

# Usporedba intraoperacijskih komplikacija za vrijeme sedacije alfa2-agonistima i benzodiazepinima u uroloških bolesnika s obzirom na rizik za opstrukcijsku apneju tijekom spavanja

---

**Vuković, Ivan**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:434242>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-01**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**IVAN VUKOVIĆ, dr. med.**

**USPOREDBA INTRAOPERACIJSKIH KOMPLIKACIJA ZA VRIJEME  
SEDACIJE ALFA<sub>2</sub>-AGONISTIMA I BENZODIAZEPINIMA U  
UROLOŠKIH BOLESNIKA S OBZIROM NA RIZIK ZA  
OPSTRUKCIJSKU APNEJU TIJEKOM SPAVANJA**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Split, 2023. god.**

Najviše hvala mojim komentorima, prof. dr. sc. Renati Pecotić, dr. med., i doc. prim. dr. sc. Božidaru Duplančiću, dr. med.!

Hvala mom prijatelju doc. dr. sc. Benjaminu Benzoni, dr. med., na pomoći i savjetima te svima koji su pridonijeli izradi ove disertacije.

Hvala mojoj obitelji, posebno mojoj supruzi, kćerki i roditeljima na potpori, ljubavi i strpljenju tijekom svih ovih godina!

## Popis kratica

OSA	engl. <i>Obstructive sleep apnea</i> , Opstruktivska apneja tijekom spavanja
AHI	Apneja-hipopneja indeks
ASA	engl. <i>American Society of Anesthesiologists</i>
P-SAP	engl. <i>Perioperative Sleep Apnea Prediction Test</i>
STOP-BANG	engl. <i>Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure - Body mass index, Age, Neck circumference, and Gender</i>
sMVAP	engl. <i>symptomless Multi-Variable Apnea Prediction</i>
SASM	engl. <i>Society of Anesthesia and Sleep Medicine</i>
RCT	engl. <i>Randomized Controlled Trial</i>
CPAP	engl. <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
GABA	engl. <i>γ-Aminobutyric acid</i>
NMDA	engl. <i>N-methyl-D-aspartate</i>
DISE	engl. <i>Drug Induced Sleep Endoscopy</i>
TURB	engl. <i>Transurethral Resection of the Bladder</i>
TURP	engl. <i>Transurethral Resection of the Prostate</i>
KBC	Klinički Bolnički Centar
EKG	elektrokardiogram
G	engl. <i>gauge</i>
MAP	engl. <i>mean arterial pressure</i>
AV	atrioventrikularni
SpO <sub>2</sub>	zasićenost krvi kisikom
OR	engl. <i>odds ratio</i>
CI	engl. <i>confidence interval</i>
IQR	engl. <i>interquartile range</i>
i.v.	intravenski
ITM	indeks tjelesne mase
SARS-CoV-2	engl. <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>

# Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. OSA.....	2
1.2. PRIJEOPERACIJSKI PROBIR.....	5
1.3. SMJERNICE AMERIČKOG UDRUŽENJA ZA ANESTEZIJU I MEDICINU SPAVANJA.....	7
1.4. OSA I ANESTEZIJA.....	10
1.5. TRANSURETRALNE RESEKCIJE.....	14
1.6. SEDATIVI U TRANSURETRALNIM RESEKCIJAMA.....	16
1.7. MIDAZOLAM.....	16
1.8. DEKSMEDETOMIDIN.....	17
2. CILJEVI I HIPOTEZE.....	19
3. MATERIJALI I METODE.....	21
3.1. ISPITANICI I ETIČKA NAČELA.....	22
3.2. STRATIFIKACIJA.....	22
3.3. SPINALNA ANESTEZIJA I SEDACIJA.....	23
3.4. STATISTIČKI POSTUPCI.....	25
4. REZULTATI.....	27
4.1. UČINCI RIZIKA ZA OSA-U NA PRIMARNE ISHODE.....	30
4.2. UČINCI SEDATIVA NA PRIMARNE ISHODE.....	30
4.3. UČINCI SEDATIVA NA HEMODINAMIKU.....	33
4.4. sMVAP INDEKS U PROCJENI INTRAOPERACIJSKIH KOMPLIKACIJA I RIZIKA ZA OSA-u.....	34
5. RASPRAVA.....	38
5.1. sMVAP INDEKS U PROCJENI RIZIKA ZA OSA-U.....	43
5.2. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA.....	44
5.3. ZNANSTVENI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA.....	45
6. ZAKLJUČAK.....	47
7. SAŽETAK.....	49
8. SUMMARY.....	51
9. LITERATURA.....	53
10. PRILOZI.....	68
PRILOG 1. STOP-BANG upitnik.....	69
11. ŽIVOTOPIS.....	70

## 1. UVOD

## 1.1. OSA

Opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. *Obstructive Sleep Apnea, OSA*) najčešći je poremećaj disanja vezan uz spavanje. Najvažnije obilježje OSA-e ponavljane su epizode potpunog prestanka protoka zraka (apneja) u gornjem dišnom putu i/ili smanjenja protoka zraka (hipopneja) praćene desaturacijom hemoglobina u arterijskoj krvi od najmanje 3%, što može biti popraćeno buđenjem iz spavanja (1,2). Ovisno o dijagnostičkim kriterijima i kriterijima uzorkovanja prevalencija u općoj populaciji iznosi između 3 i 24%, no općenito je znatno veća u kirurških bolesnika (24-41%). Nadalje, prevalencija OSA-e ima tendenciju povećanja s obzirom na produženje životnog vijeka i sve veći broj pretilih ljudi u suvremenom svijetu (1-3). OSA se smatra kroničnom bolešću jer je povezana s raznim kardiovaskularnim i metaboličkim poremećajima, kao što su arterijska hipertenzija, plućna hipertenzija, koronarna bolest, atrijska fibrilacija, cerebrovaskularni incidenti te šećerna bolest tipa II (4). Zbog svega navedenog bolesnici s OSA-om izloženi su povećanom riziku perioperacijskih komplikacija te predstavljaju izazov anesteziologu u čitavom perioperacijskom razdoblju (5,6).

Patofiziologija OSA-e kompleksna je i razlikuje se između pojedinaca te se temelji na četiri različita mehanizma (7):

- 1) anatomija gornjeg dišnog puta,
- 2) učinkovitost mišića dilatatora gornjeg dišnog puta,
- 3) individualni prag budnosti,
- 4) intrinzična stabilnost respiracijskog kontrolnog sustava.

### 1) Anatomija gornjeg dišnog puta

Pretilost je najčešći i najprepoznatljiviji čimbenik rizika za OSA-u. Čak 65% muškaraca i 23% žena s ozbiljnom pretilošću ima umjerenu do tešku OSA-u (7). Opseg vrata značajan je prediktor poremećaja spavanja, što pokazuje da je odlaganje masti u parafaringealnim područjima važno za nastajanje OSA-e (8). Androidni tip pretilosti, koji karakterizira odlaganje masti u abdominalnom području, smanjuje volumen pluća te uzrokuje kaudalno pomicanje ždrijela, povećavajući rizik kolapsa dišnih puteva poglavito tijekom spavanja (9). Nadalje, promjene kraniofacijalne morfologije, koje spadaju u najčešće anatomske promjene povezane s OSA-om, uključuju produljen gornji dišni put, koji se definira kao udaljenost od stražnjeg nosnog trna do baze epiglotisa, inferiorno smještenu jezičnu kost,

retropozicioniranu mandibulu, smanjenu bazu lubanje i morfološke anomalije mekih tkiva ždrijela (7,10).

#### 2) Učinkovitost mišića dilatatora gornjeg dišnog puta

Oslabljen tonus mišića dilatatora ždrijela, naročito *m. genioglossus* kao glavnog dilatatora i najvećeg ekstrinzičnog mišića jezika, ima važnu ulogu u patogenezi OSA-e (11). Kontrakcija *m. genioglossus* direktno dilatira ždrijelo gurajući bazu jezika prema naprijed, i ovaj je mišić jako osjetljiv na kemijske podražaje poput hipoksije i hiperkapnije te na povećani negativni intrafaringealni tlak (12). U odnosu na zdravu populaciju, bolesnici s OSA-om imaju elektromiografski dokazanu pojačanu aktivnost *m. genioglossus* za vrijeme budnosti, ali u usporedbi sa zdravim ispitanicima bolesnici s OSA-om tijekom spavanja imaju oslabljenu aktivnost *m. genioglossus* (13).

#### 3) Individualni prag budnosti

Respiracijski prag budnosti definira se kao lakoća kojom se može probuditi osoba koja spava (7). Bolesnici s OSA-om mogu imati i niski i visoki respiracijski prag budnosti. Bolesnici s niskim pragom budnosti imaju povećanu sklonost buđenju iz spavanja, veću vjerojatnost za blagu do umjerenu OSA-u, kraće periode apneje i hipoksije te potencijalno koristan učinak u slučaju uzimanja sedativa. U slučaju bolesnika s OSA-om s niskim pragom budnosti, smatra se da razvoju OSA-e doprinose prekid kontinuiteta spavanja i ograničenje pravovremenog rada mišića koji održavaju primjeren protok zraka tijekom spavanja (14). S druge strane, bolesnici s OSA-om s visokim pragom budnosti imaju manju sklonost buđenju iz spavanja, pretežno imaju teži oblik OSA-e, skloniji su hipoksiji zbog produženih apneja te kod njih primjena sedativa može dovesti do prestanka disanja i tako pojačati rizik od zastoja disanja tijekom spavanja (7,14).

#### 4) Intrinzična stabilnost respiracijskog kontrolnog sustava

Obilježje bolesnika s OSA-om sklonost je cikličkom obrascu disanja, pri čemu je oboljela osoba kontinuirano izložena opstrukcijskim događajima tijekom spavanja praćenim desaturacijama i periodima kraće ili dulje budnosti. Povećanje respiracijskog nagona aktivira mišiće gornjeg ždrijela i osigurava prohodnost dišnog puta, dok smanjenje respiracijskog nagona opušta mišiće gornjeg ždrijela i dovodi do zatvaranja dišnog puta. Ako je odgovor respiracijskog kontrolnog centra na apneju pretjeran i očituje se kao hiperventilacija, tj. povećanje frekvencije i dubine disanja, govorimo o nestabilnom respiracijskom sustavu. Njegova je



značajka preosjetljivost na hipoksiju i hiperkapniju i kao takav značajno pridonosi razvoju OSA-e. (7,10,15).

Prepoznavanje patofizioloških mehanizama u pozadini OSA-e može imati utjecaja na perioperacijsko liječenje bolesnika s OSA-om, što je od velikog značenja za anesteziologa. Slijedom toga, bolesnici s visokim pragom budnosti vjerojatno će biti podložniji utjecaju sedativa i opioda te će imati veći rizik za respiracijski arrest u perioperacijskom razdoblju. Dodatan kisik može pomoći stabilizaciji disanja u bolesnika s intrinzičnom respiracijskom nestabilnošću, dok će izbjegavanje položaja na leđima smanjiti opstrukciju gornjeg dišnog puta u bolesnika s OSA-om s predispozicijom za kolaps dišnih puteva u ležećem položaju (3,7).

Dijagnoza OSA-e postavlja se u centrima za medicinu spavanja ili u laboratorijima za poremećaje disanja, gdje se tijekom spavanja provode postupci cjelonoćne polisomnografije ili kardiorespiracijske poligrafije. Stupanj OSA-e trenutno se određuje vrijednošću apneja-hipopneja indeksa (AHI), koji predstavlja prosječan broj apneja i/ili hipopneja tijekom jednog sata spavanja, dok pojedinačne epizode traju minimalno 10 sekunda i praćene su desaturacijom od 3% ili više (16%). S obzirom na vrijednost AHI, OSA može biti blagog stupnja ( $AHI=5-14,9$ ), umjerenog stupnja ( $AHI=15-29,9$ ) ili teškog stupnja ( $AHI\geq 30$ ) (1-3). Polisomnografija je zlatni standard za dijagnostiku poremećaja disanja tijekom spavanja. U ovoj se metodi tijekom spavanja snima nekoliko bioloških signala, pomoću elektroencefalograma, elektrookulograma, elektromiograma, elektrokardiograma, pulsne oksimetrije te sustava za mjerenje protoka zraka i respiracijskog nagona (17,18). Cjelonoćna poligrafija u odnosu na cjelonoćnu polisomnografiju ne daje podatke o arhitekturi spavanja jer ne uključuje elektroencefalografsko snimanje, već samo uključuje mjerenje pulsne oksimetrije, protoka zraka u gornjem dišnom putu, mjerenje respiracijskih napora i služi isključivo za dijagnozu poremećaja disanja tijekom spavanja. Glavna je prednost poligrafije u odnosu na polisomnografiju ta da bolesnik spava kod kuće u svom krevetu i kliničar može primarno dobiti brzu i pouzdanu procjenu poremećaja disanja tijekom spavanja, no poligrafija ne može pružiti pouzdane podatke o drugim poremećajima spavanja (18). Iako je polisomnografija zlatni standard za dijagnozu OSA-e, ne izvodi se rutinski u prijeoperacijskom razdoblju zbog kratkog razdoblja između anesteziološkog pregleda i elektivnog operacijskog zahvata, visoke cijene pretrage, velikog utroška vremena, nedostupnosti centara za medicinu spavanja te nedovoljnog broja somnologa, tj. stručnjaka za medicinu spavanja (19).

## 1.2. PRIJEOPERACIJSKI PROBIR

U našoj sredini često se događa da kirurški bolesnici ne znaju za postojanje OSA-e, odnosno OSA često nije prepoznata, dijagnosticirana i/ili liječena. Često osobe sa sumnjom na OSA-u nisu bile podvrgnute dijagnostičkoj obradi čak i ako postoji jasan rizik za OSA-u. Najvažniji su čimbenici rizika za OSA-u starija dob, muški spol, umor, prekomjerna dnevna pospanost, pretilost te od kroničnih bolesti arterijska hipertenzija, metabolički sindrom i šećerna bolest tipa II (19). Dodatno, u standardnoj anesteziološkoj obradi u nas do sada OSA nije razmatrana kao dijagnoza od interesa. Ipak postoji znanstveno dokazani rizik za neželjene ishode tijekom cijelog perioperacijskog perioda u kirurškog bolesnika koji ima rizik za OSA-u, a posebno u kirurških bolesnika kojima je dijagnoza OSA potvrđena nakon dijagnostičkih postupaka provedenih u ovlaštenim centrima i laboratorijima za poremećaje disanja tijekom spavanja (20). Sve navedeno ukazuje na nužnost uvođenja prijeoperacijskog probira kirurških bolesnika s obzirom na rizik za OSA-u (20). Dvije su glavne odrednice pri izboru testa probira za OSA-u izvodljivost i pouzdanost, tj. zadovoljenje kriterija osjetljivosti i specifičnosti testova probira koji mogu pomoći u ranom prepoznavanju bolesnika koji su pod povećanim rizikom obolijevanja od OSA-e. Kako većina kirurških bolesnika može biti pregledana tek par dana prije operacije, upitnici su najpraktičnija metoda probira (21). Danas je u prijeoperacijskom probiru bolesnika moguće koristiti nekoliko preporučenih upitnika pomoću kojih se može raditi probir onih koji imaju visoki rizik za OSA-u. Takvi upitnici moraju zadovoljiti kriterije jednostavnosti, razumljivosti i mogućnosti da ih bolesnik ispuni u kratkom vremenskom roku, a klinički moraju zadovoljiti kriterije visoke specifičnosti i osjetljivosti. Među brojnim upitnicima najčešće su korišteni upitnik ASA-e (engl. *American Society of Anesthesiologists*), P-SAP test (engl. *Perioperative Sleep Apnea Prediction Test*), Berlinski upitnik, te *STOP* i *STOP-BANG* upitnik (engl. *Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure - Body mass index, Age, Neck circumference, and Gender*). Od svih navedenih upitnika, Berlinski upitnik ima najveću osjetljivost i specifičnost u predviđanju blage OSA-e, a uz *STOP-BANG* upitnik i najveću specifičnost i osjetljivost u predviđanju umjerene i teške OSA-e (22). *STOP-BANG* upitnik ima najveću metodološku validnost i prihvatljivu točnost, a jednostavan je i za upotrebu (22).

U kliničkoj praksi najviše je validiran i najčešće se koristi *STOP-BANG* upitnik. Nastao je kao šira verzija *STOP* upitnika koji je validiran primarno za kirurške bolesnike koji su bili podvrgnuti operacijama podvezivanja želuca uslijed pretilosti (23). U inicijalnoj validacijskoj

studiji vrijednost STOP-BANG zbroja tri i više imala je osjetljivost 84% za prepoznavanje blage OSA-e, 93% za prepoznavanje umjerene OSA-e i 100% za prepoznavanje OSA-e teškog stupnja (24). Iako su dvije odrednice upitnika, indeks tjelesne mase i opseg vrata, podložne geografskoj raznolikosti, STOP-BANG upitnik iskazao je visoku osjetljivost i negativnu prediktivnu vrijednost svih stupnjeva OSA-e te se pokazao korisnim testom probira na globalnoj razini (24). Vrijednosti STOP-BANG zbroja od šest i više imaju najvišu pozitivnu prediktivnu vrijednost od 86% te visoku specifičnost od 90% za sve stupnjeve OSA-e (25), dok zbroj od pet ili više ukazuje na pet puta veći rizik za neočekivane intraoperacijske i rane poslijeoperacijske neželjene događaje (26). Više vrijednosti STOP-BANG zbroja pozitivno koreliraju i sa neželjenim respiracijskim događajima tijekom sedacije za vrijeme spinalne anestezije (27,28).

U usporedbi učestalosti perioperacijskih komplikacija bolesnika s potvrđenom OSA-om u odnosu na one s umjerenim i visokim rizikom za OSA-u procijenjenim pomoću STOP-BANG upitnika pokazalo se da obje skupine imaju sličnu incidenciju razvoja neželjenih intraoperacijskih respiracijskih komplikacija poput desaturacija i hipoksemija te otežane uspostave dišnog puta (29). Međutim, bolesnici s rizikom za OSA-u imali su značajno veću učestalost postoperacijskih komplikacija poput reintubacija, mehaničke ventilacije, prijema u jedinicu intenzivnog liječenja, dužeg boravka u bolnici i većeg mortaliteta unutar 30 dana od operacije, što se pripisuje manjku pozornosti i prikladnog liječenja nakon otpusta iz sobe za oporavak (29).

Noviji način za procjenu rizika za OSA-u kirurških bolesnika primjena je novog testa za probir osoba s rizikom za OSA-u u populaciji kirurških bolesnika koji se temelji na tri rutinski mjerena i općepoznata čimbenika rizika za OSA-u, a to su muški spol, dob i indeks tjelesne mase (30). Novi indeks naziva se sMVAP indeks (engl. *symptomless Multi-Variable Apnea Prediction*, sMVAP). Vrijednost sMVAP indeksa kreće se od 0 do 1, gdje više vrijednosti ukazuju na veći rizik za OSA-u (31). Vrijednost indeksa zapravo je vjerojatnost za razvoj OSA-e, a računa se standardnom formulom logističke regresije iz navedena tri čimbenika rizika za OSA-u. Veći sMVAP indeks pozitivno korelira s prethodno dijagnosticiranom OSA-om, većom učestalošću arterijske hipertenzije te pojavnošću neželjenih perioperacijskih događaja poput produljene hospitalizacije, prijema u jedinicu intenzivnog liječenja i respiracijskih komplikacija (31). Međutim, riječ je o relativno novom mjernom instrumentu s nedostatnim brojem

kliničkih studija koje bi potvrdile validnost sMVAP indeksa u utvrđivanju rizika za OSA-u te procjeni perioperacijskih ishoda (30,31).

### 1.3. SMJERNICE AMERIČKOG UDRUŽENJA ZA ANESTEZIJU I MEDICINU SPAVANJA

U zadnjim smjernicama Američkog udruženja za anesteziju i medicinu spavanja (engl. *Society of Anesthesia and Sleep Medicine* - SASM) iz 2016. godine navodi se prilikom obrade teme prijeoperacijskog probira i pripreme odraslih bolesnika sa OSA-om da su bolesnici s dijagnozom OSA-e pod povećanim rizikom za razvoj perioperacijskih komplikacija (21).

Specifični ciljevi pri izradi smjernica bili su (3,21):

- 1) prikazati trenutne spoznaje o utjecaju OSA-e na perioperacijske ishode,
- 2) odrediti prikladan prijeoperacijski probir za identifikaciju bolesnika sa sumnjom na OSA-u ili dijagnosticiranom OSA-om koji se upućuju na elektivni kirurški zahvat,
- 3) procijeniti trenutne dokaze za najbolju kliničku praksu utemeljenu na dokazima u prijeoperacijskom postupanju prema bolesnicima s dijagnosticiranom OSA-om koji se pridržavaju preporučenog načina liječenja, prema bolesnicima s dijagnosticiranom OSA-om koji se djelomično pridržavaju preporučenih metoda liječenja ili se ne liječe uopće te prema bolesnicima sa sumnjom na OSA-u koja još nije potvrđena dijagnostičkim postupcima.

Unutar smjernica postoje četiri razine kvalitete dokaza:

- 1) Visoka – vrlo pouzdana (na temelju randomiziranih kliničkih istraživanja (engl. *randomized controlled trial* - RCT)),
- 2) Umjerena – umjereno pouzdana (na temelju RCT s metodološkim ograničenjima, velike opservacijske studije),
- 3) Niska – ograničena pouzdanost (na temelju RCT s vrlo ozbiljnim ograničenjima, male studije),
- 4) Vrlo niska – slaba pouzdanost (prikazi slučajeva).

S obzirom na dobivene dokaze preporuke su klasificirane kao:

1) jake - većina bolesnika treba biti podvrgnuta toj intervenciji, mogu se prihvatiti kao službeni stav u mnogim situacijama,

2) slabe - mogu pomoći kliničaru u donošenju odluka, ali ne moraju biti službeni stav (3,21).

Identificiranje bolesnika s visokim rizikom prije operacije daje priliku za povećani oprez u postupanju te potencijalno smanjenje rizika za komplikacije implementiranjem prikladnih perioperacijskih postupaka poput primjene liječenja pomagalom koji radi na principu primjene kontinuiranog pozitivnog tlaka u gornjem dišnom putu (engl. *Continuous Positive Airway Pressure, CPAP*) (32). Pomagalo CPAP, prvi izbor i zlatni standard za liječenje teških oblika OSA-e, dostavlja zrak pod pozitivnim tlakom u gornji dišni put i tako ublažava smetnje disanja tijekom spavanja te smanjuje broj i vrijeme značajnih desaturacijskih događaja tijekom spavanja (33). Smjernice daju jake preporuke za korištenje testova probira prije anestezije koji s velikom točnošću procjenjuju rizik za OSA-u. Više je studija pokazalo korisnost upitnika u probiru i ranom prepoznavanju bolesnika s rizikom za OSA-u. Nadalje, zaključeno je da će bolesnici koji imaju visoki rizik za OSA-u imati učestalije perioperacijske komplikacije ukoliko se ne primijene odgovarajuće mjere koje će umanjiti rizik od neželjenih ishoda (26,34–36). Trenutno ne postoji dovoljno dokaza u literaturi za otkazivanje ili odgodu operacijskog zahvata kako bi se proveli dijagnostički postupci cjelonoćne polisomnografije i/ili poligrafije u cilju postavljanja dijagnoze OSA-e u bolesnika s visokim rizikom osim ako ne postoji dokaz pridružene znakovite, nekontrolirane i sistemske kronične bolesti ili dodatnih problema s ventilacijom ili izmjenom plinova.

Kako OSA uglavnom još uvijek nije prepoznata i dijagnosticirana u većine kirurških bolesnika, velikom će broju tek u prijeoperacijskom probiru po prvi puta biti prepoznat visoki rizik za OSA-u (37,38). Poznato je i da određen broj bolesnika s dijagnosticiranom OSA-om odbija ili se slabo pridržava propisane terapije, koja se uglavnom temelji na liječenju pomagalima za potpomognutu mehaničku ventilaciju tijekom spavanja, kao što je primjerice liječenje pomagalom CPAP (39). Alternativne metode poput operacijskih zahvata u gornjem dišnom putu, primjena dentalnih intraoralnih udlaga, korištenja uređaja s negativnim tlakom, stimulacije živca hipoglossusa i položajne terapije (kojoj je cilj izbjegavanje spavanja u položaju tijela na leđima) mogu se primijeniti u liječenju OSA-e, samostalno ili u kombinaciji.

No, premda su navedene metode nekim bolesnicima prvi izbor u liječenju, još se uvijek njihova učinkovitost istražuje poglavito u prijeoperacijskom periodu (21). Idealno bi bilo identificirati bolesnike s visokim rizikom za OSA-u ili već dijagnosticiranom OSA-om puno prije elektivnog operacijskog zahvata kako bi se osiguralo dovoljno vremena za detaljniju procjenu kliničkog stupnja OSA-e i eventualno započelo s pravovremenom terapijom OSA-e, ali i omogućilo planiranje primjerene anesteziološke skrbi u takvih bolesnika u cijelom perioperacijskom periodu. Trenutno u kliničkoj praksi to najčešće nije slučaj i stoga smjernice daju preporuke za optimalno prijeoperacijsko postupanje u svrhu smanjivanja broja i ozbiljnosti perioperacijskih komplikacija (3,21).

Smjernice po prvi puta svrstavaju bolesnike u tri skupine (3,21):

- 1) bolesnici s dijagnosticiranom OSA-om, koji se pridržavaju liječenja pozitivnim tlakom u gornjem dišnom putu uz korištenje pomagala CPAP,
- 2) bolesnici s dijagnosticiranom OSA-om, koji odbijaju ili se slabo pridržavaju liječenja pomagalom CPAP, te
- 3) bolesnici za koje se sumnja da imaju OSA-u.

Smjernice snažno preporučuju da bolesnik i cijelo medicinsko osoblje, uključujući kirurga, anesteziologa i liječnika obiteljske medicine, budu upoznati s podatkom o mogućem visokom riziku za OSA-u ili već dijagnosticiranom OSA-i, koja u oba slučaja povećava poslijeoperacijski morbiditet (21). Nadalje, smjernice ukazuju na potrebu da zdravstvene ustanove trebaju imati opremu za liječenje pomagalima za pozitivni tlak u gornjem dišnom putu ili bi u protivnom bolesnici trebali ponijeti vlastito pomagalo CPAP koje im je propisao ovlašteni liječnik somnolog - stručnjak za medicinu spavanja.

Bolesnici koji se pridržavaju liječenja pomagalom CPAP trebali bi nastaviti koristiti pomagalo i tijekom hospitalizacije jer naglo prekidanje terapije dovodi do povratka simptoma OSA-e u roku od jedan do tri dana te do fizioloških poremećaja unutar dva tjedna (40,41). Bolesnike koji odbijaju ili se slabo pridržavaju terapije pomagalom CPAP trebalo bi poticati da koriste pomagalo za vrijeme boravka u bolnici te ih motivirati i olakšati im korištenje pomagala boljim pozicioniranjem i prijanjanjem maske pomagala, uključivanjem zagrijanog ovlaživača ili upotrebom kortikosteroidnih sprejeva prilikom nazalne kongestije (42).

Dodatna obrada u svrhu prijeoperacijske kardiopulmonalne optimizacije bolesnika preporučuje se u bolesnika s OSA-om koji odbijaju ili se slabo pridržavaju liječenja pomagalom CPAP, kao i u bolesnika pod visokim rizikom za OSA-u koji imaju nekontroliranu sustavnu bolest ili dodatnih problema s ventilacijom ili izmjenom plinova poput: a) hipoventilacijskih sindroma, b) teške plućne hipertenzije i c) hipoksemije u mirovanju koja se ne može pripisati drugoj kardiopulmonalnoj bolesti. Navedeni komorbiditeti specifični za OSA-u, hitnost i vrsta operacijskog zahvata, očekivana potreba za visokim dozama opioida u poslijeoperacijskom periodu i dostupnost praćenja bolesnika utječu na odluku o eventualnoj odgodi operacijskog zahvata (21). Rizici i koristi te odluke trebali bi uključivati konzultacije i razgovor između bolesnika i operatera. Bolesnici s visokim rizikom za OSA-u mogu pristupiti operaciji pod uvjetom da je implementiran protokol u svrhu smanjenja postoperacijskih komplikacija, dok bolesnici s OSA-om koji se ne pridržavaju terapije pomagalom CPAP mogu pristupiti operaciji ako su svoje pridružene kronične bolesti terapijom doveli u najbolje moguće stanje. Retrospektivno istraživanje koje je primjenjivalo specifičan perioperacijski protokol u bolesnika s rizikom za OSA-u pokazalo je da oni mogu biti uspješno liječeni bez dokazivanja OSA-e polisomnografijom (43). Smjernice preporučuju da bolesnici koji su u perioperacijskom razdoblju prepoznati kao visokorizični za OSA-u obavijeste svog liječnika obiteljske medicine o svom statusu u svrhu daljnje obrade te isključivanja ili potvrde dijagnoze OSA-e (21). Rezultati istraživanja koje je u dvogodišnjem periodu pratilo bolesnike koji su otkrili OSA-u prijeoperacijskim probirom i koji su se pridržavali preporučenog liječenja pomagalom CPAP pokazali su dugoročne zdravstvene koristi u vidu smanjenog hrkanja i dnevne pospanosti te povećanja kvalitete spavanja. Nadalje, kod tih bolesnika zabilježeno je ublažavanje simptoma i ozbiljnosti pridruženih kroničnih bolesti te smanjena upotreba lijekova za terapiju istih (44).

#### 1.4. OSA I ANESTEZIJA

Postoperacijske komplikacije učestalije su u bolesnika s OSA-om, a među najvažnijima su kardiološke komplikacije (naročito fibrilacija atrijske, zatajenje disanja, reintubacija, desaturacija i prijem u jedinicu intenzivnog liječenja (45). Oko 80% kirurških bolesnika nije svjesno da imaju OSA-u, što dodatno povećava perioperacijski rizik, a naročito su pod povećanim rizikom bolesnici s novootkrivenom OSA-om (46). U bolesnika s neprepoznom OSA-om koji se podvrgavaju elektivnim nekardiološkim operacijama značajno je veći rizik za

razvoj kardiovaskularnih komplikacija poput ozljede miokarda, kongestivnog srčanog zatajenja, srčanog aresta, tromboembolijskih incidenata, fibrilacije atrijske i moždanog udara u razdoblju od 30 dana nakon operacije (47). Prisustvo OSA-e negativno utječe i na procedure u kojima se koristi sedacija intravenskim anestetima i analgeticima. Pokazalo se da takvi bolesnici imaju veću vjerojatnost razvoja desaturacije tijekom zahvata te da su potrebni postupci održavanja dišnog puta poput podizanja brade i zabacivanja glave uz primjenu većih koncentracija kisika (27,48).

Aktualne smjernice Američkog udruženja za anesteziju i medicinu spavanja (engl. *Society of Anesthesia and Sleep Medicine – SASM*) iz 2018. godine daju preporuke za intraoperacijsku anesteziološku skrb o bolesnicima s OSA-om (49). Radna skupina naglašava sveprisutnu sklonost nedovoljnog prijavljivanja i skrivanja medicinskih komplikacija u istraživanjima, otežavajući procjenu stvarnog perioperacijskog rizika (50). Specifični ciljevi smjernica bili su dati anesteziolozima preporuke temeljene na dokazima vezane za:

- 1) povezanost otežanog dišnog puta i OSA-e,
- 2) intraoperacijsku primjenu lijekova u bolesnika s OSA-om,
- 3) izbor anesteziološke tehnike.

#### 1) Otežani dišni put i OSA

Bolesnici koji imaju potvrđenu dijagnozu OSA-e ili za koje se sumnja da imaju OSA-u pod povećanim su rizikom za probleme s otežanim dišnim putem, što naročito dovodi do problema s otežanom intubacijom ili ventilacijom putem maske, pa čak i oboje. U bolesnika s neočekivano otežanom intubacijom 66% njih nakon je operacije dobilo polisomnografski potvrđenu dijagnozu OSA-e (51).

#### 2) Intraoperacijski lijekovi u bolesnika s OSA-om

Svi anestetici i analgetici koji se koriste prilikom anestezije mogu utjecati na stanje svijesti, spavanje, anatomiju i fiziologiju gornjeg dišnog puta, prag budnosti, aktivaciju mišića i respiracijski nagon, što potencijalno povećava perioperacijski rizik u bolesnika s OSA-om i predstavlja izazov anesteziologu (49).

Korištenje *mišićnih relaksansa* u anesteziji predstavlja povećan rizik u bolesnika s OSA-om prvenstveno zbog utjecaja na rezidualnu neuromišićnu blokadu, postoperacijsko zatajenje



disanja i hipoksemiju (49). Čak i djelomična rezidualna neuromišićna blokada koja ne izaziva respiracijske simptome može poremetiti funkciju mišića dilatatora gornjeg ždrijela (52). Mišićni relaksansi koriste se u svakodnevnoj anesteziološkoj praksi kako bi omogućili izvođenje endotrahealne intubacije i određenih vrsta operacijskih zahvata. Dije se na depolarizirajuće, kod kojih nije potrebna reverzija neuromišićnog bloka, i nedepolarizirajuće. Najčešće su korišteni nedepolarizirajući mišićni relaksansi rokuronij i vekuronij, za čije poništenje djelovanja koristimo antikolinesterazne lijekove (npr. neostigmin), koji djeluju povećavajući koncentraciju acetilkolina u neuromišićnoj spojnici, i relativno noviji lijek ciklodekstrin sugamadeks, koji se selektivno veže za mišićne relaksanse (53). Preporučuje se smanjenje upotrebe i doze mišićnih relaksansa, nadziranje razine neuromišićne blokade i kompletna reverzija neuromišićnog bloka prije ekstubacije (49). Bolesnici s OSA-om koji su primali sugamadeks za reverziju neuromišićne blokade nakon korištenja rokuronija imali su manje postoperacijskih respiracijskih komplikacija (desaturacija, hipoksemija, apneja, manipulacija gornjeg dišnog puta, reintubacija, korištenje pomagala CPAP te mehanička ventilacija) u odnosu na bolesnike koji su primali antikolinesterazne lijekove (54).

*Opioidi* su općenito najčešće korišteni analgetici u anesteziji i poslijeoperacijskom periodu. Najčešće su korišteni opioidi morfij i njegovi derivati poput fentanila, sufentanila i remifentanila. Zbog izazivanja ovisnosti i sve veće zloupotrebe došlo je do zaokreta u kliničkoj praksi prema smanjenoj upotrebi opioida, naročito u poslijeoperacijskom periodu (55). Opioidi izazivaju depresiju disanja i zbog toga je potreban povećan oprez prilikom korištenja opioida u bolesnika s OSA-om u svrhu sprečavanja respiracijskih komplikacija. Upotreba opioida povećava broj centralnih apneja i dovodi do nižih vrijednosti periferne zasićenosti krvi kisikom u bolesnika s OSA-om u odnosu na one bez OSA-e (56). Istraživanja su pokazala da su fragmentirano spavanje, kraće trajanje spavanja i insomnija povezani s povećanom osjetljivošću na bol (57–59). Slijedom navedenog može se zaključiti da isprekidano spavanje i kronična ponavljana hipoksija, što su dvije važne odrednice OSA-e, mogu povećati percepciju boli, tj. smanjiti prag za bol, i povećati potentnost opioida u bolesnika s OSA-om.

*Inhalacijski i intravenski anestetici* koriste se za uvod i održavanje opće anestezije jer dovode do gubitka svijesti i amnezije. Najčešće su korišteni inhalacijski anestetici sevofluran, izofluran, desfluran i dušični oksidul, koji jedini ima i analgezijska svojstva. Anestetici ovog tipa ne izazivaju depresiju disanja, ali dovode do smanjivanja udisajnog volumena uz očuvanje

frekvencije disanja. Sevofluran ima bronhodilatacijski učinak i ugodan miris te se koristi za inhalacijski uvod u anesteziju. Od neželjenih učinaka inhalacijskih anestetika najviše se ističu poslijeoperacijska mučnina i povraćanje (60). Intravenski anestetici poput propofola, midazolama, etomidata i barbiturata svoje djelovanje ostvaruju vezanjem za GABA (*engl.  $\gamma$ -Aminobutyric acid*) receptore, koji su glavni inhibicijski receptori u središnjem živčanom sustavu. Za razliku od njih ketamin sedacijski učinak ostvaruje kao antagonist na ekscitacijskim ionotropnim glutamatnim NMDA (*engl. N-methyl-D-aspartate*) receptorima, dok deksmedetomidin svoj sedacijski učinak ostvaruje vezivanjem za alfa<sub>2</sub>-receptore. Ovisno o dozi intravenski anestetici mogu izazvati anksiolizu, sedaciju i opću anesteziju. Od neželjenih učinaka najvažnija je depresija disanja, što izaziva većina intravenskih anestetika osim ketamina i deksmedetomidina, koji imaju i analgetska svojstva (61).

U usporedbi djelovanja više inhalacijskih anestetika s propofolom u morbidno pretilih bolesnika desfluran se pokazao kao najpoželjniji inhalacijski anestetik zbog superiornog postoperacijskog oporavka. Bolesnici koji su primali desfluran trebali su manje vremena za slijeđenje zapovijedi, otvaranje očiju, stiskanje ruke i ekstubaciju (62,63). Zbog toga se preporučuje korištenje desflurana i sevoflurana u pretilih bolesnika. Kako je OSA snažno povezana s pretilašću, ovi bi se rezultati mogli primijeniti i u bolesnika s OSA-om, međutim zbog nedostatka istraživanja i dokaza smjernice ne daju službene preporuke za korištenje inhalacijskih anestetika u pretilih bolesnika s OSA-om (49).

Intravenski anestetici imaju različite učinke na bolesnike s OSA-om. Propofol i benzodiazepini najčešće su korišteni lijekovi za izazivanje kolapsa dišnih puteva prilikom fiberendoskopije gornjih dišnih puteva u farmakološki induciranom spavanju (*engl. Drug Induced Sleep Endoscopy, DISE*) (49). Prema smjernicama Američkog udruženja za anesteziju i medicinu spavanja bolesnici s OSA-om mogu biti pod povećanim rizikom za neželjene respiracijske događaje tijekom sedacije s propofolom i benzodiazepinima, zbog čega se preporučuje povećan oprez tijekom sedacije (49). Intervencije za održavanje prohodnosti dišnog puta uobičajene su prilikom sedacije, iako su indikacije prepuštene diskreciji ordinirajućeg anesteziologa (64). Poznate neželjene posljedice tijekom sedacije ketaminom uključuju neuropsihijatrijske učinke i halucinacije, hipertenziju i tahikardiju izazvanu povećanom aktivnošću simpatikusa te hipersalivaciju (65). Međutim, istraživanja su pokazala protektivni učinak na dišni put i smanjen broj respiracijskih komplikacija tijekom sedacije ketaminom u

općoj populaciji (66,67). S obzirom da aktivnost mišića dilatatora gornjeg dišnog puta ima važnu ulogu u patogenezi OSA-e i razvoju opstrukcije, upravo bi povoljan respiracijski profil ketamina mogao pokazati korisnim prilikom sedacije bolesnika s OSA-om, ali zbog manjka kvalitetnih dokaza trenutno ne postoje službene preporuke.

### 3) Anesteziološka tehnika

U bolesnika s OSA-om postoji veći rizik za razvijanje komplikacija prilikom opće anestezije u odnosu na regionalnu anesteziju (68). Prednosti regionalne anestezije uključuju izbjegavanje utjecaja na dišni put i izbjegavanje korištenja mišićnih relaksansa, bolju perioperacijsku kontrolu boli, smanjenu upotrebu opioda i učinkovitu supresiju sistemnog stresnog odgovora. Zbog navedenih prednosti i manjka jasnih dokaza o eventualnim nedostacima, savjetuje se koristiti regionalnu anesteziju u bolesnika s OSA-om kad god je moguće (49).

## 1.5. TRANSURETRALNE RESEKCIJE

Transuretralna resekcija mokraćnog mjehura (*engl. Transurethral Resection of the Bladder*, TURB) temelj je za dijagnozu i liječenje karcinoma mokraćnog mjehura koji nije invadirao mišićnu stijenku (69), dok je transuretralna resekcija prostate (*engl. Transurethral Resection of the Prostate*, TURP) kirurški zlatni standard za liječenje benigne hiperplazije prostate (70). Karcinom mokraćnog mjehura na četvrtom je mjestu po učestalosti maligniteta među muškom populacijom (69), dok 50% muškaraca u dobi od 50 godina te 75% muškaraca s 80 godina ima histološki potvrđenu hiperplaziju prostate (71), što svrstava transuretralne resekcije među najčešće izvođene operacije.

Spinalna anestezija vrsta je regionalne anestezije gdje se lokalni anestetik daje izravno u intratekalni (subarahnoidalni) prostor. U odnosu na opću anesteziju ovaj tip anestezije nudi brojne prednosti, među kojima su budnost bolesnika, bolja kontrola bolnih podražaja, smanjena upotreba sistemskih opioda, brži oporavak funkcije crijeva i ranije započinjanje fizikalne terapije (72). Spinalna anestezija daje dobru postoperacijsku analgeziju i smanjuje stresni odgovor na operacijski zahvat te je preferirana tehnika za transuretralne resekcije (73). Nadalje, spinalna anestezija daje mogućnost prepoznavanja komplikacija specifičnih za perforacije mjehura i operacijski zahvat poput TURP sindroma te smanjuje rizik

za duboku vensku trombozu (70). TURP sindrom sistemska je komplikacija transuretralnih resekcija uzrokovana pretjeranom absorpcijom hipotone tekućine za irigaciju s učestalošću između 0,78 i 1,4%. Ovaj se sindrom očituje pojavom neuroloških poremećaja, plućnog edema i kardiovaskularnih nestabilnosti te u krajnjem slučaju dovodi do smrtnog ishoda (74). Spinalna anestezija povećava rizik za hipotenziju jer blokadom simpatičkog živčanog sustava uzrokuje vazodilataciju i smanjen venski priljev. Specifičnost je transuretralne resekcije i u činjenici da se bolesnici tijekom operacije nalaze u litotomijskom položaju na leđima, dok su noge razdvojene, podignute i flektirane u koljenima kako bi se olakšao pristup operacijskom polju (75). Upravo litotomijski položaj bolesnika tijekom operacijskog zahvata djelomično kompenzira smanjenje krvnog tlaka povećanjem venskog priljeva. Hipotenzija se nadalje korigira davanjem intravenskih kristaloidnih otopina te korištenjem vazokonstriktorskih lijekova (70,73).

Jedna od najozbiljnijih komplikacija tijekom transuretralnih resekcija klinički je značajna perforacija stijenke mjehura kirurškim resektoskopom s incidencijom između 0,5-8% slučajeva, dok su radiološki znakovi perforacije prisutni u čak 58% asimptomatskih bolesnika (76). Zbog toga je jako važno da su bolesnici mirni i opušteni tijekom operacije. Kao jedan od uzroka perforacije navodi se refleks obturatornog živca (77), to jest nehotični trzaj nogom uzrokovan podražajem živca strujom iz resektoskopa. Refleks se javlja kod tumora smještenih na lateralnoj stijenci mokraćnog mjehura i nije kompletno blokiran spinalnom anestezijom. Konverzijom u opću anesteziju i korištenjem mišićnih relaksansa dolazi do inhibicije refleksa obturatornog živca.

Bolesnici koji se podvrgavaju transuretralnim urološkim zahvatima pretežno su starije životne dobi te su samim time i pod većim rizikom za OSA-u (23). Trenutno nedostaju istraživanja koja bi preporučila lijek za optimalnu sedaciju ove specifične skupine bolesnika za vrijeme spinalne anestezije te je naše istraživanje prvo koje će na populaciji uroloških bolesnika istražiti učinak sedacije na intraoperacijske komplikacije prigodom TURB i TURP zahvata.

## 1.6. SEDATIVI U TRANSURETRALNIM RESEKCIJAMA

Regionalna anestezija bolji je izbor od opće anestezije za transuretralnu resekciju mokraćnog mjehura i prostate te je preporučena u bolesnika s OSA-om (49,73). Međutim, strah od operacije i uboda iglom u leđa, nepoznato okruženje, zvuk nepoznatih instrumenata i maskirana lica u operacijskoj dvorani izazivaju uznemirenost i anksioznost u bolesnika. Duboki senzorni i motorički blok, nemogućnost pomicanja i položaj na leđima doprinose osjećaju nelagode. Zbog svega navedenog sedacija tijekom regionalne anestezije doprinosi većem zadovoljstvu i udobnosti u bolesnika (78,79). Umjerena do duboka sedacija može izazvati depresiju disanja, hipoventilaciju i opstrukciju dišnog puta. Svi sedativi mogu inhibirati centralne kemoreceptore osjetljive na hiperkapniju i periferne kemoreceptore osjetljive na hipoksiju dovodeći do smanjenja frekvencije i dubine disanja. Tijekom sedacije cilj je održati vrijednosti saturacije krvi kisikom mjerene pulsним oksimetrom iznad 90% (80). Zbog moguće opstrukcije i depresije disanja tijekom sedacije održavanje spontanog disanja i prohodnosti dišnog puta predstavlja prioritet za anesteziologa. Hipoventilacija i hipoksija rješavaju se zabacivanjem glave i podizanjem brade te u težim slučajevima primjenom posebne intervencije poznate pod nazivom engl. *jaw thrust maneuver*, koju karakterizira protruzija čeljusti put naprijed. Ukoliko hipoksemija perzistira, uključuje se još i suplementarna terapija kisikom preko nosnih vila ili maske.

## 1.7. MIDAZOLAM

Midazolam je kratkodjelujući benzodiazepin sintetiziran 1976. godine. Vežanjem za  $GABA_A$  receptore uzrokuje otvaranje  $GABA_A$ -aktiviranih kloridnih kanala s posljedičnom hiperpolarizacijom, čime se potencira učinak gama-aminobutirata (GABA) kao glavnog inhibicijskog neurotransmitera u središnjem živčanom sustavu. Nadalje, midazolam, osim vežanja na  $GABA_A$  receptore, ima učinak i na glicinske receptore te vežanjem za njih ostvaruje svoj miorelaksirajući učinak. Midazolam ima povoljan farmakokinetički profil zbog brzog nastupa i kratkog trajanja učinka, koji se može poništiti kompetitivnim antagonistom flumazenilom. Učinci mu uključuju sedaciju, hipnozu, anksiolizu, središnju miorelaksaciju i

anterogradnu amneziju, a ima i antikonvulzivno djelovanje (81). Midazolam, kao i većina intravenskih anestetika, uzrokuje depresiju disanja ovisnu o primijenjenoj dozi. Ovaj anestetik djeluje na mišićni tonus i povećava rizik za opstrukciju gornjeg dišnog puta, a s druge strane utječe na centralne i periferne kemoreceptore smanjujući respiracijski nagon na hiperkapniju i hipoksiju te može dovesti do gubitka refleksa dišnog puta, depresije disanja i apneje (83). Također, izaziva minimalne hemodinamske promjene, uglavnom blago do umjereno smanjenje sistemskog krvnog tlaka, uzrokovano smanjenjem sistemske vaskularne rezistencije. Midazolam se može primijeniti peroralnim, intravenskim, intramuskularnim, bukalnim ili intranazalnim putem, a koristi se u premedikaciji bolesnika prije operacijskih zahvata, za sedaciju te za uvod i održavanje anestezije. Među nuspojavama ističu se dvoslike, kašalj, štucavica, gubitak koordinacije i paradoksalne reakcije. Najčešće su paradoksalne reakcije agitacija, ekscitacija i agresija (81). Etiologija je nepoznata, a pojavnost je najveća u djece i osoba starije životne dobi. Stariji bolesnici sporije metaboliziraju midazolam i podložniji su njegovim neželjenim učincima. Midazolam u njih uzrokuje anterogradnu amneziju, pospanost, ataksiju, zbunjenost i padove te se radi toga preporuča povećan oprez pri korištenju midazolama u starijih osoba (84).

## 1.8. DEKSMEDETOMIDIN

Deksmedetomidin je relativno noviji lijek koji se odnedavno koristi i za intraoperacijsku sedaciju, a djeluje kao alfa<sub>2</sub>-agonist i ostvaruje kliničke učinke vezanjem za G-proteine na alfa<sub>2</sub>-adrenoreceptorima, inhibirajući adenilat ciklazu i modulirajući kalcijске i kalijске ionske kanale. Alfa<sub>2</sub>-agonisti ostvaruju svoje sedacijske učinke djelovanjem na alfa<sub>2</sub>-receptore u locusu ceruleusu, a analgezijske učinke djelovanjem na receptore unutar kralježničke moždine i locusa ceruleusa (85). Deksmedetomidin ima jedinstvene prednosti u odnosu na druge sedative jer djeluje na endogene putove spavanja generirajući obrasce slične non-REM stadiju spavanja te se bolesnika može vrlo lako dozvati u stanje budnosti (86). Bolesnik može suvislo odgovarati i surađivati te se zatim brzo vratiti u stanje spavanja, što je naročito korisno u jedinicama intenzivnog liječenja za procjenu stanja svijesti prilikom odvajanja od mehaničke ventilacije. Svoje analgetske učinke deksmedetomidin ostvaruje djelovanjem na alfa<sub>2</sub>-receptore u dorzalnim rogovima kralježničke moždine direktno

potiskujući prijenos bolnih podražaja. Zbog toga intravenski deksmedetomidin smanjuje upotrebu opioida, što je bitno u bolesnika s povećanim rizikom za OSA-u, poglavito u bolesnika s potvrđenom dijagnozom OSA-e. Nadalje, deksmedetomidin produljuje trajanje senzornog i motoričkog bloka u regionalnoj anesteziji, bez obzira koristi li se kao dodatak lokalnim anestheticima i neovisno o tome primjenjuje li se u spinalnoj i epiduralnoj anesteziji (87) ili intravenskoj anesteziji, kada poboljšava i postoperacijsku analgeziju (88). Deksmetomidin ne izaziva značajnu depresiju disanja dok zbog simpatikolitičkog učinka može dovesti do hipotenzije i bradikardije, osobito u starijih bolesnika. Smanjivanjem ili produljivanjem udarne doze lijeka mogu se ublažiti eventualne kardiovaskularne nuspojave. Deksmetomidin se koristi za sedaciju bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja, u regionalnoj anesteziji te za proceduralnu sedaciju. Zbog mogućnosti suradnje bolesnika tijekom zahvata pri umjerenom dubini sedacije, neizazivanja depresije disanja i analgetskog učinka koristi se u operacijama kraniotomije u budnom stanju, dubokoj moždanoj stimulaciji i endarektomiji karotide u budnom stanju, a koristan je i u barijatrijskoj kirurgiji jer dodatno smanjuje upotrebu opioida (85). Od nuspojava najznačajnije su aritmije i srčani blokovi pri višim koncentracijama lijeka te je potreban dodatan oprez u kardioloških bolesnika.

Naše je istraživanje prvo koje je usporedilo intraoperacijske komplikacije za vrijeme sedacije midazolamom i deksmedetomidinom u specifičnoj populaciji uroloških bolesnika s obzirom na rizik za OSA-u tijekom transuretralnih zahvata u spinalnoj anesteziji. Ono što je zajedničko urološkim bolesnicima i bolesnicima koji imaju povećan rizik za OSA-u zajednički su čimbenici rizika, a to su u prvom redu muški spol i starija životna dob. U isto vrijeme, postoji nedostatak dokaza za procjenu neželjenih intraoperacijskih učinaka alfa<sub>2</sub>-agonista, ali i benzodiazepina, u populaciji uroloških bolesnika u kojih se procjena rizika za OSA-u nedovoljno dobro provodi, dok se rizik od neželjenih intraoperacijskih rizika povećava u ovisnosti o izboru lijeka za sedaciju tijekom zahvata u spinalnoj anesteziji.

## 2. CILJEVI I HIPOTEZE



Glavni cilj ove doktorske disertacije bio je istražiti učinke sedacije midazolamom i deksmedetomidinom na intraoperacijske komplikacije kao što su desaturacija, hrkanje, kašalj i nemir u bolesnika za vrijeme spinalne anestezije tijekom transuretralnih resekcija mokraćnog mjehura i prostate s obzirom na rizik za OSA-u.

Sporedni cilj istraživanja bio je usporedba procjene rizika za OSA-u pomoću STOP-BANG upitnika i sMVAP indeksa u uroloških bolesnika podvrgnutih transuretralnoj resekciji mokraćnog mjehura i prostate te pojavnosti intraoperacijskih komplikacija.

Hipoteze istraživanja bile su:

- 1) Deksmetomidin ( $\alpha_2$ -selektivni agonist) izaziva manje intraoperacijskih komplikacija od midazolama (benzodiazepin) za sedaciju bolesnika s povećanim rizikom za OSA-u mjerenu pomoću STOP-BANG upitnika za vrijeme spinalne anestezije tijekom transuretralnih resekcija mokraćnog mjehura i prostate.
- 2) Veća vrijednost sMVAP indeksa bit će povezana s većom učestalošću neželjenih intraoperacijskih komplikacija dišnog puta za vrijeme spinalne anestezije tijekom transuretralnih resekcija mokraćnog mjehura i prostate.
- 3) sMVAP indeks ima prednost u prijeoperacijskoj procjeni rizika za OSA-u u odnosu na procjenu rizika pomoću STOP-BANG upitnika, koji se temelji na subjektivnoj procjeni bolesnika.

### 3. MATERIJALI I METODE

### 3.1. ISPITANICI I ETIČKA NAČELA

Provedeno je prospektivno, randomizirano kontrolirano istraživanje u koje je bilo uključeno 115 odraslih bolesnika starosti između 18 i 80 godina koji su bili podvrgnuti elektivnim urološkim zahvatima transuretralne resekcije mokraćnog mjehura i prostate u spinalnoj anesteziji na Odjelu za urologiju u Kliničkom Bolničkom Centru (KBC) Split od travnja 2021. godine do veljače 2022. godine. Istraživanje je provedeno sukladno Helsinškoj deklaraciji i njenim dopunama. Protokol je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split (Klasa: 500-03/21-01/12, Ur.br. 2181-147-01/06/M.S.-20-02), dok su bolesnici dali informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju prema istom protokolu.

U istraživanju su bili primijenjeni sljedeći kriteriji isključenja: kontraindikacije za regionalnu anesteziju, klasifikacija fizikalnog statusa bolesnika *Američkog društva anesteziologa (ASA)* >III, srčani AV blok II i III stupnja, psihotični poremećaji, demencija, bolesnici s traheostomom te preosjetljivost na midazolam i deksmedetomidin.

### 3.2. STRATIFIKACIJA

Bolesnicima se prije operacije podijelio STOP-BANG upitnik (Prilog 1). Prvi dio upitnika sastojao se od četiri pitanja o simptomima hrkanja, umora, zamijećenih zastoja disanja tijekom spavanja te arterijske hipertenzije, na koja bi bolesnik odgovarao Da ili Ne. U drugom dijelu upitnika, tzv. BANG dijelu, navode se podaci o indeksu tjelesne mase (engl. *Body mass index*), dobi (engl. *Age*), opsegu vrata (engl. *Neck circumference*) te spolu (engl. *Gender*). Prilikom vrednovanja rezultata STOP-BANG upitnika rizik za OSA-u klasificira se kao niski (zbroj 0-2), umjereni (zbroj 3-4) ili visoki (zbroj 5-8) (23). Bolesnici čiji rezultati STOP-BANG upitnika daju zbroj od tri do četiri mogu se dodatno klasificirati kao osobe s povećanim rizikom za umjerenu do tešku OSA ako imaju i rezultat  $\geq 2$  u STOP (hrkanje, umor, uočena apneja i visoki krvni tlak) dijelu upitnika i ispunjavaju jedan od sljedećih uvjeta: (1) BMI  $>35$  kg/m<sup>2</sup>; (2) opseg vrata  $> 40$  cm; ili (3) muškog su spola.

Nakon ispunjenog upitnika bolesnici su bili stratificirani u dvije skupine:

1) bolesnici s niskim do umjerenim rizikom za OSA-u;

2) bolesnici s visokim rizikom za OSA-u.

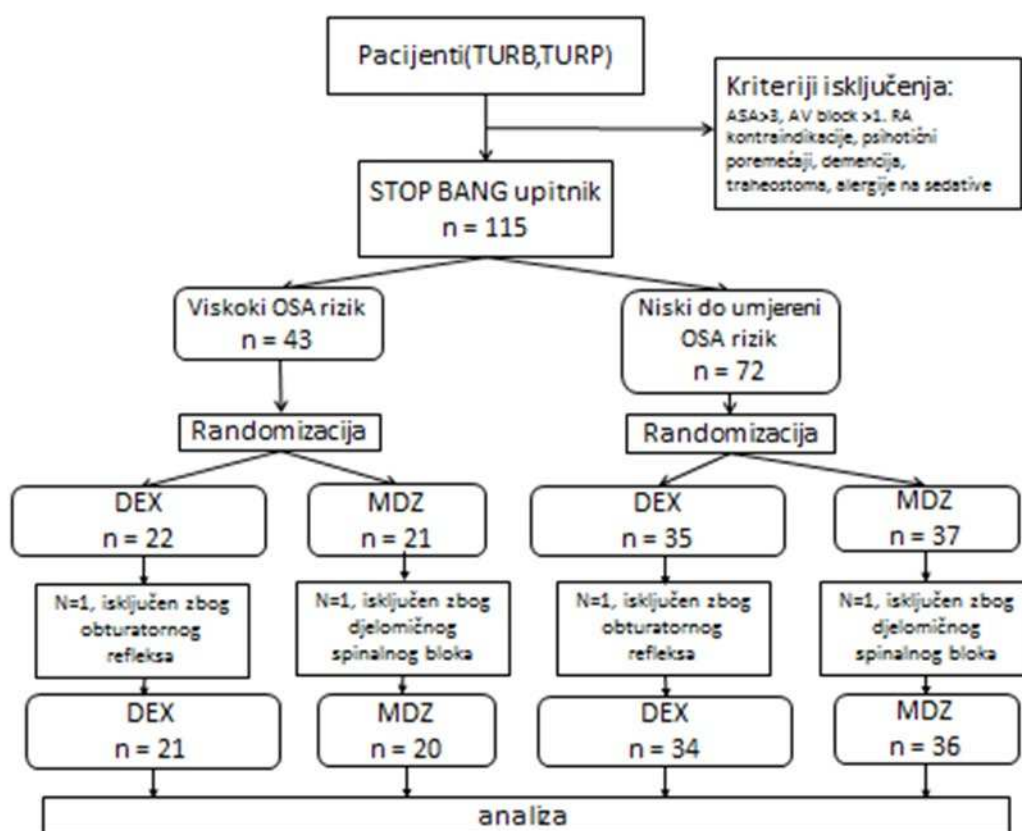
Zatim su obje skupine randomizirane koristeći blok randomizaciju u midazolam ili deksmedetomidin skupinu. Završno, u ovom faktorijalnom dizajnu formirane su četiri skupine:

Skupina 1. niski do umjereni rizik za OSA-u- midazolam,

Skupina 2. visoki rizik za OSA-u - midazolam,

Skupina 3. niski do umjereni rizik za OSA-u - deksmedetomidin,

Skupina 4. visoki rizik za OSA-u - deksmedetomidin.



**Slika 1.** Dijagram tijekom svrstavanja ispitanika u randomiziranom kontroliranom istraživanju. Kratice: MDZ (Midazolam), DEX (deksmedetomidin), TURB (transuretralna resekcija mokraćnog mjehura), TURP (transuretralna resekcija prostate), ASA (američko društvo anesteziologa), RA (regionalna anestezija)

### 3.3. SPINALNA ANESTEZIJA I SEDACIJA

Svi bolesnici dan prije operacijskog zahvata dobili su tromboprolifaksu potkožnom injekcijom niskomolekularnog heparina i tabletu diazepama (5 mg) za anksiolizu per os. Sat vremena prije početka operacijskog zahvata bolesnici su dobili dodatnu tabletu diazepama od 5 mg.

Bolesnicima se u operacijskoj dvorani postavila intravenska kanila sa skretnicom za priključenje sedativa putem trajne intravenske infuzije. Postavio se neinvazivni monitoring (manžeta za mjerenje sistemskog arterijskog tlaka, elektrode za elektrokardiogram (EKG) i pulsni oksimetar) te se pristupilo izvođenju regionalne subarahnoidalne (spinalne) anestezije. Bolesnike se namjestilo u sjedeći položaj, identificirao se intervertebralni prostor između trećeg i četvrtog lumbalnog kralješka, kemijski se dezinficirala koža klorheksidinom i jodpovidonom te potkožno infiltriralo 40 mg 2% lidokaina. Spinalnom iglom veličine 25 G (*gauge*) punktiralo se duru mater i nakon pojavljivanja likvora apliciralo se 12,5-15 mg 0,5% levobupivakaina u subarahnoidalni prostor. Bolesnike se zatim postavilo u uniformni litotomijski položaj te im se ispod glave stavio jastuk debljine 9 cm. Vrijeme nakon subarahnoidalnog bloka bilo je označeno kao T0 te je tada započeta sedacija s midazolamom ili deksmedetomidinom putem trajne intravenske infuzije. Primjena oba lijeka započeta je u standardnim preporučenim dozama kroz prvih 10 minuta, midazolam u dozi od 0,25 mg/kg/h (jednako dozi od 0,04 mg/kg) idealne tjelesne mase, a deksmedetomidin u dozi od 0,5 µg/kg. Svakih 10 minuta procjenjivao se stupanj sedacije po Ramsayjevoj ljestvici (Ramsay sedation scale) (89). Prema Ramsayjevoj sedacijskoj ljestvici može se identificirati šest stupnjeva: 1=agitiran, anksiozan ili nemiran; 2=orijentiran i suradljiv; 3=odgovara na zapovijedi; 4=spava, ali na glasni poziv ili blagi glabelarni dodir bistro otvara oči; 5=spava, ali na glasni poziv ili blagi glabelarni dodir usporeno otvara oči; 6= spava, nema odaziva. Nakon iste početne doze oba su lijeka dozirana individualno tako da bolesnici budu u četvrtom i petom stupnju sedacije po Ramsayjevoj ljestvici (89). Doza održavanja midazolama bila je 0,03-0,06 mg/kg/h, a deksmedetomidina 0,2-0,7 µg/kg/h. Neovisni zaslijepljeni doktor medicine svakih je 10 minuta procjenjivao razinu sedacije po Ramsayjevoj ljestvici i vitalne parametre. Svakih 10 minuta bilježilo se vrijednosti sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka (engl. *mean arterial pressure*, MAP), zasićenje arterijske krvi kisikom, puls i zbroj na Ramsayjevoj ljestvici, kao i moguće neželjene intraoperacijske pojave: desaturacija (SpO<sub>2</sub><90% dulje od 30 sekunda), hrkanje kao početni znak opstrukcije gornjeg dišnog puta te kašalj i nemir kao dva čimbenika koji ometaju operatera tijekom operacijskog zahvata.

Ukoliko bi došlo do smanjenja zasićenosti krvi kisikom ispod 90% dulje od 30 sekundi, bolesnici bi dobili oksigenoterapiju putem maske s rezervoarom kisika i protokom od 10 L/minuti. Ukoliko bi oksigenoterapija bila nedostatna (SpO<sub>2</sub><90%), bolesniku bi se podigla

brada, zatim uradio tzv. *jaw thrust maneuver* i na kraju bi se bolesniku po potrebi postavio orofaringealni tubus. U slučaju bradikardije ispod 50 otkucaja u minuti ordiniran je atropin u dozi od 0,1 mg/kg intravenski (i.v.), a ako bi sistolički tlak pao ispod 100 mmHg (ili MAP<65 mmHg), bolesnik bi dobio 5 mg i.v. efedrina u bolusu. Sva su mjerenja ponavljana svakih 10 minuta tijekom cijelog operacijskog zahvata, kao i sat vremena po završetku istog u urološkoj jedinici intenzivne njege.

SMVAP indeks za procjenu rizika za OSA-u izračunao se prema sljedećoj jednadžbi:

$$sMVAP = \frac{e^x}{1+e^x},$$

U ovoj je jednadžbi  $x = -10,784 + 0,203 (\text{BMI}) + 0,043 (\text{dob}) + 1,004 (\text{spol: } 0=\text{žena}, 1=\text{muškarac})$ . SMVAP indeks može imati vrijednosti od 0 do 1, a više vrijednosti ukazuju na veći rizik za OSA-u (31).

Veličina uzorka procijenjena je na temelju ukupne stope intraoperacijskih komplikacija prema Silva i sur. (90), pri čemu je  $\alpha$  postavljen na 5%, a snaga na 80%. Stoga je potrebna veličina uzorka bila 27 u obje skupine prema riziku za OSA-u. Procjena veličine uzorka izračunata je u softverskom alatu G\*Power (Sveučilište u Kielu, Njemačka).

### 3.4. STATISTIČKI POSTUPCI

Vjerojatnost glavnih mjera ishoda modelirala se logističkom regresijom, pri čemu su jedine neovisne varijable bile vrsta sedativa i rizik prema STOP-BANG upitniku. Hemodinamski i respiracijski parametri određeni su analizom varijance ili Moodovim testom za medijan. U slučaju potrebe za uspoređivanjem kategorijskih varijabli između dvije skupine koristio se Fisherov egzaktni test. Kao mjere dokaza koristilo se sljedeće: mjera učinka, omjer izgleda (engl. *odds ratio*, OR) u slučaju logističke regresije, razlika u aritmetičkom prosjeku ili medijanu za hemodinamske i respiracijske parametre u konačnici i p vrijednost. Optimalni model regresije, uključujući i logističku, izabran je koristeći razliku u Akajkijevom informacijskom kriteriju (AIC) prema ništičnom modelu koji je definiran kao horizontalni pravac. Pri izračunu senzitivnosti, specifičnosti i točnosti korišten je prag odlučivanja od 50% vjerojatnosti za pojedini ishod, dok je razlika između modela što se tiče predikcije testirana

McNemarovim testom. P vrijednost interpretirana je sukladno izjavi Američkog udruženja statističara o p vrijednosti. Nesigurnost se kvantificirala intervalom pouzdanosti od 95%. Sve analize napravljene su u programskom paketu GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, San Diego, Kalifornija, SAD).

## 4. REZULTATI



U istraživanje je bilo uključeno sveukupno 115 odraslih bolesnika. Zbog konverzije iz spinalne u opću anesteziju četvero je bolesnika isključeno iz studije, dvoje zbog djelomičnog senzornog bloka, a dvoje zbog pojave obturatornog refleksa koji je ometao operatera.

Demografske i kliničke osobine bolesnika bile su ujednačene i u skladu s njihovim osnovnim stanjem i bolestima (Tablica 1). Analizirajući detaljnije, bolesnici s visokim rizikom za OSA-u bili su uglavnom muškarci. U skupini bolesnika koji su primali deksmedetomidin osobe s visokim rizikom imale su veći indeks tjelesne mase od osoba s niskim do umjerenim rizikom za OSA-u ( $p < 0,001$ ). I u midazolam ( $p = 0,008$ ) i u deksmedetomidin ( $p < 0,001$ ) skupini opseg vrata bio je veći u bolesnika s visokim rizikom u odnosu na bolesnike s niskim do umjerenim rizikom za OSA-u (Tablica 1). U skupini bolesnika koji su primali deksmedetomidin osobe s niskim do umjerenim rizikom imale su manji ASA zbroj od osoba s visokim rizikom za OSA-u ( $p = 0,004$ , Tablica 1). U slučaju bolesnika s niskim do umjerenim rizikom za OSA-u, osobe koje su primali deksmedetomidin trebale su dodatne dvije minute za zatvaranje očiju u odnosu na osobe koje su primale midazolam ( $p = 0,005$ ). Početna zasićenost krvi kisikom bila je veća u bolesnika s niskim do umjerenim rizikom za OSA-u, neovisno jesu li primali midazolam ili deksmedetomidin, u odnosu na bolesnike s visokim rizikom za OSA-u koji su primali deksmedetomidin ( $p = 0,005$ , Tablica 1).

**Tablica 1.** Demografski i klinički podaci

Rizik za OSA-u sedativ	Niski do umjereni				Visoki				p *
	DEX	MDZ	DEX	MDZ	DEX	MDZ			
dob (godine, median, IQR)	65	61 do 68,3	69,5	61,25 do 69,5	68	63 do 68	69	67 do 71,8	0,121
spol (muški, %)	67,7		80,6		90,5		100		0,017
BMI (kg/m <sup>2</sup> , median, IQR)	25,8 <sup>a</sup>	23,4 do 29,7	28,5	24,6 do 30	30,8 <sup>a</sup>	27 do 33,9	28,72	27,4 do 33,3	0,001
opseg vrata (cm, median, IQR)	39 <sup>b</sup>	36,5 do 44	41 <sup>c</sup>	37,5 do 45	46 <sup>b</sup>	42,5 do 48	45 <sup>c</sup>	42,3 do 47	<0,001
ASA vrijednost (median, IQR)	2 <sup>d</sup>	2 do 2	2	2 do 2	2 <sup>d</sup>	2 do 3	2	2 do 2	0,001
trajanje operacije (min., median, IQR)	50	30 do 70	50	30 do 70	40	30 do 70	60	40 do 70	0,333
vrijeme do zatvaranja očiju (min., median, IQR)	10 <sup>e</sup>	9 do 11,5	8 <sup>e</sup>	7 do 9	9	7 do 11	9,5	8 do 10,8	0,039
početna SpO <sub>2</sub> (% , median, IQR)	97 <sup>f</sup>	96,8 do 99	98 <sup>g</sup>	97 do 98	96 <sup>f,g</sup>	95 do 97	97	96 do 99	0,005
STOP-BANG (point, median, IQR)	3 <sup>h</sup>	2 do 3	3 <sup>i</sup>	2 do 4	5 <sup>h,i</sup>	5 do 6	5 <sup>h,i</sup>	5 do 6	<0,001

\* Kruskal–Wallisov test za kontinuirane varijable i hi-kvadrat test za kategorijske varijable, omnibus p vrijednost. DEX—deksmedetomidin; MDZ—midazolam; BMI—indeks tjelesne mase; ASA—Američko društvo anesteziologa; OSA—opstruktivna apneja tijekom spavanja; a,b,c,d,e,f,g,h,i—Dunnov post hoc test, p<0.05.

#### 4.1. UČINCI RIZIKA ZA OSA-U NA PRIMARNE ISHODE

U usporedbi s bolesnicima s niskim do umjerenim rizikom za OSA-u, kod osoba s visokim rizikom za OSA-u učestalost desaturacija povećana je s 15,7% na 51,2% (OR=8,9, 95%CI 3,25 do 28,4,  $p<0,0001$ ) bez obzira na korišteni sedativ. Slično kao i u slučaju desaturacija, kod bolesnika s visokim rizikom za OSA-u učestalost intraoperacijskog hrkanja povećana je s 47,1% na 90% (OR=14,26, 95% CI 4,67 do 55,58,  $p<0,0001$ ) u usporedbi s bolesnicima s niskim do umjerenim rizikom za OSA-u. Rizik za OSA-u nije imao utjecaja na intraoperacijski kašalj i nemir (Tablica 2).

#### 4.2. UČINCI SEDATIVA NA PRIMARNE ISHODE

Dvadeset i pet od 56 (44%) bolesnika koji su primali midazolam imali su desaturacije prilikom sedacije u usporedbi sa 7 od 55 (12,7%) bolesnika koji su primali deksmedetomidin (OR=0,11, 95%CI 0,28 do 0,03,  $p=0,0001$ ). Desaturacije bolesnika koji su primali deksmedetomidin riješene su isključivo suplementacijom kisika preko maske sa spremnikom, dok je u slučaju desaturacije sedam bolesnika koji su primali midazolam (28% svih bolesnika koji su desaturirali primajući midazolam) bilo potrebno koristiti dodatne postupke povrh suplementacije kisika. Podizanje brade primijenjeno je šest puta, a tzv. *jaw thrust maneuver* jednom (troje bolesnika imalo je visoki rizik, a četvero niski do umjereni rizik za OSA-u). Četrdeset i tri od 56 (76%) bolesnika koji su primali midazolam hrkali su tijekom operacije u odnosu na 27 od 55 (42,1%) bolesnika koji su primali deksmedetomidin (OR=0,19, 95% CI 0,78 do 0,08,  $p=0,0008$ ).

Vjerojatnost intraoperacijskog kašlja približno je 4,5 puta manja u slučaju korištenja deksmedetomidina, jer je kašalj registriran u 8 od 55 (14,5%) bolesnika koji su primali deksmedetomidin u usporedbi s 24 od 56 (42,1%) bolesnika koji su primali midazolam (OR=0,22 95%CI 0,55 do 0,08,  $p=0,0018$ ). Pušenje nije bilo rizičan faktor za pojavu kašlja (OR=0,82, 95%CI 0,31 do 2,11,  $p=0,6973$ ). Intraoperacijski nemir primijećen je u 1 od 55 (1,8%) bolesnika koji su primali deksmedetomidin za razliku od pojave intraoperacijskog nemira u 15 od 56 (26,7%) bolesnika koji primali midazolam (OR=0,049, 95%CI 0,26 do 0,002,

$p=0,0044$ ). U midazolam skupini primijećena su 2 delirija (2 od 56 bolesnika, 3,57%), dok u deksmedetomidin skupini niti jedan.

**Tablica 2.** Intraoperacijske komplikacije

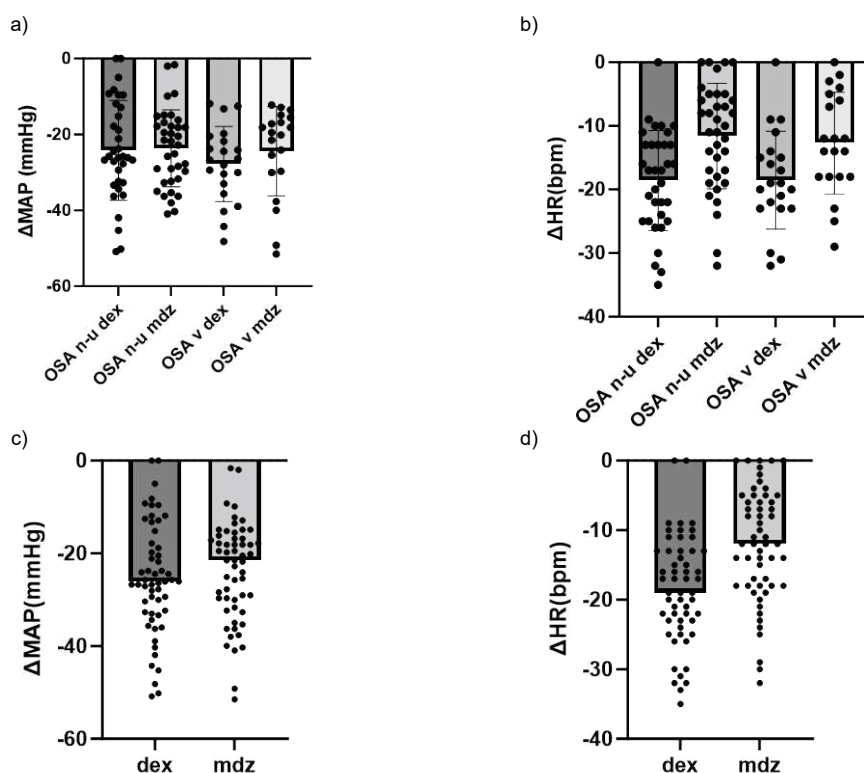
Ishod	Niski do umjereni rizik za OSA-u				Visoki rizik za OSA-u				OR (Visoki rizik za OSA-u)	95%CI		OR (Dex)	95% CI	
	DEX (Total <i>n</i> = 34)		MDZ (Total <i>n</i> = 36)		DEX (Total <i>n</i> = 21)		MDZ (Total <i>n</i> = 20)			Lower	Upper		Upper	Lower
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%						
<b>desaturacija</b>	2	5,88%	9	25,00%	5	23,81%	16	80,00%	8,981	3,257	28,4	0,112	0,032	0,323
<b>hrkanje</b>	10	29,41%	23	63,89%	17	80,95%	20	100,00%	14,26	4,67	55,58	0,195	0,072	0,491
<b>kašalj</b>	4	11,76%	14	38,89%	4	19,05%	10	50,00%	1,62	0,66	3,98	0,225	0,084	0,548
<b>nemir</b>	0	0,00%	9	25,00%	1	4,76%	6	30,00%	1,56	0,48	5,01	0,049	0,002	0,261

OSA—opstruktivna apneja tijekom spavanja, DEX—deksmedetomidin, MDZ—midazolam, OR—omjer izgleda.

### 4.3. UČINCI SEDATIVA NA HEMODINAMIKU

Prilikom analize hemodinamskih promjena gledalo se maksimalno smanjenje krvnog tlaka i pulsa u odnosu na početne izmjerene vrijednosti prije uvida u anesteziju. Rizik za OSA-u nije imao značajnijeg utjecaja na smanjenje krvnog tlaka i pulsa (Slika 2). U deksmedetomidin skupini medijan snižavanja krvnog tlaka bio je 26,07 mmHg (IQR 17,8 do 33 mmHg), dok je u midazolam skupini medijan bio 21,45 mmHg (IQR 16,33 do 31,26 mmHg) ( $p=0,07$ , Slika 2 c). Međutim, 15 (27%) bolesnika iz deksmedetomidin skupine trebalo je dobiti efedrin zbog hipotenzije, dok je efedrin korišten u 5 (9%) bolesnika u midazolam skupini ( $p=0,0141$ ).

Što se tiče promjena pulsa, u deksmedetomidin skupini medijan smanjenja pulsa bio je 19 otkucaja u minuti (IQR 5,2 do 18 otkucaja u minuti), dok je u midazolam skupini medijan bio 12 otkucaja u minuti (IQR 5,2 do 18 otkucaja u minuti) ( $p=0,0002$ , Slika 2 d). Zbog pojave bradikardije atropin je korišten u 9 (16%) bolesnika u deksmedetomidin skupini, a samo u 1 (2%) bolesnika u midazolam skupini ( $p=0,0082$ ).

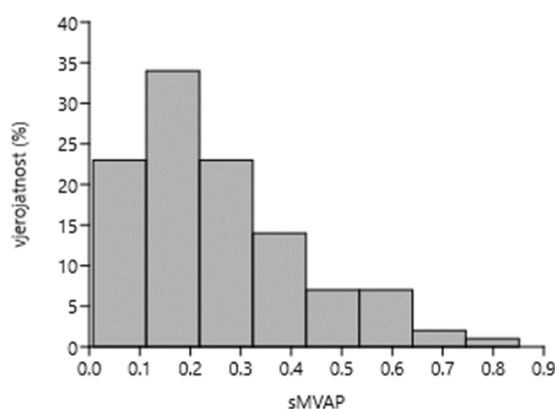


Slika 2. Hemodinamske promjene. n-u—niski do umjereni, v—visoki rizik za OSA-u. Maksimalno smanjenje u odnosu na početne izmjerene vrijednosti (prije uvida u anesteziju) srednjeg arterijskog tlaka (MAP) i pulsa (HR) u bolesnika stratificiranih prema riziku za OSA-u i sedativu; prosječna vrijednost i standardna devijacija također su prikazane (a, b).

Maksimalno smanjenje u odnosu na početne izmjerene vrijednosti od MAP-a i HR-a u bolesnika stratificiranih samo prema sedativu; medijan je također prikazan (c, d).

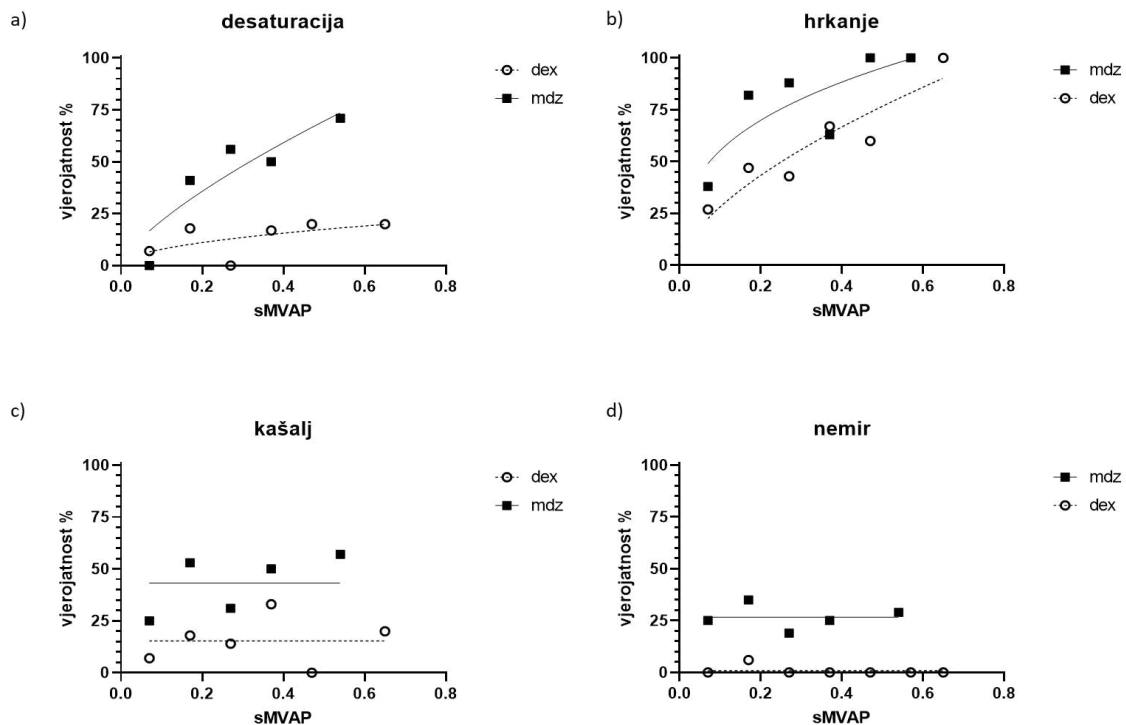
#### 4.4. sMVAP INDEKS U PROCJENI INTRAOPERACIJSKIH KOMPLIKACIJA I RIZIKA ZA OSA-U

Distribucija sMVAP indeksa među bolesnicima imala je medijan od 0,21, s interkvartilnim rasponom od 0,13 do 0,34 (Slika 3).



Slika 3. Raspodjela sMVAP indeksa među bolesnicima uključenim u studiju. Za konstrukciju histograma bolesnici su podijeljeni u oktile sMVAP indeksa. Distribucija je izdužena udesno s medijanom od 0,21 i IQR-om od 0,13 do 0,34.

Analiza povezanosti sMVAP indeksa i intraoperacijskih komplikacija provedena je za svaki sedativ zasebno. Vjerojatnost desaturacija povećavala se s povećanjem sMVAP indeksa, iako je u skupini bolesnika koji su primali deksmedetomidin to povećanje bilo znatno manje ( $p=0,0021$ , Slika 4 a). Vjerojatnost hrkanja također se povećavala s povećanjem sMVAP indeksa, bez obzira na sedativ, iako je i ovaj put to povećanje bilo izrazito manje u skupini koja je primala deksmedetomidin ( $p=0,04$ , Slika 4 b). Što se tiče nemira i kašlja, sMVAP indeks nije bio povezan s njima, iako je opet očigledno bilo raslojavanje po sedativu (Slika 4 c, d).



Slika 4. Intraoperacijske komplikacije i sMVAP indeks.

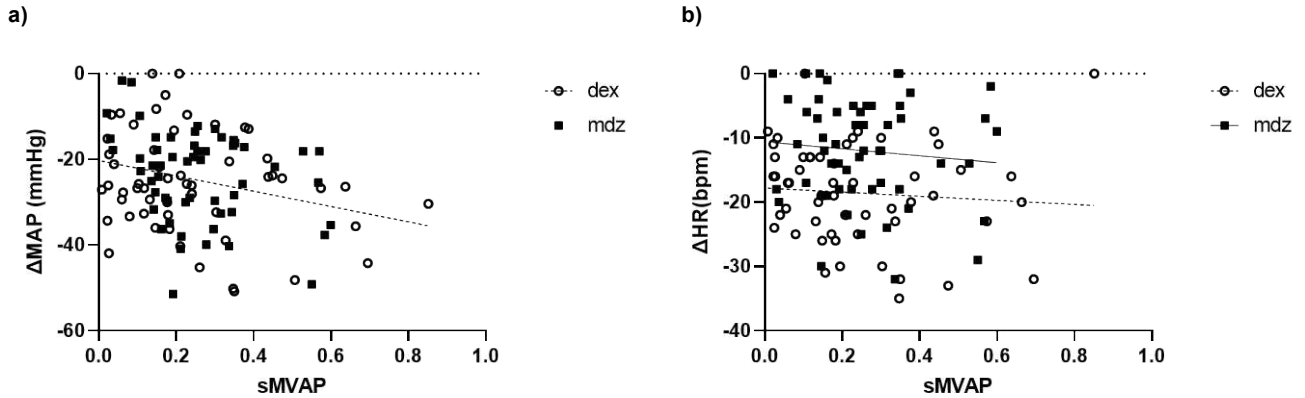
a) Odnos između sMVAP indeksa i vjerojatnosti (p) desaturacija za obje se skupine mogao opisati potencijalnom funkcijom ( $p=24,59 \cdot sMVAP^{0,49}$  za bolesnike koji su primali deksmedetomidin te  $p=34,25 \cdot sMVAP^{0,72}$  za bolesnike koji su primali midazolam).

b) Odnos vjerojatnosti hrkanja i sMVAP indeksa također se optimalno mogao opisati potencijalnim funkcijama ( $p=118 \cdot sMVAP^{0,62}$  za bolesnike koji su primali deksmedetomidin te  $p=120,4 \cdot sMVAP^{0,33}$  za bolesnike koji su primali midazolam).

c, d) Odnos između sMVAP indeksa i kašljanja te nemira najbolje se mogao opisati horizontalnim pravcem tj. nije bilo povezanosti između sMVAP indeksa i vjerojatnosti pojave nemira ili kašlja.

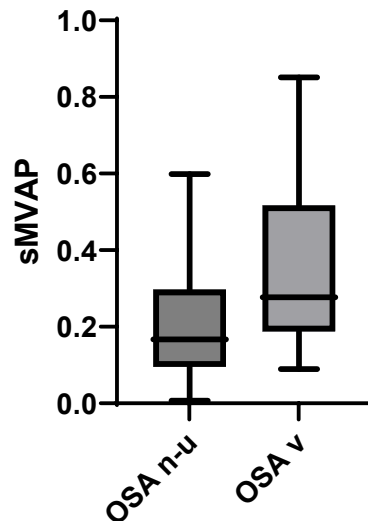
Što se tiče hemodinamskih odrednica, s povećanjem sMVAP indeksa maksimalno smanjenje arterijskog tlaka ublažavalo se u prosjeku za  $17,88 \pm 6,15$  mmHg ( $p < 0,0001$ ), te izbor sedativa nije utjecao na ovaj fenomen ( $p=0,5608$ , Slika 5 a). Smanjenje pulsa nije bilo povezano sa sMVAP indeksom, ali izbor sedativa imao je značajan utjecaj na puls ( $p=0,0002$ , Slika 5 b)





Slika 5. a) Odnos sMVAP indeksa i maksimalnog smanjenja u srednjem arterijskom tlaku najbolje se može okarakterizirati pravcem  $\Delta\text{MAP} = -20,28 - 17,88 \cdot \text{sMVAP}$ ,  $p < 0,0001$ . b) sMVAP indeks nije korelirao s maksimalnim smanjenjem pulsa.

sMVAP indeks bio je veći za  $0,15 \pm 0,03$  u ispitanika s visokim rizikom za OSA-u u odnosu na ispitanike s niskim do umjerenim rizikom za OSA-u (slika 6,  $p < 0,0001$ ).



Slika 6. Odnos sMVAP indeksa i rizika za OSA-u. n-u—niski do umjereni, v—visoki rizik za OSA-u

Prediktivne vrijednosti STOP-BANG upitnika i sMVAP indeksa formalno su se mogle samo usporediti na komplikacijama dišnog puta, to jest desaturacijama i hrkanju, jer sMVAP indeks nije bio povezan s učestalošću nemira i kašlja. Kod predikcije desaturacija pomoću STOP-BANG upitnika pokazala se specifičnost od 94%, osjetljivost od 50% te točnost od 81%, dok je sMVAP indeks imao specifičnost od 92%, osjetljivost od 28% te točnost od 73% ( $p = 0,3588$ ). Za predikciju intraoperacijskog hrkanja STOP-BANG upitnik imao je specifičnost od 58%, osjetljivost od 85% te točnost od 75%, dok je

sMVAP indeks pokazao 61% specifičnosti, 78% osjetljivosti te 72% točnosti ( $p=0,3347$ ). Stoga ne možemo sa sigurnošću tvrditi da je jedan alat bolji od drugog po pitanju predviđanja ovih dviju komplikacija.

## 5. RASPRAVA

U ovoj prospektivnoj i randomiziranoj kontroliranoj studiji istražili smo je li bolje koristiti deksmedetomidin ili midazolam kao sedativ za transuretralne urološke zahvate pod spinalnom anestezijom s obzirom na rizik za OSA-u. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je deksmedetomidin bio bolji od midazolama jer su bolesnici imali manje komplikacija dišnog puta i bili su mirniji tijekom operacije bez obzira na rizik za OSA-u.

U najnovijim smjernicama za anesteziološko postupanje prema bolesnicima s OSA-om preporučuje se upotreba regionalne anestezije kad god je to moguće (49). Najvažnije su prednosti regionalne anestezije u odnosu na opću anesteziju budnost bolesnika tijekom zahvata, raniji kontakt bolesnika s obitelji i mogućnost ranije konzumacije hrane (78). Osim navedenih prednosti za bolesnika, intraoperacijska sedacija povećava bolesnikovo zadovoljstvo tijekom regionalne anestezije (91) i smatra se boljim izborom u svrhu postizanja boljeg prihvaćanja regionalnih tehnika od strane bolesnika. Spinalna i epiduralna anestezija kao vrste regionalne anestezije mogu izazvati sedaciju i tako smanjiti količinu primijenjenih intravenskih sedativa. Pretpostavlja se da je smanjenje ulaznih podražaja u aferentnim senzornim putevima s uzastopnom inhibicijom retikulo-talamo-kortikalnih mehanizama moguć uzrok ovog učinka, a izgleda da razina primijenjenih lokalnih anestetika u sistemske cirkulaciji ne objašnjava sedaciju (92).

U našem sustavu se u prijeoperacijskoj obradi kirurških bolesnika OSA zanemaruje kao čimbenik rizika za perioperacijske komplikacije i slijedom toga u prijeoperacijskim protokolima ne postoji procjena rizika za OSA-u pomoću upitnika.

Yun i sur. u svom su istraživanju pokazali da vrijednost STOP-BANG upitnika korelira s intraoperacijskim desaturacijama tijekom sedacije deksmedetomidinom za vrijeme spinalne anestezije (28). Najviše desaturacija dogodilo se u starijih bolesnika i bolesnika s umjerenim i visokim rizikom za OSA-u procijenjenim pomoću STOP-BANG upitnika (zbroj četiri ili više) (28). Intraoperacijska hipoksemija, iako uglavnom blaga i prolazna, pokazala se kao glavni uzrok povećanog morbiditeta i mortaliteta tijekom sedacije te iz tih razloga dovodi do neželjenog prekida ili odgode zahvata (93). Rezultati Yun i sur. govore u prilog korištenju STOP-BANG upitnika za prijeoperacijsku procjenu rizika za hipoksiju tijekom sedacije deksmedetomidinom.

Za postizanje optimalnog sedacijskog učinka upotrebom deksmedetomidina nužna je primjena udarne doze tijekom 10 minuta. Međutim, udarna doza može dovesti do prolazne hipertenzije, hipotenzije, bradikardije ili srčanog aresta, a stariji su bolesnici naročito osjetljivi

na hemodinamske promjene (94). Upravo zbog tih mogućih neželjenih učinaka preporučuje se smanjenje udarne doze s 1 na 0,5 µg/kg kroz 10 minuta, što dovodi do sličnih sedacijskih učinaka (95). Dvije studije pokazale su da upotreba udarne doze od 0,5 mg/kg midazolama umjesto 1 µg/kg deksmedetomidina i zatim korištenje deksmedetomidina u standardnoj dozi održavanja između 0,2-0,7 µg/kg dovodi do značajno manjeg smanjenja srčane frekvencije uz tek pojedinačne desaturacije u odnosu na bolesnike koji su primali samo deksmedetomidin, što bi moglo biti korisno u bolesnika s rizikom za bradikardiju (94,96).

Smatra se da deksmedetomidin izaziva minimalnu respiracijsku depresiju. Mnoge studije pokazale su njegovu respiracijsku stabilnost tijekom spinalne anestezije u usporedbi s drugim često korištenim sedativima poput midazolama i propofola (90,97–99).

S druge strane, postoje oprečni rezultati u slučaju istraživanja na zdravim dobrovoljcima u kontroliranim uvjetima bez kirurških podražaja. Lodenius i sur. u dvije su studije uspoređivali učinke deksmedetomidina i propofola na dišni put i kontrolu disanja (100,101). Obje studije ustrojene su kao presječna istraživanja na zdravim i pretežno mlađim dobrovoljcima bez rizika za OSA-u. Zaključak je bio da deksmedetomidin, poput propofola, smanjuje učinak hipoksije i hiperkapnije na središnju kontrolu disanja tj. ne dovodi do očekivanog porasta minutne ventilacije u slučaju smanjenja zasićenosti krvi kisikom i povećanja ugljičnog dioksida. U drugom je istraživanju ustanovljeno da deksmedetomidin, kao i propofol, uzrokuje povećanu kolapsibilnost gornjeg dišnog puta i ne štiti od razvoja opstrukcije u zdravih ispitanika (100,101). Više je mogućih razloga za takve rezultate. Naime, Lodenius i sur. koristili su deksmedetomidin u višim udarnim dozama i dozama održavanja, a poznato je i da spinalna anestezija sama po sebi dovodi do sedacije (92) i samim time smanjuje dozu intravenskih sedativa. Njihovi ispitanici bili su zdravi dobrovoljci u kontroliranim uvjetima bez kirurškog podražaja i anksioznosti zbog nepoznatog okruženja operacijske dvorane i samog iščekivanja operacijskog zahvata. Za razliku od Lodenius i sur., Hsu i sur., također koristeći zdrave dobrovoljce, pokazali su da deksmedetomidin, za razliku od remifentanila, ne dovodi do klinički značajne respiracijske depresije te da pokazuje sličnosti s prirodnim stanjem spavanja (102).

Malo je kliničkih istraživanja ispitivalo učinke sedacije deksmedetomidinom u bolesnika s rizikom za OSA-u ili potvrđenom dijagnozom OSA-e (103–105). Većina istraživanja rađena je tijekom fiberendoskopije gornjih dišnih puteva u farmakološki induciranom spavanju (DISE). To je metoda kojom odredimo mjesto, konfiguraciju i težinu opstrukcije i

kolapsa gornjeg dišnog puta (106), a sedacija je potrebna jer u budnom stanju nije moguće dijagnosticirati kolaps gornjih dišnih puteva. Chen i sur. u svojoj su metaanalizi randomiziranih kontroliranih studija usporedili učinke deksmedetomidina i propofola u bolesnika tijekom DISE-a. Usporedba je pokazala stabilniji respiracijski profil i manje desaturacija u bolesnika sediranih deksmedetomidinom, što je iznimno važno jer je hipoksemija najveća prijetnja bolesnikovoj sigurnosti za vrijeme i nakon zahvata (107). Mahmoud i sur. u dvije su studije ispitivali učinke sedacije deksmedetomidinom i propofolom u djece i adolescenata s OSA-om tijekom provedbe magnetne rezonance za vrijeme studije spavanja(108,109). U oba je istraživanja u bolesnika sediranih propofolom bilo više intervencija kako bi se održala prohodnost gornjeg dišnog puta, bilo ručnim manevrima ili umetanjem orofaringalnog tubusa. Što se tiče sedacije tijekom spinalne anestezije, Shin i sur. uspoređivali su učinke deksmedetomidina i propofola u bolesnika s blagom OSA-om (110). U bolesnika sediranih deksmedetomidinom bilo je značajno manje opstruktivskih smetnji u gornjem dišnom putu, prikazanih kao nestanak ugljičnog dioksida u izdahnutom zraku, i manja upotreba orofaringealnih tubusa (110).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su manje desaturacijskih incidenata (tj. komplikacija gornjeg dišnog puta) u bolesnika sediranih deksmedetomidinom u odnosu na one sedirane midazolamom, neovisno o riziku za OSA-u. Nadalje, primijetili smo sličan učinak vezan za intraoperacijsko hrkanje, koje se češće pojavljivalo u bolesnika sediranih midazolamom u odnosu na bolesnike sedirane deksmedetomidinom. Do sada nije bilo studija koje su usporedile rizik za neželjene intraoperacijske događaje za vrijeme sedacije alfa<sub>2</sub>-agonistima između bolesnika s potvrđenom dijagnozom OSA-e i bolesnika bez nje (49). Premda u našem istraživanju bolesnici nisu imali potvrđenu dijagnozu OSA-e, rezultati su pokazali da su prilikom sedacije deksmedetomidinom bolesnici s visokim rizikom za OSA-u imali četiri puta više neželjenih respiracijskih događaja od bolesnika s niskim do umjerenim rizikom za OSA-u (23,8% nasuprot 5,8%).

Tijekom operacijskih zahvata u uroloških bolesnika posebno je važno da bolesnici budu mirni i ne rade nikakve pokrete jer postoji rizik za perforaciju mokraćnog mjehura ili prostate kirurškim resektoskopom. Iz tog smo razloga pratili pojavu intraoperacijskog nemira i kašlja kao čimbenike koji ometaju operatera i utječu na ishod operativnog zahvata. Poznato je da midazolam može izazvati paradoksalne reakcije koje su karakterizirane pojavom logoreje, iznenadnih emocija, uzbuđenja, nekontroliranih pokreta pa čak i delirija (111). Nadalje, jedna

je od nuspojava sedacije midazolamom i pojava kašlja. Dosadašnja istraživanja, primjerice, usporedila su utjecaj primjene deksmedetomidina i midazolama na pojavu kašlja tijekom endobronhijalne aspiracije iglom i prilikom ranog postoperacijskog oporavka nakon laringektomije te su u oba slučaja incidencija i ozbiljnost kašlja bili značajno veći u bolesnika koji su primali midazolam (112,113). Sukladno rezultatima prethodno objavljenih istraživanja, u našem je istraživanju također bilo značajno više intraoperacijskog nemira i kašlja u bolesnika sediranih midazolamom, neovisno o riziku za OSA-u.

Deksmedetomidin djeluje kao agonist  $\alpha_2$ -adrenergičkih receptora i poznato je da uzrokuje hipotenziju i bradikardiju zbog centralnog smanjenja simpatičkog tonusa (114). Spinalna anestezija također uzrokuje smanjenje sistemskog krvnog tlaka, ali u transuretralnim urološkim zahvatima hipotenzija je djelomično ublažena zbog specifičnog litotomijskog položaja, gdje se bolesnici nalaze u položaju na leđima, a noge su razdvojene, podignute i flektirane u koljenima kako bi se olakšao pristup operacijskom polju (73). Dosadašnja istraživanja pokazala su da je deksmedetomidin u većini slučajeva hemodinamski nestabilniji, tj. uzrokuje veće smanjenje srčane frekvencije i krvnog tlaka, od drugih često korištenih sedativa, poput propofola i midazolama (100,104,108). Važno je istaknuti da je prije definiranja zaključaka i eventualne kliničke primjene te izrade eventualnih smjernica potrebno prilikom interpretacije takvih nalaza i rezultata u obzir uzeti različite udarne doze i doze održavanja, položaj bolesnika i vrste operacijskih zahvata. Slični hemodinamski obrasci djelovanja sedativa primijećeni su i u našem istraživanju. Naši rezultati pokazali su da, iako nije dosegao statističku značajnost, medijan smanjenja krvnog tlaka bio je veći u bolesnika sediranih deksmedetomidinom. Međutim, vazokonstriktorski lijek efedrin značajno je češće korišten u bolesnika koji su primali deksmedetomidin u odnosu na bolesnike koji su primali midazolam (27% nasuprot 9%). Također, bolesnici sedirani deksmedetomidinom imali su značajno veće smanjenje srčane frekvencije u odnosu na početne vrijednosti te je u njih parasimpatikolitički lijek atropin bio češće korišten u odnosu na bolesnike sedirane midazolamom (16% nasuprot 2%).

Sedacija tijekom spinalne anestezije služi isključivo za anksiolizu i povećanje udobnosti u bolesnika jer je bolni podražaj već blokiran samom anestezijom, za razliku od sedacije tijekom DISE-a, gdje sedacija služi i za olakšavanje boli. Za razliku od ostalih istraživanja, naši bolesnici nisu od početka operacije primali kisik. Zbog samog sedacijskog učinka spinalne anestezije i prosječno starije životne dobi naših bolesnika udarna je doza deksmedetomidina

bila 0,5 µg/kg, što preporučuju i druga istraživanja (95). Neki autori preporučuju i zamijeniti udarnu dozu deksmedetomidina bolus dozom midazolama kako bi se smanjila incidencija bradikardije (94,96). U našem istraživanju nismo primijetili refraktornu bradikardiju te stoga nismo smatrali opravdanim zamijeniti udarnu dozu deksmedetomidina bolus dozom midazolama. Čak i u slučaju pojave bradikardije, svakog je puta bila lako korigirana upotrebom 0,1 mg/kg i.v. atropina.

Silva i sur. pokazali su prednosti sedacije deksmedetomidinom u odnosu na midazolam u starijoj populaciji, što je slično rezultatima našeg istraživanja (90). Međutim, njihovi su bolesnici bili pod različitim vrstama regionalne anestezije (spinalna anestezija i blokada brahijalnog pleksusa) te u različitim operacijskim zahvatima (urološki, ginekološki, vaskularni, ortopedski i gastrointestinalni) s automatski različitim položajima bolesnika tijekom operacijskog zahvata, što može utjecati na vrijednost krvnog tlaka i prohodnost dišnog puta (90). U istraživanju Silva i sur. deksmedetomidin je primjenjivan kontinuiranom intravenskom infuzijom putem perfuzora, dok se midazolam koristio u bolus dozama uz dodatnu primjenu opioida za sedaciju (90), a preporuka je upravo da se izbjegava primjena opioida u bolesnika s rizikom za OSA-u i bolesnika s potvrđenom dijagnozom OSA-e (49).

Naše je istraživanje prvo koje je pokazalo prednosti odabira sedativa u odnosu na intraoperacijske komplikacije uroloških bolesnika s obzirom na rizik za OSA-u za vrijeme transuretralnih resekcija mokraćnog mjehura i prostate u spinalnoj anesteziji. Za razliku od istraživanja Silva i sur., svi su naši bolesnici bili u litotomijskom položaju s jastukom debljine devet centimetara te su oba lijeka primjenjivana putem kontinuirane intravenske infuzije i bez upotrebe opioida.

## 5.1. sMVAP INDEKS U PROCJENI RIZIKA ZA OSA-U

Što se tiče procjene rizika za OSA-u, sMVAP indeks relativno je nov mjerni instrument koji se temelji na tri rutinski mjerena čimbenika rizika za OSA-u (muški spol, dob i indeks tjelesne mase), čijim se uvrštavanjem u jednadžbu logističke regresije dobije vrijednost između 0 i 1 koja nam zapravo govori o vjerojatnosti rizika za OSA-u. Trenutno postoje samo dva klinička istraživanja vezana za korištenje sMVAP indeksa u procjeni rizika za OSA-u (31,115). Lyons i sur. u velikom su retrospektivnom istraživanju pokazali da veća vrijednost sMVAP indeksa pozitivno korelira s prethodno dijagnosticiranom OSA-om, arterijskom



hipertenzijom i raznim postoperacijskim komplikacijama, kao što su produljena hospitalizacija, prijem u jedinicu intenzivnog liječenja i respiracijske komplikacije (razvoj plućne embolije, sindroma akutnog respiracijskog distresa i aspiracijske pneumonije) (31). Zhang i sur. u svojoj su studiji pokazali da je veća vrijednost sMVAP indeksa u bolesnika zaraženih SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) virusom povezana s neželjenim ishodima liječenja, većom učestalosti prijema i duljeg boravka u jedinici intenzivnog liječenja te ukupnim mortalitetom (115).

Korištenjem sMVAP indeksa za procjenu rizika za OSA-u u našem istraživanju pokazali smo pozitivnu korelaciju između povećanja vrijednosti sMVAP indeksa i razvoja komplikacija dišnog puta poput desaturacija i hrkanja. Ipak, vrijednost sMVAP indeksa nije imala utjecaj na razvoj intraoperacijskog nemira i kašlja u naših bolesnika. Prediktivna vrijednost STOP-BANG upitnika i sMVAP indeksa može se usporediti na razvoju komplikacija dišnog puta. Naime, nisu pronađene značajne razlike između dvaju upitnika po pitanju specifičnosti, osjetljivosti i točnosti za predviđanje rizika za komplikacije dišnog puta. Ispunjavanje STOP-BANG upitnika zahtijeva određeno vrijeme te je podložno subjektivnosti bolesnika, naročito prilikom ispunjavanja prvog dijela upitnika (tzv. STOP dio), u kojem se traži subjektivna procjena glasnoće hrkanja i razine umora. Postoji rizik da bolesnik nije svjestan vlastitog hrkanja ako živi sam ili u sobi spava sam, dok je doživljaj umora još i više podložan subjektivnoj procjeni bolesnika. S druge pak strane, sMVAP indeks koristi objektivne i lako mjerljive antropometrijske podatke, čijim unošenjem u jednadžbu dobijemo brzu procjenu rizika za OSA-u. Stoga, s obzirom na jednostavnost i praktičnost te relativno sličnu točnost u procjeni rizika za OSA-u u usporedbi sa STOP-BANG upitnikom, možemo preporučiti korištenje sMVAP indeksa u svakodnevnoj anesteziološkoj pripremi. Na taj način može se izbjeći rizik za komplikacije i neželjene ishode u cijelom perioperacijskom razdoblju te planirati primjeren izbor lijekova u bolesnika s rizikom za OSA-u.

## 5.2. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Provedeno istraživanje ima nekoliko ograničenja. Poznato je da polisomnografija ostaje zlatni standard u istraživanju poremećaja spavanja i dijagnozu OSA-e. Zbog pandemije SARS-CoV-2 virusa nismo imali pristup izvođenju dijagnostičke polisomnografije u Centru za medicinu spavanja u Splitu za vrijeme provođenja istraživanja i operacijskih zahvata u

odabranoj populaciji. Zbog toga su bolesnici imali samo procjenu rizika za OSA-u određenu pomoću STOP-BANG upitnika i sMVAP indeksa, ali ne i klinički potvrđenu dijagnozu OSA-e. Simptom hrkanja tijekom izvođenja operacijskog zahvata u našem je istraživanju bio zabilježen kao znak opstrukcije u gornjem dišnom putu. Međutim, veoma je teško precizno definirati simptom hrkanja zbog različitog intenziteta, trajanja i razine opstrukcije će u budućim kliničkim istraživanjima biti potrebna standardizacija definicije hrkanja. Nadalje, jedno je od ograničenja i provedba istraživanja u samo jednoj ustanovi te ostaje mogućnost da bi uključivanje više ustanova u istraživanje doprinijelo još boljoj usporedivosti rezultata i zaključaka istraživanja. Također, u našem su se istraživanju bilježile samo intraoperacijske komplikacije. Mišljenja smo da bi u budućim istraživanjima ujedno bilo zanimljivo vidjeti ponašanje bolesnika u ranom poslijeoperacijskom periodu i možebitnu potrebu za terapijom kisikom, kao i djelotvornost liječenja pomagalom CPAP u ranom poslijeoperacijskom periodu u bolesnika s umjerenom do teškom OSA-om.

### 5.3. ZNANSTVENI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

Ovo je prvo istraživanje koje je usporedilo razlike između korištenja midazolama i deksmedetomidina za sedaciju specifične populacije uroloških bolesnika s obzirom na rizik za OSA-u koji se operiraju u uniformnom litotomijskom položaju za vrijeme transuretralnih resekcija mokraćnog mjehura i prostate u spinalnoj anesteziji.

Rezultati istraživanja pokazuju da je lijek deksmedetomidin bolji izbor od lijeka midazolama s obzirom i na anesteziološki i kirurški ishod. Naime, neovisno o riziku za OSA-u, bolesnici su imali manje komplikacija dišnog puta, što je od neizmjernog značaja za anesteziologa, te su bili mirniji tijekom operacije, što je od neizmjernog značaja za urologa. Stoga, ovo istraživanje pomaže anesteziologu u izboru optimalnog lijeka za sedaciju u specifičnim urološkim zahvatima. Pravilnim izborom lijeka za sedaciju u uroloških bolesnika smanjuje se rizik za intraoperacijske komplikacije s obzirom da su urološki bolesnici mahom starije životne dobi, a samim time imaju i povećan rizik za OSA-u.

STOP-BANG upitnik i sMVAP indeks pokazali su približno jednaku specifičnost, osjetljivost i točnost u predikciji intraoperacijskih komplikacija dišnog puta. Jednostavnost i praktičnost glavne su odlike obje metode. Nadalje, obje metode imaju relativno sličnu točnost u procjeni rizika za OSA-u, no u zaključku bismo ipak prednost dali korištenju sMVAP

indeksa u svakodnevnoj anesteziološkoj praksi i obradi bolesnika prije kirurških zahvata s obzirom da isključuje element subjektivne procjene te je utemeljen na objektivnim parametrima (muški spol, životna dob i indeks tjelesne mase).

## 6. ZAKLJUČAK

1. Sedacija za vrijeme TURB i TURP zahvata u spinalnoj anesteziji izaziva intraoperacijske komplikacije u vidu desaturacije, hrkanja, kašlja i nemira.
2. Sedacija deksmedetomidinom izaziva manje intraoperacijskih komplikacija dišnog puta u vidu desaturacije i hrkanja u odnosu na sedaciju midazolamom, neovisno o riziku za OSA-u.
3. Sedacija deksmedetomidinom izaziva manje intraoperacijskih komplikacija u vidu nemira i kašlja u odnosu na sedaciju midazolamom, neovisno o riziku za OSA-u.
4. Visoki rizik za OSA-u procijenjen pomoću STOP-BANG upitnika povećava učestalost intraoperacijskih komplikacija dišnog puta u vidu desaturacije i hrkanja, neovisno o lijeku korištenom za sedaciju.
5. Visoki rizik za OSA-u procijenjen pomoću STOP-BANG upitnika nije imao utjecaja na pojavu intraoperacijskih komplikacija u vidu nemira i kašlja.
6. Sedacija deksmedetomidinom izaziva veće smanjenje krvnog tlaka i pulsa od početnih izmjerenih vrijednosti u odnosu na sedaciju midazolamom.
7. Upotreba vazokonstriktorskog lijeka efedrina i antikolinergičkog lijeka atropina bila je učestalija u skupini bolesnika sediranih deksmedetomidinom u odnosu na bolesnike sedirane midazolamom.
8. Povećanje vrijednosti sMVAP indeksa povećava vjerojatnost intraoperacijskih komplikacija dišnog puta u vidu desaturacije i hrkanja.
9. Povećanje vrijednosti sMVAP indeksa nije imalo utjecaja na pojavu intraoperacijskih komplikacija u vidu nemira i kašlja.
10. STOP-BANG upitnik i sMVAP indeks pokazali su približno jednaku specifičnost, osjetljivost i točnost u predikciji intraoperacijskih komplikacija dišnog puta.

## 7. SAŽETAK

**Uvod:** Benzodiazepini su najčešće korišteni sedativi za ublažavanje anksioznosti u bolesnika. Međutim, oni izazivaju neželjene intraoperacijske učinke, naročito u bolesnika s opstruktivskom apnejom tijekom spavanja (OSA). Cilj ovog istraživanja bio je usporediti učinke sedacije deksmedetomidinom i midazolamom na pojavu intraoperacijskih komplikacija za vrijeme transuretralnih resekcija mokraćnog mjehura i prostate u spinalnoj anesteziji s obzirom na rizik za OSA-u. Nadalje, cilj nam je također bio usporediti učinkovitost procjene rizika za OSA-u pomoću STOP-BANG upitnika i sMVAP indeksa u uroloških bolesnika podvrgnutih transuretralnoj resekciji mokraćnog mjehura i prostate s pojavnošću intraoperacijskih komplikacija.

**Materijali i metode:** Provedeno je randomizirano kontrolirano istraživanje, u koje je bilo uključeno 115 odraslih bolesnika prosječne starosti 65 godina koji su bili podvrgnuti transuretralnim urološkim zahvatima. Bolesnici su bili stratificirani u četiri skupine s obzirom na rizik za OSA-u određen pomoću STOP-BANG upitnika (blagi do umjereni i visoki) i lijek korišten za sedaciju (deksmedetomidin ili midazolam). Nakon iste početne doze oba su lijeka dozirana individualno da bolesnici budu u četvrtom i petom stupnju sedacije po Ramsayjevoj ljestvici. Bilježile su se intraoperacijske komplikacije. Urađena je procjena rizika za OSA-u pomoću sMVAP indeksa.

**Rezultati:** Učestalost desaturacija (44% nasuprot 12,7%,  $p=0,0001$ ), hrkanja (76% nasuprot 49%,  $p=0,0008$ ), nemira (26,7% nasuprot 1,8%,  $p=0,0044$ ) i kašlja (42,1% nasuprot 14,5%,  $p=0,0001$ ) bila je veća u midazolamskoj skupini u odnosu na deksmedetomidinsku skupinu, neovisno o riziku za OSA-u. Visoki rizik za OSA-u u bolesnika povećao je učestalost desaturacija (51,2% nasuprot 15,7%,  $p<0,0001$ ) i hrkanja (90% nasuprot 47,1%,  $p<0,0001$ ) u odnosu na blagi do umjereni rizik za OSA-u, neovisno o korištenom sedativu. Procjena rizika za OSA-u pomoću sMVAP indeksa pozitivno je korelirala s razvojem komplikacija dišnog puta jer se povećanjem sMVAP indeksa povećala i učestalost desaturacija i hrkanja.

**Zaključak:** Sedacija deksmedetomidinom izazvala je manje intraoperacijskih komplikacija u odnosu na sedaciju midazolamom i u skupini bolesnika s niskim do umjerenim rizikom za OSA-u i u skupini bolesnika s visokim rizikom za OSA-u. Nadalje, STOP-BANG upitnik i sMVAP indeks pokazali su približno jednaku specifičnost, osjetljivost i točnost u predviđanju komplikacija dišnog puta.

## 8. SUMMARY



**Background:** Benzodiazepines are the most commonly used sedatives for reducing anxiety in patients.. However, they have adverse intraoperative effects, especially on obstructive sleep apnea (OSA) patients. This study aimed to compare dexmedetomidine and midazolam sedation effects on intraoperative complications during transurethral resections of the bladder and prostate under spinal anesthesia considering the risk for OSA. Furthermore, our goal was to compare the efficiency of OSA risk assessment measured with a STOP-BANG questionnaire and sMVAP index in patients who underwent transurethral resections of the bladder and prostate with the incidence of intraoperative complications.

**Methods:** This study was a randomized controlled trial, which included 115 adult patients with a mean age of 65 undergoing an urological procedure. Patients were stratified into four groups based on their OSA risk levels measured with a STOP-BANG questionnaire (low to medium and high) and whether midazolam or dexmedetomidine were used. The doses were titrated to reach a score of four or five on the Ramsay sedation scale. Intraoperative complications were recorded. OSA risk was also measured with an sMVAP index.

**Results:** Incidence rates of desaturation (44% vs 12.7%,  $p=0.0001$ ), snoring (76% vs 49%,  $p=0.0008$ ), restlessness (26.7% vs 1.8%,  $p=0.0044$ ) and coughing (42.1% vs 14.5%,  $p=0.0001$ ) were higher in the midazolam group compared to the dexmedetomidine group, irrespective of OSA risk. Having a high risk for OSA increased the incidence rates of desaturation (51.2% vs 15.7%,  $p<0.0001$ ) and snoring (90% vs 47.1%,  $p<0.0001$ ) regardless of the choice of sedative. OSA risk measured with an sMVAP index was positively correlated with the development of airway complications, as a higher sMVAP index score increased the incidence rates of both desaturation and snoring.

**Conclusion:** Dexmedetomidine led to fewer intraoperative complications than midazolam during sedation of patients with both low to medium and high risk levels for OSA. The STOP-BANG questionnaire and sMVAP index showed similar sensitivity, specificity and accuracy in prediction of airway complications.

## 9. LITERATURA

1. Roesslein M, Chung F. Obstructive sleep apnoea in adults: peri-operative considerations: A narrative review. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Apr;35(4):245–55.
2. Madhusudan P, Wong J, Prasad A, Sadeghian E, Chung FF. An update on preoperative assessment and preparation of surgical patients with obstructive sleep apnea. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018 Feb;31(1):89–95.
3. Carev M, Đogaš Z, Ninčević Ž, Stojanović Stipić S, Karanović N. Opstruktivska apneja tijekom spavanja, anestezija i dišni put; kliničke dileme i osvrt na najnovije smjernice. *Acta Medica Croat Časopis Akad Med Znan Hrvat*. 2018 Nov 18;72(Suplement 1):35–44.
4. Goyal SK, Sharma A. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *World J Cardiol*. 2013 Jun 26;5(6):157–63.
5. Ng KT, Lee ZX, Ang E, Teoh WY, Wang CY. Association of obstructive sleep apnea and postoperative cardiac complications: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Clin Anesth*. 2020 Jun;62:109731.
6. Corso R, Russotto V, Gregoretti C, Cattano D. Perioperative management of obstructive sleep apnea: a systematic review. *Minerva Anesthesiol*. 2018 Jan;84(1):81–93.
7. Subramani Y, Singh M, Wong J, Kushida CA, Malhotra A, Chung F. Understanding Phenotypes of Obstructive Sleep Apnea: Applications in Anesthesia, Surgery, and Perioperative Medicine. *Anesth Analg*. 2017 Jan;124(1):179–91.
8. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 1;168(5):522–30.
9. Sutherland K, Lee RWW, Cistulli PA. Obesity and craniofacial structure as risk factors for obstructive sleep apnoea: impact of ethnicity. *Respirol Carlton Vic*. 2012 Feb;17(2):213–22.

10. Bonsignore MR, Suarez Giron MC, Marrone O, Castrogiovanni A, Montserrat JM. Personalised medicine in sleep respiratory disorders: focus on obstructive sleep apnoea diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 2017 Dec 31;26(146):170069.
11. Takemoto H. Morphological analyses of the human tongue musculature for three-dimensional modeling. *J Speech Lang Hear Res JSLHR.* 2001 Feb;44(1):95–107.
12. Loewen AHS, Ostrowski M, Laprairie J, Maturino F, Hanly PJ, Younes M. Response of genioglossus muscle to increasing chemical drive in sleeping obstructive apnea patients. *Sleep.* 2011 Aug 1;34(8):1061–73.
13. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Edwards JK, Beauregard J, Shea SA, i sur. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Dec 1;164(11):2025–30.
14. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Oct 15;188(8):996–1004.
15. Aintree TJ, Chung F, Chan MTV, Eckert DJ. Vulnerability to Postoperative Complications in Obstructive Sleep Apnea: Importance of Phenotypes. *Anesth Analg.* 2021 May 1;132(5):1328–37.
16. Malhotra RK, Kirsch DB, Kristo DA, Olson EJ, Aurora RN, Carden KA, i sur. Polysomnography for Obstructive Sleep Apnea Should Include Arousal-Based Scoring: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2018 Jul 15;14(7):1245–7.
17. Rundo JV, Downey R. Polysomnography. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:381–92.
18. Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL, Berg S, Grote L, Jennum P, i sur. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in Europe: SOPs in sleep medicine centres in Europe. *J Sleep Res.* 2012 Aug;21(4):357–68.

19. Dimitrov L, Macavei V. Can Screening Tools for Obstructive Sleep Apnea Predict Postoperative Complications? A Systematic Review of the Literature. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2016 Sep 15;12(9):1293–300.
20. Cozowicz C, Memtsoudis SG. Perioperative Management of the Patient With Obstructive Sleep Apnea: A Narrative Review. *Anesth Analg*. 2021 May 1;132(5):1231–43.
21. Chung F, Memtsoudis SG, Ramachandran SK, Nagappa M, Opperer M, Cozowicz C, i sur. Society of Anesthesia and Sleep Medicine Guidelines on Preoperative Screening and Assessment of Adult Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Anesth Analg*. 2016 Aug;123(2):452–73.
22. Abdullah HR, Chung F. Perioperative Management of Obstructive Sleep Apnea. *Curr Anesthesiol Rep*. 2014 Mar;4(1):19–27.
23. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, i sur. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008 May;108(5):812–21.
24. Pivetta B, Chen L, Nagappa M, Saripella A, Waseem R, Englesakis M, I sur. Use and Performance of the STOP-Bang Questionnaire for Obstructive Sleep Apnea Screening Across Geographic Regions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2021 Mar 1;4(3):e211009.
25. Hwang M, Nagappa M, Guluzade N, Saripella A, Englesakis M, Chung F. Validation of the STOP-Bang questionnaire as a preoperative screening tool for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2022 Nov 30;22(1):366.
26. Seet E, Chua M, Liaw CM. High STOP-BANG questionnaire scores predict intraoperative and early postoperative adverse events. *Singapore Med J*. 2015 Apr;56(4):212–6.

27. Kim GH, Lee JJ, Choi SJ, Shin BS, Lee AR, Lee SH, i sur. Clinical predictors of apnoea-hypopnoea during propofol sedation in patients undergoing spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012 Jul;67(7):755–9.
28. Yun M, Kim J, Ryu S, Han S, Shin Y. The correlation between the STOP-Bang score and oxygen saturation during spinal anesthesia with dexmedetomidine sedation. *Anesth Pain Med*. 2021 Jul;16(3):305–11.
29. Fernandez-Bustamante A, Bartels K, Clavijo C, Scott BK, Kacmar R, Bullard K, i sur. Preoperatively Screened Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Worse Postoperative Outcomes Than Previously Diagnosed Obstructive Sleep Apnea. *Anesth Analg*. 2017 Aug;125(2):593–602.
30. Maislin G, Pack AI, Kribbs NB, Smith PL, Schwartz AR, Kline LR, i sur. A survey screen for prediction of apnea. *Sleep*. 1995 Apr;18(3):158–66.
31. Lyons MM, Keenan BT, Li J, Khan T, Elkassabany N, Walsh CM, i sur. Symptomless Multi-Variable Apnea Prediction Index Assesses Obstructive Sleep Apnea Risk and Adverse Outcomes in Elective Surgery. *Sleep*. 2017 Mar 1;40(3):zsw081.
32. Mutter TC, Chateau D, Moffatt M, Ramsey C, Roos LL, Kryger M. A matched cohort study of postoperative outcomes in obstructive sleep apnea: could preoperative diagnosis and treatment prevent complications? *Anesthesiology*. 2014 Oct;121(4):707–18.
33. Cao MT, Sternbach JM, Guilleminault C. Continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea: benefits and alternatives. *Expert Rev Respir Med*. 2017 Apr;11(4):259–72.
34. Chia P, Seet E, Macachor JD, Iyer US, Wu D. The association of pre-operative STOP-BANG scores with postoperative critical care admission. *Anaesthesia*. 2013 Sep;68(9):950–2.

35. Vasu TS, Doghramji K, Cavallazzi R, Grewal R, Hirani A, Leiby B, i sur. Obstructive sleep apnea syndrome and postoperative complications: clinical use of the STOP-BANG questionnaire. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Oct;136(10):1020–4.
36. Corso RM, Petrini F, Buccioli M, Nanni O, Carretta E, Trolio A, i sur. Clinical utility of preoperative screening with STOP-Bang questionnaire in elective surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2014 Aug;80(8):877–84.
37. Finkel KJ, Searleman AC, Tymkew H, Tanaka CY, Saager L, Safer-Zadeh E, i sur. Prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea among adult surgical patients in an academic medical center. *Sleep Med.* 2009 Aug;10(7):753–8.
38. Singh M, Liao P, Kobah S, Wijesundera DN, Shapiro C, Chung F. Proportion of surgical patients with undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* 2013 Apr;110(4):629–36.
39. Guralnick AS, Pant M, Minhaj M, Sweitzer BJ, Mokhlesi B. CPAP adherence in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea prior to elective surgery. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2012 Oct 15;8(5):501–6.
40. Young LR, Taxin ZH, Norman RG, Walsleben JA, Rapoport DM, Ayappa I. Response to CPAP withdrawal in patients with mild versus severe obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep.* 2013 Mar 1;36(3):405–12.
41. Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, Senn O, Bloch KE, Russi EW, i sur. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Nov 15;184(10):1192–9.
42. Russell T. Enhancing adherence to positive airway pressure therapy for sleep disordered breathing. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014 Oct;35(5):604–12.
43. Chong CT, Tey J, Leow SL, Low W, Kwan KM, Wong YL, i sur. Management plan to reduce risks in perioperative care of patients with obstructive sleep apnoea averts the

- need for presurgical polysomnography. *Ann Acad Med Singapore*. 2013 Mar;42(3):110–9.
44. Mehta V, Subramanyam R, Shapiro CM, Chung F. Health effects of identifying patients with undiagnosed obstructive sleep apnea in the preoperative clinic: a follow-up study. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2012 Jun;59(6):544–55.
  45. Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, Mehta J, Gay PC, Hernandez AV. Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. *Br J Anaesth*. 2012 Dec;109(6):897–906.
  46. Pivetta B, Sun Y, Nagappa M, Chan M, Englesakis M, Chung F. Postoperative outcomes in surgical patients with obstructive sleep apnoea diagnosed by sleep studies: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2022 Jul;77(7):818–28.
  47. Chan MTV, Wang CY, Seet E, Tam S, Lai HY, Chew EFF, i sur. Association of Unrecognized Obstructive Sleep Apnea With Postoperative Cardiovascular Events in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2019 May 14;321(18):1788–98.
  48. Coté GA, Hovis CE, Hovis RM, Waldbaum L, Early DS, Edmundowicz SA, i sur. A screening instrument for sleep apnea predicts airway maneuvers in patients undergoing advanced endoscopic procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2010 Aug;8(8):660-665.e1.
  49. Memtsoudis SG, Cozowicz C, Nagappa M, Wong J, Joshi GP, Wong DT, i sur. Society of Anesthesia and Sleep Medicine Guideline on Intraoperative Management of Adult Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Anesth Analg*. 2018 Oct;127(4):967–87.
  50. Leape LL. Reporting of adverse events. *N Engl J Med*. 2002 Nov 14;347(20):1633–8.
  51. Chung F, Yegneswaran B, Herrera F, Shenderoy A, Shapiro CM. Patients with difficult intubation may need referral to sleep clinics. *Anesth Analg*. 2008 Sep;107(3):915–20.



52. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, Vahid-Dastgerdi M, Zenge MO, Ochterbeck C, i sur. The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jan 1;175(1):9–15.
53. Plaud B, Baillard C, Bourgain JL, Bouroche G, Desplanque L, Devys JM, i sur. Guidelines on muscle relaxants and reversal in anaesthesia. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Feb;39(1):125–42.
54. Ünal DY, Baran İ, Mutlu M, Ural G, Akkaya T, Özlü O. Comparison of Sugammadex versus Neostigmine Costs and Respiratory Complications in Patients with Obstructive Sleep Apnoea. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2015 Dec;43(6):387–95.
55. Egan TD. Are opioids indispensable for general anaesthesia? *Br J Anaesth*. 2019 Jun;122(6):e127–35.
56. Bernardis CM, Knowlton SL, Schmidt DF, DePaso WJ, Lee MK, McDonald SB, i sur. Respiratory and sleep effects of remifentanyl in volunteers with moderate obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2009 Jan;110(1):41–9.
57. Haack M, Scott-Sutherland J, Santangelo G, Simpson NS, Sethna N, Mullington JM. Pain sensitivity and modulation in primary insomnia. *Eur J Pain Lond Engl*. 2012 Apr;16(4):522–33.
58. Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B, Greenwald M, Roth T. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. *Sleep*. 2006 Feb;29(2):145–51.
59. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. 2013 Dec;14(12):1539–52.
60. Miller AL, Theodore D, Widrich J. Inhalational Anesthetic. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554540/>
61. Vellinga R, Valk BI, Absalom AR, Struys MMRF, Barends CRM. What's New in Intravenous Anaesthesia? New Hypnotics, New Models and New Applications. *J Clin Med*. 2022 Jun 17;11(12):3493.

62. Liu FL, Cherng YG, Chen SY, Su YH, Huang SY, Lo PH, i sur. Postoperative recovery after anesthesia in morbidly obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2015 Aug;62(8):907–17.
63. Juvin P, Vadam C, Malek L, Dupont H, Marmuse JP, Desmonts JM. Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomized study. *Anesth Analg*. 2000 Sep;91(3):714–9.
64. Coté GA, Hovis RM, Ansstas MA, Waldbaum L, Azar RR, Early DS, i sur. Incidence of sedation-related complications with propofol use during advanced endoscopic procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2010 Feb;8(2):137–42.
65. Strayer RJ, Nelson LS. Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. *Am J Emerg Med*. 2008 Nov;26(9):985–1028.
66. Taylor DM, Bell A, Holdgate A, MacBean C, Huynh T, Thom O, i sur. Risk factors for sedation-related events during procedural sedation in the emergency department. *Emerg Med Australas EMA*. 2011 Aug;23(4):466–73.
67. De Oliveira GS, Fitzgerald PC, Hansen N, Ahmad S, McCarthy RJ. The effect of ketamine on hypoventilation during deep sedation with midazolam and propofol: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2014 Dec;31(12):654–62.
68. Xará D, Mendonça J, Pereira H, Santos A, Abelha FJ. Adverse respiratory events after general anesthesia in patients at high risk of obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Anesthesiol Elsevier*. 2015;65(5):359–66.
69. Kim LHC, Patel MI. Transurethral resection of bladder tumour (TURBT). *Transl Androl Urol*. 2020 Dec;9(6):3056–72.
70. McGowan-Smyth S, Vasdev N, Gowrie-Mohan S. Spinal Anesthesia Facilitates the Early Recognition of TUR Syndrome. *Curr Urol*. 2016 May;9(2):57–61.
71. Lin YH, Hou CP, Chen TH, Juang HH, Chang PL, Yang PS, i sur. Transurethral resection of the prostate provides more favorable clinical outcomes compared with

conservative medical treatment in patients with urinary retention caused by benign prostatic obstruction. *BMC Geriatr.* 2018 Jan 16;18(1):15.

72. Olawin AM, M Das J. Spinal Anesthesia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537299/>
73. Bhattacharyya S, Bisai S, Biswas H, Tiwary MK, Mallik S, Saha SM. Regional anesthesia in transurethral resection of prostate (TURP) surgery: A comparative study between saddle block and subarachnoid block. *Saudi J Anaesth.* 2015;9(3):268–71.
74. Kumar V, Vineet K, Deb A. TUR syndrome - A report. *Urol Case Rep.* 2019 Sep;26:100982.
75. Armstrong M, Moore RA. Anatomy, Patient Positioning. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513320/>
76. Poletajew S, Ilczuk T, Krajewski W, Niemczyk G, Cyran A, Białek Ł, i sur. Bladder perforation during transurethral resection of bladder tumour is not a result of a deficient structure of the bladder wall. *World J Surg Oncol.* 2020 Aug 19;18(1):216.
77. Panagoda PI, Vasdev N, Gowrie-Mohan S. Avoiding the Obturator Jerk during TURBT. *Curr Urol.* 2018 Oct;12(1):1–5.
78. De Andrés J, Valía JC, Gil A, Bolinches R. Predictors of patient satisfaction with regional anesthesia. *Reg Anesth.* 1995;20(6):498–505.
79. Pollock JE, Neal JM, Liu SS, Burkhead D, Polissar N. Sedation during spinal anesthesia. *Anesthesiology.* 2000 Sep;93(3):728–34.
80. Becker DE, Haas DA. Management of complications during moderate and deep sedation: respiratory and cardiovascular considerations. *Anesth Prog.* 2007;54(2):59–68; quiz 69.

81. Vasakova J, Dusakova J, Lunackova J, Drapalova K, Zuzankova L, Starka L, i sur. Midazolam and its effect on vital signs and behavior in children under conscious sedation in dentistry. *Physiol Res*. 2020 Sep 30;69(Suppl 2):S305–14.
82. Chen L, Zhang J, He W, Liu W. Comparative Effects of Dexmedetomidine and Midazolam on Dreaming of Patients Undergoing Flexible Bronchoscopy During General Anesthesia. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2021 Feb 2;27:e929000.
83. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Young WL. *Miller's Anesthesia E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2014. 4094 p.
84. Lingamchetty TN, Hosseini SA, Saadabadi A. Midazolam. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537321/>
85. Gropper MA, Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, i sur. *Miller's Anesthesia, 2-Volume Set E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2019. 3490 p.
86. Huupponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, Särkelä M, Saastamoinen A, Snapir A, i sur. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008 Feb;52(2):289–94.
87. Naaz S, Ozair E. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice- a review. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2014 Oct;8(10):GE01-04.
88. Hong JY, Kim WO, Yoon Y, Choi Y, Kim SH, Kil HK. Effects of intravenous dexmedetomidine on low-dose bupivacaine spinal anaesthesia in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 Mar;56(3):382–7.
89. Kress JP, Hall JB. Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med*. 2006 Oct;34(10):2541–6.
90. Silva-Jr JM, Katayama HT, Nogueira FAM, Moura TB, Alves TL, de Oliveira BW. Comparison of dexmedetomidine and benzodiazepine for intraoperative sedation in elderly patients: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2019 Mar;44(3):319–24.

91. Wu CL, Naqibuddin M, Fleisher LA. Measurement of patient satisfaction as an outcome of regional anesthesia and analgesia: a systematic review. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26(3):196–208.
92. Höhener D, Blumenthal S, Borgeat A. Sedation and regional anaesthesia in the adult patient. *Br J Anaesth.* 2008 Jan;100(1):8–16.
93. Geng W, Jia D, Wang Y, Jin S, Ren Y, Liang D, i sur. A prediction model for hypoxemia during routine sedation for gastrointestinal endoscopy. *Clin Sao Paulo Braz.* 2018 Nov 14;73:e513.
94. Park SW, Choi JH, Kim HT, Cho YH. Replacement of dexmedetomidine loading with midazolam for sedation in elderly patients with spinal anesthesia. *Medicine (Baltimore).* 2018 Sep;97(39):e12565.
95. Inagaki Y, Yamakage M, Sakamoto A, Okayama A, Oya N, Hiraoka T, i sur. The Efficacy and Safety of Dexmedetomidine for Sedation During Surgery Under Epidural or Spinal Anesthesia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Yonago Acta Med.* 2022 Feb;65(1):14–25.
96. Yoon DK, Ban JS, Lee SG, Lee JH, Kim E, An J. Dexmedetomidine combined with midazolam vs. dexmedetomidine alone for sedation during spinal anesthesia. *Korean J Anesthesiol.* 2016 Oct;69(5):446–52.
97. Choi YM, Choi EJ, Ri HS, Park JY, You JA, Byeon GJ. The effect of dexmedetomidine and midazolam on combined spinal-epidural anesthesia in patients undergoing total knee arthroplasty. *Anesth Pain Med.* 2020 Jan 31;15(1):111–9.
98. Shah PJ, Dubey KP, Sahare KK, Agrawal A. Intravenous dexmedetomidine versus propofol for intraoperative moderate sedation during spinal anesthesia: A comparative study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016;32(2):245–9.
99. Kumakura Y, Ishiyama T, Matsuoka T, Iijima T, Matsukawa T. Effects of spinal anesthesia and sedation with dexmedetomidine or propofol on cerebral regional

- oxygen saturation and systemic oxygenation a period after spinal injection. *J Anesth.* 2020 Dec;34(6):806–13.
100. Lodenius Å, Ebberyd A, Hårdemark Cedborg A, Hagel E, Mkrtchian S, Christensson E, i sur. Sedation with Dexmedetomidine or Propofol Impairs Hypoxic Control of Breathing in Healthy Male Volunteers: A Nonblinded, Randomized Crossover Study. *Anesthesiology.* 2016 Oct;125(4):700–15.
  101. Lodenius Å, Maddison KJ, Lawther BK, Scheinin M, Eriksson LI, Eastwood PR, i sur. Upper Airway Collapsibility during Dexmedetomidine and Propofol Sedation in Healthy Volunteers: A Nonblinded Randomized Crossover Study. *Anesthesiology.* 2019 Nov;131(5):962–73.
  102. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, i sur. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2004 Nov;101(5):1066–76.
  103. Padiyara TV, Bansal S, Jain D, Arora S, Gandhi K. Dexmedetomidine versus propofol at different sedation depths during drug-induced sleep endoscopy: A randomized trial. *The Laryngoscope.* 2020 Jan;130(1):257–62.
  104. Kuyruklyıldız U, Binici O, Onk D, Ayhan Celik S, Torun MT, Unver E, i sur. Comparison of dexmedetomidine and propofol used for drug-induced sleep endoscopy in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(4):5691–8.
  105. Yoon BW, Hong JM, Hong SL, Koo SK, Roh HJ, Cho KS. A comparison of dexmedetomidine versus propofol during drug-induced sleep endoscopy in sleep apnea patients. *The Laryngoscope.* 2016 Mar;126(3):763–7.
  106. Včeva A, Đanić D, Đanić Hadžibegović A, Šimunjak B, Filipović B, Mihalj H, i sur. Smjernice za opstruktivnu apneju u spavanju. *Medica Jadertina.* 2020 Sep 29;50(3):249–56.

107. Chen YT, Sun CK, Wu KY, Chang YJ, Chiang MH, Chen IW, i sur. The Use of Propofol versus Dexmedetomidine for Patients Receiving Drug-Induced Sleep Endoscopy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2021 Apr 9;10(8):1585.
108. Mahmoud M, Jung D, Salisbury S, McAuliffe J, Gunter J, Patio M, i sur. Effect of increasing depth of dexmedetomidine and propofol anesthesia on upper airway morphology in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *J Clin Anesth*. 2013 Nov;25(7):529–41.
109. Mahmoud M, Gunter J, Donnelly LF, Wang Y, Nick TG, Sadhasivam S. A comparison of dexmedetomidine with propofol for magnetic resonance imaging sleep studies in children. *Anesth Analg*. 2009 Sep;109(3):745–53.
110. Shin HJ, Kim EY, Hwang JW, Do SH, Na HS. Comparison of upper airway patency in patients with mild obstructive sleep apnea during dexmedetomidine or propofol sedation: a prospective, randomized, controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2018 Sep 5;18(1):120.
111. Jin EH, Song JH, Lee J, Bae JH, Chung SJ. Midazolam dose is associated with recurrence of paradoxical reactions during endoscopy. *World J Clin Cases*. 2021 Oct 16;9(29):8763–72.
112. Xu R, Zhu Y, Lu Y, Li W, Jia J. Dexmedetomidine versus midazolam on cough and recovery quality after partial and total laryngectomy - a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2020 Sep 28;20(1):249.
113. Kim J, Choi SM, Park YS, Lee CH, Lee SM, Yoo CG, i sur. Dexmedetomidine versus midazolam for sedation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2021 May 1;38(5):534–40.
114. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology*. 1992 Dec;77(6):1134–42.

115. Zhang S, Xu Y, Li J, Wu K, Wang T, Su X, I sur. Symptomless multi-variable apnea prediction index assesses adverse outcomes in patients with Corona Virus Disease 2019. *Sleep Med.* 2020 Nov;75:294–300.



10. PRILOZI



## 11. ŽIVOTOPIS



## OBRAZOVANJE I RADNO ISKUSTVO:

1994.-2002. pohađao Osnovnu školu "Manuš" u Splitu

2002.-2005. pohađao Opću gimnaziju "Marko Marulić" u Splitu

2006.-2012. upisao i pohađao Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer  
doktor medicine

2013. odradio pripravnički staž u trajanju od godine u KBC-u Split

2013. upisao doktorski studij Klinička medicina utemeljena na dokazima

2014. dobio specijalizaciju iz „Anesteziologija, reanimatologija i intenzivno  
liječenje“

Od 2014. uključen u rad katedre „Anesteziologija i intenzivna medicina“ i  
„Kliničke vještine“ kao demonstrator na vježbama te po potrebi vanjski suradnik  
u održavanju vježbi na različitim katedrama i fakultetima

2019. završio specijalizaciju „Anesteziologija, reanimatologija i intenzivno  
liječenje“

## PUBLIKACIJE:

1. **Vuković I**, Duplančić B, Benzon B, Đogaš Z, Kovač R, Pecotić R. Midazolam versus Dexmedetomidine in Patients at Risk of Obstructive Sleep Apnea during Urology Procedures: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2022 Oct 2;11(19):5849.
2. Kovač R, Juginović I, Delić N, Velat I, Vučemilović H, **Vuković I** et al. The Effect of Epidural Analgesia on Quality of Recovery (QoR) after Radical Prostatectomy. *J Pers Med*. 2022 Dec 27;13(1):51.
3. **Vuković I**, Dželalija I, Tokić D. Polytrauma Patient - Damage control and treatment. *Lijec Vjesn*. 2022;144(3)88-90.