијата каде се наоѓа неговиот осет за болка.

1.2.3. Евалуација на постоперативно закрепнување - QoR-40

Оценувањето на квалитетот на постоперативното закрепнување (Quality of postoperative recovery – QoR-40) претставува важен сегмент во проценката на состојбата на болниот по анестезија и хирургија. QoR-40 е помагало со кое, по пат на самооценувачки скоринг-систем, може да се квалифицира состојбата на болниот по операција или пред излегување од болница. QoR-40 скалата е развиена во текот на 2000 година од страна на Мајлс и соработници, во која со помош на 40 (психометриски) прашања помага во проценката на постоперативното закрепнување [8]. Тоа е мултидимензионален прашалник за состојбата на пациентите по анестезија и хируршки интервенции. Неговото значење е во тоа што преку 40 прашања (од 0 – 5 бода) се обезбедува проценка на постоперативното закрепнување. Таа опфаќа специфичен прашалник кој се состои од 40 елементи мерејќи пет димензии: физичка удобност (12 поединечни точки); емотивна состојба (9 точки), физичка независност (5 точки), психолошка поткрепа (7 точки) и болка (7 точки). Бодирањето се движи од 40 (многу лошо) до 200 (одличен квалитет на закрепнување).

Оригиналната скала за квалитетот на постоперативното опоравување **QoR-40** е детална скала. Со неа прецизно се мери постоперативната состојба на болниот. Денес сè почесто се користи модифицираната **QoR-15** скала, од Старк (2013), заради својата практичност и за чие изведување се потребни само неколку минути [9,10].

Бидејќи табелата на која се прикажани прашалниците за постоперативна оцена на квалитетот на постоперативното закрепнување **QoR-40**, е обемна, таа ќе биде сместена како дополние на крајот, во Прилози.

1.3. DEXMEDETOMIDINE – ДЕКСМЕДЕТОМИДИН (ДМ)

Откривањето и развојот на Декседетомидин (Dexmedetomidine ДМ), во американските фармацевтски компании како потентен, високо селективен алфа-2 агонист на адренорецепторите, ги заинтригира анестезиолозите и доведе до потреба да биде преиспитана и повторно евалуирана примената на агонистите на адренорецепторите во периоперативни услови [11].

Dexmedetomidine ($C_{13}H_{16}N_2$) е потентен високо селективен (α_2) - алфа 2 агонист на адренорецепторите во мозокот со моларност од $200,285 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, чиј сооднос на селективност ($\alpha_2:\alpha_1$)- алфа2/алфа 1 е 1620:1. Тој е симпатолитик кој по своите својства е сличен со клонидинот, но е 8 до 10 пати поселективен за алфа 2 адренорецепторите. ДМ покажува седативен и анксиолитички ефект, ги штеди аналгетиците и минимално предизвикува депресија на респираторната функција. Поради неговите периферни вазоконстриктивни и симпатолитички својства тој предизвикува хемодинамски ефекти со појава на транзитрна хипертензија, брадикардија и хипотензија [12]. Тој вообичаено се користи за континуирана седација т.е. аналгезија во Единиците за интензивно лекување (ЕИЛ), а во поново време како агенс за анестезија. Во клиничката пракса исто така е познат како лек кој се користи главно за седација и третирање на акутни состојби на вознемиреност и др. Во фармакологијата е сврстен како сеопфатен анксиолитик, седатив и хипнотик.

1.3.1. Фармаколошки својства

Механизам на дејство

ДМ како селективен централно делувачки алфа-2 адренергичен агонист има седативни, анксиолитички и аналгетски својства. Ако се внесе системски (ив., им., ск.), тој предизвикува аналгезија и седација, а внесен интратекално, само аналгезија. Овој податок укажува дека алфа-2 адренергичните агонисти можат да ја модулираат ноцицепцијата преку рбетниот мозок, додека на супраспинално ниво предизвикуваат седација. Фармаколошкиот ефект на ДМ се остварува преку врзување со G-протеинот

при што делува на сите подгрупи на алфа рецепторите 2а, 2б, 2ц. Главно 2а и 2ц се одговорни за аналгезија и седација, додека 2б ги има во крвните садови. Сите овие рецептори постојат во ЦНС, ПНС, автономниот нервен систем, како и во виталните органи. ДМ го изразува својот хипнотички ефект преку активација на централните, пред и постсинаптички алфа2 рецептори, во Locus coeruleus (ЛЦ) , во мозочното стебло кој е важен центар за одржување и модулирање на вниманието и будноста. Додека седативните ефекти на ДМ настапуваат преку супраспиналните патишта вклучувајќи го Locus ceruleus (ЛЦ), аналгетското дејство настапува како директна акција врз ЛЦ. Активноста на ДМ врз ЛЦ може да резултира со зголемена активност на алфа-2 адреноцепторите во 'рбетната срцевина [13]. Алфа-2 селективноста на ДМ е опсервирана кај експериментални животни и се констатирало дека таа се прикажува во текот на спора ив инфузија од ниски или средни дози (10–300 mcg/kg) на ДМ, додека алфа-1 и алфа-2 активностите се манифестираат ако се дава спора инфузија со висока доза од ($\geq 1,000$ mcg/kg) или со брза ив инфузија. ДМ нема ефект врз мускаринските, серотонергичните и допаминските рецептори.

Ефекти на ДМ

Генерално ДМ, како резултат на директно централно дејство во ЦНС, исполнува седативно, аналгетско и симпатолитично дејство. Познато е дека даден во голема доза покажува вазоконстрикторен ефект, што се должи на неговото периферно симпатомиметско дејство.

Седативните ефекти се должат на инхибиција на невронската трансмисија во ЛЦ во мозочното стебло, од каде се предизвикува состојба на бесвест, слична на природен сон, со уникатна можност за лесно будење и кооперативност [14]. Аналгетскиот ефект се должи на директно централно дејство врз ЛЦ.

Како симпатолитик тој го намалува ослободувањето на норадреналин од симпатичките нервни завршетоци. Неговиот ефект врз кардио васкуларниот систем (КВС) е дозно зависен. Така, во мали дози преобладава централното дејство кое се манифестира со хипотензија и брадикардија, а во поголеми дози преобладава периферниот вазоконстрикторен ефект, кој го зголемува васкуларниот отпор при систола што предизвикува хипертензија и брадикардија [15,16].

Фармакодинамика

Според една студија направена на здрави возрасни волонтери ($N = 10$), констатирано е дека кога ДМ се инфундира ив во препорачаните дози од (0,2–0,7 mcg/kg/h), не ја нарушува респираторната фреквенција и кислородната сатурација на крвта, така што тие остануваат во нормални граници, а врз респираторниот систем влијае предизвикувајќи мирна респирација слична на длабок сон [17].

Потврдено е неговото бифазно однесување кое се манифестира со стимулација на 2A и 2B рецепторите, па настапува хипертензија, а преку 2A рецепторите хипотензија. Како последица на тоа се намалува протокот на крв и се намалува метаболизмот во мозокот, а неговото влијание врз интракранијалниот притисок (ИКП) сè уште не е разјаснето.

ДМ има влијание врз ендокриниот систем. Тој предизвикува намалено лачење на катехоламини заради што е намален симпатички одговор на стрес. За одбележување е неговиот ефект врз бубрезите каде предизвикува намалување на натриурезата и диурезата и го намалува количеството на ренин. Како изразит симпатолитик води до намалена саливација и појава на сува уста. Не постојат податоци за неговиот ефект врз дишната слузница [18].

Фармакокинетика

Се смета дека врз фармакокинетиката на ДМ влијаат: телесната маса, нарушената функција на црниот дроб, нивото на плазма албумините и срцевиот минутен волумен.

ИВ употреба на ДМ кај возрасни, ако се користи препорачаната доза од ив инфузија од 0,2-0,7 mcg/kg/h, ги покажува следните фармакокинетски својства:

- брза дистрибутивна фаза со полуживот на дистрибуција ($t_{1/2}$) од околу 6 минути;
- крајно време на елиминација околу 2 часа и
- постојан волумен на дистрибуција (steady-state volume - V_{ss}) од околу 118 литри.
- Клиренсот пресметан при ТТ од 72 кг е околу 39 L/h.

Бидејќи ДМ се врзува за белките, 94 % од оваа врска е подложна на комплетна биотрансформација која се одвива во црниот дроб преку процесот на глукуронидација и метаболизам на цитохром P450.

Лекот се екскретира непроменет преку урината и фецесот. Оштетената функција на црниот дроб предизвикува намалување на клиренсот на лекот [17].

1.3.2. Клиничка примена на ДМ

Досега ДМ главно се користел и е познат како лек, седатив, со примена во ЕИЛ, особено кај болни на механичка вентилација.

Меѓутоа, за негова употреба во анестезиологијата постојат мал број студии. Според фармаколошките својства ДМ може да се користи како адјуванс за аналгоседација или адјуванс во општата анестезија [18,19].

1.3.2.1. Употреба на dexmedetomidine во интензивно лекување

Со цел да се зголеми комфорот на критично болните пациенти, како и за да се намали болката и одговорот на стрес, при изведувањето на некои болни и непријатни дијагностички и терапевтски постапки во Единиците за интензивно лекување (ЕИЛ) најчесто се користат седативи и аналгетици [20]. Досега традиционално, кај критично болните пациенти, за седација и аналгезија се користат агонистите на гама аминокбутерната киселина (ГАБА) рецепторите (бензодијазепини, пропофол) во комбинација со опиоиди. ДМ со своите фармакохемиски својства претставува вистински избор на лек наменет за болните во ЕИЛ. Употребата на ДМ во ЕИЛ има предност пред другите седативи бидејќи пациентите се помалку седирани, лесно се стапува во контакт со нив и можат лесно да го поднесат тубусот и механичката вентилација, а е погоден и за изведување на дијагностички и терапевтски постапки на критично болните [21].

Употребата на ДМ ја намалува потребата за високи дози на други седативи и аналгетици. Се користи за одвикнување од механичка вентилација и полесна екстубација кога пациентот соработува. Нема студии за подолготрајна примена од 14 дена [22].

Во една метаанализа од 2019 година се покажало дека ДМ ако се споредува со пропофолот и бензодијазепините има подобар седативен и аналгетски ефект, а помалку инхибиторен ефект врз респирацијата и циркулацијата, така што може безбедно да се користи и при сепса [23]. Тој го инхибира инфламаторниот одговор и има антибактериски ефект. Значително ја намалува: смртноста во ЕИЛ (28-дневна), времетраењето на механичка вентилација (МВ), го скратува престојот во ЕИЛ како и хоспитализацијата [24].

Во една мултицентрична рандомизирана клиничка студија врз животни каде е испитуван ефектот на ДМ кај сепса и е следено нивото на Ц-реактивниот протеин и прокалцитонин, се покажало дека ДМ има директно влијание врз активноста и концентрацијата на плазма цитокините. Администрација на ДМ кај животни со тешка инфламација го намалува нивото на IL-6, и TNF- α , а кај луѓе подложени на оперативна интервенција ги намалува вредностите на CRP [25,26].

1.3.2.2. Употреба на dexmedetomidine како агенс за анестезија

Од неговото пуштање во промет (1999) до денес, ДМ е регистриран како лек за седација и аналгезија во ЕИЛ. Уникатното седативно својство на ДМ – „свесна седација“ ги заинтересирало анестезиолозите за негова примена во практиката ветувајќи низа предности од неговата примена.

Денес, ДМ се користи во операциона сала како агенс за анестезија, како адјуванс на општата анестезија со цел да се подобри периоперативната и постоперативната аналгезија, за процедурална седација и за третман на делириум по дадена анестезија. Неговите индикации за употреба се широки, може да се користи како средство за премедикација при сите видови на хирургија и при фиброоптичка интубација [27-29].

а. Процедурална седација

Како агенс за процедурална седација се користи ив апликација ДМ при што се добива ефект на седација и аналгезија. Најчеста примена има за седација на болни подложени на непријатни дијагностички постапки како што се: гастроскопија, колоноскопија, бронхоскопија, фиброоптичка будна назална интубација, цистоскопија и слично. Исто така, може безбедно да се користи при преврски и тоалета на изгореници и мали оперативни интервенции на кожата. Тој наоѓа примена при репозиции кај скршеници на коски [30, 31].

ДМ се користи како дополнителен агенс и на други седативи и аналгетици, така што безбедно се поднесува во комбинација со бензодиазепини, опиоиди (ремифентанил) и пропофол при што ја зголемува седацијата, помага да се одржува хемодинамска стабилност и ја намалува потребата од други седативи. Безбедно може да се користи и кај деца [32,33].

б. Dexmedetomidine – адјуванс во општа и регионална анестезија

Интересот за употребата на ДМ како адјуванс во општата анестезија датира од 2005 година. Парис и соработниците во својот труд ја анализираат проширената индикација за употреба на ДМ во анестезиологијата. Заради неговите анксиолитични, симпатиколитични и седативни својства, го прават ДМ соодветен за клиничка употреба во анестезиологијата [34]. Тој е идеален лек за премедикација и превенција од појава на постоперативен делириум [35].

Се препорачува тој да се користи во вид на ив инфузија, како додаток на локалната анестезија, периферни блокови и општата анестезија. ДМ има липофилна природа. Тој брзо се апсорбира од ЦНС, така што применет во комбинација со регионални блокови предизвикува пролонгирање на блокадата. Може да се дава и интраартикуларно. Од 2013 година заради неговото својство да не го компромитира дишењето, тој нашироко се користи **како адјуванс кај неинтубирани пациенти анестезирани во локална или во регионална анестезија** особено во пластично-реконструктивната хирургија [36,37]. ДМ исто така се користи и интратекално или епидурално, како адјувантен лек за продолжување на ефектот на аналгезија при невроаксијалните блокови [29].

Исто така, во една студија во која е испитуван ефектот на ДМ како „пред третман“ врз средната ефективна болус доза на пропофол за да се олесни аплицирање на ларингеална маска (ЛМ) покажано е дека, доза од 1мкг/кг дадена за 10 мин. пред индукцијата со пропофол, ја намалува потребата од пропофол за 38 % без појава на респираторна депресија или хемодинамска нестабилност. Авторите забележуваат дека единствен недостаток за користење на ДМ како лек за вовед во анестезија е спората појава на неговиот ефект [38,39].

Повеќе автори испитувале и го докажале невропротективниот ефект на ДМ од појавата на постоперативно когнитивно нарушување (ПОКН) [40,41]. Тие докажале дека ив инфузија со ДМ – периоперативно, како додаток на општа ендотрахеална анестезија (ОЕА) ја намалува инциденцата од појава на постоперативен делириум. Тие исто така докажале дека ив инфузија со ДМ има антиинфламаторен и антистрес ефект, ја намалува постоперативната болка, инциденцата на постоперативно повраќање (ПОВН) и има својство на лек кој ја штеди употребата на опиоиди „opioid sparing drug“, со што се намалува постоперативната употреба од аналгетици (опиоиди) [42, 43, 44,45].

Малдонадо со неговиот тим испитувал какви се ефектите од разни седативни средства врз појавата на постоперативен делириум по валвуларна кардио хирургија. Вкупната инциденца од појава на делириум меѓу болните била 34 % , а посебната инциденца на делириум меѓу пациентите кои примиле разни седативи била следната: dexmedetomidine, 3% ; пропофол 50% ; и мидазолам 50% [46,47].

Со испитувањата на ефектите на ДМ врз кардиоваскуларниот систем (КВС) се покажало дека тој е агенс кој има стабилизирачки ефект врз срцето, па се смета погоден за користење во кардиохирургија [48].

Иако почетните препораки за користење на ДМ како агенс за анестезија беа опскурни, со тек на време индикациите се прошируваа, па денес се смета како прикладен да се

користи како адјуванс на анестезија при баријатриската хирургија, педијатриската анестезија, опстетрицијата и состојбите со епилепсија [49]. Особено се смета дека неговата примена е соодветна за аналгезија и седација при хируршка обработка на рани [50]. Кога тој е применет при обработка на изгореници, констатирано е дека го намалува катехоламинскиот одговор [51]. ДМ наоѓа примена и во урологијата, па ако се даде во доза од 0,3- 0,5 мкг/кг за 30 минути го отстранува непријатното чувство од уринарен катетер [52].

Во 2016 година Ишибаши со својот тим во една ретроспективна студија направил евалуација на ефектот на ДМ врз хемодинамиката и дишењето кај интубирани болни на спонтано дишење по ендоскопска субмукозна дисекција на цервикален езофагијален или фарингален карцином [36]. Тие заклучиле дека примената на ДМ кај овие болни е безбедна и ефикасна и без несакани ефекти [12].

1.3.2.3. Dexmedetomidine за друга клиничка примена

Покрај употребата кај луѓе, ДМ наоѓа примена и во ветеринарната медицина, каде се користи во слични индикациски подрачја [53].

Од 2022 година Федералното биро за храна и лекови на Америка (FDA) ја дозволи примената на ДМ во психијатријата, за третирање на шизофренија и компулсивни биполарни нарушувања [54]. Покрај тоа, покажано е дека тој е ефикасен во третманот на апстиненцијални состојби (алкохолна апстиненција) каде дејствува како инхибитор на ослободувањето на норадреналин и води до намалена хиперактивност [49].

Менон и соработниците (2007г.), а подоцна и Ричардс (2015г.) покажале дека ДМ може успешно да се користи за решавање на негативните кардиоваскуларни (КВ) ефекти кои настапуваат при амфетаминско и кокаинско труење и предозирање [55,56].

1.3.3. Дозирање на dexmedetomidine

Заради својствата на ДМ кога се користи при општа анестезија, да го засили ефектот на другите анестетици, да предизвика периоперативна анксиолиза и симпатиколиза, а особено заради неговата централна стимулација врз α_2 - рецепторите да предизвика пад

на крвниот притисок, дозирањето треба да биде прецизно и да се одвива во препорачаните дози.

Покажано е дека употребата на dexmedetomidine ја намалува потребата за користење опиоиди, пропофол и бензодијазепини. Во пракса за употреба во анестезиологијата и ЕИЛ се наоѓа во вид на ампули од 2 ml /200 mcg, кои се користат за ив апликација. Може исто така да се аплицира: ив, им, спинално, епидурално, како адјуванс на локален анестетик за периферен нервен блок, букално и интраназално [57, 58].

За седација и како адјуванс на анестезија се почнува со доза 1mcg/kg, обично индукцијата трае од 10 до 20 минути, потоа се продолжува со дозата за одржување која е од 0,2 до 0,7 mcg/kg/h [38].

Алтернативни начини на апликација и дози

ИМ=2,5 mcg/kg; Спинално: 0,1-0,2mcg/kg; Епидурално: 1-2mcg/kg; Периферен нервен блок: 1mcg/kg; Букално: 1-2mcg/kg; интраназално:1-2mcg/kg [59, 60].

Дозирање во ЕИЛ

Вообичаено дозирање е 0,2 до 0,7 µg/kg/h, но може да се користат и повисоки дози како 1,0 до 1,5 µg/kg/h кои се покажале како безбедни. Генерално се препорачува дозата да се титрира до посакуваното ниво на седација. Ефектот се забележува по 15 минути, но максималниот ефект го постигнува за еден час [61].

1.3.4. Несакани дејства на dexmedetomidine

Како сите лекови, ДМ покажува низа несакани својства. ДМ предизвикува помалку респираторни нарушувања од другите седативни агенси, но има несакани кардиоваскуларни ефекти како појава на брадикардија и хипотензија. По неговата апликација може да се појави хипотензија, хипертензија, сува уста, гадење, мускулна слабост, аритмија, АВ блок, ацидоза со хиперкалиемија. Се смета дека не постојат апсолутни контраиндикации за негова примена. Познати се и доцни несакани ефекти како иритираност, главоболка, конфузност, интензивно потење, болки во стомакот, дијареја, констипација и сонливост [59].

Заради неговите несакани дејства треба да се внимава при негова употреба во анестезијата кај болни со коморбидитети како што се: дијабетес, оштетувања на црниот дроб и бубрези, висок крвен притисок, сериозно срцево заболување срцев блок или AV-

блок, срцеви дисритмии или низок артериски притисок заради дехидратација или искрвавување [5].

Не постојат многу рандомизирани студии и докази за употреба кај деца, трудници и болни со епилепсија. Сепак се препорачува да не се користи кај трудни и кај доилки.

Меѓутоа, поновите податоци одат во прилог на неговата употреба за седација и аналгезија кај новородени и доенчиња [3,4]. Дексмететомидин сè повеќе се користи во неонатална и педијатриска интензивна нега и е покажано дека ја намалува употребата на бензодиазепини и опиоиди, како и дека има невропротективни карактеристики [9]. При неговата клиничка употреба во анестезиологијата треба да се внимава, особено ако се користи за вовед во анестезија и интубација, бидејќи има бавен ефект, поради што не се препорачува [35]. Исто така, не треба да се користи за седација заедно со мускулни релаксанти, кои предизвикуваат респираторна депресија [39].

1.4. РЕМИФЕНТАНИЛ

Ремифентанилот (РМ) е синтетички опиоиден агонист на μ -рецепторите, кој по своите својства е силен аналгетик, кој го намалува тонусот на симпатичкиот нервен систем, и предизвикува респираторна депресија. Тој е основна компонента во тоталната интравенозна анестезија.

Се одликува со брзо време на појава на ефектот и кратко време на опоравување, извонредно се комбинира со сите анестетици, при што покажува синергистичен ефект. Може да се користи во мали дози за хипноза и седација, и во големи дози за постигнување на аналгетски ефект [64,65]. Дијапазонот на дозирање е широк и е зависен од намената (0.1–1 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)).

Внесен по ИВ пат се врзува за плазмените белки до 70 % , а се елиминира преку неспецифичната плазма и ткивна естераза.

Во пракса се користи под заштитено име како ив инфузија, која заради потребата од прецизно дозирање се аплицира со инјектор.

2. МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕ

Врз основа на резултатите од досегашните истражувања и податоците од литературата, може да се каже дека постојат мал број на студии за употребата на ДМ во анестезиологијата.

Прелиминарната употреба на ДМ во нашата Клиника покажа добри резултати, со пораст на задоволството од седација кај седираните болни.

Главниот мотив за изработка на ова клиничко истражување е научно да се покажат и докажат предностите од примена на ДМ во анестезиолошката пракса како седатив, аналгетик и адјуванс на регионалната анестезија, кој **има антиинфламаторен и антистрес ефект.**

Докажани се низа фармаколошки предности на декседетомидинот (Dexmedetomidine), кои се од интерес за примена во анестезиологијата, како дозно зависната седација, симпатиколитиза и анксиолитиза без предизвикување значајна респираторна депресија. Седативното дејство на ДМ, пропратено со аналгезија го прави интересен за употреба во анестезиолошката практика, што претставува еден од главните мотиви за изработка на оваа тема.

Бидејќи од неговото пуштање во промет ДМ беше дозволен да се користи како седатив во ЕИЛ, неговата употреба за анестезија остана во употреба надвор од одобрената индикација (off-label) . Неопходни се дополнителни истражувања за да се етаблира неговата употреба како агенс за анестезија.

4. ЦЕЛИ

3.1 Примарни цели

Да се спореди нивото на маркерите за инфламација (Le, CPR, IL6 и TNF1) и нивото на маркерот за оперативен стрес-одговор (кортизол) при длабока седација со dexmedetomidine/ремифентанил со стандардна длабока седација со ремифентанил, употребени при оперативни интервенции на глава и врат.

3.2 Секундарни цели

Да се утврдат и споредат **периоперативните ефекти** врз дишењето, хемодинамиката, нивото на седација, постоперативната болка и постоперативни компликации на дексмететомидин/ремифентанил спореден со стандардната седација со ремифентанил.

5. ХИПОТЕЗА

Нулта хипотеза во оваа студија е дека примената на ДМ не го менува квалитетот на пероперативната седација и аналгезија и нема влијание врз периоперативниот инфламаторен и стрес-одговор.

Појдовна хипотеза на ова истражување е со компаративна анализа да се докаже дека примената на ДМ како седатив за модерирана седација со користење на опиоиди како адјуванси, го подобрува квалитетот на седацијата и аналгезијата при операции на меките ткива на главата и вратот во пластично-реконструктивната хирургија, изразено преку намален инфламаторен и стрес-одговор, периоперативни хемодинамски и респираторни индикатори, како и преку постоперативни индикатори за болка и постоперативно заздравување.

6. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

Оваа **проспективна, рандомизирана** клиничка студија во траење од една година, се спроведе на Универзитетската клиника за трауматологија, ортопедија, анестезија со реанимација и интензивно лекување и Ургентен центар (УК ТОАРИЛУЦ) заедно со Универзитетската клиника за пластична и реконструктивна хирургија (УКПРХ). Во студијата беа вклучени 100 хируршки пациенти дојдени за пластично-реконструктивна хирургија на глава и врат, кај кои во текот на интервенцијата е неопходна аналгоседација со спонтано дишење (без интубација). Како агенс за длабока седација пероперативно, кај 50 пациенти се користеше ДМ во комбинација со ремифентанил, а кај останатите 50 пациенти, аналгоседацијата се обезбеди само со ремифентанил. За потребите на студијата се изготвуваа лабораториски испитувања кои беа изработени во Клиничката лабораторија на Хируршките клиници.

5.1. ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА

Во студијата беа вклучени пациенти дојдени за пластично-реконструктивна хируршка интервенција на мекоткивни структури на лицето и вратот кај кои периперативно како агенс за длабока седација и аналгезија се аплицира: 1. ремифентанил или 2. ДМ со ремифентанил.

5.2. ПРИМЕРОК НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Во студијата примарно беа вклучени апроксимативно 130 болни дојдени за пластично-реконструктивна хируршка интервенција, од кои заради разни причини отпаднаа 30 болни (Табела). Рандомизирани се 100 болни анестезирани во текот на една година, кај кои пероперативно е администриран ДМ со ремифентанил или само ремифентанил. Болните беа поделени во две групи, по 50 пациенти по апликација. Изборот на пациентите беше случаен и зависен од приемот на операторот. Изборот на типот на апликација (рандомизација) беше случаен, пример: во понеделник и вторник се користеше чист ремифентанил, а во среда и во четврток ДМ со ремифентанил. Во студијата беа вклучени болни кои ги задоволуваа критериумите за вклучување во студијата, а беа исклучени оние кои имаа елементи за исклучување од студијата.

5.2.1. Критериуми за селекција на испитаниците

а. Критериуми за вклучување во студијата

- болни дојдени за оперативна интервенција на глава и врат,
- болни > 40 години,
- болни со БМИ < 35 kg/m²,
- болни чија здравствена состојба според Американската асоцијација на Анестезиологија (АСА) се класифицирани I – III,
- болни кои се свесни, ориентирани и комуникативни,
- болни без сериозни коморбидитети и престанок на дишењето при спиење (slipping apnea),
- болни кои писмено се согласуваат да бидат вклучени во студијата.

б. Критериуми за исклучување од студијата:

- возраст < 40 години > 85 години,
- БМИ > 35 kg/m²,
- болни со метаболни коморбидитети,
- дијабетес, оштетувања на црниот дроб и бубрезите,
- болни со сериозни КВ заболувања (сериозно срцево заболување срцев блок или „AV block“, срцеви дисритмии или низок артериски притисок заради дехидратација или искрвавање и многу висок крвен притисок).
- некомуникативни болни,
- болни со престанок на дишењето при спиење (slipping apnea) или други тешкотии во дишењето,
- болни кои не се согласуваат да бидат вклучени во студијата.

5.2.2. Карактеристики на примерокот

Пациентите според видот на анестезија се поделени во две групи

Група I (n=50) - претставува **контролна група** во која се вклучени 50 пациенти примени за пластично-реконструктивна хируршка интервенција, заради хирургија на меките ткива на главата и вратот, кај кои ив се аплицира инфузија на ремифентанил во доза од (0,05– 1,2 мкг/кг/мин), до постигнување на модерирана седација и аналгезија.

Група II (n=50) - Се состои од 50 пациенти за пластично-реконструктивна хируршка интервенција, кај кои ДМ се аплицира ив, а како адјувант за аналгезија се додава ремифентанил. Вовед со ДМ (болус: 1mcg/kg за 10 мин, потоа инфузија за одржување 0,5 mcg/kg/час) и инфузија на ремифентанил (PM) во дози за одржување аналгезија (0,03 мкг/кг/мин).

Во двете испитувани групи се мери дозата на потрошен опиоид (ремифентанил мкг/кг/мин).

5.3. ИНТЕРВЕНЦИИ

5.3.1. Предоперативни интервенции кои се изведуваат во амбуланта

Овие интервенции се исти за сите болни кои ги исполнуваат критериумите за вклучување во студијата (Група I, II).

1. Преглед и оценка дали болните ги задоволуваат *критериумите* за вклучување во студијата.
2. Одредување на АСА квалификација.
3. Мерење на витални параметри (АКП, П/мин, ТТ, ТВ).
4. Одредување на нивото на когниција (вознемиреност, страв, заборавност).
5. Одредување на премедикација.
6. Земање **полна епрувета крв** за предоперативна лабораторија (крвна слика, CRP, цитокини, кортизол) - T0.
7. Едукација за користење на ВАС-скалата и тестот за постоперативно заздравување QoR-40.

5.3.2. Периоперативни интервенции

- **Мониторинг.** Сите болни вклучени во студијата (Група I, II) пероперативно континуирано се мониторираат, а на секои 5 минути се мерат виталните параметри: АКП и пулс/мин, континуирано се следи срцевата акција преку ЕКГ, пулсоксиметрија, капнометрија (притоа се одржува ЕТСО₂ на вредноста од 40 mmHg) и БИС спектрометрија за длабочината на ОЕА-анестезијата, која ќе се одржува меѓу 40 – 60.

- **ИВ апликација на лековите за модерирана седација**

Подготовка за ив. апликација на ремифентанил (Група I-контролна) пред вовед во аналгоседација.

По поставување на стандардниот мониторинг се мерат виталните параметри, се обезбедуваат две венски линии, едната за перооперативна хидрација со ФР 230 мл/ч, која истовремено служи и за перооперативна интервентна ив. терапија и анестетици, а другата линија за ив. апликација на ремифентанил во доза од (0.05 – 1.2 мкг/кг/мин) до постигнување на седација.

Во оперативната сала се спроведува протоколот за водење со ремифентанил до предизвикување на модерирана седација.

Подготовка за ив. апликација на дексметомидин-ДМ, (Група II-испитувана), пред вовед во аналгоседација

Содржината од ампулата со ДМ се дилуира до 50 мл со 0,9% Физиолошки раствор, така што во 1 ml од растворот има 4 mcg/ml ДМ. Тој најчесто се администрира како континуирана инфузија со инјектор.

И во оваа група, постапката за поставување на стандардниот мониторинг е иста како и во контролната група, а во ив. линија за терапија се вклучува почетна болус доза ДМ за вовед во седацијата со брзина 1mcg/kg, за 10 минути, потоа се продолжува со доза за одржување од 0,5 mcg/kg/h и истовремено се вклучува ремифентанил со доза од 0,03 mkg/kg/мин.

Перооперативни интервенции (мерења) за двете групи:

- На секои 10 минути од анестезијата се мери фреквенцијата на **дишење** и SpO₂;
- Периоперативно се забележуваат промените во **хемодинамиката**, се дава и се мери количината од користење на вазоактивни амини и симпатикомиметици.
- Според потребата за дополнителна аналгезија со ремифентанил се оценува перооперативната **болка**.

Лабораториски испитувања за двете групи

За одредување на нивото на маркерите за инфламација (**Le, CPR, IL6 и TNF**) и нивото на маркерот за оперативен стрес-одговор (**кортизол**) се зема 5ml крв во следните временски интервали:

T0 – предоперативно

T1 – 1 час по завршување на операција.

5.3.3. Постоперативен протокол

Постоперативните интервенции се исти за двете испитувани групи (I, II) и се изведуваат во собата за постоперативно будење (ПАЦУ) и на одделението за пластична хирургија.

Одредувањето на **постоперативното ниво на седација и степенот на болка** се контролирани во следните временски интервали: **t0** – веднаш по завршување на анестезијата со влегување во ПАЦУ, **t1** – 30 минути по анестезијата, **t2** – 6 часа по анестезијата, **t3** и **t4** – 24 часа по анестезијата.

- Постоперативната **болка** се одредуваше со помош на визуелна аналогна скала (ВАС), во t0, t1, t2, t3 и t4. За секоја сензација на болка повисока од 4 се ординираше и нотираше аналгетик.
- Степенот на седираност се одредуваше со помош на РСС во t0, t1, и t2.
- Степенот на агитираност се одредуваше по скалата на Рамзи (РСС) во t0, t1 и t4.
- Постоперативните компликации се нотираа во ПАЦУ во t0 и t1 (се бележи појава на кашлање, хипертензија, тахикардија, постоперативен vomitus и наузеја -ПОВН и тресење (тремор).

5.3.4. Касен постоперативен протокол

Кај сите испитаници вклучени во оваа студија се следеше:

1. Вкупно количество на постоперативна употреба на аналгетик.
2. Знаци за когнитивни нарушувања (опсервација на однесувањето, а ако има отстапување се користи тест по Блес).
3. Анкетирање на задоволството од примената анестезија со користење на QoR-40 скалата.

6. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

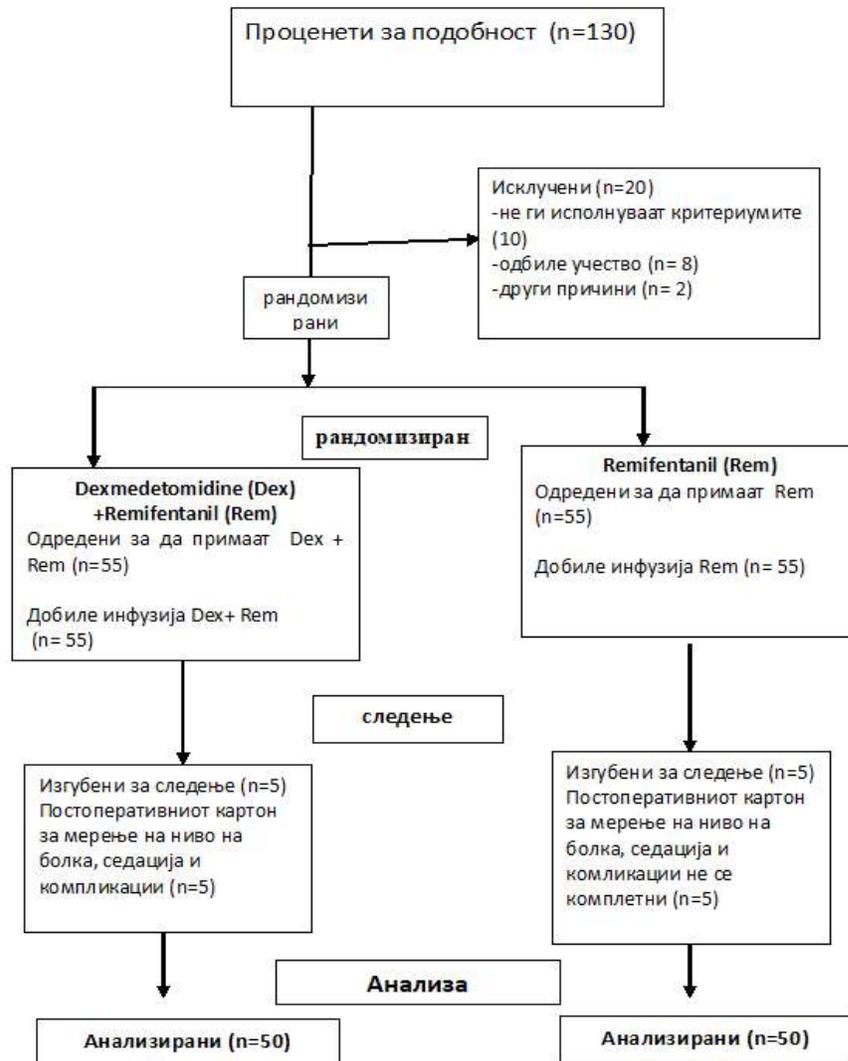
Добиените податоци се статистички обработени со статистичка програма SPSS
20. Сите податоци од мерените варијабли беа сортирани во серии во табели.

Се одредија:

- Структура на нумеричките серии од сите следени параметри со помош на мерките за централна тенденција (средна вредност, просек, мин./макс.) и дисперзија (стандардна девијација).
- Се споредуваа разликите помеѓу две независни средни вредности на варијаблите во следените серии и се одреди значајноста, се користеше Студентов т-тест, а доколку станува збор за неправилна дистрибуција или примероци помалку од 30, се користеше Mann-Whitney U тестот.
- За тестирање на значајноста на разликите меѓу три и повеќе аритметички средини се направи анализа на варијанса со Kruskal-Wallis One-Way ANOVA меѓу групите 1 и 2, како и за вредностите пред операцијата и по 24 часа.
- За сумирање на сите добиени податоци се одреди мултипна корелација меѓу нумеричките серии.
- За статистички значајна разлика се смета $p < 0,05$.

7. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата зедоа учество 100 пациенти, поделени во две групи според користењето на агенсот за длабока седација периперативно. Кај 50 пациенти се аплицира ДМ и РМ, а кај останатите 50 пациенти за аналгоседација се користи ремифентанил- контролна група.



СЕЛЕКЦИЈА НА ПОДОБЕН ПРИМЕРОК

7.1. ДЕМОГРАВСКИ ПОДАТОЦИ НА ИСПИТАНИЦИТЕ и времетраење на оперативните интервенции

Во табела 1 дадени се демографските карактеристики на пациентите.

Половата структура ја сочинуваа 52,0% пациенти од машки пол во првата група и 48,0% во втората група (табела1 и график1а), со просечна возраст од $70,7 \pm 10,2$ г. и $62,5 \pm 13,1$ г. (табела1 и график1г.)

Додека во структурата според нивото на едукација доминираат испитаници со средно стручно образование – 50,0%, а 44,0% со висока стручна спрема во првата група, во втората група доминираат испитаници со високо образование: 48,0%, а 40,0% се со средна стручна спрема (табела1 и график1б).

Просечната телесна тежина во првата група изнесува $76,1 \pm 10,2$ кг и $77,3 \pm 11,2$ кг во втората група (табела1 и график1д).

Просечната телесна висина во првата група изнесува $170,9 \pm 8,3$ см и $173,8 \pm 9,4$ см во втората група (табела1 и график1ѓ).

Анализата на клиничките параметри вклучува АСА скор, според кој 64,0% се испитаници со АСА II (пациенти со лесна системска болест која може, но и не мора да биде добро контролирана, примерите вклучуваат добро контролирана хипертензија, алкохоличари или пушачи) во првата и 60,0% во втората група.

АСА III (пациенти со тешка системска болест која не е опасна по живот, но може да предизвика функционални ограничувања, примерите вклучуваат пациенти со слабо контролирана хипертензија или дијабетес, бубрежна инсуфициенција или морбидна дебелина) се регистрира кај 28,0% во првата и 22,0% во втората група.

АСА I (нормален, здрав пациент без основна болест) се регистрира кај 8,0% во првата и 18,0% во втората група. (табела1 и график1в).

Процентуалната разлика која се регистрира внатре во самите групи на застапеноста на АСА (64,0 % vs 28,0% vs 8,0% ; 60,0% vs 22,0% vs 18,0 %) е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p = .000$).

Табела 1. Демографски карактеристики на пациентите во студијата

<i>Група</i>	<i>I</i>		<i>II</i>	
<i>Пол</i>	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>
<i>Маишки</i>	26	52,0	24	48,0
<i>Женски</i>	24	48,0	26	52,0
<i>Ниво на едукација</i>				
<i>НСС</i>	3	6,0	6	12,0
<i>ССС</i>	25	50,0	20	40,0
<i>ВСС</i>	22	44,0	24	48,0
<i>ASA</i>				
<i>I</i>	4	8,0	9	18,0
<i>II</i>	32	64,0	30	60,0
<i>III</i>	14	28,0	11	22,0
	<i>просек</i>	<i>Стд.Дев</i>	<i>просек</i>	<i>Стд.Дев</i>
<i>возраст</i>	70,7	10,2	62,5	13,1
<i>ТТ/kg</i>	76,1	10,2	77,3	11,2
<i>ТВ/cm</i>	170,9	8,3	173,8	9,4

График 1а. Графички приказ на застапеноста на полот по групи

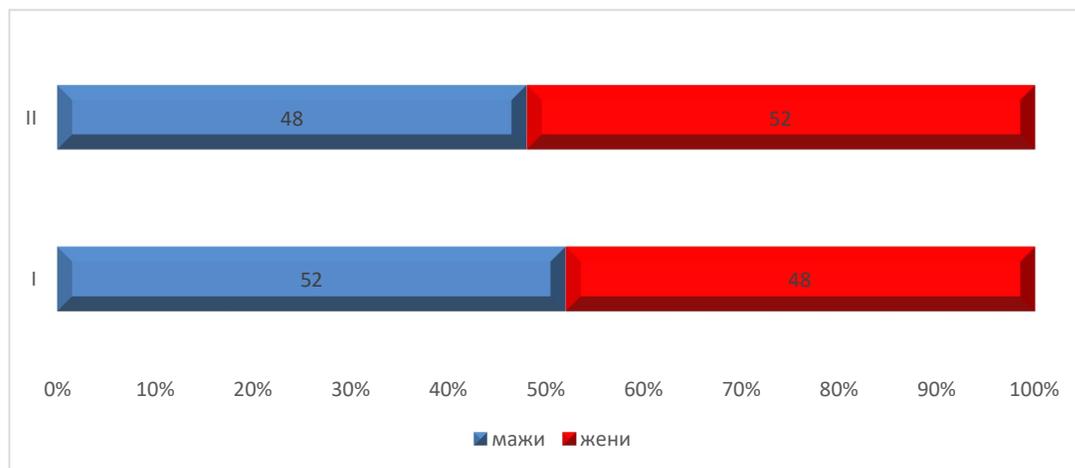


График 1б. Графички приказ на застапеноста на степенот на едукација по групи

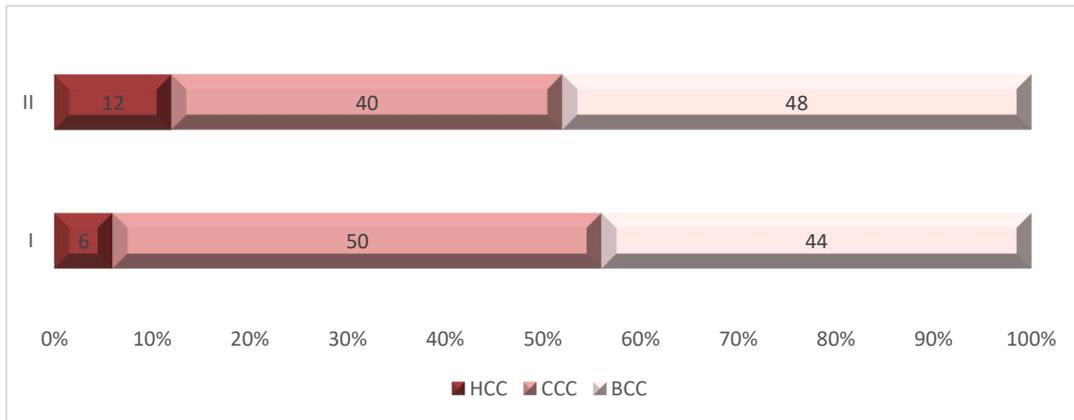


График 1в. Графички приказ на застапеноста на ASA по групи

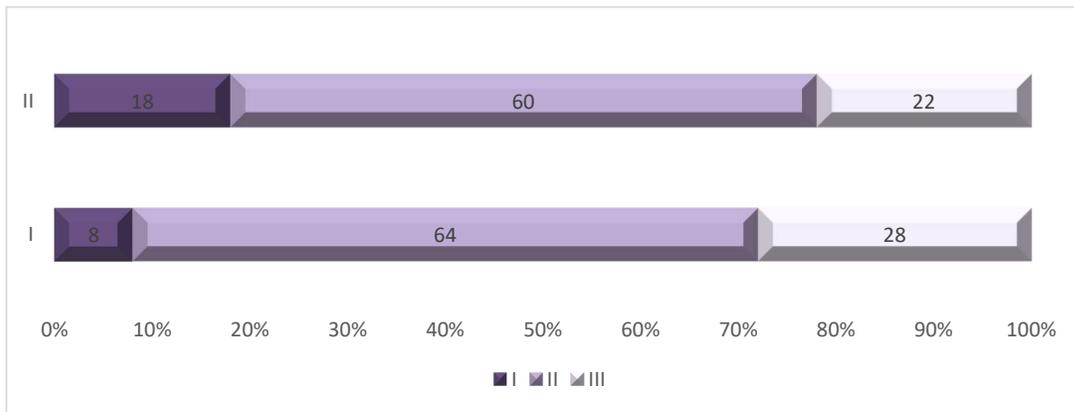


График 1г. Графички приказ на просечната вредност на возраста

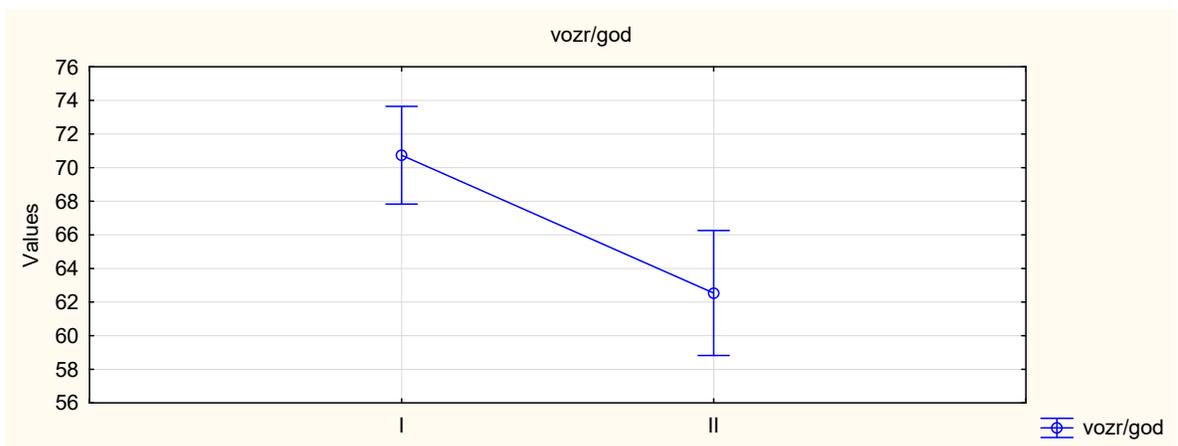


График 1д. Графички приказ на просечната вредност на ТТ/кг

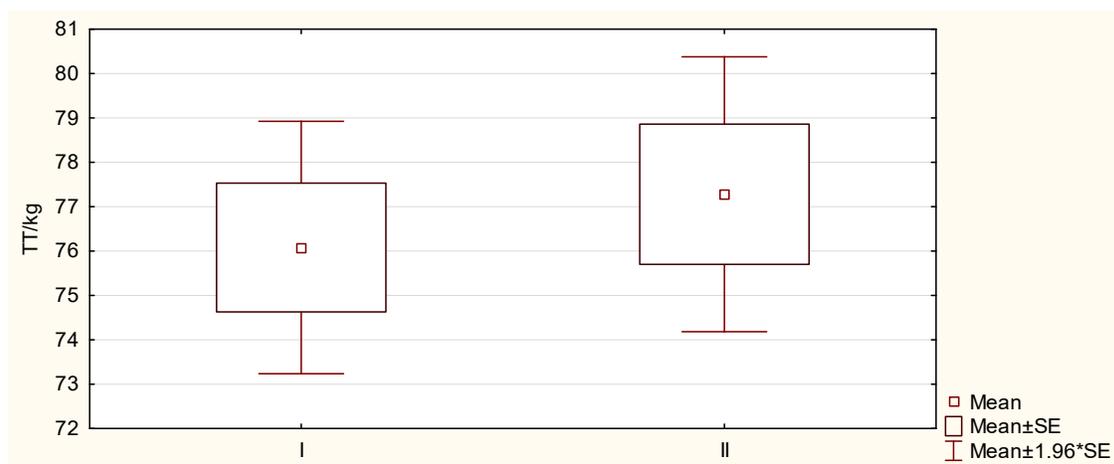
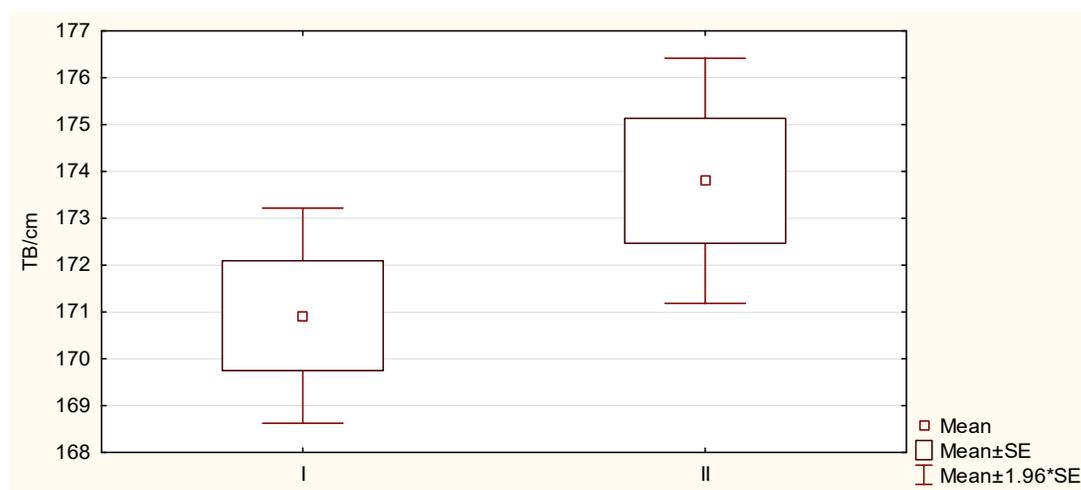


График 1ѓ Графички приказ на просечната вредност на ТВ/см

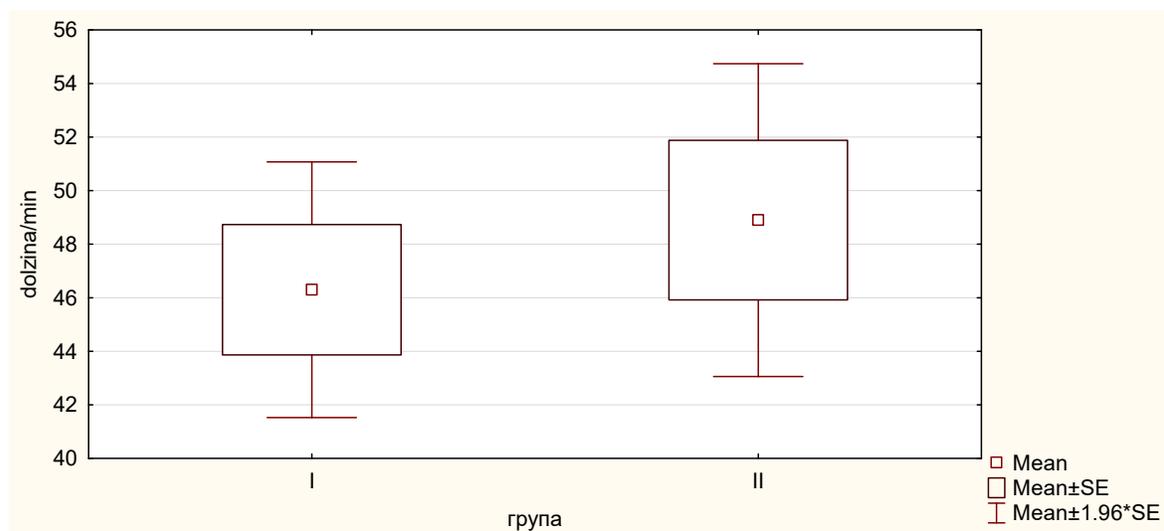


Просечното времетраење на операцијата во првата група изнесува $46,3 \pm 17$, а во втората група $48,9 \pm 21,0$ минути, разликата е несигнификантна за $p > 0,5$ (t -тест = -0,67, $p = .50$) (табела и график 2).

Табела 2. Дисперзија на болните според дијагноза и просечното времетраење на операцијата (мин) во двете групи.

Дијагноза	Просек I	Просек II	Разлика					
Са на кожа на лице	28 (56 %)	27(54 %)	0,920489					
Меланом на лице	2(4 %)	1(2 %)	>0,05					
Тумор/циста на лице	8(16 %)	6 (12 %)	>0,05					
Са на кожа на врат/епикраниум	5 (10 %)	5 (10 %)	>0,05					
Тумори на врат	1(2 %)	1(2 %)	>0,05					
Реконструкција на кожни дефекти на лице	6 (12 %)	10 (20 %)	>0,05					
ВКУПНО	50 (100 %)	50 (100 %)						
Просек I	Просек II	t-value	df	p	N - I	N - II	Стд.Дев I	Стд.Дев II
46,3	48,9	-0,675456	98	0,500977	50	50	17,22629	21,07349

График 2. Приказ на просечното времетраење на операцијата (мин.) во двете групи



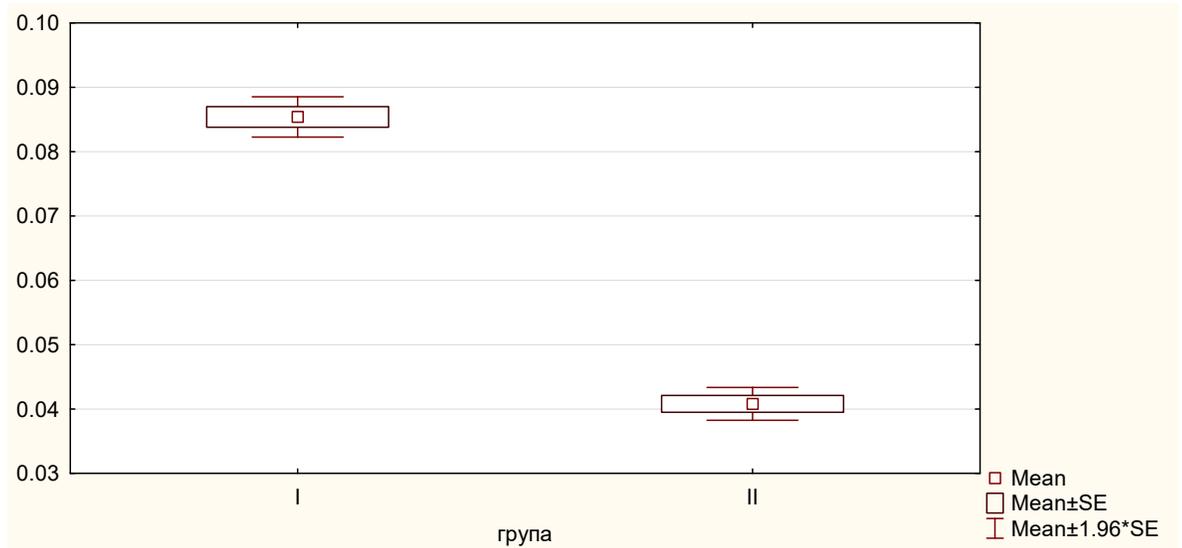
7.2. ПЕРИОПЕРАТИВНО КОРИСТЕЊЕ НА СЕДАТИВИ И АНАЛГЕТИЦИ

Количеството на употребен опиоид- ремифентанил, е прикажан на Табела 3.

Табела 3. Приказ на просечното користење на РМ mcg/kg/min периперативно и t-тест

Просек I	Просек II	t-value	df	p	N - I	N - II	Стд.Дев I	Стд.Дев II
0,085	0,041	21,63678	98	0,00	50	50	0,011287	0,009223

График 3. Приказ на просечно даден РМ mcg/kg/min во двете групи



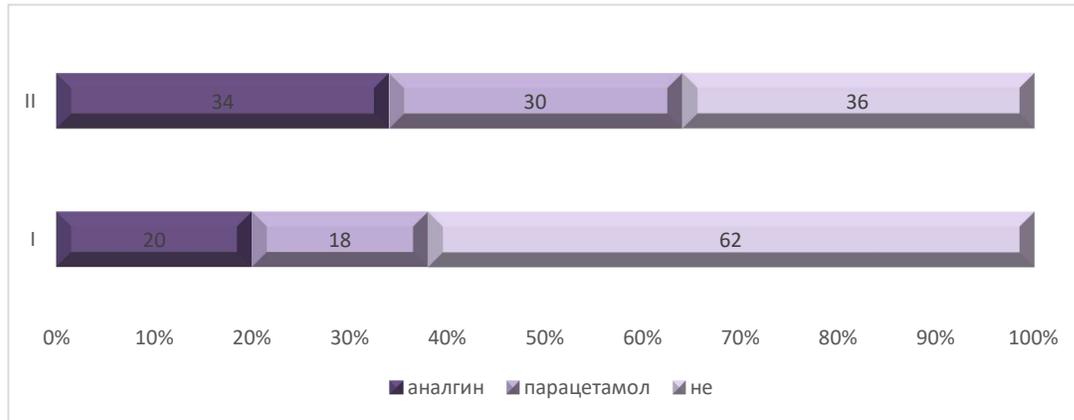
Просечната вредност на даден РМ mcg/kg/min, периперативно, во првата група изнесува $0,085 \pm 0,01$ mcg/kg/h, а во втората група просечната вредност е пониска и изнесува $0,041 \pm 0,009$ mcg/kg/h. Разликата помеѓу просечните вредности е сигнификантна за $p < 0,5$ (t-тест=21,6 $p=.00$) (табела и график 3). Комбинацијата РМ/ДМ – Група II, побарува помала количина на РМ за да се постигне задоволителен периперативен аналгетски ефект. Во втората група сите пациенти примаа 0,5 ДМ mcg/kg/h за одржување на седацијата.

Пероперативната употреба на аналгетици е прикажана на табела 4.

Табела 4. Приказ на застапеноста на пациентите од двете групи во однос на пероперативната потребата од аналгетици

Аналгетик/група	I		II	
	број	%	број	%
аналгин	10	20,0	17	34,0
парацетамол	9	18,0	15	30,0
Не	31	62,0	18	36,0

График4. Приказ на застапеноста на пациентите од двете групи во однос на потребата на аналгетици



Во првата група кај 20,0 % од пациентите им е дадено аналгин и кај 18,0 % парацетамол, кај 62,0 % не е додаден друг аналгетик.

Во втората група кај 34,0 % од пациентите им е дадено аналгин и кај 30,0 % парацетамол, кај 36,0 % не е даден аналгетик (табела и график 4).

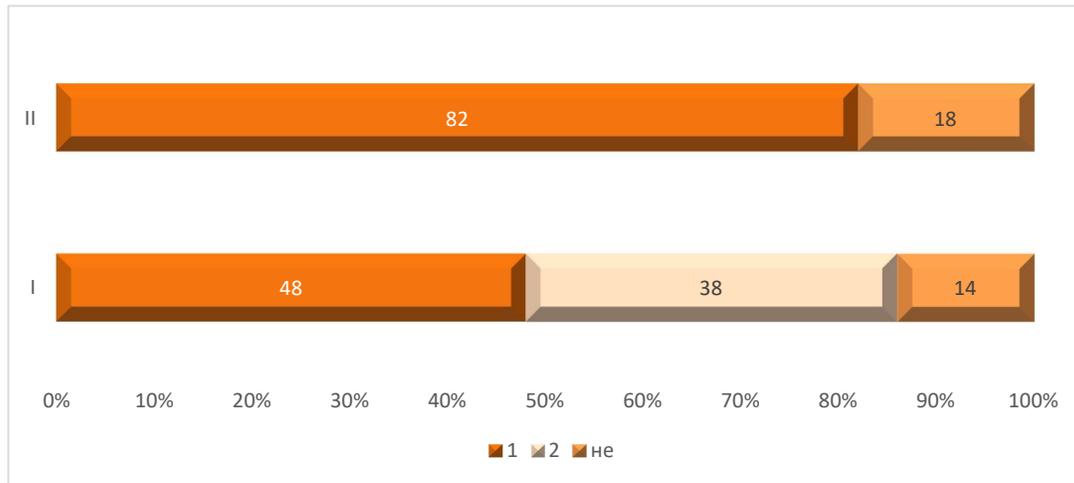
Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу првата верзус втората група во однос, на неадминистрирањето на аналгетик е сигнификантна за $p < .05$ (Difference test, $p=.0093$).

Болните кои примале поголемо количество РМ (КГ) побаруваа помалку дополнителна аналгезија.

Табела 5. Приказ на застапеноста на пациентите од двете групи во однос на дополнителна седација со мидазолам.

седација/група	I		II	
	број	%	број	%
<i>1ml</i>	24	48,0	41	82,0
<i>2ml</i>	19	38,0		
<i>He</i>	7	14,0	9	18,0

График 5. Приказ на застапеноста на пациентите од двете групи во однос на седација



Во првата група (PM) кај 48,0 % од пациентите им е дадено седација од 1 ml мидазолам и кај 38,0 % со 2 ml, а кај 14,0 % не е .

Во втората група кај 82,0 % од пациентите им е дадено седација со 1 ml, а кај 18,0 % не е.

Во контролната група – Група I, пероперативно имало потреба кај повеќе испитаници да им се даде мидазолам (седатив).

7.3. ПЕРИОПЕРАТИВНИ ВИТАЛНИ ПАРАМЕТРИ

7.3.1. Среден артериски крвен притисок (САП)

Предоперативно средниот артериски притисок САП во нулто време T_0 во првата група изнесува $116,0 \pm 14,2$, а во втората група изнесува $106,7 \pm 11,6$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е сигнификантна за $p < .05$ (t-test=3,597449, p=.000506)

Просечниот среден артериски притисок во T_1 по 5 мин. во првата група изнесува $107,5 \pm 14,2$, а во втората група е пониска и изнесува $97,3 \pm 10,2$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е сигнификантна за $p < .05$ (t-test=4.489356, p=.000020).

Просечниот среден артериски притисок во T₂ по 10мин. во првата група изнесува 96,4 ± 14,3, а во втората група изнесува 88,2 ± 11,5, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е сигнификантна за p<.05(t-test=3,130586,p=.002290).

Просечниот среден артериски притисок во T₃ по 15мин. во првата група изнесува 88,7 ± 15,2, а во втората група изнесува 84,0 ± 12,8, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е не сигнификантна за p>.05.

Просечниот среден артериски притисок во T₄ по 25мин. во првата група изнесува 83,3 ± 15,4, а во втората група изнесува 83,5 ± 12,3, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е не сигнификантна за p>.05.

Просечниот среден артериски притисок на крај во првата група изнесува 92,3 ± 13,6, а во втората група изнесува 89,3 ± 13,6, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е не сигнификантна за p>.05.(табела и график 6)

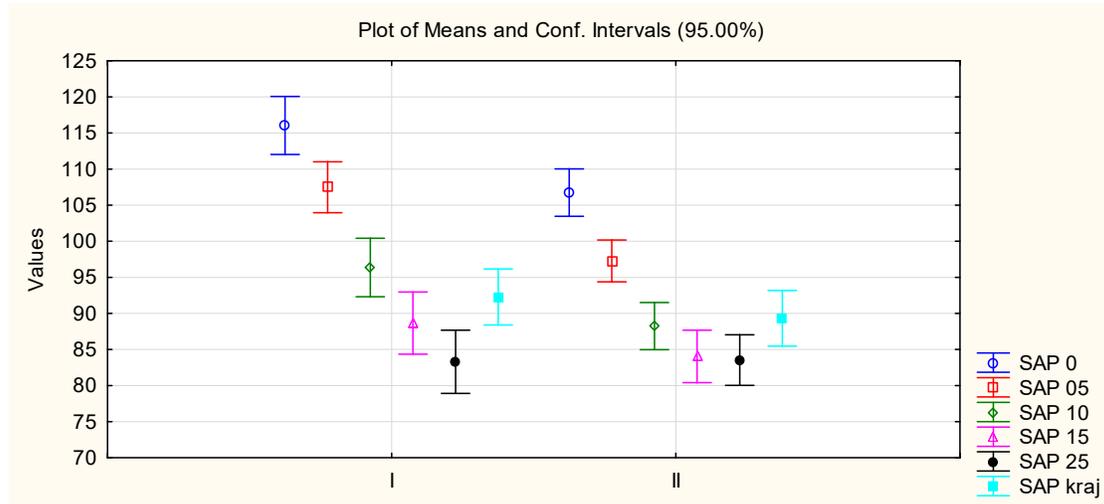
Според Фрајдмен-АНОВА тестот (Friedman ANOVA Chi Sqr.), (N = 50, df = 5) = 162,8359 p =0.00000) разликата меѓу просечните вредности на САП во текот на шест времиња во првата група е сигнификантна.

Според Фрајдмен-АНОВА тестот (Friedman ANOVA Chi Sqr.), (N = 50, df = 5) = 148,9247 p =0.00000) разликата меѓу просечните вредности на САП во текот на шест времиња во втората група е сигнификантна.

Табела 6. Приказ на просечната вредност на САП кај пациентите од двете групи во 6 временски периоди и t-тест

<i>SAP/мин.</i>	<i>Просек I</i>	<i>Просек II</i>	<i>t-value</i>	<i>p</i>	<i>N - I</i>	<i>N - II</i>	<i>Стд.Дев I</i>	<i>Стд.Дев II</i>
<i>SAP/0</i>	116,0	106,7	3,597449	0,000506	50	50	14,16083	11,55962
<i>SAP/5</i>	107,5	97,3	4,489356	0,000020	50	50	12,41336	10,21871
<i>SAP/10</i>	96,4	88,2	3,130586	0,002299	50	50	14,27823	11,51141
<i>SAP/15</i>	88,7	84,0	1,646782	0,102806	50	50	15,16657	12,78705
<i>SAP/25</i>	83,3	83,5	-0,086022	0,931625	50	50	15,40242	12,32752
<i>SAP/крај</i>	92,3	89,3	1,087310	0,279567	50	50	13,65021	13,57284

График 6. Приказ на просечната вредност на САП кај пациентите од двете групи во 6 временски периоди



Во првата група (PM) кај тројца пациенти е дадено Ефедрин (Efedrin), и тоа 3mg кај двајца, а кај еден 6mg. Во втората група не е дадено Ефедрин (Efedrin) ниту кај еден пациент.

7.3.2. Пулсна фреквенција (П/мин)

Пред оперативно просечниот пулс/мин. во нулто време (T_0) е највисок, во првата група изнесува $89,2 \pm 25,4$, а во втората група изнесува $80,6 \pm 22,4$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е несигнификантна за $p > .05$.

Просечниот пулс/мин во T_1 по 5мин. се намалува во првата група изнесува $83,8 \pm 14,2$, а во втората група изнесува $79,3 \pm 14,1$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е несигнификантна за $p > .05$.

Просечниот пулс/мин во T_2 по 10мин. во првата група изнесува $78,7 \pm 17,0$, а во втората група изнесува $76,2 \pm 13,5$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е несигнификантна за $p > .05$.

Просечниот пулс/мин во T_3 по 15мин. во првата група изнесува $77,8 \pm 15,6$, а во втората група изнесува $73,2 \pm 11,6$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е несигнификантна за $p > .05$.

Просечниот пулс/мин во Т₄ по 25мин. во првата група изнесува $76,9 \pm 15,6$, а во втората група изнесува $73,0 \pm 11,3$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е не сигнификантна за $p > .05$.

Просечниот пулс/мин на крај во првата група изнесува $79,0 \pm 15,7$, а во втората група изнесува $75,2 \pm 10,9$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е не сигнификантна за $p > .05$.(табела и график 7)

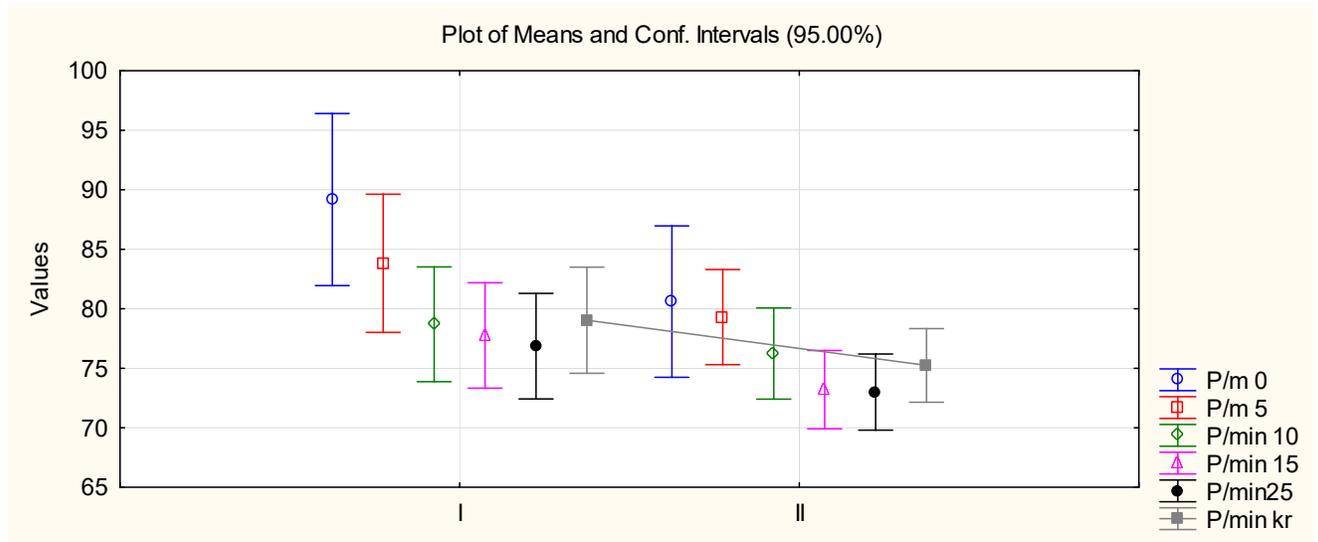
Според Фрајдмен-АНОВА тестот (Friedman ANOVA Chi Sqr.), ($N = 50$, $df = 5$) = 48,69513 $p = .00000$) разликата меѓу просечните вредности на пулсот/мин во текот на шест времиња во првата група е сигнификантна.

Според Фрајдмен-АНОВА тестот (Friedman ANOVA Chi Sqr.), ($N = 50$, $df = 5$) = 38,21168 $p = .00000$) разликата помеѓу просечните вредности на пулсот/мин во текот на шест времиња во втората група е сигнификантна.

Табела 7. Приказ на просечната вредност на пулс/m кај пациентите од двете групи во 6 временски периоди и t-тест

П/мин	Просек I	Просек II	t-value	P	N-I	N-II	Стд.Дев I	Стд.Дев II
П/0	89,2	80,6	1,790271	0,076498	50	50	25,43956	22,38896
П/5	83,8	79,3	1,288996	0,200434	50	50	20,41777	14,06871
П/10	78,7	76,2	0,802544	0,424180	50	50	16,96365	13,49158
П/15	77,8	73,2	1,659571	0,100198	50	50	15,59508	11,58817
П/25	76,9	73,0	1,418260	0,159287	50	50	15,60744	11,25946
П/крај	79,0	75,2	1,406992	0,162593	50	50	15,69864	10,87510

График 7. Приказ на просечната вредност на пулс/m кај пациентите од двете групи во 6 временски периоди 11 (22,0 %) од пациентите од втората група примија atropine 0.5mg и lidocaine 40mg.



7.3.3. Периперативни респирации во минута

Предоперативно просечните респирации/мин. во нулто време T_0 е највисок, во првата група изнесува $14,4 \pm 2,8$, а во втората група изнесува $13,6 \pm 2,6$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е несигнификантна за $p > .05$.

Просечните респирации/мин. во T_1 по 5мин. се намалува во првата група изнесува $13,9 \pm 2,0$, а во втората група изнесува $13,3 \pm 2,4$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е несигнификантна за $p > .05$.

Просечните респирации/мин. во T_2 по 10мин. во првата група изнесува $13,9 \pm 2,0$, а во втората група изнесува $12,6 \pm 2,0$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е сигнификантна за $p < .05$ ($t\text{-test}=3,294594, p=.001373$).

Просечните респирации/мин. во T_3 по 15мин. во првата група изнесува $13,4 \pm 1,9$, а во втората група изнесува $12,2 \pm 1,2$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е сигнификантна за $p < .05$ ($t\text{-test}=3,846223, p=.000213$).

Просечните респирации/мин. во Т₄ по 25 мин. во првата група изнесува $13,2 \pm 1,8$, а во втората група изнесува $11,9 \pm 1,2$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е сигнификантна за $p < .05$ ($t\text{-test}=4,213782, p=.000056$).

Просечните респирации/мин. на крај во првата група изнесува $12,9 \pm 1,9$, а во втората група изнесува $12,2 \pm 1,1$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е сигнификантна за $p < .05$ ($t\text{-test}=2,195251, p=.030506$). (табела и график 8)

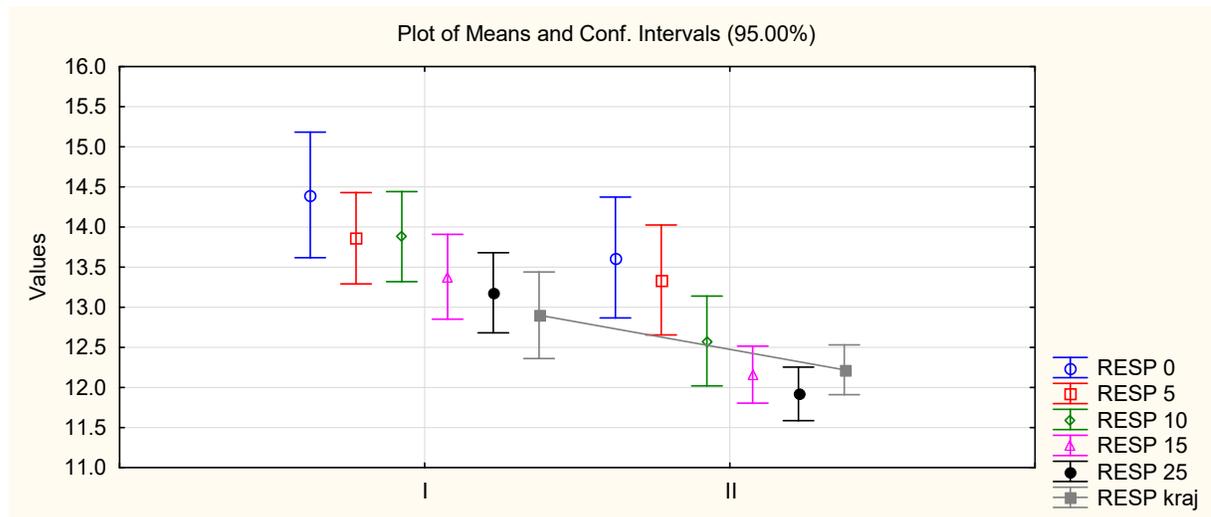
Според Фрајдмен-АНОВА тестот (Friedman ANOVA Chi Sqr.), ($N = 50, df = 5$) = 44,48276 $p = .00000$) разликата меѓу просечните вредности на респирациите/мин во текот на шест времиња во првата група е сигнификантна.

Според Фрајдмен-АНОВА тестот (Friedman ANOVA Chi Sqr.), ($N = 50, df = 5$) = 39,80907 $p = .00000$) разликата помеѓу просечните вредности на респирациите/мин во текот на шест времиња во втората група е сигнификантна.

Табела 8 Приказ на просечната вредност на респирации/мин кај пациентите од двете групи во шест временски периоди и t-тест

<i>респирации</i>	<i>Просек I</i>	<i>Просек II</i>	<i>t-value</i>	<i>P</i>	<i>N-I</i>	<i>N-II</i>	<i>Стд.Дев I</i>	<i>Стд.Дев II</i>
<i>P/ 0</i>	14,4	13,6	1,443072	0,152189	50	50	2,755329	2,648758
<i>P 5</i>	13,9	13,3	1,173290	0,243523	50	50	2,000102	2,412637
<i>P/10</i>	13,9	12,6	3,294594	0,001373	50	50	1,975772	1,970082
<i>P/ 15</i>	13,4	12,2	3,846223	0,000213	50	50	1,861424	1,251285
<i>P/ 25</i>	13,2	11,9	4,213782	0,000056	50	50	1,757665	1,175255
<i>P/ крај</i>	12,9	12,2	2,195251	0,030506	50	50	1,897904	1,093394

График 8. Приказ на просечната вредност на респирации/мин кај пациентите од двете групи во шест временски периоди



7.3.4. Пероперативни вредности на сатурацијата на крвта со кислород (SpO₂)

Предоперативно просечните вредности на сатурацијата на крвта со кислород (SpO₂) во нулто време T₀ е најниско. Во првата група изнесува $97,6 \pm 1,7$, а во втората група изнесува $98,8 \pm 1,4$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е сигнификантна за $p < .05$ (t-test=3,79349, p=.000257).

Просечните вредности на сатурацијата на крвта со кислород (SpO₂) во T₁ по 5мин. се зголемува, во првата група изнесува $98,4 \pm 1,7$, а во втората група изнесува $98,9 \pm 1,1$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е несигнификантна за $p > .05$.

Просечните вредности на сатурацијата на крвта со кислород (SpO₂) во T₂ по 10мин. во првата група изнесува $98,7 \pm 1,4$, а во втората група изнесува $99,1 \pm 0,1$, разликата која се регистрира меѓу двете групи е несигнификантна за $p > .05$.

Просечните вредности на сатурацијата на крвта со кислород (SpO₂) во T₃ по 15мин., T₄ по 25мин, и на крај во првата група изнесува $98,9 \pm 1,3$, а во втората група изнесува $98,9 \pm 1,0$, вредностите на групите се еднакви помеѓу себе. (табела и график 9)

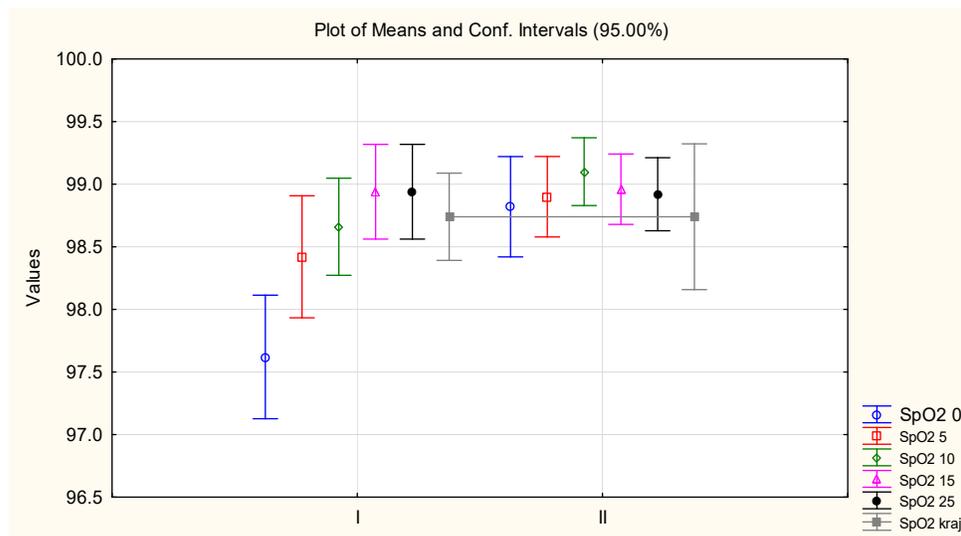
Според Фрајдмен-АНОВА тестот (Friedman ANOVA Chi Sqr.), (N = 50, df = 5) = 59,14634 $p = .00000$) разликата меѓу просечните вредности на сатурацијата на крвта со кислород (SpO₂) во текот на шест времиња во првата група е сигнификантна.

Според Фрајдмен-АНОВА тестот (Friedman ANOVA Chi Sqr.) ($N = 50$, $df = 5$) = 6,625000 $p = .25006$) разликата меѓу просечните вредности на сатурацијата на крвта со кислород (SpO_2), во текот на шест времиња во втората група е несигнификантна за $p > .05$.

Табела 9 Приказ на просечната вредност на сатурацијата на крвта со кислород (SpO_2) кај пациентите од двете групи во 6 временски периоди и t-тест

	<i>Просек I</i>	<i>Просек II</i>	<i>t-value</i>	<i>p</i>	<i>N-I</i>	<i>N-II</i>	<i>Стд.Дев I</i>	<i>Стд.Дев II</i>
SpO₂ 0	97,6	98,8	-3,79349	0,000257	50	50	1,736640	1,409733
SpO₂ 5	98,4	98,9	-1,65263	0,101607	50	50	1,715357	1,129385
SpO₂ 10	98,7	99,1	-1,86945	0,064546	50	50	1,364417	0,952976
SpO₂ 15	98,9	98,9	-0,08528	0,932210	50	50	1,331104	0,988918
SpO₂ 25	98,9	98,9	0,08412	0,933134	50	50	1,331104	1,026983
SpO₂kraj	98,7	98,7	0,00000	1,000000	50	50	1,225744	2,048494

График 9. Приказ на просечната вредност на сатурацијата на крвта со кислород (SpO_2) кај пациентите од двете групи во шест временски периоди



7.3.5. Пероперативни вредности на јаглерод диоксид на крајот на експириумот ($EtCO_2$)

Предоперативно просечните вредности на EtCO₂ во нулто време T₀, во првата група изнесува 31,9 ± 2,3, а во втората група изнесува 32,0 ± 1,8, разликата која се регистрира меѓу двете групи е несигнификантна за p>.05.

Просечните вредности на EtCO₂ во T₁ по 5мин. во првата група изнесува 31,7 ± 2,0, а во втората група изнесува 31,6 ± 2,2, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е несигнификантна за p>.05.

Просечните вредности на EtCO₂ во T₂ по 10мин. во првата група изнесува 31,5 ± 2,0, а во втората група изнесува 30,9 ± 2,4, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е несигнификантна за p>.05.

Просечните вредности на EtCO₂ во T₃ по 15мин. во првата група изнесува 31,3 ± 1,7, а во втората група изнесува 30,7 ± 2,6, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е несигнификантна за p>.05.

Просечните вредности на EtCO₂ во T₄ по 25мин. во првата група изнесува 31,9 ± 1,7, а во втората група изнесува 31,9 ± 2,8, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е несигнификантна за p>.05.

Просечните вредности на EtCO₂ на крај од интервенцијата во првата група изнесува 32,1 ± 1,5, а во втората група изнесува 32,0 ± 2,6, разликата која се регистрира меѓу двете групи е несигнификантна за p>.05. (Табела и График 10)

Според Friedman ANOVA Chi Sqr. . (N = 50, df = 5) = 16,43506 p = .00571) разликата помеѓу просечните вредности на EtCO₂ во текот на шест времиња во првата група е сигнификантна.

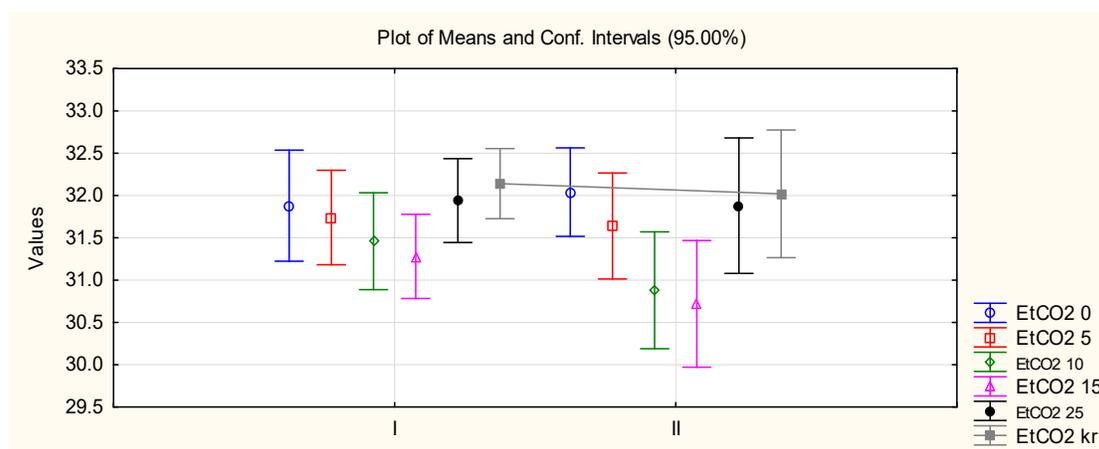
Според Friedman ANOVA Chi Sqr. (N = 50, df = 5) = 29.06090 p = .00002) разликата помеѓу просечните вредности на EtCO₂ во текот на шест времиња во втората група е сигнификантна.

Табела 10. Приказ на просечната вредност на EtCO₂ кај пациентите од двете групи во шест временски периоди и t-тест

<i>EtCO₂</i>	<i>Просек I</i>	<i>Просек II</i>	<i>t-value</i>	<i>p</i>	<i>N-I</i>	<i>N-II</i>	<i>Стд.Дев I</i>	<i>Стд.Дев II</i>
<i>EtCO₂ 0</i>	31,9	32,0	0,383166	0,702426	50	50	2,309165	1,840142

<i>EtCO₂ 5</i>	31,7	31,6	0,239496	0,811221	50	50	1,967180	2,201669
<i>EtCO₂ 10</i>	31,5	30,9	1,299974	0,196659	50	50	2,012309	2,429748
<i>EtCO₂ 15</i>	31,3	30,7	1,251994	0,213552	50	50	1,750102	2,634465
<i>EtCO₂ 25</i>	31,9	31,9	0,128027	0,898390	50	50	1,742740	2,818597
<i>EtCO₂ кр.</i>	32,1	32,0	0,280312	0,779829	50	50	1,457003	2,653377

График 10. Приказ на просечната вредност на EtCO₂ кај пациентите од двете групи во шест временски периоди



7.4. ВРЕДНОСТИ НА МАРКЕРИТЕ ЗА ИНФЛАМАЦИЈА И СТРЕС

Како маркери за инфламација и стрес беа следени вредностите на леукоцитите, CRP, гликоза во крв, IL6, TNF и кортизол во две времиња, предоперативно и 24 ч. по операција.

7.4.1. Вредности на леукоцитите

Предоперативно просечните вредности на леукоцитите во првата група изнесуваат $7,8 \pm 3,1 \cdot 10^9/l$ во ранг од 4,3 до $18,3 \cdot 10^9/l$, а во втората група изнесуваат $7,3 \pm 2,2 \cdot 10^9/l$ во ранг од 4,0 до $12,5 \cdot 10^9/l$, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е несигнификантна за $p > .05$.

Постоперативно просечните вредности на леукоцитите во првата група изнесува $7,7 \pm 3,0 \cdot 10^9/l$ во ранг од 4,7 до $18,1 \cdot 10^9/l$, а во втората група изнесува $7,4 \pm 2,2 \cdot 10^9/l$ во ранг

од 4,0 до 12,0 $10^9/l$, разликата која се регистрираше меѓу двете групи е несигнификантна за $p>.05$.

Во двете мерења просечните вредностите на леукоцитите во групите се во границите на референтите вредности (4-9 $10^9/l$).

Разликата која се регистрираше во првата група меѓу двете мерења (пред и после 24 часа од анестезија) на леукоцитите е сигнификантна за $p<.05$.(Wilcoxon Matched Pairs Test, T 102.0000 Z 3.893861 $p=.000099$).

Во втората **група**, разликата на вредностите на леукоцитите која се регистрираше меѓу двете мерења (пред и после) е несигнификантна за $p>.05$.(Wilcoxon Matched Pairs Test, T 398.0000 Z 0.668946 $p=.503530$).

7.4.2. Вредности на Ц-реактивен протеин (CRP)

Предоперативно просечните вредности Ц-реактивен протеин (CRP) во првата група изнесува $3,3 \pm 2,0$ mg/l во ранг од 1,2 до 9,8 mg/l, а во втората група изнесува $2,2 \pm 2,4$ mg/l во ранг од 0,2 до 10,6 mg/l, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е сигнификантна за $p<.05$ (t-test=2,54628, $p=.012445$).

Постоперативно просечните вредности на Ц-реактивен протеин (CRP) во првата група изнесува $3,3 \pm 1,9$ mg/l во ранг од 1,2 до 9,8 mg/l, а во втората група изнесува $3,0 \pm 3,8$ mg/l во ранг од 0,4 до 20,0 mg/l, разликата која се регистрира меѓу двете групи е несигнификантна за $p>.05$.

Во двете мерења просечните вредностите на Ц-реактивен протеин (CRP) се во граници на референти вредности(<6 mg/l).

Во првата група, разликата која се регистрираше меѓу двете мерења на Ц-реактивен протеин (CRP), пред и после, е несигнификантна за $p>.05$.(Wilcoxon Matched Pairs Test, T 14.0000 Z 0.560112 $p=.575403$).

Во втората група разликата која се регистрираше меѓу двете мерења на Ц-реактивен протеин (CRP), пред и после, е **сигнификантна** за $p<.05$.(Wilcoxon Matched Pairs Test, T 0.00 Z 5.011926 $p=.000001$).

7.4.3. Вредности на гликозата во крвта

Предоперативно просечните вредности на гликемија во првата група изнесува $6,1 \pm 1,5$ mmol/l во ранг од 4,3 до 11,9 mmol/l, а во втората група изнесува $5,8 \pm 1,0$ mmol/l во ранг од 4,4 до 7,8 mmol/l, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е несигнификантна за $p > .05$.

Постоперативно просечните вредности на гликемија во првата група изнесува $6,3 \pm 1,1$ mmol/l во ранг од 3,1 до 9,0 mmol/l, а во втората група изнесува $6,5 \pm 0,9$ mmol/l во ранг од 4,4 до 8,2 mmol/l, разликата која се регистрира меѓу двете групи е несигнификантна за $p > .05$. (табела и график 11).

Во двете мерења просечните вредностите на гликемијата се минимално покачени во однос на референтните вредности (3,5-6,1 mmol/l).

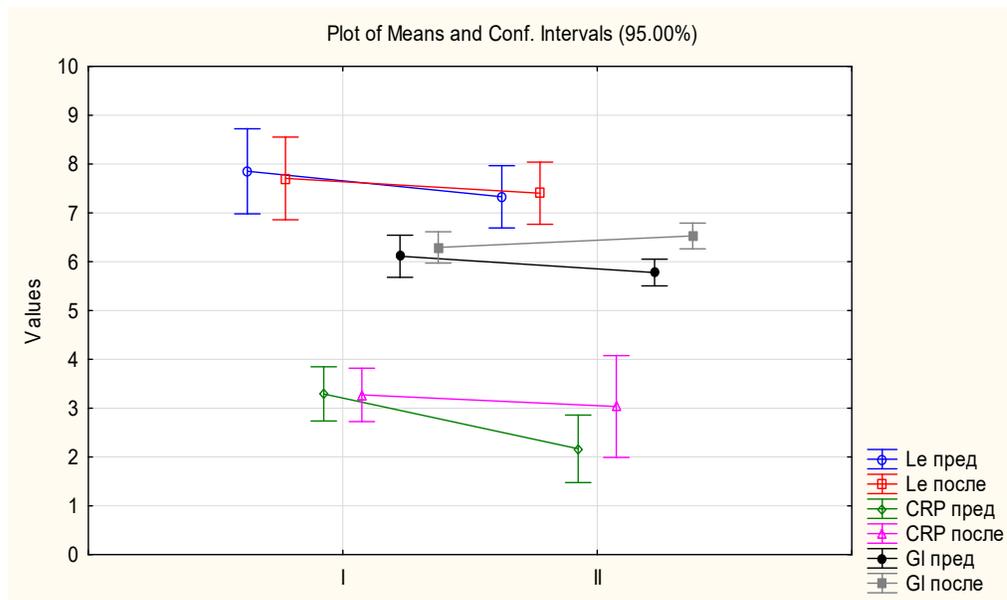
Разликата во гликемијата која се регистрира меѓу двете мерења (пред и после 24ч.) во првата група е сигнификантна за $p < .05$. (Wilcoxon Matched Pairs Test, T 308,5000 Z 1,986330 $p = .046998$).

Разликата во гликемијата која се регистрира меѓу двете мерења (пред и после) во втората група е сигнификантна за $p < .05$. (Wilcoxon Matched Pairs Test, T 0.00 Z 6,030849 $p = .000000$).

Табела 11. Приказ на просечната вредност на леукоцити(Le), Ц-реактивен протеин (CRP) и гликемија пред и пост оперативно кај пациентите од двете групи и t-тест

	<i>просек 1</i>	<i>просек 2</i>	<i>t-value</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>N 1</i>	<i>N 2</i>	<i>Стд.Дев.1</i>	<i>Стд.Дев.2</i>
<i>Le пред</i>	7.8	7.3	0.97201	98	0.333437	50	50	3.063256	2.244215
<i>Le после</i>	7.7	7.4	0.57561	98	0.566197	50	50	2.979002	2.239819
<i>CRP пред</i>	3.3	2.2	2.54628	98	0.012445	50	50	1.954779	2.433477
<i>CRP после</i>	3.3	3.0	0.40599	98	0.685635	50	50	1.923437	3.671935
<i>Gl пред</i>	6.1	5.8	1.31502	98	0.191572	50	50	1.516842	0.961609
<i>Gl после</i>	6.3	6.5	-1.14400	98	0.255409	50	50	1.128271	0.926527

График 11. Приказ на просечната вредност на леукоцити(Le), Ц-реактивен протеин (CRP) и гликемија пред и постоперативно кај пациентите од двете групи



7.4.4. Вредности на Интерлеукин 6 (IL 6), кортизол (cortisol) и Тумор Некрозис Фактор Алфа (TNF- α)

Предоперативно просечните вредности на кортизол во првата и втората група изнесува $249,0 \pm 163,1$ nmol/l во ранг од 3,6 до 658,0 nmol/l.

Постоперативно просечните вредности на кортизол во првата група изнесува $254,7 \pm 166,9$ nmol/l во ранг од 3,8 до 658,9 nmol/l, а во втората група изнесува $253,4 \pm 166,9$ nmol/l во ранг од 3,8 до 658,9 nmol/l, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е несигнификантна за $p > .05$.

Предоперативно просечните вредности на интерлеукин 6 во првата група изнесува $13,7 \pm 29,4$ mmol/l во ранг од 1,5 до 152,0 mmol/l, а во втората група изнесува $11,0 \pm 21,9$ mmol/l во ранг од 1,5 до 152,0 mmol/l, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е несигнификантна за $p > .05$. Во анализата се регистрираат високи вредности на Стд. Дев, која индиректно ни зборува за големи варијации околу средната вредност.

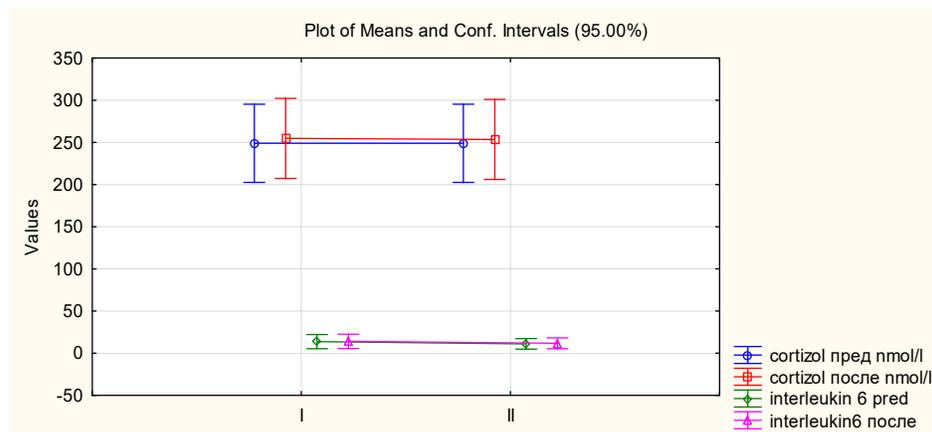
Постоперативно просечните вредности на интерлеукин 6 во првата група изнесува $14,1 \pm 29,8$ mmol/l во ранг од 1,5 до 154,0 mmol/l, а во втората група изнесува $11,7 \pm 22,6$ mmol/l во ранг од 1,5 до 154,0 mmol/l, разликата која се регистрира помеѓу двете групи е несигнификантна за $p > .05$. (табела и график 12). И постоперативно при

анализата се регистрираат високи вредности на Стд. Дев, која индиректно ни зборува за големи варијации околу средната вредност.

Табела 12. Приказ на просечната вредност на кортизол и интерлеукин 6 пред и постоперативно кај пациентите од двете групи и t-тест

	<i>просек 1</i>	<i>просек 2</i>	<i>t-value</i>	<i>p</i>	<i>N 1</i>	<i>N 2</i>	<i>Стд.Дев.1</i>	<i>Стд.Дев.2</i>
кортизол пред	249,0	249,0	0,000049	0,999961	50	50	163,1412	163,1414
кортизол после	254,7	253,5	0,038154	0,969643	50	50	166,9197	166,8876
interleukin 6 пред	13,7	11,0	0,515375	0,607452	50	50	29,4233	21,9060
Interleukin 6 по	14,1	11,7	0,442846	0,658853	50	50	29,8150	22,6300

График 12. Приказ на просечната вредност на кортизол и интерлеукин 6 пред и постоперативно кај пациентите од двете групи



Разликата во вредностите на интерлеукин 6 која се регистрираше меѓу двете мерења (пред и после) во првата група е сигнификантна за $p < .05$. (Wilcoxon Matched Pairs Test, T 0.00 Z 5,442449 $p = .000000$).

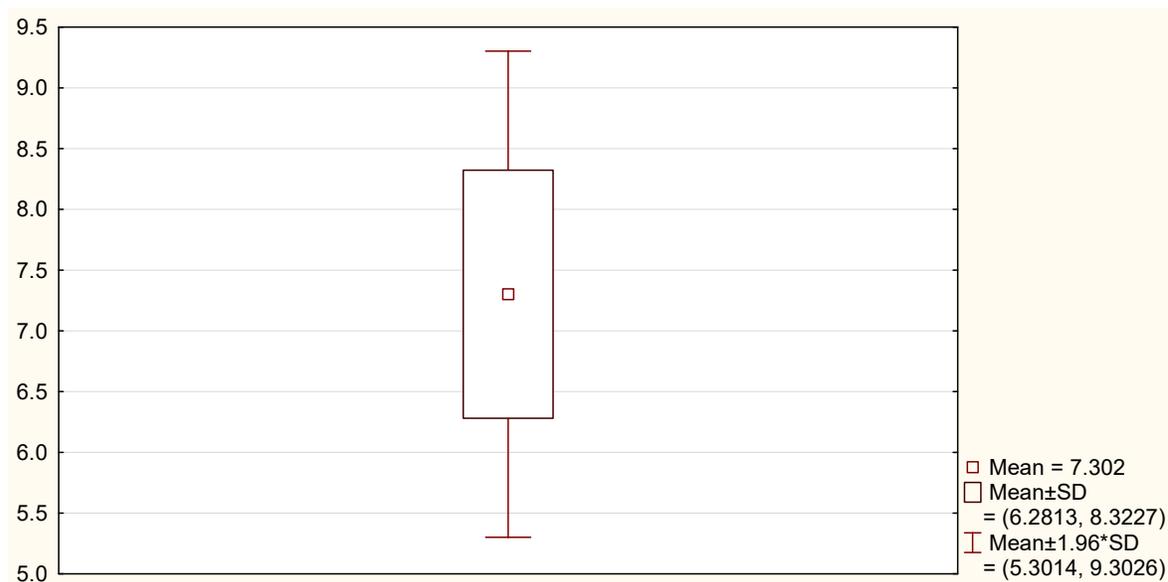
Исто така и разликата во втората група, која се регистрираше меѓу двете мерења (пред и после на интерлеукин 6) е сигнификантна за $p < .05$. (Wilcoxon Matched Pairs Test, T 0.00 Z 5,373093 $p = .000000$).

Просечната вредност на **TNF- α** кај пациентите од втората група изнесува $7,3 \pm 1,0$ pg/ml, во ранг од 5,2 до 9,2 pg/ml, вредностите се во граница на референтните вредности(0-16/pg/ml)(табела и график 13).

Табела 13 Приказ на просечната вредност на TNF- α кај пациентите од втората група

	<i>Број</i>	<i>просек</i>	<i>минимум</i>	<i>максимум</i>	<i>Std.Dev.</i>
<i>TNF-α pg/ml</i>	50	7,3	5,2	9,2	1,020702

График 13. Приказ на просечната вредност на TNF- α кај пациентите од втората група



7.5. ПОСТОПЕРАТИВНИ ИСПИТУВАЊА

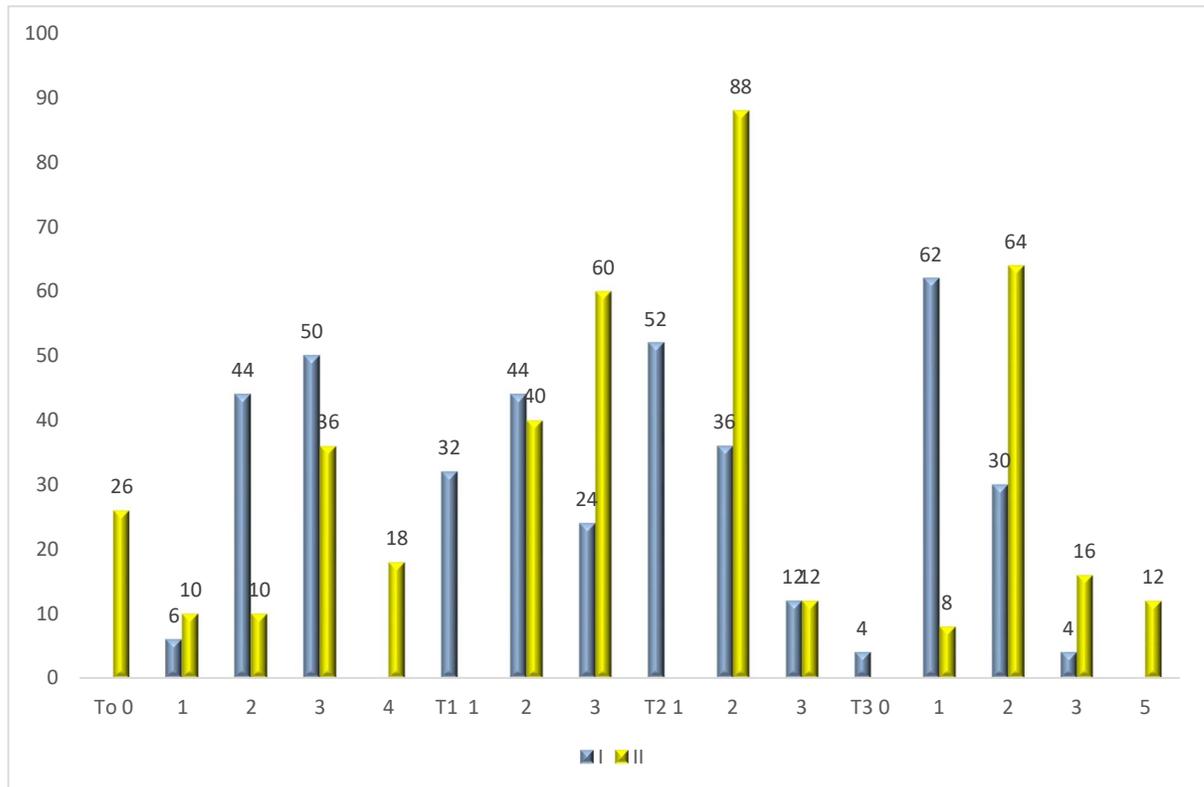
7.5.1. Постоперативна болка изразена со Визуелна аналогна скала (ВАС)

Интензитет на постоперативната болка беше мерена во четири временски периоди (Т0-Т3), со помош на Визуелна аналогна скала (ВАС) од 0-10 (0-нема болка; 10-неиздржлива болка). Добиените вредности се прикажани на табела 14 и графикон 14 а.

Табела 14. Приказ на застапеноста на интензитет на болка според Визуелна скала за болка (ВАС) во двете групи

<i>Време/група</i>	I		II	
	број	%	Број	%
<i>0</i>			13	26,0
<i>1</i>	3	6,0	5	10,0
<i>2</i>	22	44,0	5	10,0
<i>3</i>	25	50,0	18	36,0
<i>4</i>			9	18,0
<i>T1 - 30 мин по будење</i>				
<i>1</i>	16	32,0		
<i>2</i>	22	44,0	20	40,0
<i>3</i>	12	24,0	30	60,0
<i>T2-60 мин по будење</i>				
<i>1</i>	26	52,0		
<i>2</i>	18	36,0	44	88,0
<i>3</i>	6	12,0	6	12,0
<i>T3-120 мин по будење</i>				
<i>0</i>	2	4,0		
<i>1</i>	31	62,0	4	8,0
<i>2</i>	15	30,0	32	64,0
<i>3</i>	2	4,0	8	16,0
<i>5</i>			6	12,0

График 14а. Приказ на процентуалната застапеност на интензитет на болка според Визуелна скала за болка (ВАС) во двете групи



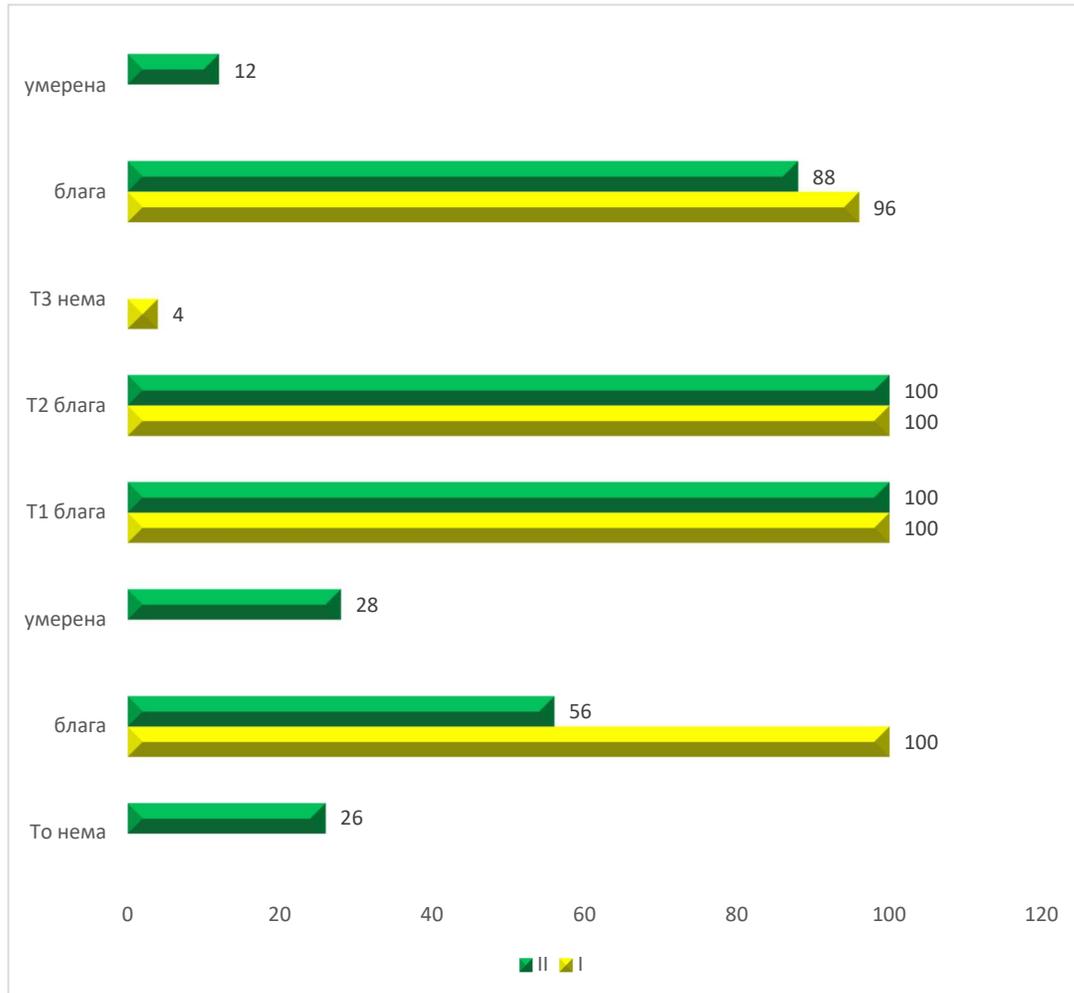
Постоперативната болка се одредува со помош на Визуелна аналогна скала (ВАС), со квантификацијата на болката (степен) според ВАС скорот кај пациентите се регистрира главно блага и умерена болка (график 14б).

Во времето **T0**- веднаш по будење во првата група кај 55,0 % од испитаниците се регистрира скор 3, кај 44,0 % скор 2 и кај 6,0 % скор 1.

Во времето **T0**- веднаш по будење во втората група се регистрира кај 36,0 % скор 3, кај 26,0 % од пациентите немаат болка, кај 18,0 % скор 4.

Во времето **T1**- 30 мин. по будење во првата група се регистрира кај 44,0 % скор 2, кај 32,0 % скор 1 и кај 12,0 % скор 3.

Графикон 14б: Приказ на процентуалната застапеност на интензитет на квантифицираната болка/степен според Визуелна скала за болка (ВАС) во двете групи



Во времето **T1** - 30 мин. по будење во втората група се регистрира кај 40,0 % скор 2, а кај 60,0 % од пациентите скор 3.

Во времето **T2**- 60 мин. по будење во првата група се регистрира кај 52,0 % скор 1, кај 36,0 % скор 2 и кај 12,0 % скор 3.

Во времето **T2** - 60 мин. по будење во втората група се регистрира кај 88,0 % скор 2, а кај 12,0 % од пациентите скор 3.

Во времето **T3**- 120 мин, по будење во првата група се регистрира кај 62,0 % скор 1, кај 30,0 % скор 2, кај 4,0 % скор 3 и кај 4,0 % не се регистрира болка.(табела 14 и график 14а)

Во времето **T3** - 120 мин. по будење во втората група се регистрира кај 64,0 % скор 2, а кај 16,0 % од пациентите скор 3, кај 8,0 % скор 1 и кај 12,0 % скор 5.

Просечната вредност на болката според ВАС скорот кај пациентите од првата група во **T0** времето изнесува $2,4 \pm 0,6$, а во втората група изнесува $2,1 \pm 1,5$. Разликата помеѓу просечните вредности е не сигнификантна за $p > .05$.

Просечната вредност на болката според ВАС скорот кај пациентите од првата група во **T1** времето изнесува $1,9 \pm 0,8$, а во втората група изнесува $2,6 \pm 0,5$. Според t-тест разликата помеѓу ВАС скорот за болка во првата верзус, втората група е сигнификантна за $p < .05$ (t-тест, $p = .000001$).

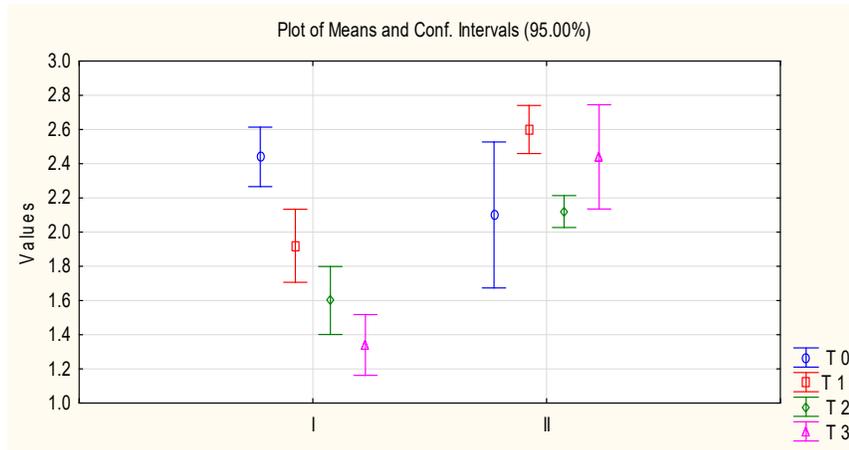
Просечната вредност на болката според ВАС скорот кај пациентите од првата група во **T2** времето изнесува $1,6 \pm 0,7$, а во втората група изнесува $2,1 \pm 0,3$. Според t-тест разликата помеѓу ВАС скорот за болка во првата верзус втората група 60мин. по будење е сигнификантна за $p < .05$ (t-тест, $p = .000007$).

Просечната вредност на болката според ВАС скорот кај пациентите од првата група во **T3** времето изнесува $1,3 \pm 0,6$, а во втората група изнесува $2,4 \pm 1,1$. Според t-тест разликата помеѓу ВАС скорот за болка во првата верзус втората група 120мин. по будење е сигнификантна за $p < .05$ (t-тест, $p = .000000$) (табела и график 15).

Табела 15: Приказ на просечната вредност на ВАС скорот во двете испитувани групи

<i>време</i>	<i>просек 1</i>	<i>просек 2</i>	<i>t-value</i>	<i>P</i>	<i>N 1</i>	<i>N 2</i>	<i>Стд.Дев.1</i>	<i>Стд.Дев.2</i>
T0	2,4	2,1	1,48276	0,141347	50	50	0,611455	1,501700
T1	1,9	2,6	-5,34326	0,000001	50	50	0,751597	0,494872
T2	1,6	2,1	-4,75665	0,000007	50	50	0,699854	0,328261
T3	1,3	2,4	-6,26451	0,000000	50	50	0,626295	1,072095

График 15: Приказ на просечната вредноста на ВАС скорот во двете испитувани групи



7.5.2. Степен на постоперативна седираност

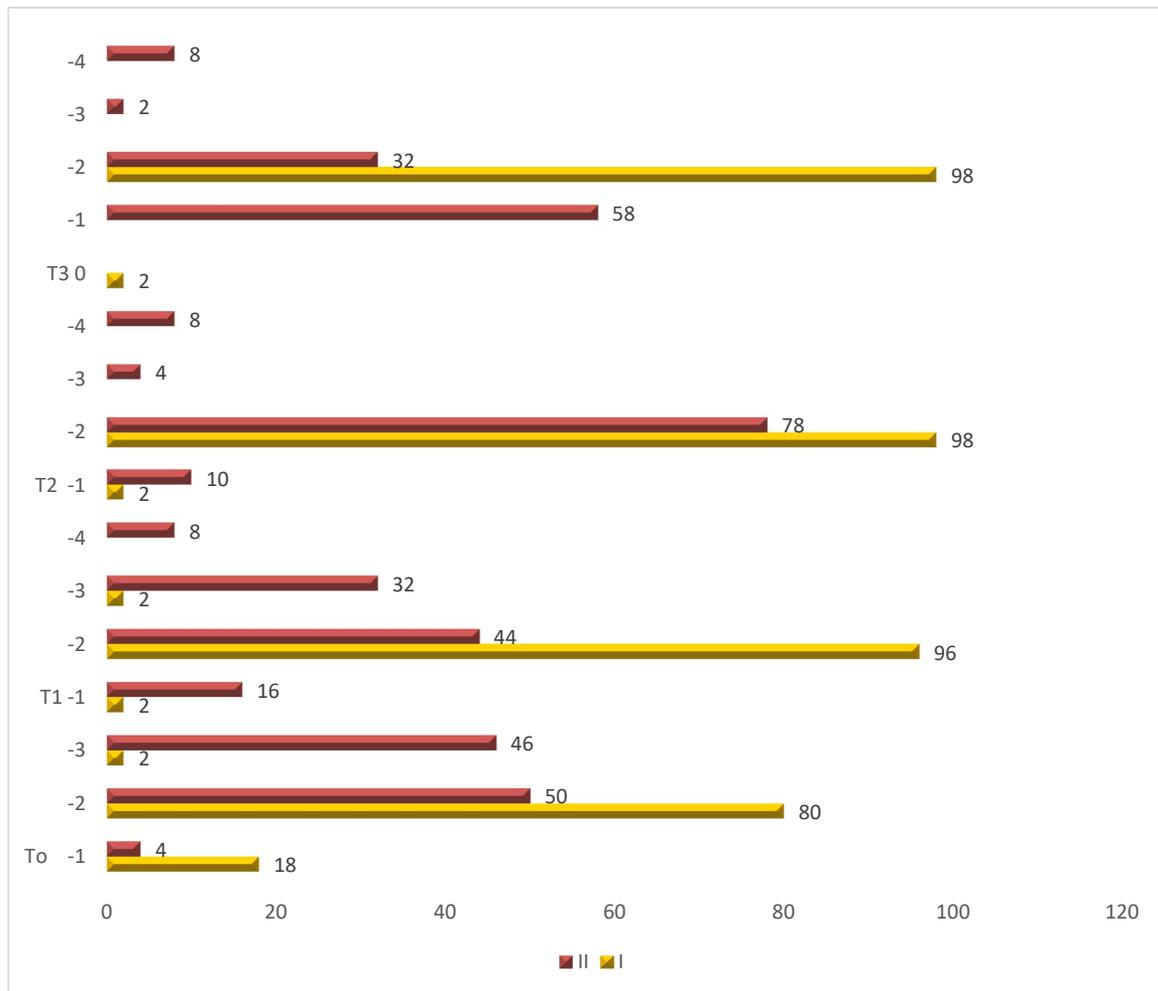
Степенот на седираност беше мерен со Рамзи-скалата за степен на седација (PSS) во истите четири мерни времиња T0-T3. Вредностите се движеа од 1-4 скорa. Резултатите се прикажани на Табелата 16 и Графикон 16.

Табела 16: Приказ на застапеноста на степенот на седираност во двете групи

Време/група	I		II	
	број	%	број	%
<i>To- веднаш по будење</i>				
-1	9	18,0	2	4,0
-2	40	80,0	25	50,0
-3	1	2,0	23	46,0
<i>T1 - 30 мин. по будење</i>				
-1	1	2,0	8	16,0
-2	48	96,0	22	44,0
-3	1	2,0	16	32,0
-4			4	8,0
<i>T2-60 мин. по будење</i>				
-1	1	2,0	5	10,0
-2	49	98,0	39	78,0
-3			2	4,0

-4			4	8,0
<i>T3-120 мин. по будење</i>				
0	1	2,0		
-1			29	58,0
-2	49	98,0	16	32,0
-3			1	2,0
-4			4	8,0

График 16: Приказ на процентуалната застапеност на степенот на седираност во двете групи



При анализа на РСС во првата група се регистрираше најголем процент на скор -2 лесна седација, кратко се буди на глас со контакт со очи (<10 секунди) и тоа 80,0 % во То, 96,0 % во Т1 време, и 98,0 % во Т2 и Т3 време.

При анализа на РСС во втората група се регистрираше најголем процент на скор -2 лесна седација, кратко се буди на глас со контакт со очи (<10 секунди) и тоа 50,0 % и скор -3 умерена седација, движење или отворање на очи на глас (но без контакт со очи) и тоа 46,0 % во Т₀, 44,0 % во Т₁ време скор -2, 78,0 % во Т₂ скор -2 и во Т₃ време скор -1 поспаност не е целосно буден, но има континуирано будење (отворање на очи/контакт со очи) на глас (≥ 10 секунди), вербална стимулација.

Во Т₃ време (120 мин. по будење) кај еден пациент во првата група се регистрира будност и смирен.(табела и график 16).

Просечната вредност на РСС скорот кај пациентите од првата група во Т₀ времето изнесува $1,8 \pm 0,4$, а во втората група изнесува $2,4 \pm 0,6$. Според t-тест разликата помеѓу РСС скорот помеѓу првата верзус втората група е сигнификантна за $p < .05$ (t-тест, $p = .000000$).

Просечната вредност на РСС скорот кај пациентите од првата група во Т₁ времето изнесува $2,0 \pm 0,2$, а во втората група изнесува $2,3 \pm 0,8$. Според t-тест разликата помеѓу РСС скорот помеѓу првата верзус втората група е сигнификантна за $p < .05$ (t-тест, $p = .010526$).

Просечната вредност на РСС скорот кај пациентите од првата група во Т₂ времето изнесува $2,0 \pm 0,1$, а во втората група изнесува $2,1 \pm 0,7$. Разликата помеѓу просечните вредности е не сигнификантна за $p > .05$.

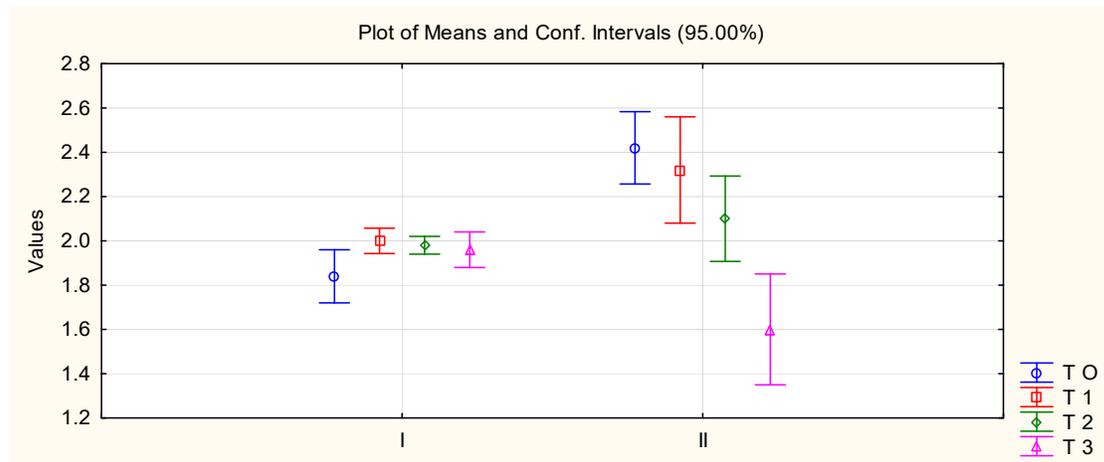
Просечната вредност на РСС скорот кај пациентите од првата група во Т₃ времето изнесува $2,0 \pm 0,3$, а во втората група изнесува $1,6 \pm 0,91$. Според t-тест разликата помеѓу РСС скорот помеѓу првата верзус втората група 120мин. по будење е сигнификантна за $p < .05$ (t-тест, $p = .007054$) (табела и график 17).

Табела 17: Приказ на просечната вредност на РСС скорот во двете испитувани групи

<i>време</i>	<i>просек 1</i>	<i>просек 2</i>	<i>t-value</i>	<i>P</i>	<i>N 1</i>	<i>N 2</i>	<i>Стд.Дев.1</i>	<i>Стд.Дев.2</i>
T 0	1,8	2,4	-5,75323	0,000000	50	50	0,421852	0,574634

<i>T1</i>	2,0	2,3	-2,60818	0,010526	50	50	0,202031	0,843704
<i>T2</i>	2,0	2,1	-1,22579	0,223216	50	50	0,141421	0,677631
<i>T3</i>	2,0	1,6	2,75217	0,007054	50	50	0,282843	0,880631

График 17: Приказ на просечната вредност на РСС скорот во двете испитувани групи



7.5.3. Постоперативно закрепнување мерено со (Quality of postoperative recovery) QoR-40 тест

Постоперативното опоравување на болните беше евалуирано со помош на QoR-40 тестот кој опфаќа 40 сегменти од физичката, менталната и емотивната снага на болниот во постоперативниот тек. Тоа е субјективен тест во кој болните ги оценуваат и одговараат прашањата со вредност од 0 до 10. Максималниот број на скорови е 200, а минималниот 40. Се одредува по 24 часа од анестезијата или пред исписот на болниот. Скорирањето на QoR-40 е направени во три времиња (T0 – веднаш по анестезија, T1- 6 часа по анестезијата и T2 -непосредно пред испишување од болница).

Просечната вредност на QoR-40 скорот кај пациентите од првата група во T0 времето изнесува $151,4 \pm 39,3$, а во втората група просечната вредност е повисока и изнесува $189,8 \pm 19,1$ (одличен квалитет на закрепнување). Според t-тест разликата

понеѓу QoR-40 скорот понеѓу првата верзус втората група е сигнификантна за $p < .05$ (t-тест, $p = .000000$).

Просечната вредност на QoR-40 скорот кај пациентите од првата група во T1 времето изнесува $159,8 \pm 54,0$, а во втората група просечната вредност е повисока и изнесува $193,4 \pm 14,2$. Според t-тест разликата понеѓу QoR-40 скорот понеѓу првата верзус втората група е сигнификантна за $p < .05$ (t-тест, $p = .000047$).

Во првата група кај 8 (16.0 %) пациенти се регистрира скор 50 кој индиректно зборува за лош квалитет на закрепнување, и потреба од продолжена опсервација.

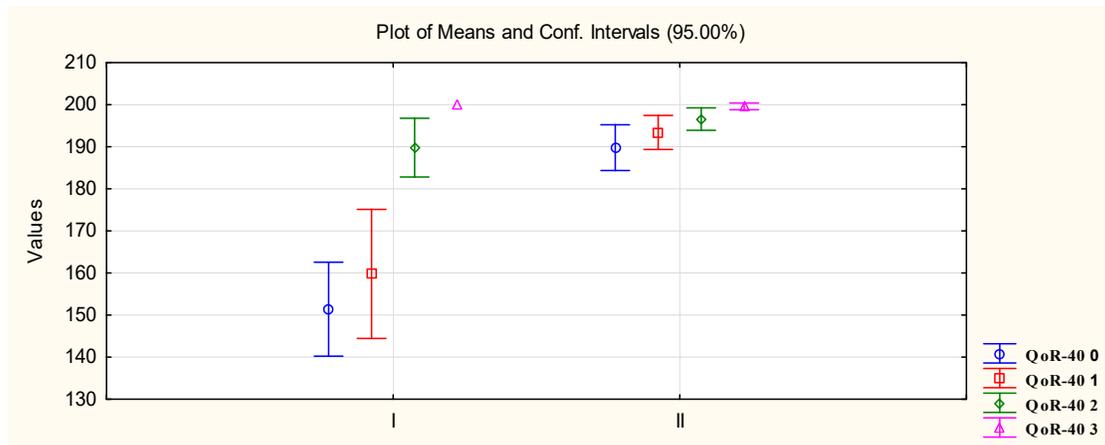
Просечната вредност на QoR-40 скорот кај пациентите од првата група во T2 времето изнесува $189,8 \pm 24,5$, а во втората група изнесува $196,6 \pm 9,4$. Разликата понеѓу просечните вредности е не сигнификантна за $p > .05$.

Просечната вредност на QoR-40 скорот кај пациентите од првата група во T3 времето изнесува 200,0, а во втората група изнесува $199,6 \pm 2,8$. Разликата меѓу просечните вредности е не сигнификантна за $p > .05$. (табела и график 18).

Табела 18: Приказ на просечната вредност на „Quality of recovery score“ (QoR-40) во двете испитувани групи

<i>време</i>	<i>просек 1</i>	<i>просек 2</i>	<i>t-value</i>	<i>P</i>	<i>N 1</i>	<i>N 2</i>	<i>Стд.Дев.1</i>	<i>Стд.Дев.2</i>
QoR-40 0	151,4	189,8	-6,21596	0,000000	50	50	39,27974	19,11192
QoR-40 1	159,8	193,4	-4,25713	0,000047	50	50	53,96484	14,22989
QoR-40 2	189,8	196,6	-1,83023	0,070255	50	50	24,53569	9,39170
QoR-403	200,0	199,6	1,00000	0,319773	50	50	0,00000	2,82843

График 18: Приказ на просечната вредност на „Quality of recovery score“ (QoR-40) во двете испитувани групи



Корелација меѓу следените параметри за постоперативно закрепнување - QoR-40

За да се утврди кои постоперативни фактори играат клучна улога во квалитетот на постоперативното закрепнување, беше направена споредба меѓу QoR-40 и средниот артериски притисок, постоперативната болка, седација и респираторните варијабли. За таа намена се користеше Пирсоновиот коефициент на корелација. Резултатите на Коефициентот на корелација (r) меѓу постоперативниот среден артериски притисок (САП), степенот на седација (PCC), и болката (BAC) врз квалитетот на постоперативното закрепнување се прикажани на следната табела.

Табела 19. Сооднос меѓу следените постоперативни параметри

Варијабли	Група I (n=50)	Група II (n=50)
САП: QoR-40	$r = 0.25036$	$r = -0.03933$
PCC 0: QoR-40	$r = -0.00967$	$r = -0.12268$
PCC 1: QoR-40	$r = -0.01855$	$r = -0.11723$
PCC 2: QoR-40	$r = 0.04089$	$r = 0.02012$
PCC 3: QoR-40	$r = 0.10229$	$r = -0.00341$
BAC 0: QoR-40	$r = -0.07177$	$r = 0.26969$
BAC 1: QoR-40	$r = -0.04049$	$r = 0.20386$
BAC 2: QoR-40	$r = -0.01441$	$r = -0.07855$
BAC 3: QoR-40	$r = -0.01855$	$r = -0.21731$

7.5.4. Несакани постоперативни ефекти

Постоперативните несакани ефекти се прикажани на Табела 20.

Табела 20: Постоперативни компликации

Постоперативни компликации	Група I (n=40)	Група II n=40)
Тресење (n/ %)	0	0
Гадење и повраќање (n/ %)	2 (5 %)	0
Потреба од дополнителна аналгезија (n/ %)	32 (80 %)	4 (10 %)

Во Групата I се забележа повраќање кај 5 % од болните, но не и во групата II. Тресење не се забележа кај ни еден од испитаниците. Се констатира значајна разлика во потреба од дополнителна постоперативна аналгезија меѓу групите ($p < 0,05$). Се покажа дека дополнителна аналгезија е е давана кај 80 % во Групата I и кај 10 % од Групата II.

7.5.5. Постоперативни когнитивни нарушувања

Во студијата беше направена споредбена анализа на состојбата на когниција во двете испитувани групи I и II на 50 болни чија возраст беше од 65 до 91 година. Просечната возраст во I-та група беше $69,64 \pm 6,2$ vs $75,72 \pm 7,8$ во II-та група, со сигнификантна разлика во групите ($p = 0,00$).

Постоперативниот когнитивен статус на болните беше анализиран со помош на Блесовата скала и спореден со предоперативните вредности. Критериум за постоење когнитивна дисфункција беа бодовите од 1 до 10 и > 10 . Пациентите во двете групи немаа предоперативни когнитивни промени. Во постоперативниот период кај 3 (12 %) од пациентите седирани со РМ покажаа промени во бодирањето од 0 до 10 и кај еден болен > 10 , кој покажа когнитивно нарушување (делириум). Кај овој болен беше одложено пуштањето од болница.

Кај овие болни беа мерени и маркерите на инфламација и стрес (Табела 21).

Табела 21 Постоперативниот когнитивен статус во испитуваните групи

Варијабли	Предоперативни			Постоперативни		
	Групи I (n=25)	II (n = 25)	P	I (n = 25)	II (n = 25)	p
WBCx10 ⁹ L	$7,8 \pm 2,3$	$7,5 \pm 3,4$	0,498	$7,8 \pm 2,3$	$7,5 \pm 3,3$	0,41

CRP	1,56 ± 2,7	1,86 ± 0,2	0,9	46,2 ± 4	2,0 ± 0,1	0,00
BG mmol/L	5,69 ± 0,89	6,1 ± 1,6	0,046	6,64 ± 0,84	6,132 ± 1,1	0,002
Cortisol	143 ± 17	140,7 ± 11	0,643	160 ± 12	139,6 ± 12	0,00
IL6	5,2 ± 3	3,5 ± 1,3	0,032	6,2 ± 1,4	5,5 ± 4,8	0,35
Блесов индекс						
0-1	(25) 100%	(25) 100%	>0.05			
1-10				3 (25%)	0	0,00
>10				1 (4%)	0	<0.05

Сигнификантен пораст постоперативно беше забележан во групата I, со манифестација на когнитивно нарушување од 1-10 и >10 на Блесовиот индекс и вредностите ЦРП, гликоза во крв и кортизол (<0.05).

8. ДИСКУСИЈА

Со добиените резултати во оваа студија се одговори на зацртаните цели на истражувањето.

Главните наоди од истражувањето се дека еден час по операција, ДМ користен во комбинација со РМ за стандардна аналгоседација, споредени со чистиот РМ, покажува значајно пониско ниво на маркерите за инфламација (Le, CPR, IL6 и TNF1), ($p < 0,05$) и статистички незначајни пониски вредности во нивото на маркерите за оперативен стрес-одговор (гликоза во крв и кортизол).

Се докажа дека ДМ во комбинација со РМ користен во пластично-реконструктивната хирургија, периоперативно го успорува дишењето, влијае врз хемодинамиката, го продолжува нивото на седација, ја намалува постоперативната болка и постоперативните компликации ($p < 0,05$), и има подобар ефект врз постоперативното заздравување.

Аналгетски својства на дексметомидинот

Во оваа компаративна студија беа споредени ефектите на дексметомидин (dexmedetomidine) во комбинација со ремифентанил (remifentanyl) со чистиот ремифентанил, преку анализа и споредба на две хомогени групи, кои не се разликуваа по вклучените испитаници по пол, возраст, АСА класификација, телесна маса и висина, видови на операции и должината на оперативните интервенции ($p > 0,05$).

Афонсо Ј. во 2016 година, испитувајќи ја улогата на ДМ во анестезиологијата, покажал дека тој е моќен аналгетик и седативен агенс кој, поради своите аналгетски својства, ретко бара дополнително користење на аналгетици [21, 22, 66]. Испитувањата во оваа студија, ги потврди овие наоди од литературата Комбинацијата РМ/ДМ побара значајно помала количина на РМ за да се постигне задоволителен пероперативен аналгетски ефект ($p < 0,05$), додека потребата од пероперативно администрирање аналгетик беше процентуално пониско ($p < 0,05$) при седација со чист РМ. Овие податоци го прават ДМ идеален агенс за употреба во хирургија на меки ткива.

Дексмететомидин и витални параметри

Како симпатиколитичен агенс, сепак, ДМ го намалува ослободувањето на норадреналин од симпатичките нервни завршетоци; затоа, неговиот ефект врз кардиоваскуларниот систем зависи од дозата. При ниски дози, преовладува централното дејство, кое се манифестира како хипотензија и брадикардија, додека при повисоки дози, преовладува периферниот вазоконстриктивен ефект, кој го зголемува васкуларниот отпор за време на систола, предизвикувајќи хипертензија и брадикардија [67].

Во оваа студија, беа споредени пероперативните хемодинамски и респираторни ефекти на чист ремифентанил со дексмететомидин/ремифентанил. Според наодите во оваа студија, се потврди дека кога испитуваните агенси РМ – чист ремифентанил и комбинацијата ДМ/РМ – дексмететомидин/ремифентанил се користат во терапевтските дози, предизвикуваат значителен пад на систолниот артериски притисок со реперкусија врз средниот артериски притисок (САП) ($p < 0,05$), што е опишано и во други студии [15,16,17]. Просечниот среден артериски притисок по 5 и 10 минути од воведот во седација со ДМ/РМ, бележи сигнификантен пад спореден со РМ и тоа по 5 мин. за $p < .05$ ($t\text{-test}=4,489356$, $p=.000020$) и по 10 мин. ($t\text{-test}=3,130586$, $p=.002290$). Меѓутоа во следењето и одржувањето на оптималните вредности на САП кај болните со РМ, тројца пациенти имаа потреба од додавање Ефедрин (Efedrin), и тоа 3mg кај двајца, а кај еден 6mg, додека при седацијата со комбинацијата ДМ/РМ кај ниту еден пациент. Ваквиот ефект се објаснува дека се должи на употребата на помало количество РМ кое се користи при комбинацијата ДМ/РМ. Тоа исто така оди во прилог на подобар васкуларен ефект на ДМ наспроти РМ.

Што се однесува до ефектите на ДМ врз пулсната фреквенција, опишани се варијации на пероперативна брадикардија [4], што беше нотирано и во ова истражување. При пулс < 45 /мин. интервенирано е со атропин (atropine) 0,5mg и лидокаин (lidocaine) 40mg кај 22,0 % од пациентите водени со ДМ/РМ и беше забележан сигнификантно поспор пулс/мин. во споредба со предоперативниот ($p = .00000$).

Комбинацијата ДМ/РМ покажа дека влијае врз дишењето. Се потврди дека дексмететомидинот не предизвикува респираторна депресија, додека во комбинација со ремифентанилот ја намалува респираторната фреквенција, која паѓа на долната граница на нормалните вредности, како што е објавено и во други студии [19, 68].

Периоперативната сатурација на крвта во обете студиски групи остана во рамките на нормалниот опсег. Значајни разлики меѓу групите се забележани во предоперативните вредности и пет минути по почетокот на операцијата ($p < 0,05$). Безбедна анестезија беше одржувана за сите учесници во студијата, со оптимални периоперативни хемодинамички и респираторни вредности [20-23].

Ефекти на комбинацијата ДМ/РМ врз маркерите за инфламација и стрес

Во последните години честа е употребата на ДМ како дополние на општата анестезија при разни оперативни интервенции. Ефектите на ДМ врз инфламаторните процеси, периоперативниот стрес одговор и постоперативниот исход, преставувал постојан предизвик. Чен Р. во 2021 година, со својот тим направил студија во која како додаток на општата анестезија бил даван ДМ при оперативни интервенции на тенките црева [74]. Тој изучувал какви ефекти има пероперативната употреба на ДМ врз серумските проинфламаторните фактори (TNF- α , IL-6, S100 - β , SOD) и кортизолот. Тие заклучиле дека комбинацијата на ДМ со општата анестезија ефикасно ги намалува вредностите на циркулирачките проинфламаторни фактори.

Слични резултати беа согледани и при оваа студија, во која како маркери за инфламација и стрес беа споредувани пред и постоперативните вредности на леукоцитите, CRP, TNF, IL6, гликоза во крв, и кортизолот во крвта при седација со РМ и комбинација на ДМ/РМ. Се заклучи дека леукоцитите, по операција, незначително се зголемуваат при двата типа на седација ($p > 0,05$), додека вредностите на CRP меѓу двете мерења (пред и после операцијата) е сигнификантно повисоко при комбинацијата ДМ/РМ за $p < .05$. Исто така, се покажа дека седацијата со РМ предизвикува несигнификантен постоперативен пораст на серумските вредности на TNF, IL6, гликозата во крв и кортизол ($p > 0,05$).

Овие наоди се резултат на краткото времетраење на операциите, како и на видот на операциите, кои се сметаат како оперативни интервенции со мал оперативен стрес. Махди со своите соработници во 2025г. добил слични резултати кога го испитувал антиинфламаторниот ефект на ДМ применет при интервенции кај болни во септичен шок. Тој констатирал дека примената на ДМ при анимални модели со јака инфламација ги намалува проинфламаторните цитокини [70].

Уште во 2019 година Ванг [71] направил системска метаанализа во која биле вклучени 2454 пациенти кај кои бил користен ДМ во инфузија во тек на периперативниот период и ги споредил со контролната група од 2388 пациенти без ДМ. Тој утврдил дека ДМ како додаток на анестезијата може да го намали периперативниот стрес и инфламација и да ја заштитат имуната функција на хируршките пациенти и активно да учествува во намалување на постоперативните компликации. До слични согледувања дошле и други автори [72,73].

Во студијата на Чен Р. од 2022 година е објавен труд за ефектот на ДМ врз имуните клетки [74]. Во овој ревијален труд тој дава осврт врз последните сознанија за ефектите на ДМ во регулацијата на имунитетот, и антиинфламаторниот ефект на ДМ при имунолошки поврзани болести. Тој поаѓа од фактот дека адренергичниот систем е тесно поврзан со имуниот систем. ДМ како високоселективен агонист на α_2 адренергичните рецептори може да го регулира ослободувањето на норадреналин во пресинаптичките мембрани што се смета за основа на имуномодулаторната функција. Во меѓувреме студиите на авторите Ferreira J. A, et al. (2018); Liang Y, et al. (2012); Liu, et al. (2018) и Lorton D и Bellinger Denise L, (2015), [75–79] покажаа дека ДМ може да го регулира клеточниот имунитет, да го супримира инфламаторниот одговор и да ја зголеми имуната функција на болните.

Постоперативни ефекти на ДМ

Знаењата за ефектите на ДМ во постоперативниот период се лимитирани [80]. Тоа се должи на малата бројка на истражувања направени на оваа тема. Меѓутоа, постоперативните компликации по општа анестезија и процедурална седација се интензивно истражувани од многу студии. Меѓу најчестите се испитувани постоперативното гадење и повраќање (PONV), треперење и постоперативна болка. Треперењето се јавува во 20 –70 % од случаите по општа анестезија и е резултат на интраоперативно ладење за време на долги хируршки интервенции [81,82].

Во нашата студија беа детално истражувани случувањата во постоперативниот период при употреба на РМ или комбинација на ДМ/РМ. Беа следени степенот на постоперативната болка, (мерена во 4 временски периоди во PACU и на матичното одделение), степенот на постоперативната седација, постоперативно гадење и

повраќање, постоперативната вознемиреност – отстапувања во когницијата и постоперативното заздравување.

Син во 1922 направи студија во која беа евалуирани ефектите на ДМ врз должината на болничкото лекување и постоперативното заздравување во собата за будење (PACU). Според добиените резултати тие заклучиле дека пероперативната употребата на ДМ не влијае врз времетраењето на лежење и закрепнување во PACU. Исто така е констатирано дека ДМ ги намалува инцидентите на постоперативна агитација, кашлање, повраќање и тресење. Исто така констатирани се поголем број болни со хипотензија, но не и брадикардија и резидуална седација [82].

Според резултатите добиени од нашата студија се покажа дека употребата на комбинацијата дексмететомидин/ремифентанил при хирургија на меки ткива на глава и врат, со релативно кратко времетраење, не предизвикува треска, додека постоперативно гадење беше забележано кај двајца пациенти во групата со ремифентанил. Боер и соработниците покажаа дека постоперативната појава на PONV е поврзана со употребата на опиоиди во текот на анестезија и седација [83]. Ова се објаснува со опиоидните својства кои ги поседува чистиот РМ и поголемата администрирана доза, во споредба со комбинацијата ДМ/РМ. Болните кои покажале постоперативно гадење беа успешно третирани со употреба на антиеметици. Според студијата на Де Хуанг и соработниците (2024г.) објавиле дозно-зависна иницијација на PONV при употреба на ремифентанил [84], што ги објаснува резултатите од нашата студија каде што во комбинацијата ДМ/РМ била користена ниска доза на ремифентанил.

Постоперативната болка, мерена со помош на ВАС скалата во четири временски точки (Т0-Т3), покажа значително подобра аналгезија веднаш по будењето кај пациенти третирани со ремифентанил ($p < 0,005$), што е резултат на аналгетскиот ефект на опиоидите. Сепак, два часа по будењето, пациентите кои примале ремифентанил покажаа повисоко ниво на болка во споредба со оние третирани со дексмететомидин. Ова го потврди продолжениот аналгетски ефект на дексмететомидинот поради неговото директно централно дејство врз ЛЦ (LC) [85,86].

Нивото на **седација** во постоперативниот период, мерено со помош на PCC(RSS) во четири временски точки, покажа состојба на несвесност како природен сон со лесно будење во групата со дексмететомидин. Сепак, значително поголема седација беше забележана во групата со ремифентанил веднаш по постоперативниот период и 60

минути по будењето. Седативните ефекти на дексмететомидинот се резултат на намалувањето на невронската трансмисија на ниво на мозочното стебло, што доведува до состојба на несвесност како сон и соработка [29].

Предоперативниот и постоперативниот **квалитет на закрепнувањето** беше оценет кај сите пациенти со помош на прашалникот QoR-40 [87,88], кој покажа значително намалување во непосредниот постоперативен период кај двете групи.

За да се утврди кои периоперативни и постоперативни фактори влијаеле врз закрепнувањето за време на аналгоседацијата со дексмететомидин или ремифентанил, беше спроведена компаративна анализа помеѓу резултатите од закрепнувањето (QoR-40) и фактори како што се САП (MAP), процент на сатурација на кислород во крвта, ниво на седација (PSS) и ниво на болка (VAS).

За да се утврди кои периоперативни и постоперативни фактори влијаеле врз закрепнувањето за време на аналгоседација со ДМ/РМ или ремифентанил, беше спроведена компаративна анализа меѓу резултатите од закрепнувањето (QoR-40) со Пирсоновиот корелациски коефициент, беше одредена статистичка корелација [89]. Анализата покажа позитивна корелација помеѓу Sat:EtCO₂ и PSS 2 во обете групи. Во групата со дексмететомидин, беше забележана негативна корелација со САП (MAP) на T₀, PSS 0, PSS 1 и PSS 3, како и во VAS 2 и VAS 3. Во групата со ремифентанил, беше пронајдена негативна корелација со PSS 0 и PSS 1, како и со сите четири временски точки за нивоата на болка од VAS 0 до VAS 3. Овие наоди ги истакнуваат нивото на седација и нивото на болка како клучни фактори кои влијаат врз квалитетот на постоперативното закрепнување. Поточно, колку е посилна болката и колку е повисоко нивото на седација, толку е помал QoR-40 резултатот.

Истражувањето на Танака и сор. (2014г.) ја истакнува важноста на QoR-40 во подобрувањето на „ERAS“ (брзо закрепнување по операција - „ERAS“ enhanced recovery after surgery) протоколите за закрепнување по операција [90]. Тој посочува дека примената на QoR-40 тестирањето, овозможува објективна проценка на постоперативното закрепнување, што води кон развивање на соодветни методи за грижа за пациентите. Гимарес-Переира и сор. (2016г.) со својата проспективна студија покажаа дека користењето на QoR-40 ефикасно го мери квалитетот на закрепнување по анестезија [91]. Исто така со QoR-40 скорирањето лесно се откриваат областите за подобрување на постоперативната нега. Воведувањето на QoR-40 во клиничката пракса

е современ начин на пристап кон пациентите, при што тие се наоѓаат во фокусот на интерес, а здравствените работници полесно можат да го следат напредокот во закрепнувањето. Персонализирање на интервенциите според индивидуалните потреби може да ја намалат инциденцата на постоперативни компликации. На крајот, QoR-40 – скор системот, претставува мерка за проценка на ефикасноста на протоколите за хируршко закрепнување, што го подобрува задоволството на пациентите и обезбедува подобра здравствена заштита по анестезија и хируршка интервенција.

Ова и другите истражувања укажуваат дека, за операција на меки ткива во пластично - реконструктивната хирургија употребата на дексмететомидин во комбинација со ремифентанил овозможува отпуштање од болница истиот ден по операцијата со соодветно постоперативно набљудување (околу четири часа), додека пациентите третирани со чист ремифентанил, поради трендот на зголемување на болката и седацијата, треба да бидат отпуштени следниот ден.

Ефекти врз когниција

Во литературата сè почесто се наоѓаат студии во кои се истакнува ефектот на дексмететомидинот (ДМ) во превенцијата на постоперативни когнитивни дисфункции (POCD) кај постари лица [92,93,94]. Во оваа студија беше анализирана одвоена група од постари пациенти (n=50) подложени на аналгоседација со ДМ и РМ. Добиените резултати од студијата покажаа дека и покрај евидентната пероперативна брадикардија и хипотензија кои беа веднаш третирани, ДМ овозможува подобар антиинфламаторен и антистрес ефект како и подобри резултати во постоперативната когниција, мерени со Блесовата скала за когниција. Исто така, може да се заклучи дека ДМ е моќна алатка против развојот на постоперативни когнитивни дисфункции (POCD).

Постарите пациенти од психолошка и физиолошка гледна точка се осетливи. Оперативната траума, стресните фактори и одвојувањето од нивните домови ги прават подложни на POCD. Една од хипотезите за оваа појава е дека зголемената количина на кортизол за време на хируршка траума може да биде одговорна за ова [91]. Во оваа студија, нивото на кортизол беше зголемено кај групата пациенти седирани со ремифентанил. Честа постоперативна компликација кај постари пациенти е делириум. Овој проблем го проучуваат многу автори кои советуваат употреба на (ДМ) за негова превенција [92,93].

Може да се каже дека ДМ во оптимални дози обезбедува стабилна хемодинамика без респираторна депресија. Во споредба со стандардната инфузија со ремифентанил.

9. ЗАКЛУЧОЦИ

Врз основа на резултатите добиени во оваа студија, се потврди дека комбинацијата на дексмететомидин со ремифентанил нуди низа фармаколошки предности кои се должат на дексмететомидинот кој обезбедувајќи дозно-зависна седација, симпатиколитиза и анксиолитиза без значајна респираторна депресија. Врз основа на добиените резултати од оваа студија може да се заклучи следното:

1. ДМ користен како средство за аналгоседација во комбинација со ремифентанил предизвикува хемодинамски ефекти со пад на артерискиот крвен притисок (АКП) и брадикардија кои лесно се купираат со вазоактивни амини.
2. ДМ предизвикува лесна брадипнеја која е во рамките на референтните вредности
3. Употребата на ДМ за аналгоседација не ја нарушува оксигенацијата на крв со кислород и при спонтано дишење ги одржува вредностите на CO_2 на крајот на експириумот во дозволиви граници.
4. Комбинацијата ДМ/РМ овозможува задоволителна пероперативна седација и аналгезија за оперативни интервенции на глава и врат, особено при хирургија на лице каде е потребна спонтана вентилација.
5. ДМ додаден како адјуванс на РМ предизвикува помал инфламаторен одговор со незначајно пониско ниво на cortisol, Le, CRP, IL6, TNF и гликозата во крвта.
6. ДМ додаден како адјуванс на РМ предизвикува продолжена постоперативна седација, намалување на епизодите на гадење и повраќање и полесно постоперативно закрепнување.
7. Употребата на ДМ ја намалува инциденцата на појава на постоперативно когнитивно нарушување.

ОГРАНИЧУВАЊЕ ВО ИСТРАЖУВАЊЕТО

Воведувањето на дексметомидинот во анестезиолошката клиничка пракса во нашата институција беше пионерски подвиг поврзан со низа тешкотии од економска и организациска природа. Покрај позитивните ефекти кои беа потврдени со оваа студија постоеја неколку ограничувања.

На прво место, заради веќе спомнатите тешкотии бројката на испитувани пациенти мораше да се редуцира на 50 болни во секоја испитувана група, вкупно 100 испитаници.

Втората тешкотија беше лимитираниот број на китови за изведувањето на лабораториските испитувања.

Сето ова наведува дека истражувањето не смее да заврши со оваа студија, туку таа отвора можности за понатамошно работење во ова поле.

Останува во иднина темата да се прошири и да се испитуваат ефектите на ДМ како адјуванс при општа ТИВА анестезија, и како адјуванс при изведување на регионални анестезии.

ПРИДОНЕС ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО ВО НАУКАТА И КЛИНИЧКАТА ПРАКСА

Со ова истражување се докажа дека дексметомидинот (ДМ) заради своите клинички и фармаколошки перформанси е супериорен во споредба со ремифентанилот за седација, при хирургија на меките ткива. Со студијата се покажа дека дексметомидинот обезбедува хемодинамска стабилност, покажува заштитни антиинфламаторни и антистресни ефекти, обезбедува добри постоперативни аналгетски ефекти, го намалува времето на закрепнување и го штити телото од несакани постоперативни компликации, како што се треска, силна постоперативна болка, PONV и когнитивна дисфункција. Најголема клиничка придобивка е што се докажа дека дексметомидинот може безбедно да се користи како адјувант со опиоиди и има антиинфламаторен, антистрес ефект и го штити организмот од постоперативно когнитивно нарушување.

ПРИДОБИВКИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО

Ова истражување потврди дека несакани ефекти од апликацијата на ДМ се предвидливи и се совпаѓаат со фармаколошкиот профил на агонистите на алфа-2 адренергичните рецептори. Уникатното седативно дејство на декседетомидинот ветува неколку **придобивки за анестезиолошката пракса и може безбедно да се користи како лек за аналгоседација кај кратки хируршки процедури на меките ткива.**

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА:

1. Practice Guidelines for Moderate Procedural Sedation and Analgesia 2018: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Moderate Procedural Sedation and Analgesia, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, American College of Radiology, American Dental Association, American Society of Dentist Anesthesiologists, and Society of Interventional Radiology. *Anesthesiology*. 2018 Mar;128(3):437-479.
2. Benzon T, Cascella M, Procedural sedation. CMEA 2022 [NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#)
3. Rosen, David A. MD; Daume, Jason T. MD. Short Duration Large Dose Dexmedetomidine in a **Pediatric** Patient During Procedural Sedation. *Anesthesia & Analgesia* 103(1):p 68-69, July 2006. | DOI: 10.1213/01.ane.0000216289.52261.5e
4. Green SM, Roback MG, Krauss BS, Miner JR, et al. Unscheduled Procedural Sedation: A Multidisciplinary Consensus Practice Guideline. *Ann Emerg Med*. 2019 May;73(5):e51-e65
5. Cascella M, Fusco R, Caliendo D, Granata V, Carbone D, Muzio MR, Laurelli G, Greggi S, Falcone F, Forte CA, Cuomo A. Anesthetic dreaming, anesthesia awareness and patient satisfaction after deep sedation with propofol target controlled infusion: A prospective cohort study of patients undergoing day case breast surgery. *Oncotarget*. 2017 Oct 03;8(45):79248-79256
6. Ramsay MA, Savage TM, Simpson B, et al: Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *British Medical Journal* 22;2(5920):656-659. doi: 10.1136/bmj.2.5920.656
7. Reips, U.-D.; Funke, F. Interval level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator. *Behavior Research Methods*. 2008;40 (3): 699-704. doi:10.3758/BRM.40.3.699. PMID 18697664.
8. Myles PS, Shulman MA, Reilly J, Kasza J, Romero L. Measurement of quality of recovery after surgery using the 15-item quality of recovery scale: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2022 Jun;128(6):1029-1039. doi: 10.1016/j.bja.2022.03.009. Epub 2022 Apr 14.
9. Yoon S, Joo H, Oh YM, Lee J, Bahk JH, Lee HJ. Validation and clinical utility of the Korean version of the Quality of Recovery-15 with enhanced recovery after

- surgery: a prospective observational cohort study. *Br J Anaesth.* 2020 Oct;125(4):614-621. doi: 10.1016/j.bja.2020.06.040.
10. Myles PS. Structural validity of the 15-item quality of recovery scale. *Br J Anaesth.* 2021 Oct;127(4):e138-e139. doi: 10.1016/j.bja.2021.07.006. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34366111.
 11. Reel B., Maani CV: Medical reference Dexmedetomidine. *Stat peaarles 2022, CME* 2:8
 12. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet.* 2017 Aug;56(8):893-913. doi: 10.1007/s40262-017-0507-7. PMID: 28105598; PMCID: PMC5511603n off label
 13. Tian-Zhi Guo, Jian-Yu Jiang, Ann E. Buttermann, Mervyn Maze; Dexmedetomidine Injection into the Locus Ceruleus Produces Antinociception. *Anesthesiology* 1996; 84:873–881. doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-199604000-00015>
 14. Hoy SM, Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. *Drugs.* 2011 Jul 30;71(11):1481-501. doi: 10.2165/11207190-000000000-00000. PMID: 21812509.
 15. Zhong Q, Kumar A, Deshmukh A, Benett C. Dexmedetomidine Reduces Incidences of Ventricular Arrhythmias in Adult Patients: A Meta-Analysis. *Cardiology Research and Practice* 2022; ID 5158362 <https://doi.org/10.1155/2022/5158362>
 16. Tobias JD, Leder M. Procedural sedation: A review of sedative agents, monitoring, and management of complications. *Saudi J Anaesth.* 2011 Oct;5(4):395-410.
 17. Kleiman, Amanda M. MD^{*}; Johnson, Ken B. MD, MS[†]. Untapped Potential of Dexmedetomidine. *Anesthesia & Analgesia* 2019; 129(6):p 1450-1453, December 2019. | DOI: 10.1213/ANE.0000000000004411
 18. Arcangeli A, D'Alò C, Gaspari R. Dexmedetomidine use in general anaesthesia. *Curr Drug Targets.* 2009 Aug;10(8):687-95. doi: 10.2174/138945009788982423. PMID: 19702517.
 19. Paris, Andrea; Tonner, Peter H. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2005;18(4):412-418, | DOI: 10.1097/01.aco.0000174958.05383.d5

20. Devabhakthuni S, Armahizer MJ, Dasta JF, Kane-Gill SL. Analgosedation: a paradigm shift in intensive care unit sedation practice. *Ann Pharmacother*. 2012 Apr;46(4):530-40. doi: 10.1345/aph.1Q525. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22496477.
21. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012 Jan-Feb;62(1):118-33. doi: 10.1016/S0034-7094(12)70110-1. PMID: 22248773.
22. Faust AC, Rajan P, Sheperd LA, Alvarez CA, et al. Impact of an Analgesia-Based Sedation Protocol on Mechanically Ventilated Patients in a Medical Intensive Care Unit. *Anesth Analg*. 2016 Oct;123(4):903-9. doi: 10.1213/ANE.0000000000001393.
23. Ohta, Y., Miyamoto, K., Kawazoe, Y. *et al*. Effect of dexmedetomidine on inflammation in patients with sepsis requiring mechanical ventilation: a sub-analysis of a multicenter randomized clinical trial. *Crit Care* **24**, 493 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03207-8>
24. Kleiman, Amanda M. MD^{*}; Johnson, Ken B. MD, MS[†]. Untapped Potential of Dexmedetomidine. *Anesthesia & Analgesia* 2019; 129(6):p 1450-1453, December 2019. | DOI: 10.1213/ANE.0000000000004411
25. Zhang, T., Mei, Q., Dai, S., Liu, Y., & Zhu, H. (2022). Use of dexmedetomidine in patients with **sepsis**: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Annals of Intensive Care* 2022; 12(81), 1-19. <https://doi.org/10.1186/s13613-022-01052-2>
26. Asmussen S, Maybauer DM, Fraser JF, et al. A meta-analysis of analgesic and sedative effects of dexmedetomidine in burn patients. *Burns* 2013;39(4): 625-631
27. Obara, S. Dexmedetomidine as an adjuvant during general anesthesia. *J Anesth* **32**, 313–315 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2509-5>
28. Aouad, Marie T. MD^{*}; Zeeni, Carine MD^{*}; Al Nawwar, Rony MD^{*}; Siddik-Sayyid, Sahar M. MD, MHPE^{*}; Barakat, Hanane B. MD[†]; Elias, Sandra MD^{*}; Yazbeck Karam, Vanda G. MD, MHPE[†]. Dexmedetomidine for Improved Quality of Emergence From General Anesthesia: A Dose-Finding Study. *Anesthesia & Analgesia* 129(6):p 1504-1511, December 2019. | DOI: 10.1213/ANE.0000000000002763
29. Crowe G, Dr Atterton B, Moran L. Perioperative Applications of Dexmedetomidine. WFA 2022; CME 5,2022
30. Ishibashi, C., Hayashida, M., Sugawara, Y. *et al*. Effects of dexmedetomidine on hemodynamics and respiration in intubated, spontaneously breathing patients after

- endoscopic submucosal dissection for cervical esophageal or pharyngeal cancer. *J Anesth* **30**, 628–636 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2175-4>
31. **Clinical pharmacology, HNX, 2022** <https://onlinelearning.hms.harvard.edu/hmx/courses/hmx-pharmacology/>
32. Yoo, J.Y., Kwak, H.J., Kim, Y.B. *et al.* The effect of dexmedetomidine pretreatment on the median effective bolus dose of propofol for facilitating laryngeal mask airway insertion. *J Anesth* **31**, 11–17 (). <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2245-7>
33. Yang, GZ., Xue, FS. & Sun, C. Assessing interaction between dexmedetomidine and propofol. *J Anesth* 2017; **31**:156. <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2258-2>
34. Crowe G, Dr Atterton B, Moran L. Perioperative Applications of Dexmedetomidine. WFA 2022; CME 5,2022
35. Candiotti, KA, Bergese, SD, Bokesch M. *at all.* Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial. *Anesthesia & Analgesia* 2010; **110**(1): 47-56, DOI: 10.1213/ane.0b013e3181ae0856
36. Emelife PI, Eng MR, Menard BL, Myers AS, Cornett EM, Urman RD, Kaye AD. Adjunct medications for peripheral and neuraxial anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2018 Jun;**32**(2):83-99. doi: 10.1016/j.bpa.2018.06.011. Epub 2018 Jul 3. PMID: 30322466
37. Mahendru V, Tewari A, Katyal S, *at all.* A comparison of intrathecal dexmedetomidine, clonidine, and fentanyl as adjuvants to hyperbaric bupivacaine for lower limb surgery: A double blind controlled study. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 2013; **29** (4): 496–502. doi:10.4103/0970-9185.119151
38. Park HY, Kim JY, Cho SH, Lee D, Kwak HJ. The effect of low-dose dexmedetomidine on hemodynamics and anesthetic requirement during bis-spectral index-guided total intravenous anesthesia. *J Clin Monit Comput.* 2016 Aug;**30**(4):429-35. doi: 10.1007/s10877-015-9735-2. Epub 2015 Jul 11. PMID: 26162785.
39. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2012; **116** (6): 1312–22. doi:10.1097/ALN.0b013e31825681cb.

40. Wenchong Sun, Jian Wang, Dasheng Cai, Ling Pei. Neuroprotection of the developing brain by dexmedetomidine is mediated by attenuating single propofol-induced hippocampal apoptosis and synaptic plasticity deficits. *Exp Neurobiol.* 2020;29(5):356–375.<https://doi.org/10.5607/en20032>.
41. Kim SY, Kim JM, Lee JH, Song BM, Koo BN. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine infusion on emergence agitation and quality of recovery after nasal surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2013; **111** (2):222–8 /[doi:10.1093/bja/aet056](https://doi.org/10.1093/bja/aet056). PMID 23524149.
42. Patel A, Davidson M, Tran MC, Quraishi H, Schoenberg C, Sant M, Lin A, Sun X. Dexmedetomidine infusion for analgesia and prevention of emergence agitation in children with obstructive sleep apnea syndrome undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Anesthesia and Analgesia*, 2010. **111** (4): 1004–10. [doi:10.1213/ANE.0b013e3181ee82fa](https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181ee82fa).
43. Tang Y, Song Y, Tian W, Chen G, Gu Y (July). A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of dexmedetomidine combined with sevoflurane anesthesia on emergence agitation in children. *Translational Pediatrics* 2022 **11** (7):1156–1170. [doi:10.21037/tp-22-172](https://doi.org/10.21037/tp-22-172).
44. Schnabel A, Meyer-Frießem CH, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative PAIN treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain.* 2013 Jul;154(7):1140-9. [doi: 10.1016/j.pain.2013.03.029](https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.029). Epub 2013 Mar 27. PMID: 23706726.
45. Hsiao JK. Sublingual Dexmedetomidine as a Potential New Treatment for Agitation. *JAMA.* 2022;327(8):723–725. [doi:10.1001/jama.2021.21313](https://doi.org/10.1001/jama.2021.21313)
46. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative DELIRIUM after cardiac surgery. *Psychosomatics.* 2009;50(3):206-217.
47. Alam A, Suen KC, Hana Z, Sanders RD, Maze M, Ma D. Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain: An update on the effects of dexmedetomidine and xenon. *Neurotoxicol Teratol.* 2016; 60:102–116. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.01.001>
48. Marly-Voquer C, Schwarzwald CC, Bettschart-Wolfensberger R The use of dexmedetomidine continuous rate infusion for horses undergoing transvenous electrical cardioversion--A case series. *The Canadian Veterinary Journal* 2016; 57 (1):70–75.

49. Kalabalik et al. Use of Dexmedetomidine in the Management of Alcohol Withdrawal Syndrome in Critically Ill Patients *Int J Crit Care Emerg. Med* 2014;11;1-4. ISSN: 2474-3674
50. Knudson P, Mendez CE, Guddie L, Schreiber C, Yang K, Guideline: Preoperative Medication Management. Medical Collegue of Wisconsin 2022
51. **Up to date. Anesthesia for patients with burn injuries. Walter Cluver. 2023**
52. Kwon ML, The analysis of 137 Anesthesia-related adverse outcome cases In Korea. *Korean J Anesthesiol* Vol. 46, No. 1, January, 2004
53. Di Franco C, Evangelista F and Briganti A (2023) Multiple uses of dexmedetomidine in small animals: a mini review. *Front. Vet. Sci.* 10:1135124. doi: 10.3389/fvets.2023.1135124
54. FDA Okays. First sublingval mdication for agitation in schizophrenia BD. Medscape. Archived from the original on 2022-04-11. Retrieved 2022-04-11.
55. Wenchong Sun, Jian Wang, Dasheng Cai, Ling Pei. Neuroprotection of the developing brain by dexmedetomidine is mediated by attenuating single propofol-induced hippocampal apoptosis and synaptic plasticity deficits. *Exp Neurobiol.* 2020;29(5):356–375. <https://doi.org/10.5607/en20032>.
56. Menon DV, Wang Z, Fadel PJ, Arbique D, Leonard D, Li JL, et al. Central sympatholysis as a novel countermeasure for cocaine-induced sympathetic activation and vasoconstriction in humans. *Journal of the American College of Cardiolog* 2007;. 50 (7): 626–633. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.060.
57. Richards JR, Albertson TE, Derlet RW, Lange RA, Olson KR, Horowitz BZ (May 2015). "Treatment of toxicity from amphetamines, related derivatives, and analogues: a systematic clinical review". *Drug and Alcohol Dependence.* 150: 1–13. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.01.040. PMID 25724076.
58. Seo Y, Lee HJ, Ha EJ, Ha TS. 2021 KSCCM clinical practice guidelines for pain, agitation, delirium, immobility, and sleep disturbance in the intensive care unit. *Acute and Critical Car*2022 February 37(1):1-25 <https://doi.org/10.4266/acc.2022.00094>
59. Dere, Kamer; Sucullu, Ilker; Budak, Ersel Tan; Yeyen, Suleyman; Filiz, Ali Ilker; Ozkan, Sezai; Dagli, Guner. A comparison of dexmedetomidine versus midazolam for sedation, pain and hemodynamic control, during colonoscopy under conscious sedation. *European Journal of Anaesthesiology* 2010; 27(7):p 648-652, DOI: 10.1097/EJA.0b013e3283347bfe

60. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Critical Care Clinics* 2009;25 (3): 451–69.
61. Raut K, Pradhan KB, Routray SS, Mishra D. Comparative study of clonidine and Dexmedetomidine, used as adjuvants to epidural ropivacaine in orthopedic low limb surgery. *MedPulse International Medicale journal* 2015; 2(10):626-630
62. ANNA. Non-anesthesia Provider Procedural Sedation and Analgesia, Position Statement and Policy Considerations. 2022
63. Lee S. Dexmedetomidine: present and future directions. *Korean J Anesthesiol.* 2019 Aug;72(4):323-330. doi: 10.4097/kja.19259. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31220910; PMCID: PMC6676029.
64. Sun GQ, Gao BF, Li GJ, Lei YL, Li J. Application of remifentanyl for conscious sedation and analgesia in short-term ERCP and EST surgery. *Medicine (Baltimore).* 2017 Apr;96(16):e6567. doi: 10.1097/MD.0000000000006567. PMID: 28422846; PMCID: PMC5406062
65. Kisilewicz M, Rosenberg H, Vaillancourt C. Remifentanyl for procedural sedation: a systematic review of the literature. *Emerg Med J.* 2017 May;34(5):294-301. doi: 10.1136/emered-2016-206129. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28249938.
66. Arcangeli A, D'Alò C, Gaspari R. Dexmedetomidine use in general anaesthesia. *Curr Drug Targets.* 2009 Aug;10(8):687-95. doi: 10.2174/138945009788982423. PMID: 19702517
67. Gao S, Ma G, Zhou L, Guan S, Zhang J. Effects of Dexmedetomidine Pretreatment, Posttreatment, and Whole-Course Pumping on Myocardial Damage during Cardiac Valve Replacement. *Int Heart J.* 2022;63(5):837-842. doi: 10.1536/ihj.22-008. PMID: 36184545.
68. Shen J, Fu G, Jiang L, Xu J, Li L, Fu G. Effect of dexmedetomidine pretreatment on lung injury following intestinal ischemia-reperfusion. *Exp Ther Med.* 2013 Dec;6(6):1359-1364. doi: 10.3892/etm.2013.1317. Epub 2013 Sep 26. PMID: 24255662; PMCID: PMC3829760.
69. Chen, R., Sun, Y., Lv, J., Dou, X., Dai, M., Sun, S., & Lin, Y. . Effects of Dexmedetomidine on Immune Cells: A Narrative Review. *Frontiers in Pharmacology* 2022;, 13, 829951. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.829951>

70. Mokhlesian, Mahdi et al. The Effect of Dexmedetomidine on Inflammatory Factors and Clinical Outcomes in Patients With Septic Shock: A Randomized Clinical Trial; *Clinical Therapeutics*, 2025; Volume 47, Issue 1, e9 - e17
71. Wang K, Wu M, Xu J, Wu C, Zhang B, Wang G, Ma D. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2019 Dec;123(6):777-794. doi: 10.1016/j.bja.2019.07.027. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31668347.
72. Srinivasan L, Harris MC, Kilpatrick LE. Cytokines and Inflammatory Response in the Fetus and Neonate. *Journal: Fetal and Neonatal Physiology*, 2017; : 1241-1254.e5 Publisher: Elsevier <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-35214-7.00128-1>
73. Coppack SW. Pro inflammatory cytokines and adipose tissue. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2001; 60 (3): 349–56. doi:10.1079/PNS2001110. PMID 11681809.
74. Chen R, Kang Z, Wang Y, Zhao J, Li S. The Anti-inflammatory Effect of Dexmedetomidine Administration on Patients Undergoing Intestinal Surgery: A Randomized Study. *Drugs R D.* 2021 Dec;21(4):445-453. doi: 10.1007/s40268-021-00368-x. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34750767; PMCID: PMC8602546.
75. Li, Y., Wang, B., Zhang, L. L., He, S. F., Hu, X. W., Wong, G. T., et al. (2016). Dexmedetomidine Combined with General Anesthesia Provides Similar Intraoperative Stress Response Reduction when Compared with a Combined General and Epidural Anesthetic Technique. *Anesth. Analg.* 122, 1202–1210. doi:10.1213/ANE.0000000000001165
76. Ferreira, J. A., and Bissell Brittany., D. (2018). Misdirected Sympathy: The Role of Sympatholysis in Sepsis and Septic Shock. *J. Intensive Care Med.* 33, 74–86. doi:10.1177/0885066616689548
77. Liang, Y., Liu, H. Z., Wang, H. B., Wen, X. J., Zhou, Q. L., and Xu, F. (2012). Effects of Dexmedetomidine on Perioperative Cellular Immune Function and Micro-metastasis in Blood Circulation in Patients Undergoing Radical Operation for colon Cancer. *Chin. J. Anesthesiology.* 32, 1165–1168.
78. Liu, Y., Liu, W., Wang, X., Wan, Z., Liu, Y., and Leng, Y. (2018). Dexmedetomidine Relieves Acute Inflammatory Visceral Pain in Rats through the ERK Pathway, Toll-like Receptor Signaling, and TRPV1 Channel. *J. Mol. Neurosci.* 66, 279–290. doi:10.1007/s12031-018-1172-5

79. Lorton, D., and Bellinger Denise., L. (2015). Molecular Mechanisms Underlying β -adrenergic Receptor-Mediated Cross-Talk between Sympathetic Neurons and Immune Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 5635–5665. doi:10.3390/ijms16035635
80. Wang Y, Xu H, Li H, Chen L, Xin Y, Chen H, Fang X, Cheng B. Postoperative complications Associated with Moderate Sedation in Endoscopic Procedures Among Patients with Cirrhosis. *Med Sci Monit.* 2021 Dec 23;27:e933082. doi: 10.12659/MSM.933082. PMID: 34937854;
81. Bermudez Lopez M. Postanaesthetic SHIVERING – from pathophysiology to prevention. *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care* 2018 Vol 25 No 1, 73-81 Review Article DOI: <http://dx.doi.org/10.21454/rjaic.7518.251.xum>
82. Sin JCK, Tabah A, Campher MJJ, Laupland KB, Eley VA. The Effect of Dexmedetomidine on Postanesthesia Care Unit Discharge and Recovery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg.* 2022 Jun 1;134(6):1229-1244. doi: 10.1213/ANE.0000000000005843. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35085107.
83. de Boer HD, Detriche O, Forget P. Opioid-related side effects: Postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and SHIVERING. A review of the literature. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017 Dec;31(4):499-504. doi: 10.1016/j.bpa.2017.07.002. Epub 2017 Jul 8. PMID: 29739538.
84. Huang X, Cai J, Lv Z, Zhou Z, Zhou X, Zhao Q, Sun J, Chen L. POSTOPERATIVE PAIN after different doses of remifentanil infusion during anaesthesia: a meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2024 Jan 13;24(1):25. doi: 10.1186/s12871-023-02388-3. PMID: 38218762; PMCID: PMC10790271.
85. Behdad S, Ayatollahi V, Harrazi H, Nazemian N, Heiranizadeh N, Baghianimoghadam B. Remifentanil at induction of general anesthesia for cesarean section: Double blind, randomized clinical trial. *Colomb Med (Cali).* 2013 Jun 30;44(2):87-91. PMID: 24892453; PMCID: PMC4002026.
86. Paris, Andrea; Tonner, Peter H. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2005;18(4):412-418, | DOI: 10.1097/01.aco.0000174958.05383.d5
87. Wu CL, Rowlingson AJ, Partin AW, Kalish MA, Courpas GE, Walsh PC, Fleisher LA. Correlation of postoperative pain to quality of recovery in the immediate postoperative period. *Reg Anesth Pain Med.* 2005 Nov-Dec;30(6):516-22. doi: 10.1016/j.rapm.2005.07.190. PMID: 16326335.

88. Chazapis M, Walker EMK, Rooms MA, Kamming D, Moonesinghe SR. MEASURING QUALITY OF RECOVERY-15 after day case surgery, *British Journal of Anaesthesia* 2016; 116(2):241-248. doi: 10.1093/bja/aev413
89. Kishman AM, Sholjakova MV, Kartalov A, Kuzmanovska B, Lleshi A, Jovanovski Srceva M, Durnev V. Effects of Deep Sedation With Dexmedetomidine Versus Remifentanyl on Postoperative Recovery in Soft Tissue Surgery. “, објавен: *Cureus*. 2025 Feb 28;17(2):e79820. doi: 10.7759/cureus.79820. PMID: 40028433; PMCID: PMC11869932.
90. Tanaka, Y, Atsushi Y, Kyoko T, Dai Sh, Masahiko K. Use of quality of recovery score (QoR40) in the assessment of postoperative recovery and evaluation of enhanced recovery after surgery protocols. *Journal of anesthesia* 2014/01/11; Vol 28: 1781-7. DOI - 10.1007/s00540-013-1781-7
91. Guimarães-Pereira L, Costa M, Sousa G, Abelha F. Quality of recovery after anaesthesia measured with QoR-40: a prospective observational study. *Braz J Anesthesiol*. 2016 Jul-Aug;66(4):369-75. doi: 10.1016/j.bjane.2014.11.010. Epub 2015 Oct 20. PMID: 27343786.
92. Sholjakova M, Trajkova R, Durnev V, Tolevska M: Post - Anesthesia Cognitive Dysfunction of Aged Patients in One Day Surgery. *IJSR*;2020 9(1):152-156 doi:10.21275/ART20203810
93. Liu et al. Effects of dexmedetomidine at different dosages on perioperative hemodynamics' and postoperative recovery quality in elderly patients undergoing hip replacement surgery under general anaesthesia: a randomized controlled trial. *Trials* 2023; 24:386 doi.org/10.1186/s13063-023-07384-z
94. Fondeur J, Escudero Mendez L, Srinivasan M, et al. Dexmedetomidine in Prevention of Postoperative Delirium: A Systematic Review. *Cureus* 2022; 14(6): e25639. DOI 10.7759/cureus.25639

ПРИЛОЗИ

Биографски податоци за кандидатот

Доктор Александар Михаил Кишман е роден во Скопје, на 23.12.1976 година. Основно и средно образование завршил во Скопје, во средно медицинско „Панче Караѓозов“. На Медицинскиот факултет во Скопје дипломирал во 2006 година, со среден просек 8,76. За време на додипломските студии реализирала студиски престој при Универзитетот во Малта.

По завршување на медицински факултет завршува магистерски студии во Израел-“Јавно здравство и јавни здравствени системи,,

По завршувањето на факултетот се вработува во министерство за здравство во секундарниот сектор за грижа на болниците низ државата, 2006-2007 година, каде што работи како општ лекар. Во 2008 назначен за директор на ургентен центар Скопје. Во 2008-2010 д-р.Кишман е назначен национален координатор за ургентна медицина.

Специјализацијата по анестезиологија и интензивно лекување при Медицинскиот факултет во Скопје успешно ја завршила во јуни 2016 година на КАРИЛ.

По вработувањето се запишува на докторски студии по Клиничка медицина од областа на регионална и потенцирана анестезија кај пациенти со карцином на лице и врат, под менторство на проф.Марија Шољакова и има издадено три научни труда и презентација за европски конгрес.

Научно-истражувачка дејност

Доктор Александар Михаил Кишман 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 абстракти. Преку годините 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). Член е на ЗЛМ (Здружение на лекари на Македонија), ЗЛАРИЛ (Здружение на лекари по анестезија, реанимација и интензивно лекување), и ЕСАИК – Европско здружение за анестезија и интензивна нега (ESAIC [European Society of Anesthesia and Intensive care]), МЛД (Македонско лекарско друштво). Посебни области од интерес ѝ се регионалните анестезии, како и третманот на болката (акутната, постоперативната и хроничната). Доктор Александар Михаил Кишман посетува едукација поврзана со примена на ултразвукот.

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

во Белград, во 2024 и 2025 година, активен учесник на Европскиот анестезиолошки конгрес во Лисабон, Евроанестезија 2025.

1. ТАБЕЛИ

Таб.1.1. Рангирање на степените на седација по АСА

Минимална седација (Анксиолиза)

- Нормален одговор на вербална стимулација
- Дишни патишта – сочувано
- Спонтано дишење – сочувано
- Кардиоваскуларна функција – сочувана

Модерирана средна седација и/или аналгезија („Свесна или процедурална седација“)

- Целен одговор на стимулуси: вербални или допир
- Не е потребно интервенирање врз дишниот пат
- Адекватна спонтана вентилација
- Адекватна кардиоваскуларна функција

Длабока седација и/или аналгезија

- Целен одговор при повторени продолжени вербални или тактилни стимулуси
- Има потреба од вештачко одржување на слободен дишен пат
- Потребно е да се одржува кардиоваскуларната функција

Општа анестезија

- Не одговара дури и на болни стимулуси
- Неопходно е одржување на слободен дишен пат
- Спонтаната вентилација обично е несоодветна
- Кардиоваскуларната функција обично е нарушена.

Табела 1.2. Бодирање на степенот на седација (PCC)

1	Буден; агитиран или возбуден
2	Буден; кооперативен, ориентиран и мирен
3	Буден; но одговара само на команди
4	Поспан; брзо одговара на светлосен стимулус, допир, викање
5	Заспан; слабо одговара на стимулуси (светло, допир, глас)
6	Заспан; не одговара на стимулуси (светло, допир, глас)
Adapted from Ramsay MA, Savage TM, Simpson B, et al: <i>British Medical Journal</i> 22;2(5920):656–659. doi: 10.1136/bmj.2.5920.656	

Табела 1.3. ПРАШАЛНИК QoR-40 (квалитет на опоравување)

А. Се опсервира и прашува: Како се чувствувате?

Одговорот се бодира од 1-5

1-Многу лошо; 5- одлично

ФИЗИЧКА УДОБНОСТ И ЕМОЦИИ (7)

Можете лесно да дишете

Имавте добар сон

Можете да уживате во јадење

Се чувствува одморен

Има општо чувство на благосостојба

Чувство на контрола

Чувство на удобност

ФИЗИЧКА НЕЗАВИСНОСТ (5)

Има нормален говор

Може да се мие, мие заби или бричи

Може да се грижи за сопствениот изглед

Може да пишува

Способен за работа или домашни активности

ПСИХОЛОШКА ПОТКРЕПА (7)

Комуницира со болничкиот персонал

Комуницира со семејството или пријателите

Има потреба од поткрепа од болнички доктори

Добива поткрепа од болнички медицински сестри

Има помош од семејството или пријателите

Има чувство на збунетост

Може да разбере упатства или совети

Б. Се опсервира и прашува:

„Дали сте почувствувале нешто од следното?“

Се бодира од 5-1; 5 - одлично; 1- многу лошо

КОМФОР (8)

Гадење

Повраќање

Суво гребене

Чувство на немир

Тресење или грчење

Треперење

Чувствува дека му е ладно

Чувство на слабост

ЕМОЦИОНАЛНА СОСТОЈБА (6)

Има кошмари

Се чувствува вознемирено

Се лути

Чувство на депресија

Чувство на осаменост

Има тешкотии при заспивање

БОЛКА (7)

Умерена болка

Тешка болка

Главоболка

Мускулни болки

Болка во грбот

Болки во грлото

Болка во уста

2. Протокол на студијата

ПРОТОКОЛ: КОМПАРАТИВНА СТУДИЈА ЗА ЕФЕКТИТЕ НА ДЕКСМЕДЕТОМИДИНОТ УПОТРЕБЕН ВО РЕКОНСТРУКТИВНАТА И ПЛАСТИЧНАТА ХИРУРГИЈА

Бр ист

Група: ДМ/РМ

Група: РМ

Возраст (години)				ПОЛ	
Телесна Тежина (ТТ/kg)				М Ж	
Телесна височина (ТВ/sm)					
ASA класификација I, -III					
Социјална состојба	1.	2.	3.		
ДИЈАГНОЗА:					

Легенда: 1. ННС (необразувани, незапослени, социјална помош) 2.ССС 3. ВСС

Пероперативни информации за ОП и анестезијата

Варијабли	ПРЕДВИДЕНИ ДОЗИ	
ДМ		
РМ		
Времетраење на оп (мин.)		
Времетраење на анестезијата (мин.)		
АНАЛГОСЕДАЦИЈА	Лек	ДОЗА
Премедикација: лек /мг		
Вовед:		
ВОДЕЊЕ		
ИНТЕРВЕНТНИ ЛЕКОВИ		
АНАЛГЕЗИЈА		
ВАЗОПРЕСОР		
ДРУГИ ЛЕКОВИ		

Време	САП- среден арт прит	П/мин.	Респирации/ мин.	SpO ₂	EtCO ₂
То-предоперативно					
T1- 5 мин.					
T2- 10 мин.					
T3- 15 мин.					
T4- 25 мин.					
T5- крај на оп					

МАРКЕРИ ЗА ИНФЛАМАЦИЈА

ВРЕМЕ	Le 10⁹/Л	CRP	IL6	TNF 1
Предоперативно				
Постоперативно				

МАРКЕРИ ЗА СТРЕС

ВРЕМЕ	Гликемија Ммол/Л	Кортизол
Предоперативно		
Постоперативно		

ПОСТОПЕТАТИВНА БОЛКА И СЕДАЦИЈА

ВРЕМЕ	ВАС (0-10)	РСС (0-6)	АНАЛГЕТИК /мкг	Q o R -15 po 24 h.
T₀ - веднаш по будење				
T₁ - 30 мин. по будење				
T₂ -60 мин. по бидење				
T₃ -120 мин. по будење				

„QUALITY OF RECOVERY SCORE“ (QoR-15)

ДЕЛ 1

ФИЗИЧКА БЛАГОСОСТОЈБА :Како се чувствуваате последните 24 часа
(0-10: 0 -лошо; 10- одлично)

1.Способни да дишете лесно

/0 /1 /2 /3 /4 /5 /6 /7 /8 /9 /10

2.Можност за хранење

/0 /1 /2 /3 /4 /5 /6 /7 /8 /9 /10

3. Чувство на одмореност, удобност

/0 /1 /2 /3 /4 /5 /6 /7 /8 /9 /10

4. Имавте добар сон ?

/0 /1 /2 /3 /4 /5 /6 /7 /8 /9 /10

5. Способни за лична хигиена (миење, лице, забите или бричење)

/0 /1 /2 /3 /4 /5 /6 /7 /8 /9 /10

6. Способност за комуникација со семејството или пријателите

/0 /1 /2 /3 /4 /5 /6 /7 /8 /9 /10

7. Потреба од поткрепа од лекар или сестра

/0 /1 /2 /3 /4 /5 /6 /7 /8 /9 /10

8. Дали може да се врати на работа, или домашни активности

/0 /1 /2 /3 /4 /5 /6 /7 /8 /9 /10

9. Чувство на комфор и контрола

/0 /1 /2 /3 /4 /5 /6 /7 /8 /9 /10

10. Општо чувство на благосостојба

/0 /1 /2 /3 /4 /5 /6 /7 /8 /9 /10

ДЕЛ 2

Дали во последните 24 часа имавте некоја од следниве состојби

10-0; 10 одлично; 0- лошо

11. Умерена болка

/10 /9 /8 /7 /6 /5 /4 /3 /2 /1 /0

12. Снажна болка

/10 /9 /8 /7 /6 /5 /4 /3 /2 /1 /0

13. Гадење или Повраќање

/10 /9 /8 /7 /6 /5 /4 /3 /2 /1 /0

14. Чувство на страв или вознемиреност

/10 /9 /8 /7 /6 /5 /4 /3 /2 /1 /0

15.Чувство на депресија

/10 /9 /8 /7 /6 /5 /4 /3 /2 /1 /0

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.

Александар Михаил
Кишман, своерачен
потпис на авторот

ИЗЈАВА

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

Александар Михаил
Кишман, своерачен
потпис на авторот