

Utjecaj primjene sugamadeksa na glikemijski status

Goranović, Tatjana

Doctoral thesis / Disertacija

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:509413>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

TATJANA GORANOVIĆ

**Utjecaj primjene sugamadeksa na
glikemijski status**

DISERTACIJA



Zagreb, 2015.

Disertacija je izrađena u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje i u Zavodu za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Kata Šakić

Zahvaljujem suradnicima u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje i u Zavodu za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u Zagrebu na tehničkoj pomoći tijekom istraživanja!

Zahvaljujem svojoj sestri Vesni i roditeljima na potpori!

Rad posvećujem svojim roditeljima!

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA	2
1.1. Uvod	5
1.2. Kemijska struktura sugamadeksa i mehanizam djelovanja	6
1.3. Klinička učinkovitost i primjena sugamadeksa u odrasloj populaciji	10
1.4. Klinička učinkovitost i primjena sugamadeksa u pedijatrijskoj populaciji	15
1.5. Glikemijski status kirurških bolesnika i sugamadeks	16
1.6. Svrha rada	20
2. HIPOTEZA	21
3. CILJEVI RADA	22
4. ISPITANICI I METODE	23
4.1. Ispitanici i mjere učinka	23
4.2. Postupnik istraživanja	24
4.3. Veličina uzorka	30
4.4. Statistička obrada podataka	31
5. REZULTATI	32
5.1. Dijagram tijeka istraživanja	32
5.2. Opisna statistika ukupnog uzorka	35
5.3. Opisna statistika i analiza razlika ispitivanih skupina	43
5.4. Analiza korelacija vrijednosti glukoze s kliničkim varijablama	63
5.5. Komplikacije i neželjeni događaji tijekom istraživanja	68
6. RASPRAVA	69
7. ZAKLJUČAK	81
8. SAŽETAK	82
9. SUMMARY	83
10. POPIS LITERATURE	84
11. BIOGRAFIJA	104
12. PRILOZI	106

POPIS OZNAKA I KRATICA:

↑, porast koncentracije ili aktivnosti

↓, sniženje koncentracije ili aktivnosti

<, manje

>, više

μg, mikrogram

ACTH, adrenokortikotropni hormon (*adrenocorticotropic hormone*)

ADH, antidiuretski hormon (*antidiuretic hormone*)

ANOVA, analiza varijancije (*analysis of variance*)

APF, proteini akutne faze (*acute phase proteins*)

APTV, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (*activated partial thromboplastin time*)

ASA, Američko društvo anesteziologa (*American Society of Anesthesiologists*)

AST, aspartat aminotransferaza

CI, raspon pouzdanosti (*confidence interval*)

cm, centimetar

CO₂, ugljikov dioksid

EKG, elektrokardiogram

engl., engleski

ETCO₂, ugljikov dioksid na kraju izdaha (*end tidal CO₂*)

ESA, Europsko društvo za anesteziologiju (*European Society of Anaesthesiology*)

EuSOS, Europsko istraživanje o kirurškim ishodima (*European Surgical Outcomes Study*)

FiO₂, udio kisika u udahnuтой smjesi plinova (*fractional inspired oxygen content*)

g, gram

GGT, gama-glutamil-transferaza

GH, hormon rasta (*growth hormone*)

grč., grčki

GUK, glukoza u krvi

HHA, osovina hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda

I:E, omjer udaha i izdaha (*inspiratory: expiratory ratio*)

IDDM, šećerna bolest ovisna o inzulinu (*insulin dependent diabetes mellitus*)

IL, interleukin

in vitro, u umjetnim okolnostima (laboratorij)

INR, međunarodno ujednačen omjer (*International Normalized Ratio*)

ITM, indeks tjelesne mase (*body mass index=BMI*)

kg, kilogram

kPa, kilopaskal (1 kPa=7,5 mm Hg)

L, litra

m, metar

m², metar površinski

MAX, maksimalan

mg, miligram

min, minuta

MIN, minimalan

mL, mililitar

mmHg, milimetara žive

mmol, milimol

Mr, molekularna težina

N (n), lat. *numerus* = broj

N₂O, dušikov oksidul

NaCl, natrijev klorid

nm, nanometar

NIDDM, šećerna bolest neovisna o inzulinu (*non-insulin dependent diabetes mellitus*)

npr., na primjer

O₂, kisik

PACU, jedinica za poslijeoperacijsku skrb (*Postanaesthetic Care Unit*)

PG, prostaglandini

P_{max}, maksimalni tlak

PTC, poslijetetanički broj (*post tetanic count*)

PV, protrombinsko vrijeme (*prothrombin time = PT*)

RAA, renin-angiotenzin-aldosteron

SD, standardna devijacija

SpO₂, zasićenost kisika mjerena pulsnim oksimetrom (*pulse oxymetry oxygen saturation*)

sur., suradnici

T1, prva mjerna točka u istraživanju

T2, druga mjerna točka u istraživanju

T3, treća mjerna točka u istraživanju

T4, četvrta mjerna točka u istraživanju

T5, peta mjerna točka u istraživanju

T₂, drugi odgovor u stimulaciji slijedom od četiri podražaja

T₄/T₁, omjer četvrtog i prvog odgovora u stimulaciji slijedom od četiri podražaja

tj., to jest

TM, tjelesna masa (*body mass*) (jedinica je kilogram, kg)

TNF α , čimbenik tumorske nekroze alfa

TOF, stimulacija slijedom od četiri podražaja (*train of four*)

VD, volumen udisaja (*tidal volume* = TV)

vs., lat. *versus* = prema

1. UVOD I SVRHA RADA

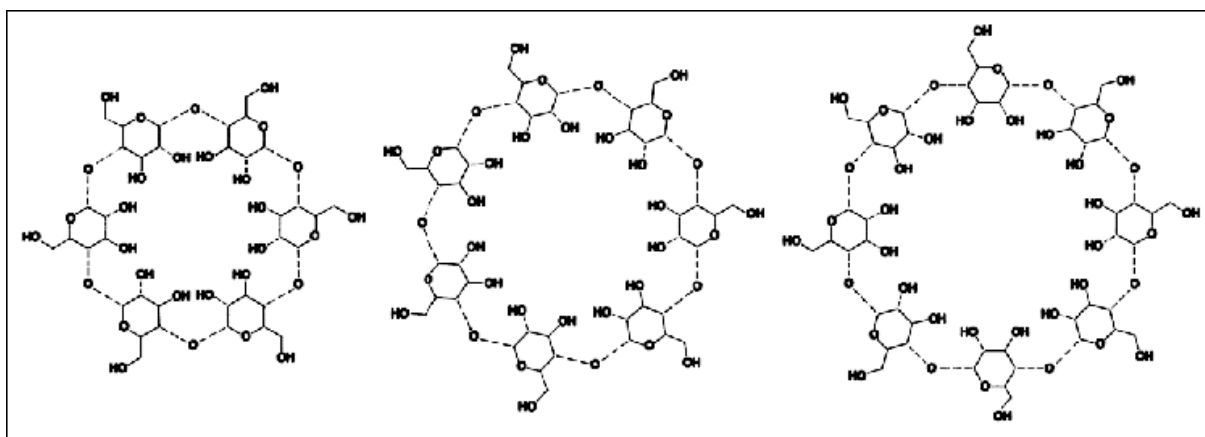
1.1. Uvod

Sugamadeks je lijek koji se selektivno veže za neuromišićne blokatore iz skupine aminosteroida, čime se postiže neutralizacija njihova djelovanja (1, 2, 3). Lijek je u relativno kratkom razdoblju od 2002. godine, kada je otkrivena njegova specifična farmakološka primjena kao neutralizatora nekih neuromišićnih blokatora, prošao faze pretkliničkih i kliničkih istraživanja te je u lipnju 2008. godine registriran u Europskoj Uniji. Iste godine je registriran u Novom Zelandu, Australiji i Norveškoj. Sugamadeks je 29. svibnja 2009. godine registriran i u Hrvatskoj (4). U Japanu je sugamadeks registriran 2010. godine, a u Sjedinjenim Američkim Državama postupak registracije još nije okončan (5).

Prema aktualnoj odobrenoj uputi o lijeku Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode i Europske agencije za lijekove iz 2014. godine sugamadeks se primjenjuje za reverziju neuromišićnog bloka izazvanog rokuronijem i vekuronijem u odraslih u dozi od 2 mg/kg tjelesne mase za umjereni blok (obilježava ga pojava TOF (engl. *Train of Four*, slijed od četiri podržaja) odgovora T₂ mjereno akceleromiografijom) i u dozi od 4 mg/kg tjelesne mase za duboki blok (obilježava ga PTC (engl. *Post Tetanic Count*, poslijetetanički broj) 1-2 mjereno akceleromiografijom). U odraslih se u dozi od 16 mg/kg tjelesne mase može primijeniti za neposrednu reverziju nakon primjene rokuronija. Odobrena uputa o lijeku dopušta reverziju neuromišićnog bloka izazvanog rokuronijem u djece u dobi od 2 do 17 godina u dozi od 2 mg/kg tjelesne težine (uz pojavu T₂ mjereno akceleromiografijom) (6).

1.2. Kemijska struktura sugamadeksa i mehanizam djelovanja

Sugamadeks je po kemijskoj strukturi ciklički oligosaharid ili modificirani gama ciklodekstrin (7). Sintetiziran je u laboratoriju Organon (8). Stoga se u literaturi u prvim publikacijama pojavljuje i pod oznakom ORG 25969 (9). Danas korišteni generički naziv lijeka sugamadeks izravno upućuje na njegovu kemijsku strukturu: “su” dolazi od engleske riječi “*sugar* = šećer”, “gama” se odnosi na osam glukoznih jedinica u prstenu, a “deks” se odnosi na strukturu dekstrina (10). Gama ciklodekstrini se razlikuju od alfa i beta ciklodekstrina po broju glukoznih jedinica, molekularnoj težini (11) i veličini unutarnje šupljine (12). Slika 1. prikazuje kemijsku strukturu alfa, beta i gama ciklodekstrina (13). Tablica 1. prikazuje odnos broja glukoznih jedinica, molekularne težine i veličine unutarnje šupljine različitih ciklodekstrina (11, 12).



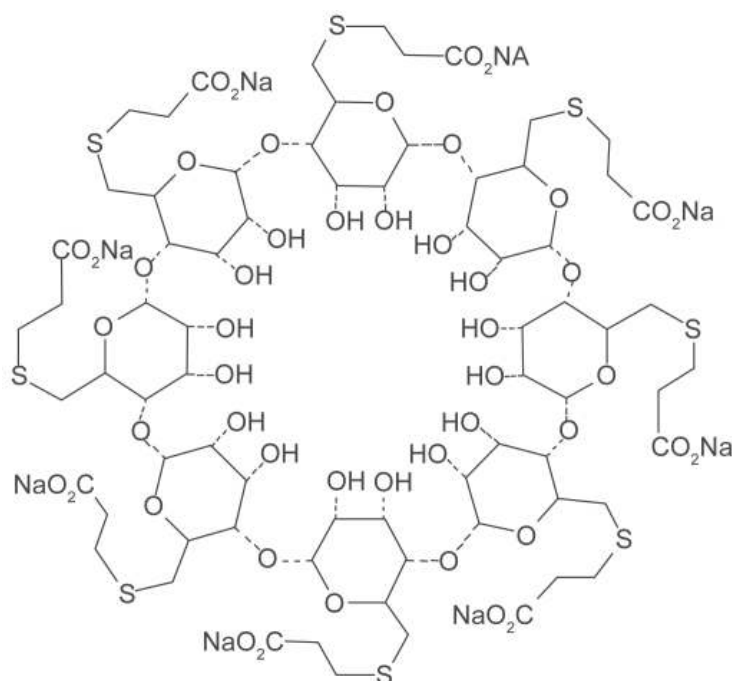
Slika 1. Alfa-, beta- i gama- ciklodekstrin, s lijeva na desno; uz ljubazno dopuštenje autora dr Marka Wellivera (13).

Tablica 1. Broj glukoznih jedinica, molekularna težina (Mr) i veličina unutarnje šupljine ciklodekstrina (11, 12)

Ciklodekstrin	alfa	beta	gama
Broj glukoznih jedinica	6	7	8
Mr	973	1135	1297
Veličina unutarnje šupljine (nm)	0,5	0,6	0,8

Ciklička struktura ciklodekstrina omogućuje prostorno obuhvaćanje određenih endogenih i egzogenih spojeva, tj. djelovanje ciklodekstrina kao kelirajućih molekula (grč. *χηλή*, *chele* = zgrabiti). Opisano svojstvo ciklodekstrina se koristi desetljećima u različitim područjima ljudske djelatnosti, prvenstveno u prehrambenoj i farmaceutskoj industriji te zaštiti okoliša (14). U formulacijama različitih lijekova ciklodekstrini imaju funkciju pomoćnih sredstava (15).

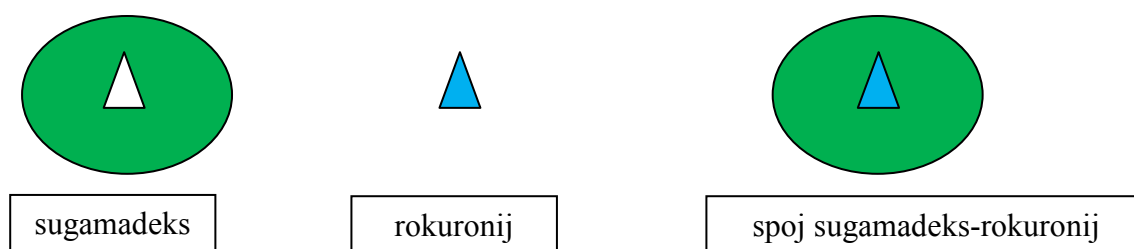
Sugamadeks je gama ciklodekstrin koji je modificiran zamjenom hidroksilne skupine na šestom ugljikovom položaju skupinom karboksitioetera ($\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Na}$) (16). Ovom zamjenom omogućeno je vezanje sugamadeksa na aminosteroidne neuromišićne blokatore (12). S obzirom na osam glukoernih jedinica u prstenu ukupno ima i osam karboksitioeterskih skupina koje povećavaju dubinu postojeće šupljine i stvaraju lipofilno područje (16). Svaka od tih skupina je i negativno nabijena, jer se radi o anionskim karboksilnim skupinama pa se time dodatno elektrostatički veže na neuromišićni blokator koji ima pozitivno nabijenu skupinu amonijaka. Slika 2. prikazuje molekulu sugamadeksa (12, 13). Preostale negativno nabijene hidroksilne skupine doprinose svojstvu topljivosti molekule sugamadeksa u vodi (13).



Slika 2. Molekula sugamadeksa; uz ljubazno dopuštenje autora dr Marka Wellivera (12,13).

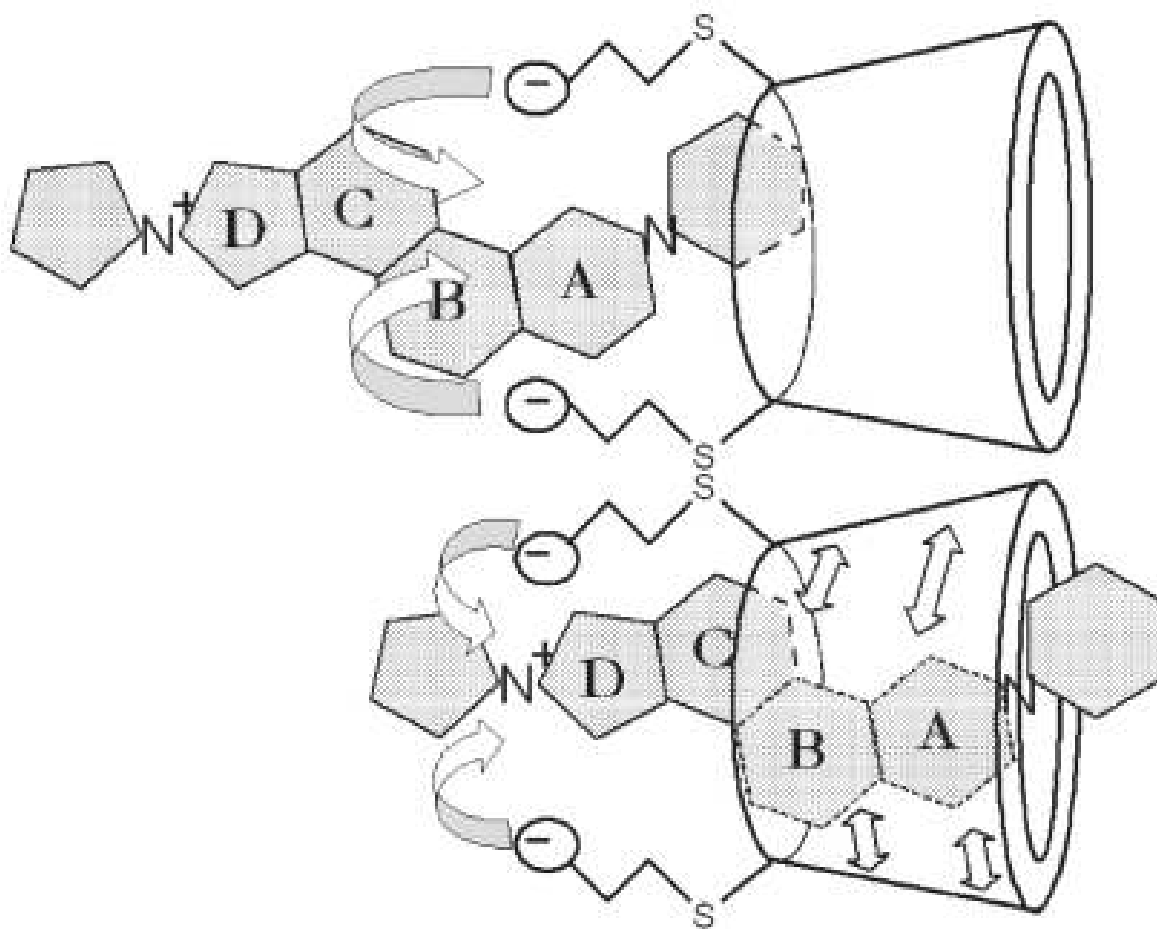
Originalno laboratorijsko otkriće koje su Bom i sur. objavili 2002. godine odnosilo se na mogućnost selektivnog vezanja molekule sugamadeksa na neuromišićni blokator rokuronij (17,18). Prvo kliničko ispitivanje na ljudima izveo je Gijsenbergh 2005. godine (19). Kasnije se došlo do spoznaja da se sugamadeks može vezati i na druge neuromišićne blokatore koji imaju aminosteroidnu strukturu, poput vekuronija (20, 21, 22, 23, 24, 25) i pankuronija (26). Sugamadeks ne može neutralizirati neuromišićne blokatore koji imaju benzilizokinolonsku strukturu poput mivakuronija, atrakurija i cisatrakurija (7, 27, 28). Iz istog razloga sugamadeks ne može neutralizirati sukcinilkolin (7).

Mehanizam vezanja temelji se na uklapanju molekule neuromišićnog blokatora u veliku hidrofobnu šupljinu sugamadeksa (inkapsulacija) (slika 3.), formiranju spoja neuromišićni blokator-sugamadeks te dodatnoj stabilizaciji nastalog spoja kombinacijom intermolekularnih (van der Waalsove sile), termodinamičkih (vodikove veze) i hidrofobnih interakcija (7, 29, 16, 30).



Slika 3. Shematski prikaz uklapanja molekule rokuronija u cikličku strukturu sugamadeksa.

Farmakokinetički promatrano proces inkapsulacije rokuronija (slika 4.) se odvija u središnjem odjeljku (plazma). Sugamadeks intravenskom injekcijom direktno dopire u središnji odjeljak (plazmu), gdje odmah veže slobodne molekule rokuronija. Nevezane molekule sugamadeksa se zadržavaju u središnjem odjeljku. Posljedica ovog vezanja je uspostava koncentracijskog gradijenta molekula rokuronija u plazmi u odnosu na neuromišićnu ploču. Stoga se molekule rokuronija oslobađaju s veznog mjesta na receptorima na neuromišićnoj ploči i pomiču u središnji odjeljak gdje se nalazi sugamadeks i nastaju novi vezni spojevi rokuronija i sugamadeksa koji nemaju daljnju fiziološku aktivnost (5, 31).



Slika 4. Proces inkapsulacije: karboksilne skupine sugamadeksa (ovdje su pojednostavljeno prikazane dvije, u stvarnosti ih ima osam) dolaze u interakciju sa steroidnim prstenovima A, B, C, D aminosteroidnih neuromišićnih blokatora i potom povlače neuromišićni blokator u šupljinu gdje ga dodatne ne-kovalentne veze učvršćuju; uz ljubazno dopuštenje autora dr Marka Wellivera (13).

1.3. Klinička učinkovitost i primjena sugamadeksa u odrasloj populaciji

Kliničko djelovanje neutralizacije rokuronija je dokazano učinkovito i pouzdano (19, 32, 33, 34, 35). Učinak sugamadeksa na neutralizaciju djelovanja rokuronija je dokazano brži u usporedbi s neostigminom, dosadašnjim zlatnim standardom za neutralizaciju neuromišićnih blokatora iz skupine inhibitora kolinesteraze (4, 6, 36, 37, 38). Oporavak neuromišićne funkcije praćen akceleromiografijom povratom omjera TOF-a T_4/T_1 na vrijednost 0,9 je u prosjeku 13 puta brži nakon primjene sugamadeksa (2 mg/kg tjelesne mase) u odnosu na neostigmin (50 µg/kg tjelesne mase) u stanju umjerenog neuromišićnog bloka (39). Štoviše, sugamadeks je pouzdaniji neutralizator djelovanja rokuronija u odnosu na neostigmin. U stanju umjerenog neuromišićnog bloka izazvanog rokuronijem 98% bolesnika se uspješno oporavlja unutar 5 minuta od primjene sugamadeksa, dok se 98% bolesnika uspješno oporavlja unutar 100 minuta kod primjene neostigmina (39). Sugamadeks učinkovito neutralizira rokuronij i u stanju dubokog neuromišićnog bloka, ali je pritom potrebno primijeniti veću dozu (35, 40). U usporedbi s neostigminom u stanju dubokog neuromišićnog bloka oporavak neuromišićne funkcije praćen akceleromiografijom povratom omjera TOF-a T_4/T_1 na vrijednost 0,9 je u prosjeku 18 puta brži nakon primjene sugamadeksa (4 mg/kg tjelesne mase) u odnosu sa neostigmin (70 µg/kg tjelesne mase) (41). U stanju dubokog neuromišićnog bloka izazvanog rokuronijem 97% bolesnika se uspješno oporavlja unutar 5 minuta nakon primjene sugamadeksa. Suprotno tome, nakon primjene neostigmina 73% bolesnika se uspješno oporavlja u stanju dubokog neuromišićnog bloka izazvanog rokuronijem unutar 30-60 minuta, a 23% bolesnika nakon 60 minuta postiže povrat omjera TOF-a T_4/T_1 na vrijednost 0,9 (41). Prema novijem istraživanju oporavak neuromišićne funkcije je 5,7 puta brži nakon primjene sugamadeksa u odnosu na neostigmin u kineskoj populaciji (1,6 (1,5-1,7) min prema 9,1 (8,0-10,3) min), dok je u bjelačkoj populaciji taj omjer 4,8 (1,4 (1,3-1,5) min prema 6,7 (5,5-8,0) min) (42).

Pouzdana i brza neutralizacija rokuronija sugamadeksom u stanju dubokog neuromišićnog bloka donijela je značajan preokret u pristupu anesteziologa i ostalih kliničara u planiranju zbrinjavanja otežanog dišnog puta i potisnula primjenu depolarizirajućeg neuromišićnog blokatora suksinilkolina u kritičnim situacijama zbrinjavanja otežanog dišnog puta (43, 44, 45, 46). Rokuronij u visokim intubacijskim dozama (1,2 mg/kg tjelesne mase) u situacijama hitne intubacije postiže usporedive intubacijske uvjete kao i suksinilkolin u standardnoj dozi od 1 mg/kg tjelesne mase (47). Sve do pojave sugamadeksa nije postojala pouzdana opcija

neutralizacije učinka dubokog neuromišićnog bloka izazvanog rokuronijem, jer je neostigmin nepouzdan u neutralizaciji dubokog bloka u kritičnoj situaciji neposredno primijenjenog rokuronija i nemoguće ventilacije i intubacije. U takvim situacijama je i sam spontani oporavak neuromišićnog bloka nakon primijenjenog sukcinilkolina bio učinkovitije brži nego neutralizacija rokuronija neostigminom pa je sukcinilkolin u situacijama hitnog zbrinjavanja dišnog puta imao stanovitu kliničku prednost (47). Međutim, djelatna svojstva i brzina učinka sugamadeksa potiskuju potrebu oslanjanja kliničara na spontani oporavak neuromišićnog bloka nakon primjene sukcinilkolina. Sugamadeks neutralizira rokuronij unutar tri minute nakon primijenjene induksijske intubacijske doze rokuronija od 1-1,2 mg/kg tjelesne mase (40, 48), što je značajno brže u odnosu na potpuni spontani oporavak sukcinilkolina koji se odvija unutar 7,1 do 13 minuta (31, 48, 49, 50, 51).

Dodatna prednost prilikom primjene rokuronija i sugamadeksa u odnosu na sukcinilkolin je izbjegavanje potencijalne komplikacije uslijed prisutne deficijencije enzima pseudokolinesteraze (sinonimi: butirilkolinesteraza, plazmatska kolinesteraza). U normalnih pojedinaca oko 95% primijenjenog sukcinilkolina se djelovanjem pseudokolinesteraze hidrolizira u plazmi i prije nego dospije do neuromišićne ploče. Ostalih 5% izaziva neuromišićni blok koji se spontano oporavlja, najvećim dijelom zbog pasivne difuzije molekula s neuromišićne ploče, a manjim dijelom uslijed razgradnje djelovanjem lokalne acetilkolinesteraze (52). U pojedinaca s deficijencijom enzima pseudokolinesteraze veća količina sukcinilkolina primarno dolazi do neuromišićne ploče, zbog čega blok može potrajati duže nego uobičajeno (52). Deficijencija pseudokolinesteraze može nastupiti uslijed smanjene količine enzima ili smanjene aktivnosti enzima (53).

Aktivnost pseudokolinesteraze je ovisna o genetskoj predispoziciji te o određenim fiziološkim i patološkim stanjima ljudskog organizma. Nasljedni poremećaji su locirani na genu za pseudokolinesterazu na dugom kraku kromosoma 3, na 3q26.1-26.2 (54). Nasljeđuje se autonomno recesivno. Ukupno ima oko 60 polimorfizama koji se grupiraju u tri kategorije (uobičajeni, atipični i intermedijarni), a prema kliničkim i biokemijskim razlikama na divlji tip homozigota te varijante heterozigota i homozigota (52). Atipični homozigoti otporni na dibukain predstavljaju 0,01% populacije; enzimska aktivnost je smanjena 70% i blok nakon sukcinilkolina traje dva sata (52). Homozigoti otporni na fluorid su rijetki (<0,001%) i imaju 60% smanjenu aktivnost enzima. Varijanta Kalow je najčešća (1,5% svih homozigota), ali s najmanje značajnom kliničkom implikacijom, jer je enzimska aktivnost snižena samo 30% (52). Tihi tip homozigota se javlja u 0,008% i kod njega u potpunosti izostaje aktivnost

enzima pa blok može potrajati osam sati (52). Tablica 2. prikazuje fiziološka i patološka stanja koja utječu na smanjenu aktivnost pseudokolinesteraze (55, 56, 57).

Tablica 2. Fiziološki i patološki čimbenici koji utječu na smanjenu aktivnost pseudokolinesteraze (55, 56, 57)

Fiziološko stanje	Patološko stanje
Posljednji trimestar trudnoće	Gladovanje, stanje šoka, zloćudne bolesti, uremija, hipotireoza, zatajenje srca, bolesti jetre, opekline, radioterapija

Komparativna prednost sugamadeksa u odnosu na dosadašnje antagoniste neuromišićnih blokatora iz skupine inhibitora kolinesteraze (neostigmin) doprinosi sve većoj primjeni sugamadeksa u specifičnim kliničkim situacijama. U literaturi je opisana i dokazana klinički uspješna primjena sugamadeksa u sljedećim indikacijama za odrasle bolesnike:

1. neposredna reverzija dubokog bloka u kritičnim situacijama zbrinjavanja otežanog dišnog puta (nemoguća ventilacija i intubacija) (45, 46);
2. srčani bolesnici (58, 59, 60, 61, 62);
3. plućni bolesnici (63, 64);
4. neurološki bolesnici;
 - a. bolesnici s miastenijom gravis (65, 66, 67, 68, 69, 70, 71);
 - b. bolesnici s amiotrofičnom lateralnom sklerozom (72);
 - c. bolesnici s miotoničnom distrofijom (73);
 - d. bolesnici s Beckerovom mišićnom distrofijom (62);
 - e. bolesnici sa spinalnom i bulbarnom mišićnom atrofijom (Kennedyjeva bolest) (74);
5. bolesnici s traheobronhomalacijom (75);
6. bolesnici s transplantiranim bubregom (76);
7. bolesnici s teškom disfunkcijom jetre (77);
8. bolesnici s aplastičnom anemijom (78);
9. bolesnici s porfirijom (79);
10. bolesnici s dermatomiozitisom (80);
11. bolesnici sa Sjögrenovim sindromom i polimiozitisom (81);
12. bolesnici s dokazanom deficijencijom pseudokolinesteraze (82);

13. bolesnici s neuroleptičkim malignim sindromom (83);
14. gerijatrijski bolesnici (75, 84, 85, 86);
15. trudnice prilikom carskog reza (78, 69);
16. anestezija za elektrokonvulzivnu terapiju (60, 82, 83, 87, 88, 89, 90, 91);
17. morbidno pretili bolesnici u barijatrijskoj kirurgiji (61, 92, 93, 94, 95);
18. torakalni operacijski zahvat (96);
19. laparoskopski operacijski zahvat (61, 97);
20. oftalmološki operacijski zahvat visokog rizika (keratoplastika, pars plana vitrektomija) (98);
21. terapija anafilaksije nakon primjene rokuronija (99, 100).

Učestalost nuspojava sugamadeksa je prema literaturi manja od 1% (2). S obzirom na to da nema vezanja na kolinergične receptore, što je slučaj s dosadašnjim antagonistima neuromišićnih blokatora iz skupine inhibitora kolinesteraze (neostigmin), smatra se da nema niti značajnih nuspojava kolinergičnih receptora (npr. bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, poslijeoperacijska mučnina i povraćanje) (101). Ipak, u literaturi se navode pojedinačni slučajevi bronhospazma nakon primjene sugamadeksa u astmatičara (64) i kod hipotenzije (102). U literaturi nisu zabilježene značajne hematološke i biokemijske promjene osim prolaznog porasta aspartat aminotransferaze (AST) i gama-glutamil-transferaze (GGT) (103). Metabolizam sugamadeksa je minimalan (104). Eliminira se putem bubrega kao nepromijenjeni spoj sugamadeksa i rokuronija. Poluvrijeme života je 100 minuta s klirensom od 120 mL/min (19), što je usporedivo s normalnom glomerularnom filtracijom. S obzirom na to da se više od 90% izlučuje putem bubrega, u bubrežnih bolesnika je razumno postupati sa stanovitim oprezom (19, 28). Iako podaci na ograničenom broju bubrežnih bolesnika pokazuju da je moguće djelotvorno koristiti sugamadeks (105), zasad se ne preporuča upotreba sugamadeksa u teškoj bubrežnoj insuficijenciji (104). Dokazano je da se spoj sugamadeksa i rokuronija nakuplja u organizmu bolesnika s krajnjim stadijem bubrežne bolesti, ali se ne zna učinkovitost hemodijalize u takvim slučajevima (106). Zabilježene su interakcije s toremifenom (oralni selektivni modulator estrogenskih receptora koji se koristi u liječenju karcinoma dojke), koji ima jači afinitet za sugamadeks pa iz kompleksa istiskuje vekuronij ili rokuronij (4, 6, 103). Od interakcija s lijekovima koji se koriste u anesteziji zabilježene su interakcije s remifentanilom (10). Opisane su i određene interakcije prilikom izvođenja laboratorijskih testova. Sugamadeks mijenja rezultate testova serumskog

progesterona. Kod primjene u visokim dozama (16 mg/kg tjelesne mase) sugamadeks u zdravih dobrovoljaca utječe na produžavanje vrijednosti parametara koagulacije (protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano protrombinsko vrijeme (APTV) i međunarodni ujednačen omjer (INR)) (4, 6). U kliničkim uvjetima primjene sugamadeksa u kirurških bolesnika podvrgnutih operacijskim zahvatima ugradnje umjetnog kuka ili koljena (4 mg/kg tjelesne mase) također je dokazano da sugamadeks produžava vrijednosti APTV (porast za 5,5%) i PV (porast za 3%), ali ograničeno kratko (unutar prvog sata od primjene) (107), pri čemu ne povećava klinički značajan rizik za poslijeoperacijsko krvarenje u odnosu na primijenjene uobičajene postupke reverzije neuromišićnog bloka (neostigmin ili spontani oporavak neuromišićne funkcije) (107, 108). Upotreba profilaktičnih antibiotika nema utjecaja na učinkovitost sugamadeksa u reverziji neuromišićnog bloka izazvanog rokuronijem (109). *In vitro* istraživanje na ljudskim mišićnim stanicama je pokazalo da primjena visokih doza deksametazona smanjuje učinkovitost sugamadeksa u reverziji neuromišićnog bloka izazvanog rokuronijem (110).

Sporadični prikazi hipersenzitivnih reakcija upućuju na mogućnost alergijskih reakcija na sugamadeks (111, 112, 113, 114, 115). Stoga je prilikom davanja završne ocjene o neškodljivosti mudro pristupiti s oprezom. Svi noviji pregledni radovi upućuju na daljnja klinička ispitivanja u području definiranja profila neškodljivosti (2, 5, 10, 106).

1.4. Klinička učinkovitost i primjena sugamadeksa u pedijatrijskoj populaciji

Sugamadeks učinkovito neutralizira rokuronij u djece (85). Medijan oporavka umjerenog neuromišićnog bloka nakon primjene sugamadeksa u dozi od 2 mg/kg tjelesne mase je 1,2 minute za djecu i 1,1 minuta za adolescente. Iako postoje i mjereni rezultati koji dokazuju učinkovitost sugamadeksa i u dojenčadi (medijan oporavka je 0,6 minuta) (85), zasad registrirana uputa o lijeku za sugamadeks u Hrvatskoj i svim ostalim zemljama u kojima je lijek registriran ograničava primjenu u ranoj dječjoj dobi. Minimalna dozvoljena dob za primjenu sugamadeksa u djece je dvije godine (4, 6).

U literaturi je opisana i dokazana klinički uspješna primjena sugamadeksa u sljedećim specifičnim indikacijama za pedijatrijske bolesnike:

1. bolesnici s miastenijom gravis (116, 117);
2. bolesnici s mišićnom distrofijom (Duchenneovom i Beckerovom) (117, 118);
3. bolesnici s kongenitalnom miotoničnom distrofijom tip I. (119);
4. onkološki operacijski zahvati (120);
5. operacijski zahvat piloroplastike (121);
6. neposredna reverzija dubokog neuromišićnog bloka u kritičnim situacijama zbrinjavanja otežanog dišnog puta (nemoguća ventilacija i intubacija) (122).

U dječjoj populaciji nisu rađena istraživanja o interakcijama sugamadeksa. Usprkos ograničenih podataka, općenito se smatra da je profil neškodljivosti sugamadeksa u djece sličan onome u odraslih. Opisan je jedan klinički slučaj hipersenzitivne reakcije u 7-godišnjeg retardiranog dječaka s cerebralnom paralizom (123) i dva klinička slučaja dokazane alergije u 17-godišnjaka nakon primjene sugamadeksa (124, 125).

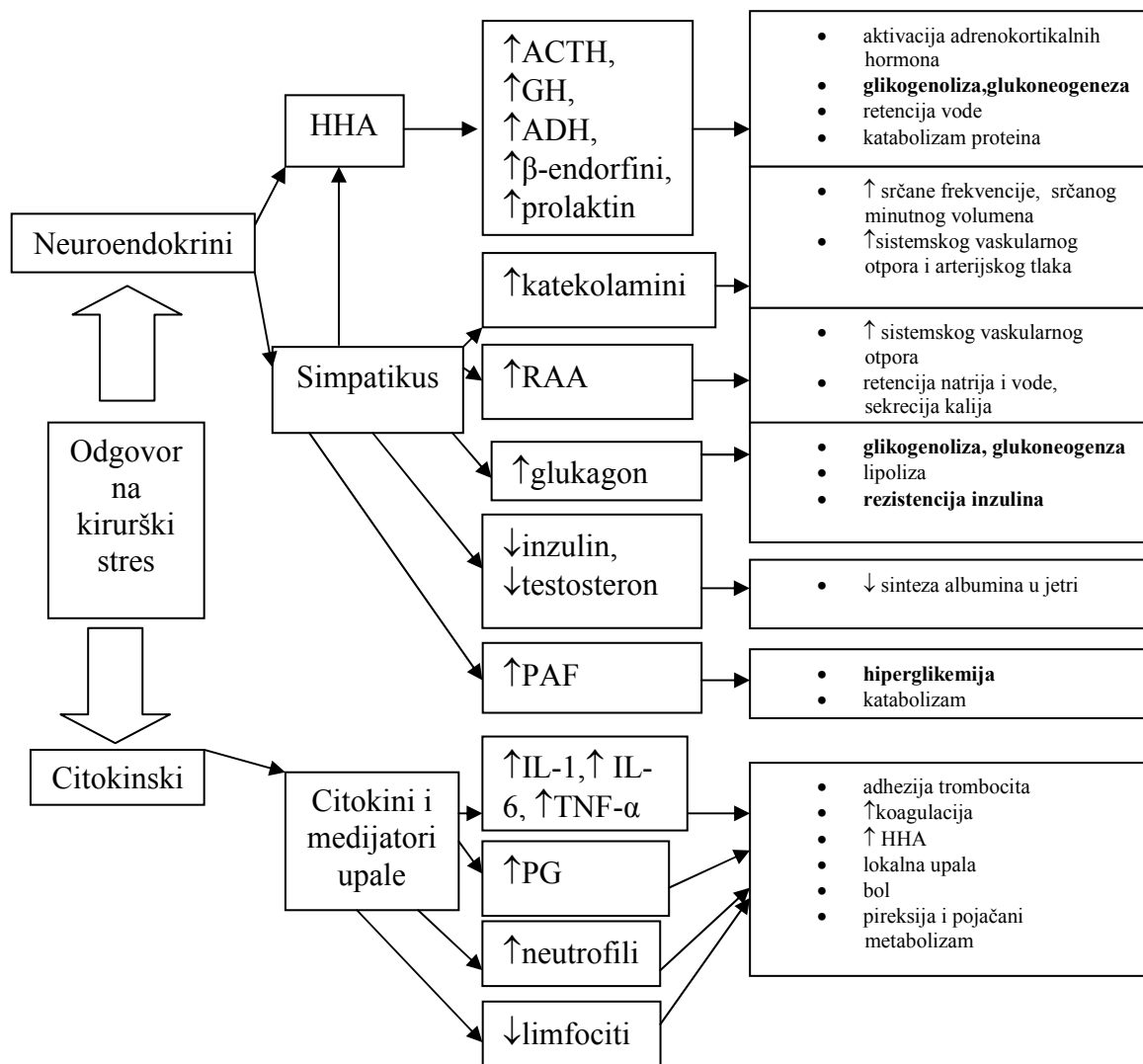
1.5. Glikemijski status kirurških bolesnika i sugamadeks

U perioperacijskom razdoblju, neovisno o anamnezi koja potvrđuje ili isključuje prijeoperacijski dijagnosticirani dijabetes, kirurški bolesnici se nalaze u nepovoljnom glikemijskom statusu. Pod utjecajem psičkog i fizičkog stresa koji prati pripremu i sam operacijski zahvat svi su kirurški bolesnici skloni pojavi hiperglikemije. Perioperacijska hiperglikemija predstavlja neželjeni događaj, jer dokazano pogoršava kliničke ishode bolesnika.

Perioperacijska hiperglikemija u općoj kirurgiji povećava rizik od infekcija kirurške rane (126, 127, 128), produžava oporavak kirurških bolesnika (129), povećava rizik od reoperacija (128) i od smrti (128). Umjerena hiperglikemija može povećati učestalost moždanog udara, infarkta miokarda i smrtnog ishoda nakon operacijskog zahvata srčanih prenosnica (130) i u vaskularnoj kirurgiji (131). Perioperacijska hiperglikemija je rizični čimbenik za infekciju rane (132), infarkt miokarda i smrtni ishod (133) u ortopediji. U elektivnim nekardijalnim operacijskim zahvatima prijeoperacijska hiperglikemija je značajno povezana s jednogodišnjim poslijeoperacijskim mortalitetom, pri čemu hiperglikemija s prijeoperacijski dijagnosticiranim dijabetesom ima nižu smrtnost u odnosu na hiperglikemiju s nedijagnosticiranim dijabetesom (OR (95% CI) 0,58 (0,44; 0,77) uz vrijednost glukoze u krvi 12 mmol/L (134). Perioperacijska kontrola glukoze je nužna i dokazano poboljšava kliničke ishode s umjereno postavljenim ciljanim vrijednostima glukoze u krvi (definirana vrijednost 10 mmol/L) (135, 136, 137, 138).

Hiperglikemija i inzulinska intolerancija su glavna obilježja neuroendokrinog odgovora kao dijela ukupnog fiziološkog odgovora organizma na stres koji izaziva operacijski zahvat (kirurški stres) (126, 139). Slika 5. shematski prikazuje sastavnice fiziološkog odgovora organizma na kirurški stres (140).

Operacijski se zahvati razlikuju po intenzitetu pa time i po razini stresa i glikemijskom odgovoru tijekom i poslije operacijskog zahvata. Vrijednosti glukoze u krvi mogu prijeći 10 mmol/L, mogu trajati nekoliko dana poslije operacijskog zahvata i dovesti do glikozurije i osmotske diureze (140).



Slika 5. Fiziološki odgovor organizma na kirurški stres (prilagođeno prema Aitkenheadu i sur.) (140).

HHA, hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda; ACTH, adrenokortikotropni hormon; GH, hormon rasta; ADH, antidiuretski hormon; RAA, renin-angiotenzin-aldosteron; APF, proteini akutne faze; IL, interleukin; TNF α , čimbenik tumorske nekroze alfa; PG, prostaglandini; ↑, porast koncentracije ili aktivnosti, ↓, sniženje koncentracije ili aktivnosti

Hiperglikemija nastaje kao rezultat povećanih koncentracija katekolamina, kortizola i glukagona u krvi i stimulacije simpatičkog živčanog sustava. Stimulacijom simpatikusa dodatno se povećava otpuštanje katekolamina iz srži nadbubrežne žlijezde. Katekolamini, kortizol i glukagon potiču glukoneogenezu u jetri, a katekolamini i glukagon potiču glikogenolizu. Nadalje, svi ovi hormoni inhibiraju otpuštanje inzulina iz gušterače i na taj način smanjuju preuzimanje glukoze iz krvi u mišiće, masno tkivo i jetru. Dodatno, tijekom odgovora na stres postoji i smanjena osjetljivost mišića i jetre na cirkulirajuće inzuline, što doprinosi hiperglikemiji (126, 139, 140).

Hiperglikemiji u perioperacijskom razdoblju doprinose i jatrogeni učinci poput intraoperacijske primjene krvi (126), primjene heparina (141), infuzijskih otopina koje sadrže glukozu (126, 142), kardioplegičnih otopina koje sadrže glukozu (143) i primjene egzogenih kortikosterioda (144).

Opioidi u visokim dozama (morfij 4 mg/kg i fentanil 50-100 µg/kg), određeni anestetici (etomidat, midazolam) i anesteziološke tehnike (spinalna i epiduralna anestezija) smanjuju stresni odgovor (126, 139, 140). Opioidi u visokim dozama smanjuju aktivnost simpatikusa i koncentraciju adrenalina, čime primarno utječu na kardiovaskularnu stabilnost (126).

Teorijski, ovaj supresijski učinak opioida na simpatikus bi mogao povoljno djelovati i na ravnotežu glukoze u krvi, što je i dokazano u nekoliko kliničkih istraživanja (145, 146).

Međutim, postoje i suprotni podaci, jer neka klinička istraživanja nisu potvrdila da primijenjeni opioidi suprimiraju perioperacijski stresni porast glukoze u krvi (147). Etomidat učinkovito suprimira sintezu kortizola inhibicijom 11-β-hidroksilaze (126). Međutim, nema znanstvenih dokaza koji potvrđuju da je i razina glukoze u krvi uz primjenu etomidata u kliničkim uvjetima uravnotežena. Midazolam ima suprimacijski učinak na sintezu kortizola na razini hipotalamusa i hipofize, ali, s obzirom na oprečne rezultate provednih istraživanja, ne može se zaključiti kako utječe na vrijednosti glukoze u krvi perioperacijski (148, 149). Neka klinička istraživanja potvrđuju da je razina glukoze u krvi značajno manja ako se koristi epiduralna anestezija, u odnosu na opću anesteziju temeljenu na primjeni opioida (150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157). Međutim, postoje i objavljeni rezultati istraživanja koja ne potvrđuju povoljan učinak epiduralne anestezije na smanjenje perioperacijskih vrijednosti glukoze u krvi (147, 158, 159, 160, 161, 162).

Iako broj referenca o sugamadeksu raste iz dana u dan (u trenutku pisanja ove disertacije zabilježno je 509 publikacija u bazi podataka Medline), dostupna literatura vrlo oskudno govori o utjecaju sugamadeksa na glikemijski status kirurških bolesnika. Općenito se u

literaturi ne navode posebne mjere opreza pri primjeni sugamadeksa u dijabetičara (4,6), ali ne postoje niti dostupni podaci koji pokazuju izmjerene vrijednosti glukoze nakon primjene sugamadeksa. Premda sugamadeks pripada skupini ugljikohidrata, smatra se da ne utječe na metabolizam glukoze (13), ali se ne navode uvjerljivi dokazi.

Za kliničara je važno postojanje znanstvenih dokaza o mogućem utjecaju primjene svakog lijeka tijekom operacijskog zahvata i na poslijeoperacijske vrijednosti glukoze u krvi, pa i sugamadeksa, kako bi valjano mogao planirati svoje postupke u smislu prevencije neželjene hiper- ili hipoglikemije. Nadalje, bilo bi korisno znati je li potrebno prilagoditi vrstu infuzijske otopine s obzirom na sadržaj glukoze i druge jatrogene postupke poput primjene kortikosteroida ako se planira koristiti sugamadeks za neutralizaciju neuromišićnog blokatora. S obzirom na nedostatak odgovora o mogućem utjecaju primjene sugamadeksa na poslijeoperacijske vrijednosti glukoze u krvi potrebno je provesti klinička istraživanja koja će dati jasne odgovore.

1.6. Svrha rada

Svrha ovoga rada je proširivanje znanja o sugamadeksu i njegovim potencijalnim interakcijama na vrijednosti glukoze u krvi u stvarnim kliničkim uvjetima. Specifičan doprinos odnosi se na prikupljanje dokaza o utjecaju sugamadeksa na poslijeoperacijske vrijednosti glukoze u krvi odraslih bolesnika. Prikupljena saznanja o sugamadeksu će biti korisna za kliničku praksu te dati vrijedne upute kliničarima vezanim uz postupke kontrole glukoze u krvi ako se predmnijeva primijeniti sugamadeks.

2. HIPOTEZA

Hipoteza istraživača u ovom istraživanju je da sugamadeks, koji je po kemijskoj strukturi ciklički oligosaharid i pripada skupini ugljikohidrata, povećava poslijeoperacijske vrijednosti glukoze u krvi u odraslih bolesnika u odnosu na neostigmin koji je po kemijskoj strukturi kvartarni amin i ne pripada skupini ugljikohidrata.

3. CILJEVI RADA

Opći cilj ovoga istraživanja je bio odrediti utječe li sugamadeks na poslijeoperacijske vrijednosti glukoze u krvi u odraslih bolesnika.

Specifični ciljevi ovoga istraživanja su bili utvrditi temeljne dokaze za postupke kontrole glukoze tijekom operacijskog zahvata ako se koristi sugamadeks za neutralizaciju rokuronija u odraslih bolesnika.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici i mjere učinka

U ovo prospektivno, intervencijsko, randomizirano i jednostruko slijepo kliničko istraživanje bili su uključeni odrasli bolesnici oba spola predviđeni za elektivne operacijske zahvate septoplastike (korekcija nosne pregrade) u Zavodu za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ u Zagrebu. Istraživanje je provedeno u razdoblju od studenoga 2012. godine do srpnja 2013. godine.

Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine:

1. skupina (ispitivana skupina, skupina Sugamadeks): za reverziju neuromišićnog bloka na kraju operacijskog zahvata primijenjen je sugamadeks;
2. skupina (kontrolna skupina, skupina Neostigmin): za reverziju neuromišićnog bloka na kraju operacijskog zahvata primijenjena je kombinacija neostigmina i atropina.

Randomizacija ispitanika u skupine izvedena je metodom kompjutorski generiranih slučajnih brojeva.

Jednostruko slijepo istraživanje je značilo da bolesnici nisu znali kojoj skupini pripadaju.

Pratile su se sljedeće primarne i sekundarne mjere učinka:

- Primarne mjere učinka: vrijednost glukoze u venskoj krvi nakon primjene sugamadeksa u 1. skupini ili davanja neostigmina/atropina u 2. skupini;
- Sekundarne mjere učinka: učinkovitost primjene sugamadeksa u 1. skupini ili primjene neostigmina/atropina u 2. skupini u reverziji neuromišićnog bloka (vrijeme ekstubacije, vrijeme oporavka mišićne snage, vrijeme mobilnosti i mobilizacije bolesnika).

U ovom istraživanju korištene su sljedeće definicije normoglikemije, hiperglikemije i hipoglikemije: normoglikemija je izmjerena vrijednost glukoze u krvi između 3,3 i 8,3 mmol/L; hiperglikemija je izmjerena vrijednost glukoze u krvi iznad 8,3 mmol/L; hipoglikemija je izmjerena vrijednost glukoze u krvi ispod 3,3 mmol/L.

4.2. Postupnik istraživanja

Svi bolesnici koji su bili predviđeni za elektivni operacijski zahvat septoplastike (korekcija nosne pregrade) u općoj anesteziji u Zavodu za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata u Kliničkoj bolnici "Sveti Duh" u Zagrebu u razdoblju od studenoga 2012. godine do srpnja 2013. godine prošli su standardni prijeoperacijski anesteziološki pregled. Prilikom anesteziološkog pregleda u anesteziološkoj ambulanti bolesnici su bili upoznati s operacijskim zahvatom, općom anestezijom i mogućim komplikacijama vezanim uz operacijski zahvat i opću anesteziju. Dan prije predviđenog operacijskoga zahvata bolesnik je bio zaprimljen u bolnicu. Kod prijma u bolnicu istraživač je prema zadanim kriterijima uključivanja i neuključivanja izvršio odabir bolesnika koji bi mogli ući u istraživanje.

Kriteriji uključivanja su bili:

1. punoljetnost, tj. navršena dob od 18 godina i iznad 18 godina;
2. ASA bod I. ili II. (engl. *American Society of Anesthesiologists*, Američko društvo anesteziologa) (tablica 3.);
3. ITM (indeks tjelesne mase) (kg/m^2) 18,5-24,9;
4. prijeoperacijska vrijednost glukoze u krvi unutar referentnih vrijednosti;
5. pristanak bolesnika za sudjelovanje u istraživanju.

Kriteriji neuključivanja su bili:

1. maloljetnost, tj. dob ispod 18 godina;
2. ASA bod III. ili IV. (tablica 3.);
3. ITM (kg/m^2) $<18,5$ ili $>24,9$;
4. anamnestički podaci za dijabetes melitus;
5. anamnestički podaci za neuromišićne bolesti;
6. anamnestički podaci za jetrene bolesti;
7. anamnestički podaci za bubrežne bolesti;
8. anamnestički podaci za bolesti metabolizma ugljikohidrata;
9. anamnestički podaci o alergijama i astmi;
10. odbijanje bolesnika za sudjelovanje u istraživanju.

Da bi bolesnici koji su zadovoljili kriterije uključivanja bili u konačnici uključeni u analizu istraživanja do kraja istraživanja nisu smjeli biti zadovoljeni i kriteriji isključivanja.

Kriteriji isključivanja su bili:

1. kršenje postupnika istraživanja;

2. odustanje bolesnika tijekom istraživanja od daljnjeg sudjelovanja;
3. nepredviđeni događaji tijekom istraživanja.

Ispitaniku koji je zadovoljio zadane kriterije bila je predložena mogućnost sudjelovanja u istraživanju. Ispitanik je pročitao obrazac *Obavijest za ispitanike* (Prilog A) i potpisao obrazac *Suglasnost za sudjelovanje odraslog ispitanika u istraživanju* (Prilog B).

Ispitanici su bili pripremljeni prema uobičajenom bolničkom postupniku za ovaj tip operacijskog zahvata. Bolesnici su u anesteziološkoj ambulanti kategorizirani prema klasifikaciji ASA (tablica 3. Morgan). Razdoblje gladovanja prije operacijskog zahvata je bilo provedeno prema standardnom bolničkom postupniku: 6 sati od krute hrane i kravljeg mlijeka i 2 sata od bistre tekućine.

Tablica 3. Klasifikacija ASA (engl. *American Society of Anesthesiologists*, Američko društvo anesteziologa) (163)

Bod	Opis
I.	Normalan, zdrav bolesnik
II.	Bolesnik s blažom sustavnom bolesti bez funkcijskih ograničenja
III.	Bolesnik s umjerenom do teškom sustavnom bolesti koja donekle dovodi do funkcijskih ograničenja
IV.	Bolesnik s teškom sustavnom bolesti koja je stalna životna prijetnja i funkcijski ograničava bolesnika
V.	Moribundan bolesnik za kojega se ne očekuje da će preživjeti 24 sata s operacijskim zahvatom ili bez njega
VI.	Bolesnik za kojega je utvrđena moždana smrt
E	Ako je postupak u hitnosti, iza ocjene fizikalnog statusa dodaje se oznaka „E“ (engl. <i>Emergency operation</i> , hitna operacija)

Pri dolasku u operacijsku dvoranu bolesnik je smješten na operacijski stol i pripremljen za standardni perioperacijski monitoring koji je uključivao: praćenje rada srca metodom elektrokardiografije (EKG), mjerenje izdahnutog ugljikovog dioksida (CO₂) metodom kapnometrije i kapnogafije (ETCO₂, engl. *End Tidal CO₂*, ugljikov dioksid na kraju izdisaja), praćenje saturacije hemoglobina kisikom metodom pulsne oksimetrije (SpO₂, engl. *Pulse Oxymetry Oxygen Saturation*), neinvazivno mjerenje arterijskog tlaka metodom automatske

oscilometrije i neuromišićni monitoring metodom akceleromiografije (TOF, engl. *Train of Four*, slijed od četiri podražaja). Postavljena je venska kanila u perifernu venu na ruci za aplikaciju anestetika i ostalih lijekova. Neposredno nakon postavljanja periferne venske kanile uzet je uzorak krvi za prvo mjerenje glukoze.

Prije indukcije u anesteziju otvorena je koverta koja je sadržavala broj skupine kojoj pripada bolesnik. Koverta s brojevima skupina su se unaprijed pripremile, a redoslijed brojeva određen je kompjutarskom metodom slučajnih brojeva.

Nakon pripreme bolesnika i uzetog uzorka krvi za prvo mjerenje glukoze započelo se s davanjem intravenskih infuzija 0,9 %NaCl otopine i anestetičkih indukcijskih lijekova na već postavljeni venski periferni put sljedećim redom: propofol (2 mg/kg tjelesne mase) (Disoprivan[®], AstraZeneca, UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velika Britanija), fentanil (2 µg/kg tjelesne mase) (Fentanyl[®], Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgija). Pratio se prestanak spontanog disanja te se nakon provjere mogućnosti ventiliranja aplicirao rokuronij (0,6 mg/kg tjelesne mase) (Esmeron[®], N.V. Organon, Oss, Nizozemska) i nastavila manualna ventilacija. Uključena je infuzija propofola 100 µg/kg tjelesne mase/min. Dvije minute nakon primjene rokuronija i manualne ventilacije pristupilo se intubaciji direktnom laringoskopijom oralnim putem korištenjem Macintosh laringoskopa i postavljenjem armiranog tubusa s balončićem. Nakon provjere položaja tubusa je priključen na ventilator u sklopu anesteziološkog aparata (Datex Ohmeda S/5 Aespire) i nastavljena je tlačno kontrolirana mehanička ventilacija mješavinom kisika i dušikovog oksidula ($O_2/N_2O = 40\%/60\%$). Parametri ventilacije (P_{max} , frekvencija, odnos inspirija i ekspirija (I:E)) su prilagođeni ciljanim vrijednostima za postizanje i održavanje vrijednosti ugljikovog dioksida na kraju izdisaja ($ETCO_2$) 4,5-5,0 kPa. Nakon uvida u anesteziju postavljena je i druga venska kanila za kasnija vađenja uzoraka krvi za mjerenje glukoze, na koju se nisu aplicirali lijekovi niti infuzije. Tijekom operacijskog zahvata anestezija se održavala infuzijom propofola. Prema hemodinamskim pokazateljima infuzija propofola se titrirala u rasponu od 50-200 µg/kg tjelesne mase/min te je dodavan fentanil u bolusu (0,05-0,1 mg). Rokuronij se dodavao u bolusu (0,01 mg/kg tjelesne mase) prema intraoperacijskom neuromišićnom monitoringu. Na kraju operacijskog zahvata isključen je dušikov oksidul i nastavljena ventilacija 100% kisikom. Započeta je poslijeoperacijska intravenska analgezija primjenom 2,5 g metamizola u infuziji 0,9%NaCl otopine (Analgin[®], Pliva HRVATSKA d.o.o., Zagreb, Hrvatska) i primijenjen je intravenski metoklopramid (prokinetik) (Reglan[®], Alkaloid AD-Skopje, Skopje, Republika Makedonija u suradnji sa Sanofi-Aventis, Francuska) za prevenciju poslijeoperacijske mučnine i povraćanja.

Uzeti su drugi uzorci krvi za analizu glukoze iz perifernog venskog puta koji nije korišten za aplikaciju lijekova i infuzija. Prema neuromišićnom monitoringu u trenutku pojave TOF odgovora T₂ u skupini 1. (skupina Sugamadeks) primijenjen je intravenski sugamadeks 2 mg/kg tjelesne mase (Bridion[®], N.V. Organon, Oss, Nizozemska; Organon (Ireland) Ltd., Swords, Irska), a u skupini 2. (skupina Neostigmin) intravenski neostigmin 0,05 mg/kg nemasne tjelesne mase (Neostigmin injekcije, Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk, Trittenau, Njemačka) s atropinom 0,1 mg/kg tjelesne mase (Atropini sulfas[®] 0.5 mg/mL injekcije, Belupo lijekovi i kozmetika d.d., Koprivnica, Hrvatska). Ekstubacija je izvršena u trenutku kada su zadovoljeni sljedeći kriteriji: 1. dostatna oksigenacija (spO₂ >92%); 2. dostatna ventilacija (VD (volumen udisanja) >5 mL/kg tjelesne mase, frekvencija disanja >7/min, ETCO₂ <6,7 kPa); 3. uredne vrijednosti arterijskog tlaka i pulsa; 4. potpuna reverzija neuromišićnog bloka (povrat TOF omjera T₄/T₁ na vrijednost 1); 5. neurološki intaktan odgovor (prati verbalne komande, prisutan refleks gutanja ili kašlja). Nakon potpunog buđenja bolesnik je bio poslan na odjel gdje je nastavljeno pažljivo praćenje i uzimanje uzoraka krvi za mjerenje vrijednosti glukoze prema planu istraživanja do otpusta iz bolnice. Glukoza se određivala uzimanjem uzoraka krvi iz postavljenih venskih kanila na koje nije prethodno aplicirana infuzija niti drugi lijekovi i analizirana u 5 mjernih točaka: T1- prije indukcije u anesteziju i uključivanja infuzije; T2-prije davanja sugamadeksa u 1. skupini ili davanja neostigmina/atropina u 2. skupini; T3-1 sat nakon davanja sugamadeksa u 1. skupini ili davanja neostigmina/atropina u 2. skupini; T4-2 sata nakon davanja sugamadeksa u 1. skupini ili davanja neostigmina/atropina u 2. skupini; T5-24 sata nakon davanja sugamadeksa u 1. skupini ili davanja neostigmina/atropina u 2. skupini. Za mjerenje glukoze korišten je sustav za određivanje glukoze u perifernoj krvi (Accu-Chek Active sustav Accu-Chek Active kit, Accu-Chek Active (Model Gc) kit, Accu-Chek Active Glucose, test trake, Accu-Chek Active Control, Accu-Chek Active test trake i Accu-Chek Active test trake kalibrirane na plazmu, Roche Diagnostics GmbH, Njemačka). Za pojedinačno mjerenje uzimano je 0,2 mL krvi, a ukupno je za pet mjerenja bio uzet 1 mL krvi po ispitaniku. Na pripremljenim obrascima (Obrazac I., Obrazac II., Obrazac III. u Prilogu C, D i E) za svakog ispitanika skupljani su i bilježeni sljedeći podaci:

1. opći podaci: dob u godinama, spol, tjelesna masa u kilogramima (kg), tjelesna visina u centimetrima (cm), ITM (kg/m²), vrijeme početka i kraja anestezije, trajanje anestezije u minutama, vrijeme početka i kraja operacijskog zahvata, trajanje operacijskog zahvata u minutama, datum prijma u bolnicu, datum anestezije i operacijskog zahvata,

- datum otpusta iz bolnice, trajanje hospitalizacije nakon operacijskog zahvata u danima, trajanje ukupne hospitalizacije u danima, značajni anamnestički podaci;
2. od početka anestezije svakih 5 minuta do kraja operacijskog zahvata i buđenja bolesnika bilježeni su srčana frekvencija, sistolički arterijski tlak, dijastolički arterijski tlak i srednji arterijski tlak, SpO₂, ETCO₂; tijekom buđenja razdoblje za ove parametre je bilo 1 minuta;
 3. ukupna količina rokuronija i opioda tijekom operacijskog zahvata u miligramima;
 4. vrijeme ekstubacije u minutama: vrijeme od davanja sugamadeksa u 1. skupini ili davanja neostigmina/atropina u 2. skupini do vađenja tubusa ;
 5. vrijeme od davanja sugamadeksa u 1. skupini ili od davanja neostigmina/atropina u 2. skupini do slanja na odjel u minutama;
 6. procjena oporavka mišićne snage se određivala kliničkim testovima dizanja glave od tvrde podloge 10 cm u trajanju od 5 sekunda, pokazivanjem jezika i držanjem široko otvorenih očiju:
 - a. testovi su određivani svakih 5 minuta prvi sat nakon davanja sugamadeksa u 1. skupini ili davanja neostigmina/atropina u 2. skupini, svakih 15 minuta u drugom satu, potom svaki sat do 12. sata poslije operacijskog zahvata; i završno 24 sata nakon operacijskog zahvata;
 - b. testovi su bili bodovani u svakoj vremenskoj točki mjerenja binominalnom bodovnom ljestvicom: 0-oznaka za negativno izveden test, 1-oznaka za pozitivno izveden test;
 - c. testove su izvodili istraživač u operacijskoj dvorani i odjelna sestra na odjelu prema prethodno datim uputama;
 7. procjena mobilnosti bolesnika se određivala prema modificiranoj bodovnoj ljestvici Bromage (164) za određivanje motornog bloka (tablica 4.):
 - a. bodovna ljestvica Bromage je određivana svakih 5 minuta u prvom satu nakon davanja sugamadeksa u 1. skupini ili od davanja neostigmina/atropina u 2. skupini, svakih 15 minuta u drugom satu, potom svaki sat do 12. sata poslije operacijskog zahvata; i završno 24 sata nakon operacijskog zahvata;
 - b. bodovnu ljestvicu Bromage su određivali istraživač u operacijskoj dvorani i odjelna sestra na odjelu prema prethodno datim uputama;

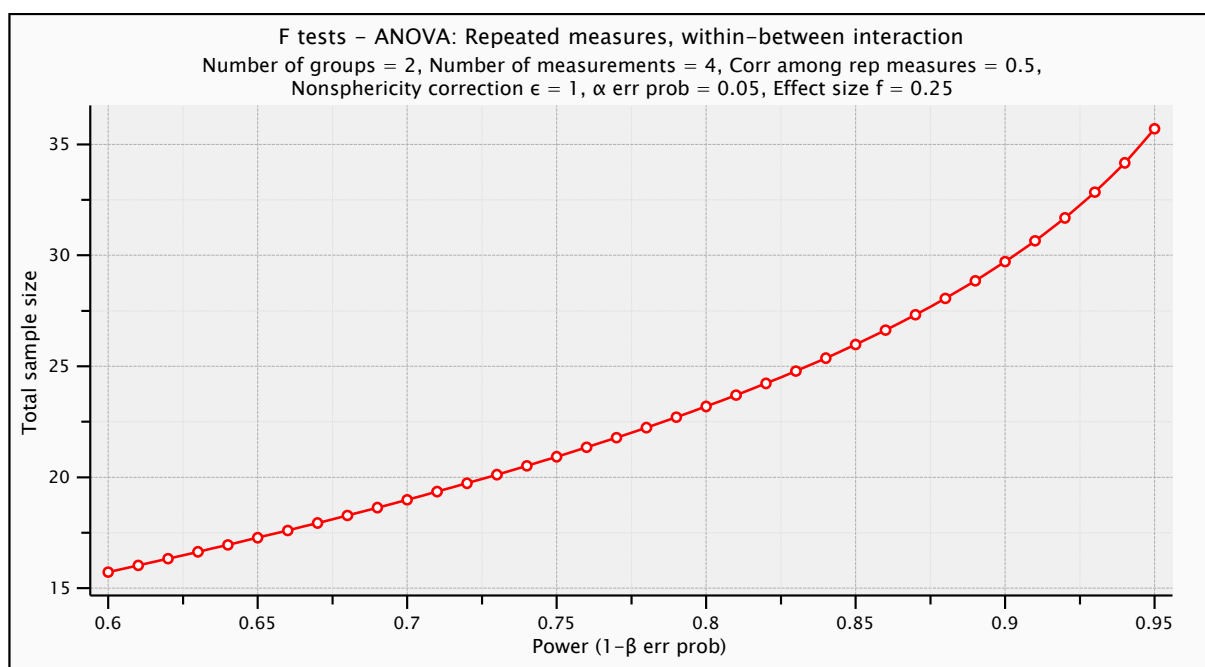
Tablica 4. Modificirana ljestvica Bromage (164)

Bod	Opis
0	Nema bloka, puni pokret
1	Nemogućnost podizanja ekstendirane noge, moguća fleksija koljena
2	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala
3	Nemogućnost fleksije gležnjeva

8. vrijeme prvog uzimanja tekućine: istraživač, odjelna sestra ili sam ispitanik je upisao datum, sat i minutu prvog uzimanja tekućine na pripremljeni uputnik prema prethodno datim uputama;
9. vrijeme prvog uzimanja hrane: istraživač, odjelna sestra ili sam ispitanik je upisao datum, sat i minutu prvog uzimanja hrane na pripremljeni uputnik prema prethodno datim uputama ;
10. vrijeme prvog ustajanja: istraživač, odjelna sestra ili sam ispitanik je upisao datum, sat i minutu prvog ustajanja na pripremljeni uputnik prema prethodno datim uputama;
11. vrijednosti glukoze u krvi u 5 mjernih točaka: T1-prije indukcije u anesteziju i uključivanja infuzije; T2-prije davanja sugamadeksa u 1. skupini ili davanja neostigmina/atropina u 2. skupini; T3-1 sat nakon operacijskog zahvata; T4-2 sata nakon operacijskog zahvata; T5-24 sata nakon operacijskog zahvata;
12. sve ostale komplikacije koje se mogu pojaviti od indukcije u anesteziju do otpusta iz bolnice.

4.3. Veličina uzorka

S obzirom na to da dosad nije učinjeno istraživanje o utjecaju sugamadeksa na poslijeoperacijske vrijednosti glukoze iskorišteni su rezultati objavljenog istraživanja o učinku intraoperacijski primijenjenog deksametazona na poslijeoperacijske vrijednosti glukoze u odraslih bolesnika (144). Analizom snage testa za usporedbu dviju skupina u najmanje 4 promatrana vremena mjerenja glukoze (zavisna ANOVA) uz predviđenu korelaciju između mjerenja od 0,5, razinu značajnosti α od 0,05, učinak veličine $f=0,25$ i snagu testa od 95% predviđeni ukupni uzorak bi trebao sačinjavati 36 ispitanika (slika 6.). Analiza je napravljena s programskom potporom G*Power for Windows, verzija 3.1.2



Slika 6. Analiza snage testa za usporedbu dviju skupina u najmanje 4 promatrana vremena mjerenja glukoze (zavisna ANOVA).

Uzimajući u obzir mogući gubitak ispitanika tijekom istraživanja i ograničenja statističke obrade malih uzoraka broj ispitanika je povećan na 41 po skupini.

4.4. Statistička obrada podatka

Rezultati su prikazani tablično i grafički. Kolmogorov-Smirnovljevim testom analizirala se normalnost raspodjele kvantitativnih vrijednosti te su se u analizi koristili neparametrijski testovi izuzev usporedbe izmjerenih vrijednosti glukoze kada su se, poradi normalne raspodjele, koristili parametrijski testovi. Kvantitativne vrijednosti prikazane su kroz aritmetičke sredine i standardne devijacije, odnosno medijane i pripadajuće interkvartilne raspone (razlike između 25. i 75. percentile), dok su kategorijske vrijednosti prikazane kroz apsolutne brojeve i pripadajuće učestalosti. Usporedbe između ispitivanih skupina (skupina Sugamadeks prema skupini Neostigmin) u kvantitativnim vrijednostima analizirane su Mann-Whitney U testom, odnosno nezavisnim t-testom u slučajevima usporedbe vrijednosti glukoze za pojedina vremena mjerenja. Razlike u kategorijskim varijablama analizirane su χ^2 testom. Usporedba izmjerenih vrijednosti glukoze između pojedinih vremena mjerenja unutar svake skupine analizirana je analizom varijance za ponavljana mjerenja. Također, multivarijatnom analizom varijance za ponavljana mjerenja analizirana je razlika u dinamici kretanja vrijednosti glukoze između ispitivanih skupina u odnosu na pojedina vremena mjerenja. Izračunati su Spearmanovi koeficijenti korelacije između pojedinih kliničkih varijabla te izmjerenih vrijednosti glukoze za svaku ispitivanu skupinu i na ukupnom uzorku. Sve vrijednosti P manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi se koristila programska potpora STATISTICA verzija 12.0 (www.statsoft.com).

5. REZULTATI

5.1. Dijagram tijeka istraživanja

U razdoblju od studenoga 2012. godine do srpnja 2013. godine predviđeno je 140 bolesnika za elektivni zahvat septoplastike (korekcija nosne pregrade) u općoj anesteziji u Zavodu za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ u Zagrebu.

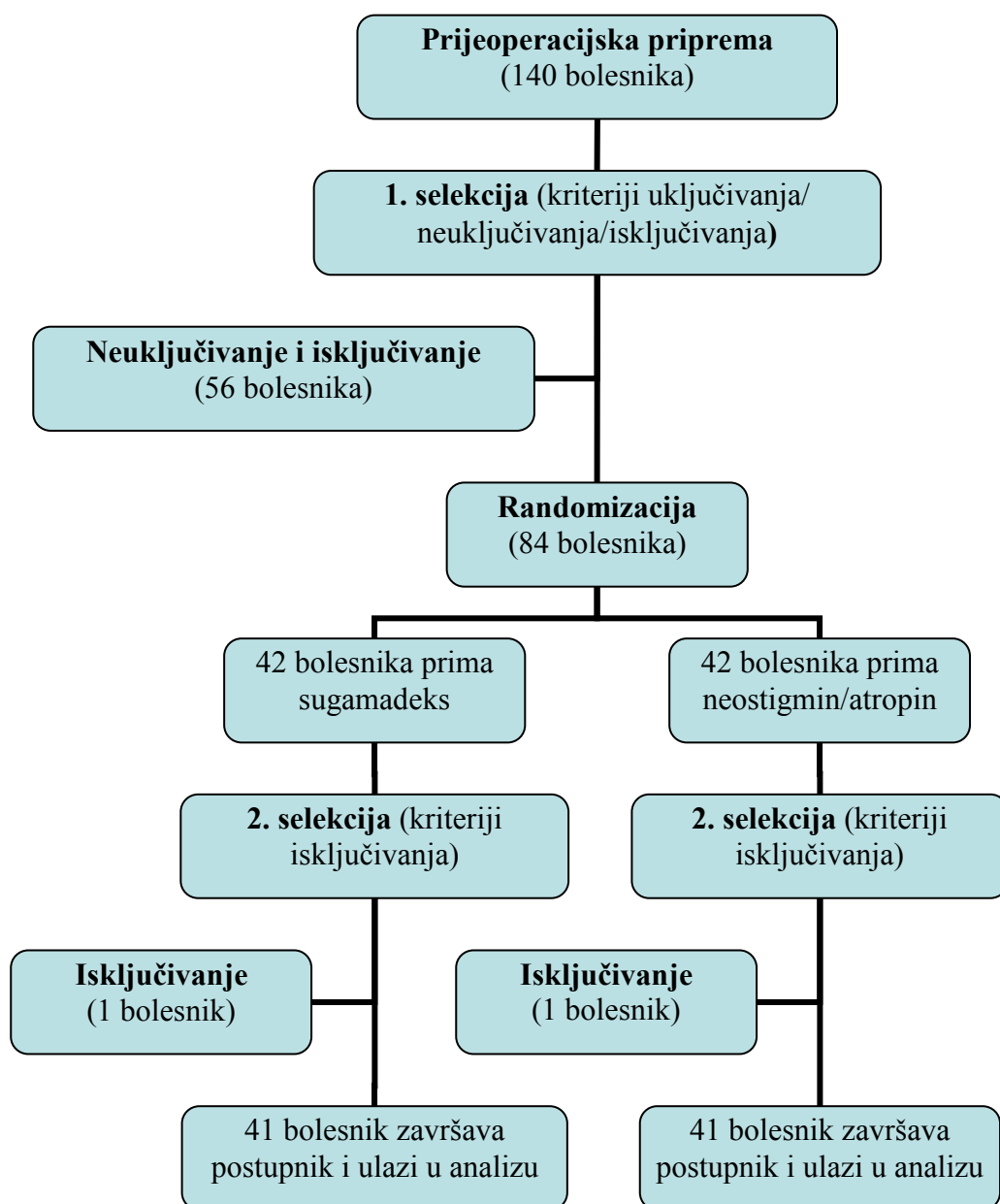
Prema postupniku istraživanja svi bolesnici su prošli standardni prijeoperacijski anesteziološki pregled, a kod prijma u bolnicu istraživač je prema kriterijima uključivanja, neuključivanja i isključivanja izvršio prvi odabir bolesnika koji su dalje ušli u postupnik istraživanja. Ukupno 56 bolesnika (32 muških, 24 ženskih) nije zadovoljilo ovaj prvi korak. Distribucija razloga neuključivanja/isključivanja prije započinjanja samog istraživanja je prikazana u tablici 5. S obzirom na to da su pojedini bolesnici zadovoljili više od jednog kriterija neuključivanja, ukupan broj u ovoj tablici se odnosi na slučajeve neuključivanja, a ne na ukupan broj neuključenih bolesnika.

Kriterije uključivanja je zadovoljilo ukupno 84 bolesnika, ali je u daljnjem tijeku istraživanja zbog kršenja postupnika isključeno 2 bolesnika (oboje ženskog spola), tako da je u završnu analizu ušlo 82 bolesnika. Slika 7. prikazuje shematski dijagram tijeka istraživanja.

Tablica 5. Distribucija razloga neuključivanja u istraživanje i isključivanja iz istraživanja nakon prvog odabira bolesnika

Razlog neuključivanja/isključivanja	Ukupan broj		Spol				
			Muški		Ženski		
	N	%	n	%	n	%	
ITM >24,9	32	38,5%	21	42,9% 65,6%	11	32,4% 34,4%	32 100%
Mlađi od 18 godina	15	18,0%	8	16,3% 53,3%	7	20,5% 46,7%	15 100%
Alergije i astma	14	16,9%	10	20,4% 71,4%	4	11,8 28,6%	14 100%
Jetrene bolesti	6	7,2%	3	6,1% 50,0%	3	8,8% 50,0%	6 100%
Dijabetes	6	7,2%	4	8,2% 66,7%	2	5,9% 33,3%	6 100%
Odbijanje sudjelovanja u istraživanju	4	4,8%	1	2,0% 25%	3	8,8% 75%	4 100%
ITM < 18,5	3	3,6%	1	2,0% 33,3%	2	5,9% 66,7%	3 100%
Kršenje postupnika	3	3,6%	1	2,0% 33,3%	2	5,9% 66,7%	3 100%
Ukupno	83	100%	49	59,0%	34	41,0%	

ITM, indeks tjelesne mase (kg/m^2)



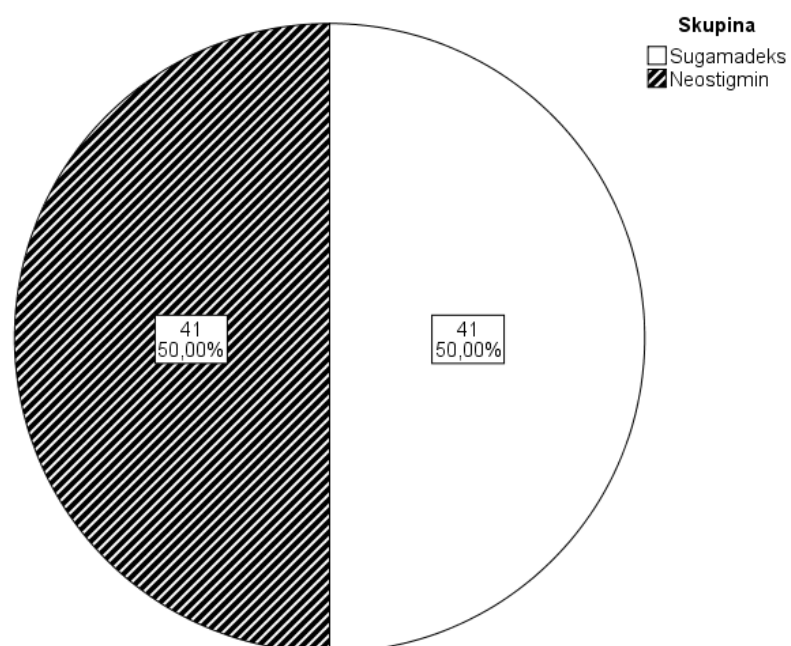
Slika 7. Dijagram tijeka istraživanja.

5.2. Opisna statistika ukupnog uzorka

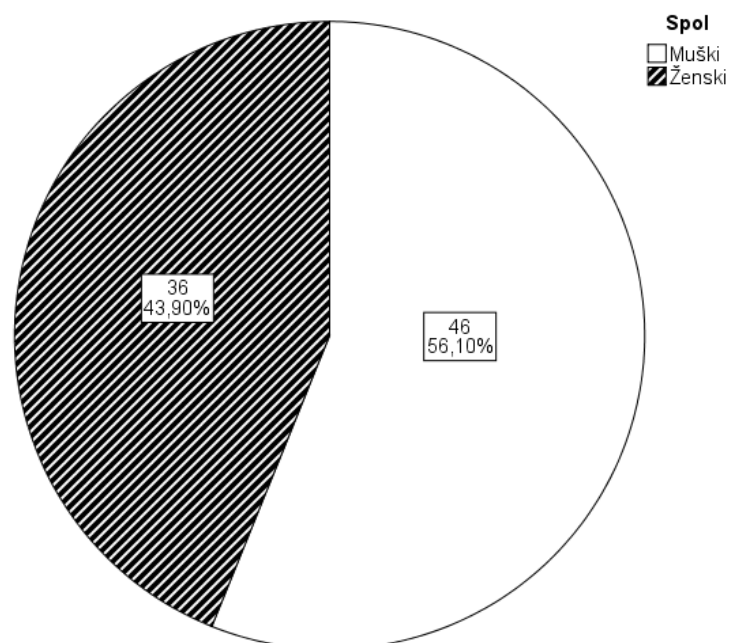
U završnu analizu rezultata je uključeno 82 bolesnika koji su bili podjednako raspoređeni u dvije ispitivane skupine (skupina Sugamadeks i skupina Neostigmin). Podjela po spolu ukupnog uzorka je pokazala nešto više muškaraca u ukupnom uzorku (56,1% prema 43,9%). Tablica 6., slika 8. i slika 9. prikazuju rezultate opisne statistike kategorijskih varijabla ukupnog uzorka (skupina, spol).

Tablica 6. Opisna statistika ukupnog uzorka: sociodemografske kategorijske varijable

		N	%
Skupina	Sugamadeks	41	50,0%
	Neostigmin	41	50,0%
Spol	Muški	46	56,1%
	Ženski	36	43,9%



Slika 8. Podjela ispitanika ukupnog uzorka prema ispitivanim skupinama.



Slika 9. Podjela ispitanika ukupnog uzorka prema spolu.

Tablica 7. prikazuje prosječne vrijednosti osobina bolesnika i perioperacijskog razdoblja kroz aritmetičke sredine i standardne devijacije, odnosno medijane i pripadajuće interkvartilne raspone (razlike između 25. i 75. percentile). Kontinuirane varijable bolesnika (dob, tjelesna masa, visina, indeks tjelesne mase (ITM)), anestezije i operacijskog zahvata (trajanje anestezije i operacijskog zahvata, trajanje oporavka, trajanje hospitalizacije, ukupne količine primijenjenog mišićnog neuroblokatora rokuronija i opioda fentanila, intraoperacijski gubitak krvi) ne slijede Gaussovu normalnu distribuciju, stoga su za njih relevantne prosječne vrijednosti iskazane kao medijani i pripadajući interkvartilni rasponi. Vremena od davanja ispitivanog lijeka do vađenja tubusa i slanja na odjel, vremena prvog ustajanja, uzimanja hrane i tekućine također ne slijede Gaussovu normalnu distribuciju, pa su i za njih relevantne prosječne vrijednosti iskazane kao medijani i pripadajući interkvartilni rasponi. U istoj tablici su prikazane izmjerene vrijednosti glukoze u pet točaka mjerenja koje slijede Gaussovu normalnu distribuciju, stoga su za njih relevantne prosječne vrijednosti iskazane kao aritmetičke sredine i standardne devijacije.

Ukupni uzorak istraživanja je činila mlađa populacija (medijan 30 godina (23-40, interkvartilni raspon)) normalne tjelesne težine (72,00 kg (60,75-82,00 kg)) i visine (175,50 cm (170,00-185,00 cm)). Prosječno trajanje operacijskog zahvata i opće anestezije je bilo umjereno dugo (medijan operacijskog zahvata 62,50 minuta (40,00-116,50 min, interkvartilni raspon); medijan anestezije 78,50 minuta (56,75-127,75 min, interkvartilni raspon). Prosječni intraoperacijski gubitak krvi je bio 100 mL (50-200 mL, interkvartilni raspon). Prosječno trajanje oporavka od operacijskog zahvata je bilo 5 dana (4-6 dana, interkvartilni raspon), a ukupno trajanje hospitalizacije 8 dana (7-11 dana, interkvartilni raspon). Prosječno vrijeme od davanja ispitivanog lijeka (sugamadeksa ili neostigmina) do vađenja tubusa je bilo 3,0 minute (2,0-5,0 min, interkvartilni raspon), a do slanja na odjel 10,0 minuta (8,0-16,0 min, interkvartilni raspon). Prosječno vrijeme uzimanja prve tekućine je bilo 149,00 minuta (129,75-182,25 min, interkvartilni raspon), prvog ustajanja 257,50 minuta (171,75-294,50 min, interkvartilni raspon), a prvog uzimanja hrane 338,00 minuta (246,75-988,25 min, interkvartilni raspon).

Prosječna bazična vrijednost glukoze je bila $5,10 \pm 0,42$ mmol/L; prosječna vrijednost glukoze na kraju operacijskog zahvata, a prije davanja ispitivanog lijeka je bila $5,52 \pm 0,73$ mmol/L; 1 sat nakon operacijskog zahvata je bila $4,80 \pm 0,80$ mmol/L; 2 sata nakon operacijskog zahvata je bila $4,93 \pm 0,86$ mmol/L, a 24 sata nakon operacijskog zahvata je bila $6,41 \pm 1,64$ mmol/L.

Tablica 7. Opisna statistika ukupnog uzorka: kontinuirane varijable (N=82 ispitanika)

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentila		
					25.	Medijan	75.
Dob (godine)	32,32	12,22	18,00	71,00	23,00	30,00	40,00
Tjelesna masa (kg)	71,96	12,67	47,00	100,00	60,75	72,00	82,00
Visina (cm)	177,32	10,30	159,00	201,00	170,00	175,50	185,00
ITM (kg/m ²)	22,72	2,16	18,50	24,90	20,95	23,55	24,70
Trajanje anestezije (min)	97,20	54,86	33,00	272,00	56,75	78,50	127,75
Trajanje operacije (min)	81,12	54,60	21,00	241,00	40,00	62,50	116,50
Trajanje oporavka od operacije do otpusta (dani)	5,29	1,59	1,00	10,00	4,00	5,00	6,00
Trajanje hospitalizacije (dani)	9,24	3,69	3,00	24,00	7,00	8,00	11,00
Ukupna količina rokuronija (mg)	65,43	20,23	30,00	120,00	50,00	60,00	80,00
Ukupna količina rokuronija (mg po TM)	0,93	0,31	0,56	1,78	0,71	0,80	1,06
Ukupna količina fentanila (mg)	0,42	0,15	0,15	0,80	0,30	0,40	0,50
Ukupna količina fentanila (mg po TM)	0,01	0,00	0,00	0,01	0,00	0,01	0,01
Vrijeme od davanja lijeka do vađenja tubusa (min)	4,40	4,36	0,50	24,00	2,00	3,00	5,00
Vrijeme od davanja lijeka do slanja na odjel (min)	12,80	7,67	2,00	54,00	8,00	10,00	16,00
Intraoperacijski gubitak krvi (mL)	128,90	99,01	0,00	400,00	50,00	100,00	200,00
Vrijeme prvog uzimanja tekućine (min)	175,16	121,2	70,00	1102,0	129,75	149,00	182,25
Vrijeme prvog uzimanja hrane (min)	519,29	375,8	103,00	1367,0	246,75	338,00	988,25
Vrijeme prvog ustajanja (min)	245,04	90,46	34,00	481,00	171,75	257,50	294,50
Vrijednost glukoze u T1 - prije indukcije i uključivanja infuzije	5,10	0,42	4,20	6,30	4,80	5,10	5,40
Vrijednost glukoze u T2 - prije davanja terapije	5,52	0,73	4,40	9,20	5,10	5,40	5,90
Vrijednost glukoze u T3 - 1 sat nakon operacijskog zahvata	4,80	0,80	3,00	8,30	4,38	4,70	5,13
Vrijednost glukoze u T4 - 2 sata nakon operacijskog zahvata	4,93	0,86	3,30	8,00	4,30	4,80	5,30
Vrijednost glukoze u T5 - 24 sata nakon operacijskog zahvata	6,41	1,64	3,20	11,70	5,40	5,90	7,23

ITM, indeks tjelesne mase; TM, tjelesna masa; SD, standardna devijacija

Tablica 8. prikazuje pozitivan nalaz testa podizanja glave u odnosu na vremena ispitivanja u ukupnom uzorku; pozitivan test u svih ispitanika se javlja nakon 30 minuta.

Tablica 8. Pozitivan nalaz testa podizanja glave u odnosu na vremena ispitivanja: ukupni uzorak (N=82)

	n	%
Test podizanja glave 5. min	51	62,2%
Test podizanja glave 10. min	70	85,4%
Test podizanja glave 15. min	77	93,9%
Test podizanja glave 20. min	80	97,6%
Test podizanja glave 25. min	80	97,6%
Test podizanja glave 30. min	82	100,0%
Test podizanja glave 35. min	82	100,0%
Test podizanja glave 40. min	82	100,0%
Test podizanja glave 45. min	82	100,0%
Test podizanja glave 50. min	82	100,0%
Test podizanja glave 55. min	82	100,0%
Test podizanja glave 60. min	82	100,0%
Test podizanja glave 75. min	82	100,0%
Test podizanja glave 90. min	82	100,0%
Test podizanja glave 105. min	82	100,0%
Test podizanja glave 120. min	82	100,0%
Test podizanja glave 180. min	82	100,0%
Test podizanja glave 240. min	82	100,0%
Test podizanja glave 300. min	82	100,0%
Test podizanja glave 360. min	82	100,0%
Test podizanja glave 420. min	82	100,0%
Test podizanja glave 480. min	82	100,0%
Test podizanja glave 540. min	82	100,0%
Test podizanja glave 600. min	82	100,0%
Test podizanja glave 660. min	82	100,0%
Test podizanja glave 720. min	82	100,0%
Test podizanja glave 1440. min	82	100,0%

Tablica 9. prikazuje pozitivan nalaz testa pokazivanja jezika u odnosu na vremena ispitivanja u ukupnom uzorku; za razliku od testa podizanja glave, pozitivan test pokazivanja jezika u svih ispitanika se javlja nakon 50 minuta.

Tablica 9. Pozitivan test pokazivanja jezika u odnosu na vremena ispitivanja: ukupni uzorak (N=82)

	n	%
Test pokazivanja jezika 5. min	50	61,0%
Test pokazivanja jezika 10. min	68	82,9%
Test pokazivanja jezika 15. min	79	96,3%
Test pokazivanja jezika 20. min	80	97,6%
Test pokazivanja jezika 25. min	80	97,6%
Test pokazivanja jezika 30. min	80	97,6%
Test pokazivanja jezika 35. min	81	98,8%
Test pokazivanja jezika 40. min	81	98,8%
Test pokazivanja jezika 45. min	81	98,8%
Test pokazivanja jezika 50. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 55. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 60. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 75. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 90. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 105. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 120. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 180. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 240. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 300. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 360. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 420. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 480. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 540. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 600. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 660. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 720. min	82	100,0%
Test pokazivanja jezika 1440. min	82	100,0%

Tablica 10. prikazuje pozitivan nalaz testa držanja širokootvorenih očiju u odnosu na vremena ispitivanja u ukupnom uzorku; pozitivan test pokazivanja jezika u svih ispitanika se javlja nakon 55 minuta, što je usporedno duže i od testa podizanja glave (30 minuta) i testa pokazivanja jezika (50 minuta).

Tablica 10. Pozitivan test držanja širokootvorenih očiju u odnosu na vremena ispitivanja: ukupan uzorak (N=82)

	N	%
Test držanja širokootvorenih očiju 5. min	46	56,1%
Test držanja širokootvorenih očiju 10. min	68	82,9%
Test držanja širokootvorenih očiju 15. min	78	95,1%
Test držanja širokootvorenih očiju 20. min	80	97,6%
Test držanja širokootvorenih očiju 25. min	80	97,6%
Test držanja širokootvorenih očiju 30. min	80	97,6%
Test držanja širokootvorenih očiju 35. min	81	98,8%
Test držanja širokootvorenih očiju 40. min	81	98,8%
Test držanja širokootvorenih očiju 45. min	81	98,8%
Test držanja širokootvorenih očiju 50. min	81	98,8%
Test držanja širokootvorenih očiju 55. min	82	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 60. min	82	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 75. min	82	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 90. min	82	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 105. min	82	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 120. min	82	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 180. min	82	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 240. min	82	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 300. min	82	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 360. min	82	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 420. min	82	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 480. min	82	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 540. min	82	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 600. min	82	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 660. min	82	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 720. min	82	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 1440. min	82	100,0%

Tablica 11. prikazuje modificirane bodove Bromage u odnosu na vremena ispitivanja na ukupnom uzorku; puni pokret, bez bloka je u svih ispitanika prisutan nakon 35 minuta, što je usporedno kraće u odnosu na test pokazivanja jezika (50 minuta) i test držanja širokootvorenih očiju (55 minuta), ali nešto duže od testa podizanja glave (30 minuta).

Tablica 11. Modificirani bod Bromage u odnosu na vremena mjerenja: ukupni uzorak (N=82)

	Nema bloka, puni pokret		Nemogućnost podizanja ekstendirane noge, moguća fleksija koljena		Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala		Nemogućnost fleksije gležnjeva	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Modificirani bod Bromage 5. min	38	46,3%	23	28,0%	8	9,8%	13	15,9%
Modificirani bod Bromage 10. min	60	73,2%	12	14,6%	4	4,9%	6	7,3%
Modificirani bod Bromage 15. min	74	90,2%	4	4,9%	2	2,4%	2	2,4%
Modificirani bod Bromage 20. min	79	96,3%	1	1,2%	0	0,0%	2	2,4%
Modificirani bod Bromage 25. min	79	96,3%	1	1,2%	2	2,4%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 30. min	79	96,3%	3	3,7%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 35. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 40. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 45. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 50. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 55. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 60. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 75. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 90. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 105. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 120. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 180. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 240. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 300. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 360. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 420. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 480. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 540. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 600. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 660. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 720. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 1440. min	82	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

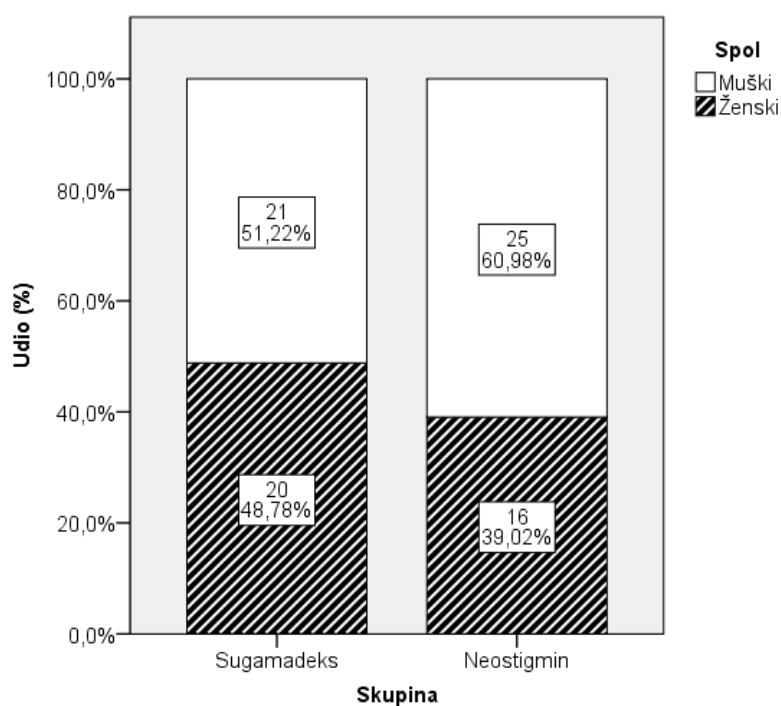
5.3. Opisna statistika i analiza razlika ispitivanih skupina

Usporedba ispitivanih skupina (skupina Sugamadeks prema skupini Neostigmin) prema spolu nije pokazala značajne razlike ($P=0,373$). Slično kao u ukupnom uzorku, nešto je veći udio muškaraca u svakoj od ispitivanih skupina. Tablica 12. i slika 10. pokazuju distribuciju ispitanika po spolu u ispitivanim skupinama.

Tablica 12. Usporedba ispitivanih skupina prema spolu: X^2 test

		Skupina			
		Sugamadeks		Neostigmin	
		n	%	n	%
Spol	Muški	21	51,2%	25	61,0%
	Ženski	20	48,8%	16	39,0%

		Skupina
Spol	X^2 test	0,792
	df	1
	P	0,373



Slika 10. Podjela ispitanika po spolu u ispitivanim skupinama

Tablica 13. prikazuje usporedbu između ispitivanih skupina u promatranim kliničkim vrijednostima kontinuiranih varijabla. Ispitivane skupine su bile slične prema dobi ($P=0,752$), tjelesnoj masi ($P=0,180$), visini ($P=0,144$), ITM ($P=0,609$), trajanju operacijskog zahvata ($P=0,963$), trajanju anestezije ($P=0,856$), trajanju oporavaka od operacije do otpusta ($P=0,569$), trajanju hospitalizacije ($P=0,840$), ukupnoj količini rokuronija prema tjelesnoj masi ($P=0,368$), ukupnoj količini fentanila ($P=0,377$), ukupnoj količini fentanila prema tjelesnoj masi ($P=0,728$), intraoperacijskom gubitku krvi ($P=0,931$), vremenu prvog uzimanja tekućine ($P=0,817$), vremenu prvog ustajanja ($P=0,676$) i vremenu prvog uzimanja hrane ($P=0,956$).

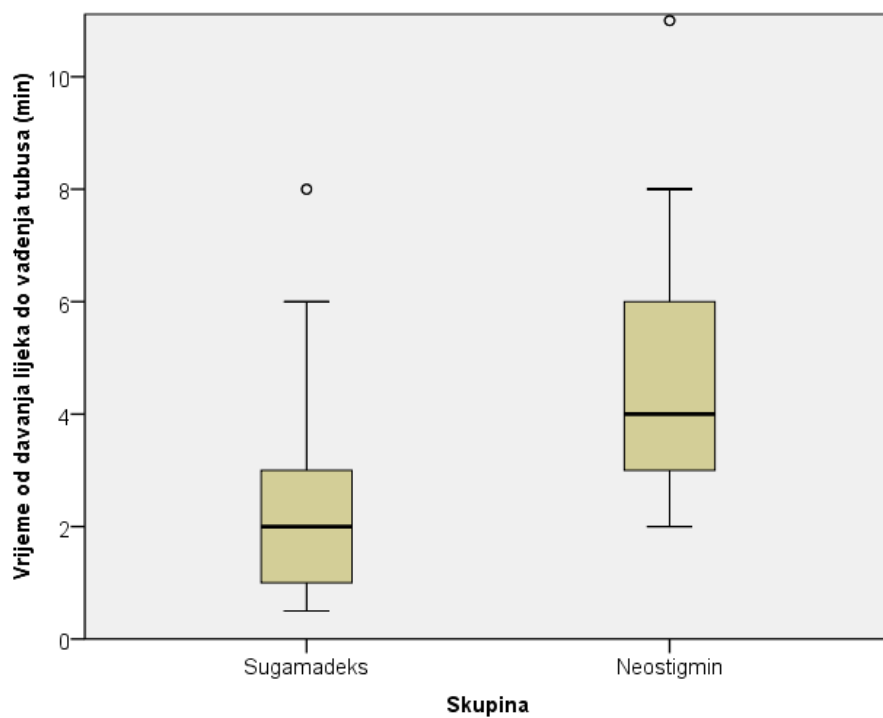
Značajne razlike u medijanima vrijednosti su zabilježene u ukupnoj količini rokuronija ($P=0,043$), vremenu od davanja ispitivanog lijeka do vađenja tubusa ($P<0,001$) te vremenu od davanja lijeka do slanja na odjel ($P<0,001$) (sve vrijednosti veće u skupini Neostigmin). Treba istaknuti da usporedba medijana količine rokuronija izražena prema tjelesnoj masi nije pokazala razliku između ispitivanih skupina niti su ispitivane skupine bile različite prema tjelesnoj masi ispitanika. Stoga, s obzirom na graničnu vrijednost statističke značajnosti ($P=0,043$) zabilježenu u ukupnoj količini rokuronija u skupini Neostigmin, a s druge strane potvrđenu sličnost ispitivanih skupina u tjelesnoj masi i vrijednosti ukupne količine rokuronija izražene prema tjelesnoj masi, dobiveni rezultat granične statističke značajnosti razlika između ispitivanih skupina u ukupnoj količini rokuronija se može zanemariti.

Kraće vrijeme od davanja ispitivanog lijeka do vađenja tubusa u skupini Sugamadeks u usporedbi sa skupinom Neostigmin (2 minute prema 4 minute) (slika 11.) te kraće vrijeme od davanja ispitivanog lijeka do slanja na odjel (3 minute prema 9 minuta) (slika 12.) govori u prilog veće kliničke učinkovitosti sugamadeksa u neutralizaciji rokuronija u odnosu na neostigmin.

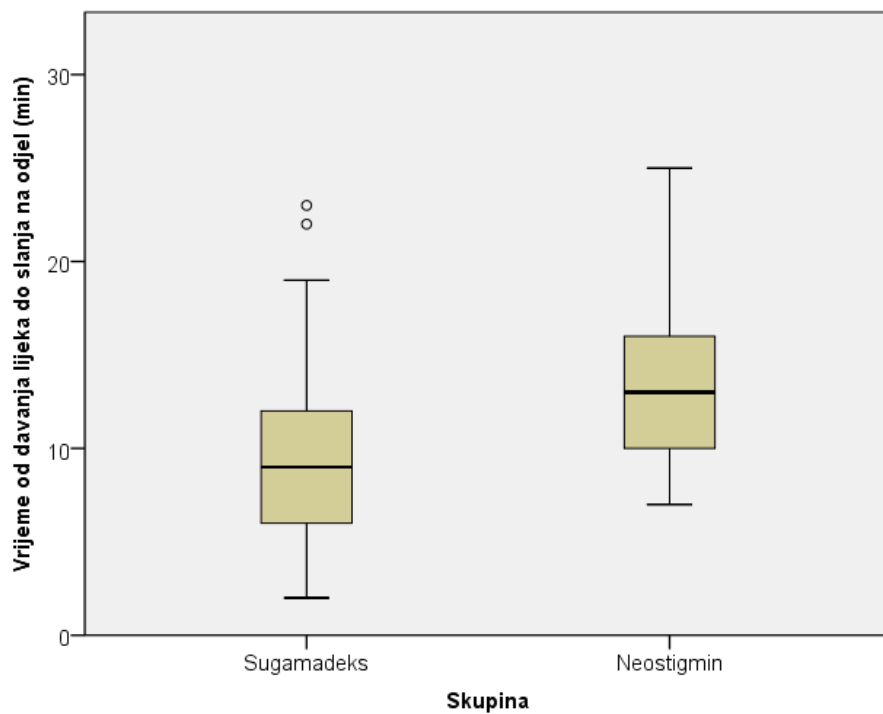
Tablica 13. Razlike u promatranim kliničkim vrijednostima između ispitivanih skupina:
Mann-Whitney U test

	Skupina	N	Min	Max	Percentila			P
					25.	Medijan	75.	
Dob (godine)	Sugamadeks	41	18,00	71,00	22,00	26,00	44,00	0,752
	Neostigmin	41	18,00	62,00	24,50	31,00	39,50	
Tjelesna masa (kg)	Sugamadeks	41	47,00	90,00	59,50	70,00	81,00	0,180
	Neostigmin	41	52,00	100,00	66,00	75,00	82,00	
Visina (cm)	Sugamadeks	41	159,00	195,00	169,00	173,00	184,00	0,144
	Neostigmin	41	159,00	201,00	172,00	177,00	185,50	
ITM (kg/m2)	Sugamadeks	41	18,50	24,90	20,40	23,30	24,75	0,609
	Neostigmin	41	18,90	24,90	21,15	23,60	24,70	
Trajanje anestezije (min)	Sugamadeks	41	40,00	272,00	64,00	78,00	103,50	0,856
	Neostigmin	41	33,00	260,00	50,00	81,00	137,50	
Trajanje operacije (min)	Sugamadeks	41	27,00	235,00	43,00	61,00	87,50	0,963
	Neostigmin	41	21,00	241,00	37,00	66,00	126,00	
Trajanje oporavka od operacije do otpusta (dani)	Sugamadeks	41	3,00	10,00	4,00	5,00	6,00	0,569
	Neostigmin	41	1,00	10,00	4,00	5,00	6,00	
Trajanje hospitalizacije (dani)	Sugamadeks	41	4,00	24,00	7,00	8,00	11,50	0,840
	Neostigmin	41	3,00	15,00	7,00	8,00	10,00	
Ukupna količina rokuronija (mg)*	Sugamadeks	41	30,00	120,00	50,00	60,00	70,00	0,043
	Neostigmin	41	35,00	115,00	55,00	70,00	85,00	
Ukupna količina rokuronija (mg po TM)	Sugamadeks	41	0,56	1,78	0,72	0,79	0,95	0,368
	Neostigmin	41	0,56	1,72	0,71	0,86	1,23	
Ukupna količina fentanila (mg)	Sugamadeks	41	0,15	0,80	0,30	0,35	0,50	0,377
	Neostigmin	41	0,20	0,80	0,30	0,40	0,50	
Ukupna količina fentanila (mg po TM)	Sugamadeks	41	0,00	0,01	0,00	0,01	0,01	0,728
	Neostigmin	41	0,00	0,01	0,00	0,01	0,01	
Vrijeme od davanja lijeka do vađenja tubusa (min)**	Sugamadeks	41	0,50	20,00	1,00	2,00	3,50	<0,001
	Neostigmin	41	2,00	24,00	3,00	4,00	6,00	
Vrijeme od davanja lijeka do slanja na odjel (min)**	Sugamadeks	41	2,00	35,00	6,00	9,00	12,50	<0,001
	Neostigmin	41	7,00	54,00	10,00	13,00	16,50	
Intraoperacijski gubitak krvi (mL)	Sugamadeks	41	0,00	400,00	100,00	100,00	200,00	0,931
	Neostigmin	41	0,00	400,00	50,00	100,00	200,00	
Vrijeme prvog uzimanja tekućine (min)	Sugamadeks	41	76,00	1102,00	132,00	150,00	182,00	0,817
	Neostigmin	41	70,00	406,00	120,50	148,00	185,50	
Vrijeme prvog uzimanja hrane (min)	Sugamadeks	41	156,00	1313,00	266,50	335,00	764,00	0,956
	Neostigmin	41	103,00	1367,00	235,50	338,00	989,50	
Vrijeme prvog ustajanja (min)	Sugamadeks	41	96,00	481,00	171,50	243,00	305,00	0,676
	Neostigmin	41	34,00	466,00	174,00	266,00	292,50	

ITM, indeks tjelesne mase; TM, tjelesna masa; SD, standardna devijacija



Slika 11. Razlike u vrijednostima vremena od davanja lijeka do vađenja tubusa između ispitivanih skupina: *box and whisker plot*.



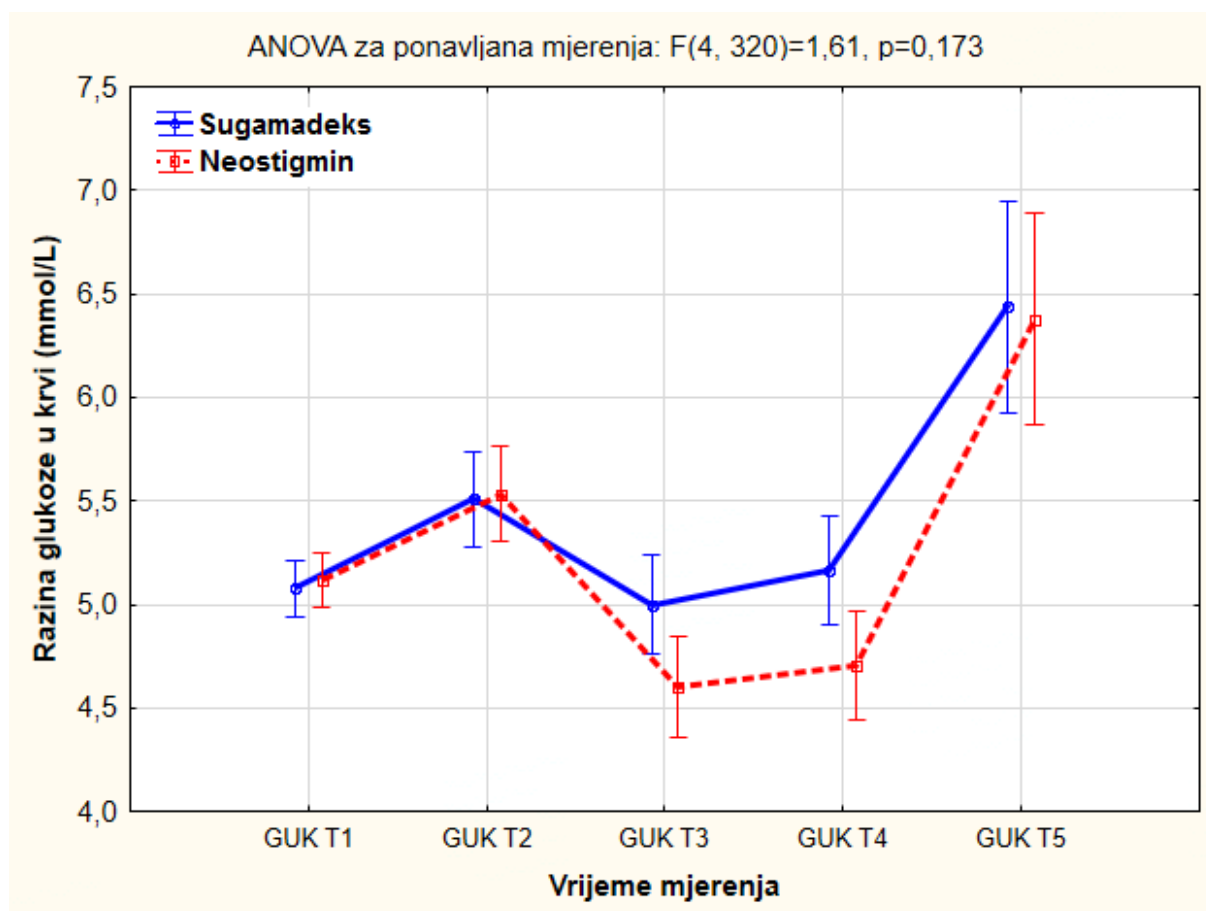
Slika 12. Razlike u vrijednostima vremena od davanja lijeka do slanja na odjel između ispitivanih skupina: *box and whisker plot*.

Kako su se vrijednosti glukoze rasporedile parametrijski (slijedeći Gaussovu krivulju) u analizi razlika su se uspoređivale aritmetičke sredine nezavisnim t-testom. Značajne su razlike (veće vrijednosti u skupini Sugamadeks) nakon 1 sata ($P=0,023$) i nakon 2 sata ($P=0,015$) (tablica 14).

Tablica 14. Razlike u vrijednostima glukoze između ispitivanih skupina: nezavisni t-test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Standardna greška	<i>P</i>
Vrijednost glukoze u T1 - prije indukcije i uključivanja infuzije	Sugamadeks	41	5,076	0,428	0,659
	Neostigmin	41	5,117	0,421	
Vrijednost glukoze u T2 - prije davanja terapije	Sugamadeks	41	5,510	0,875	0,881
	Neostigmin	41	5,534	0,558	
Vrijednost glukoze u T3 – 1 sat nakon operacijskog zahvata	Sugamadeks	41	5,000	0,917	0,023
	Neostigmin	41	4,602	0,600	
Vrijednost glukoze u T4 – 2 sata nakon operacijskog zahvata	Sugamadeks	41	5,163	1,028	0,015
	Neostigmin	41	4,705	0,582	
Vrijednost glukoze u T5 - 24 sata nakon operacijskog zahvata	Sugamadeks	41	6,437	1,469	0,872
	Neostigmin	41	6,378	1,805	

Na slici 13. prikazani su rezultati analize razlika u dinamici kretanja vrijednosti glukoze između ispitivanih skupina u odnosu na pojedina vremena mjerenja. Iako su, kada se gledaju zasebno, značajno veće vrijednosti glukoze u vremenu T3 (1 sat nakon operacijskog zahvata) i T4 (2 sata nakon operacijskog zahvata) u skupini koja je primila sugamadeks, nema značajnih razlika u ukupnoj dinamici promjena između ispitivane i kontrolne skupine, odnosno obrazac dinamike je jednak i kod jedne i kod druge skupine ($P=0,173$).



Slika 13. Analiza varijance za ponavljana mjerenja vrijednosti glukoze između ispitivanih skupina: ANOVA za ponovljena mjerenja.

GUK T1, vrijednost glukoze u krvi prije indukcije i uključivanja infuzije

GUK T2, vrijednost glukoze u krvi na kraju operacijskog zahvata, a prije davanja ispitivanog lijeka

GUK T3, vrijednost glukoze u krvi 1 sat nakon operacijskog zahvata

GUK T4, vrijednost glukoze u krvi 2 sata nakon operacijskog zahvata

GUK T5, vrijednost glukoze u krvi 24 sata nakon operacijskog zahvata

Tablice 15. i 16. pokazuju značajnu razliku u dinamici izmjerenih vrijednosti glukoze unutar svake skupine ($P < 0,001$).

Tablica 15. Usporedba razlike vrijednosti glukoze u skupini Sugamadeks

	Aritmetička sredina	SD
Vrijednost glukoze u T1 - prije indukcije i uključivanja infuzije	5,08	0,43
Vrijednost glukoze u T2 - prije davanja terapije	5,51	0,88
Vrijednost glukoze u T3 - 1 sat nakon operacijskog zahvata	5,00	0,92
Vrijednost glukoze u T4 - 2 sata nakon operacijskog zahvata	5,16	1,03
Vrijednost glukoze u T5 - 24 sata nakon operacijskog zahvata	6,44	1,47

a. Skupina = Sugamadeks

	Vrijednost	F	df	P
ANOVA (Wilks' Lambda)	0,403	13,71	4,000	<0,001

Tablica 16. Usporedba razlike vrijednosti glukoze u skupini Neostigmin

	Aritmetička sredina	SD
Vrijednost glukoze u T1 - prije indukcije i uključivanja infuzije	5,12	0,42
Vrijednost glukoze u T2 - prije davanja terapije	5,53	0,56
Vrijednost glukoze u T3 - 1 sat nakon operacijskog zahvata	4,60	0,60
Vrijednost glukoze u T4 - 2 sata nakon operacijskog zahvata	4,70	0,58
Vrijednost glukoze u T5 - 24 sata nakon operacijskog zahvata	6,38	1,80

a. Skupina = Neostigmin

	Vrijednost	F	df	P
ANOVA (Wilks' Lambda)	0,157	49,61	4,000	<0,001

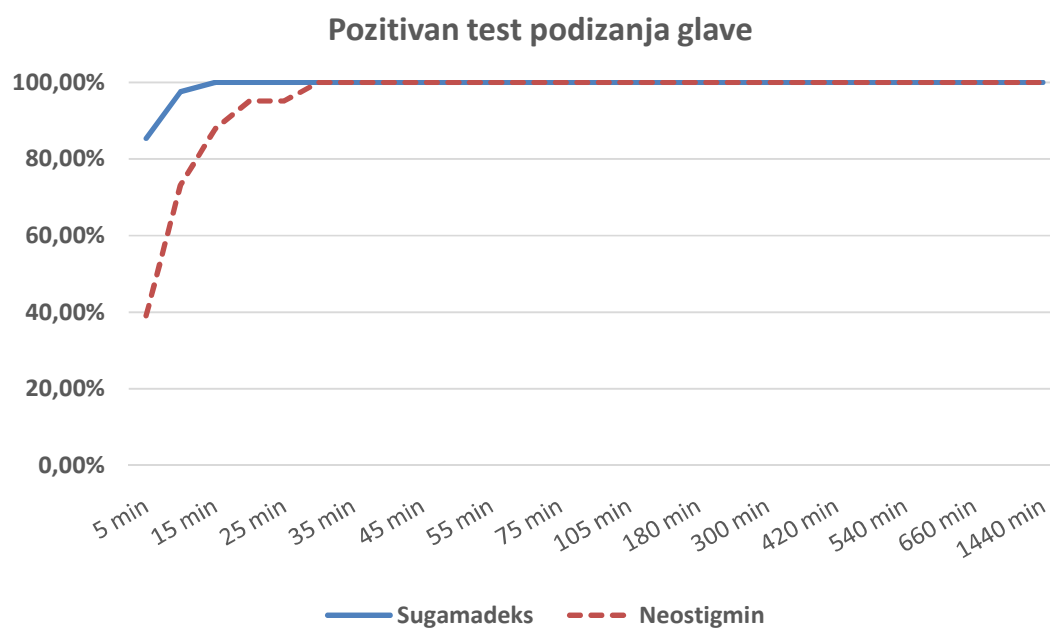
Test podizanja glave je značajno češće pozitivan unutar prvih 15 minuta u skupini Sugamadeks u odnosu na skupinu Neostigmin, što je prikazano u tablici 17. i na slici 14. Nakon 15 minuta vrijednosti se statistički izjednačavaju.

Tablica 17. Razlike u rezultatima testa podizanja glave za svako promatrano vrijeme između ispitivanih skupina: X^2 test

		Skupina			
		Sugamadeks		Neostigmin	
		n	%	n	%
Test podizanja glave 5. min*	Negativan	6	14,6%	25	61,0%
	Pozitivan	35	85,4%	16	39,0%
Test podizanja glave 10. min*	Negativan	1	2,4%	11	26,8%
	Pozitivan	40	97,6%	30	73,2%
Test podizanja glave 15. min*	Negativan	0	0,0%	5	12,2%
	Pozitivan	41	100,0%	36	87,8%
Test podizanja glave 20. min	Negativan	0	0,0%	2	4,9%
	Pozitivan	41	100,0%	39	95,1%
Test podizanja glave 25. min	Negativan	0	0,0%	2	4,9%
	Pozitivan	41	100,0%	39	95,1%
Test podizanja glave 30. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 35. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 40. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 45. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 50. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 55. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 60. min	Negativan	0	,0%	0	,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 75. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 90. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 105. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%

Test podizanja glave 120. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 180. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 240. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 300. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 360. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 420. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 480. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 540. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 600. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 660. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 720. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test podizanja glave 1440. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%

*X² test; $P < 0,05$



Slika 14. Test podizanja glave za svako promatrano vrijeme između ispitivanih skupina.

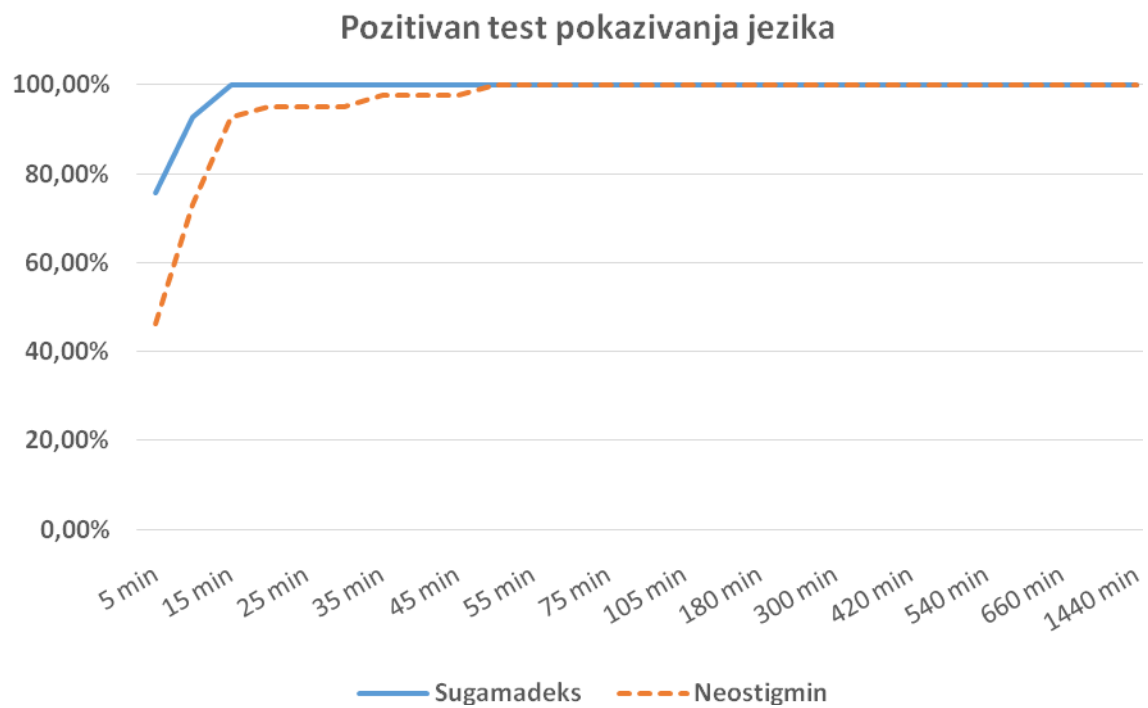
Test pokazivanja jezika je značajno češće pozitivan unutar prvih 10 minuta u skupini Sugamadeks, što je prikazano u tablici 18. i na slici 15. Nakon 10 minuta vrijednosti se statistički izjednačavaju.

Tablica 18. Razlike u rezultatima testa pokazivanja jezika za svako promatrano vrijeme između ispitivanih skupina: χ^2 test

		Skupina			
		Sugamadeks		Neostigmin	
		n	%	n	%
Test pokazivanja jezika 5. min*	Negativan	10	24,4%	22	53,7%
	Pozitivan	31	75,6%	19	46,3%
Test pokazivanja jezika 10. min*	Negativan	3	7,3%	11	26,8%
	Pozitivan	38	92,7%	30	73,2%
Test pokazivanja jezika 15. min	Negativan	0	0,0%	3	7,3%
	Pozitivan	41	100,0%	38	92,7%
Test pokazivanja jezika 20. min	Negativan	0	0,0%	2	4,9%
	Pozitivan	41	100,0%	39	95,1%
Test pokazivanja jezika 25. min	Negativan	0	0,0%	2	4,9%
	Pozitivan	41	100,0%	39	95,1%
Test pokazivanja jezika 30. min	Negativan	0	0,0%	2	4,9%
	Pozitivan	41	100,0%	39	95,1%
Test pokazivanja jezika 35. min	Negativan	0	0,0%	1	2,4%
	Pozitivan	41	100,0%	40	97,6%
Test pokazivanja jezika 40. min	Negativan	0	0,0%	1	2,4%
	Pozitivan	41	100,0%	40	97,6%
Test pokazivanja jezika 45. min	Negativan	0	0,0%	1	2,4%
	Pozitivan	41	100,0%	40	97,6%
Test pokazivanja jezika 50. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test pokazivanja jezika 55. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test pokazivanja jezika 60. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test pokazivanja jezika 75. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test pokazivanja jezika 90. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test pokazivanja jezika 105. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%

Test pokazivanja jezika 120. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test pokazivanja jezika 180. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test pokazivanja jezika 240. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test pokazivanja jezika 300. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test pokazivanja jezika 360. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test pokazivanja jezika 420. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test pokazivanja jezika 480. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test pokazivanja jezika 540. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test pokazivanja jezika 600. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test pokazivanja jezika 660. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test pokazivanja jezika 720. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test pokazivanja jezika 1440. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%

* χ^2 test; $P < 0,05$



Slika 15. Test pokazivanja jezika za svako promatrano vrijeme između ispitivanih skupina.

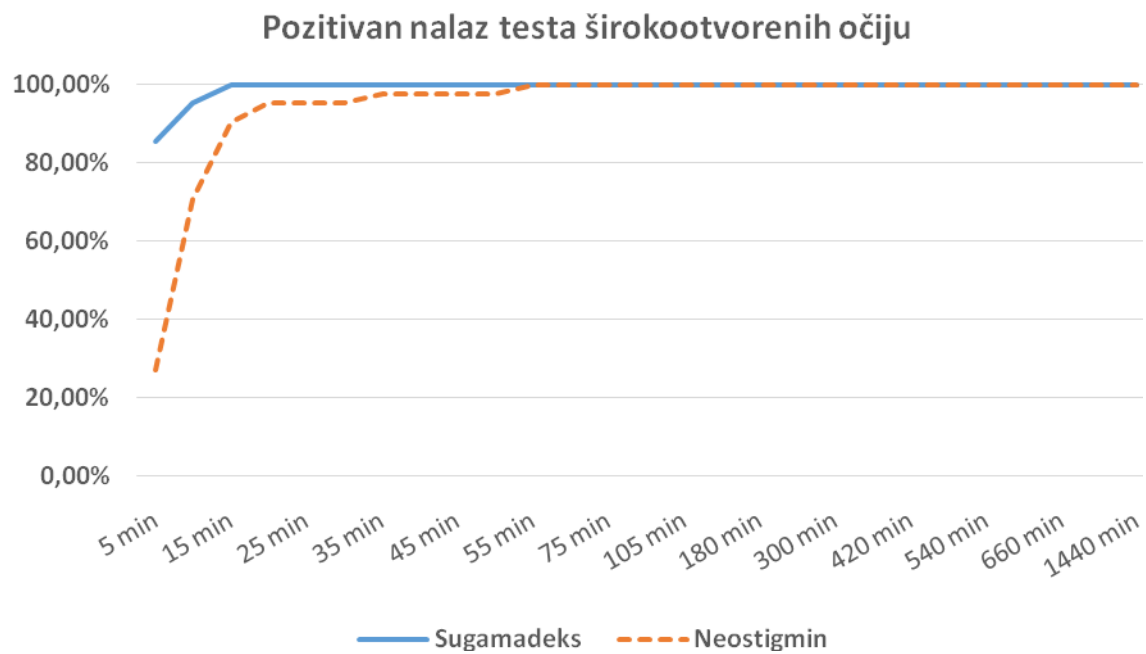
Test držanja širokootvorenih očiju je značajno češće pozitivan unutar prvih 15 minuta u skupini Sugamadeks, što je prikazano u tablici 19. i na slici 16. Nakon 15 minuta vrijednosti se statistički izjednačavaju, iako postoji neznatna razlika u korist ispitanika u skupini Sugamadeks sve do 55. minute

Tablica 19. Razlike u rezultatima testa držanja širokootvorenih očiju za svako promatrano vrijeme između ispitivanih skupina: χ^2 test

		Skupina			
		Sugamadeks		Neostigmin	
		n	%	n	%
Test držanja širokootvorenih očiju 5. min*	Negativan	6	14,6%	30	73,2%
	Pozitivan	35	85,4%	11	26,8%
Test držanja širokootvorenih očiju 10. min*	Negativan	2	4,9%	12	29,3%
	Pozitivan	39	95,1%	29	70,7%
Test držanja širokootvorenih očiju 15. min*	Negativan	0	0,0%	4	9,8%
	Pozitivan	41	100,0%	37	90,2%
Test držanja širokootvorenih očiju 20. min	Negativan	0	0,0%	2	4,9%
	Pozitivan	41	100,0%	39	95,1%
Test držanja širokootvorenih očiju 25. min	Negativan	0	0,0%	2	4,9%
	Pozitivan	41	100,0%	39	95,1%
Test držanja širokootvorenih očiju 30. min	Negativan	0	0,0%	2	4,9%
	Pozitivan	41	100,0%	39	95,1%
Test držanja širokootvorenih očiju 35. min	Negativan	0	0,0%	1	2,4%
	Pozitivan	41	100,0%	40	97,6%
Test držanja širokootvorenih očiju 40. min	Negativan	0	0,0%	1	2,4%
	Pozitivan	41	100,0%	40	97,6%
Test držanja širokootvorenih očiju 45. min	Negativan	0	0,0%	1	2,4%
	Pozitivan	41	100,0%	40	97,6%
Test držanja širokootvorenih očiju 50. min	Negativan	0	0,0%	1	2,4%
	Pozitivan	41	100,0%	40	97,6%
Test držanja širokootvorenih očiju 55. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test držanja široko otvorenih očiju 60. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test držanja široko otvorenih očiju 75. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju 90. min	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%

Test držanja širokootvorenih očiju	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
105. min	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
120. min	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
180. min	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
240. min	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
300. min	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
360. min	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
420. min	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
480. min	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test držanja široko otvorenih očiju	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
540. min	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
600. min	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju	Negativan	0	,0%	0	,0%
660. min	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
720. min	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%
Test držanja širokootvorenih očiju	Negativan	0	0,0%	0	0,0%
1440. min	Pozitivan	41	100,0%	41	100,0%

* χ^2 test; $P < 0,05$



Slika 16. Test širokootvorenih očiju za svako promatrano vrijeme između ispitivanih skupina.

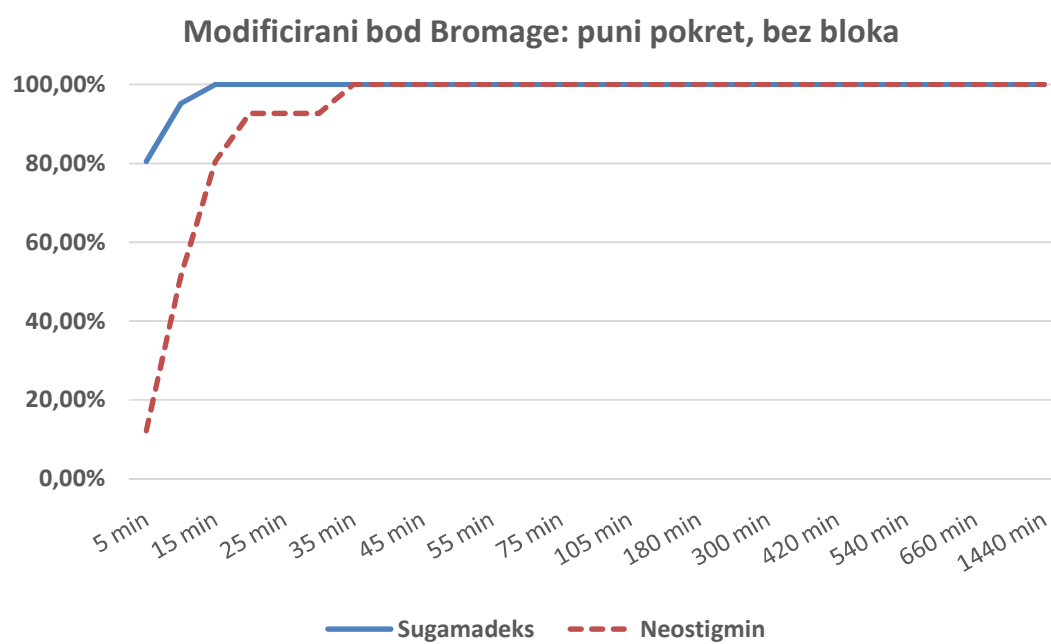
Modificirani bod Bromage se značajno razlikuje između skupina u prvih 15 minuta nakon čega se vrijednosti statistički izjednačavaju (prikazano u tablici 20. i na slici 17).

Tablica 20. Razlike u rezultatima modificiranog boda Bromage za svako promatrano vrijeme između ispitivanih skupina: χ^2 test

		Skupina			
		Sugamadeks		Neostigmin	
		n	%	n	%
Modificirani bod Bromage 5. min*	Nema bloka, puni pokret	33	80,5%	5	12,2%
	Nemogućnost podizanja ekstenziranog noge, moguća fleksija koljena	3	7,3%	20	48,8%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	2	4,9%	6	14,6%
	Nemogućnost fleksije gležnjeva	3	7,3%	10	24,4%
Modificirani bod Bromage 10. min*	Nema bloka, puni pokret	39	95,1%	21	51,2%
	Nemogućnost podizanja ekstenziranog noge, moguća fleksija koljena	0	0,0%	12	29,3%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	1	2,4%	3	7,3%
	Nemogućnost fleksije gležnjeva	1	2,4%	5	12,2%
Modificirani bod Bromage 15. min*	Nema bloka, puni pokret	41	100,0%	33	80,5%
	Nemogućnost podizanja ekstenziranog noge, moguća fleksija koljena	0	0,0%	4	9,8%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	0	0,0%	2	4,9%
	Nemogućnost fleksije gležnjeva	0	0,0%	2	4,9%
Modificirani bod Bromage 20. min	Nema bloka, puni pokret	41	100,0%	38	92,7%
	Nemogućnost podizanja ekstenziranog noge, moguća fleksija koljena	0	0,0%	1	2,4%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije gležnjeva	0	0,0%	2	4,9%
Modificirani bod Bromage 25. min	Nema bloka, puni pokret	41	100,0%	38	92,7%
	Nemogućnost podizanja ekstenziranog noge, moguća fleksija koljena	0	0,0%	1	2,4%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	0	0,0%	2	4,9%
	Nemogućnost fleksije gležnjeva	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 30. min	Nema bloka, puni pokret	41	100,0%	38	92,7%
	Nemogućnost podizanja ekstenziranog noge, moguća fleksija koljena	0	0,0%	3	7,3%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije gležnjeva	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 35. min	Nema bloka, puni pokret	41	100,0%	41	100,0%
	Nemogućnost podizanja ekstenziranog noge, moguća fleksija koljena	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije gležnjeva	0	0,0%	0	0,0%

Modificirani bod Bromage 240. min	Nema bloka, puni pokret	41	100,0%	41	100,0%
	Nemogućnost podizanja ekstenzije noge, moguća fleksija koljena	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije gležnja	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 300. min	Nema bloka, puni pokret	41	100,0%	41	100,0%
	Nemogućnost podizanja ekstenzije noge, moguća fleksija koljena	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije gležnja	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 360. min	Nema bloka, puni pokret	41	100,0%	41	100,0%
	Nemogućnost podizanja ekstenzije noge, moguća fleksija koljena	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije gležnja	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 420. min	Nema bloka, puni pokret	41	100,0%	41	100,0%
	Nemogućnost podizanja ekstenzije noge, moguća fleksija koljena	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije gležnja	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 480. min	Nema bloka, puni pokret	41	100,0%	41	100,0%
	Nemogućnost podizanja ekstenzije noge, moguća fleksija koljena	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije gležnja	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 540. min	Nema bloka, puni pokret	41	100,0%	41	100,0%
	Nemogućnost podizanja ekstenzije noge, moguća fleksija koljena	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije gležnja	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 600. min	Nema bloka, puni pokret	41	100,0%	41	100,0%
	Nemogućnost podizanja ekstenzije noge, moguća fleksija koljena	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije gležnja	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 660. min	Nema bloka, puni pokret	41	100,0%	41	100,0%
	Nemogućnost podizanja ekstenzije noge, moguća fleksija koljena	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije gležnja	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 720. min	Nema bloka, puni pokret	41	100,0%	41	100,0%
	Nemogućnost podizanja ekstenzije noge, moguća fleksija koljena	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije gležnja	0	0,0%	0	0,0%
Modificirani bod Bromage 1440. min	Nema bloka, puni pokret	41	100,0%	41	100,0%
	Nemogućnost podizanja ekstenzije noge, moguća fleksija koljena	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	0	0,0%	0	0,0%
	Nemogućnost fleksije gležnja	0	0,0%	0	0,0%

*X² test; P<0,05



Slika 17. Modificirani bod Bromage za svako promatrano vrijeme između ispitivanih skupina.

5.4. Analiza korelacija vrijednosti glukoze s kliničkim varijablama

Povezanost vrijednosti glukoze u mjernim točkama s pojedinim kliničkim varijablama je određena izračunom Spearmanovih koeficijenata korelacije za ukupni uzorak (tablica 21.) i svaku ispitivanu skupinu (tablica 22. i tablica 23.).

U ukupnom uzorku istraživane populacije dokazana je blaga negativna povezanost između visine bolesnika i vrijednosti glukoze 24 sata nakon operacijskog zahvata ($\rho=-0,254$, $P=0,021$) i blaga negativna povezanost vremena od davanja lijeka do slanja na odjel i bazične vrijednosti glukoze ($\rho=-0,247$, $P=0,025$) (tablica 21). U ukupnom uzorku dokazana je i blaga pozitivna povezanost vremena prvog ustajanja i bazične vrijednosti glukoze ($\rho=0,278$, $P=0,012$) (tablica 21.). U ukupnom uzorku nije dokazana značajna povezanost vrijednosti glukoze jedan sat i dva sata nakon operacijskog zahvata s bilo kojim od istraživanih kliničkih parametara (dob, visina, tjelesna masa, trajanje operacije, trajanje anestezije, trajanje oporavka, trajanje hospitalizacije, ukupna količina rokuronija, ukupna količina fentanila, vrijeme od davanja ispitivanog lijeka do vađenja tubusa, vrijeme od davanja ispitivanog lijeka do slanja na odjel, intraoperacijski gubitak krvi, vrijeme prvog ustajanja, vrijeme prvog uzimanja tekućine, vrijeme prvog uzimanja hrane).

U skupini Sugamadeks dokazana je pozitivna povezanost ukupne količine rokuronija i vrijednosti glukoze na kraju operacijskog zahvata, a prije davanja sugamadeksa ($\rho=0,338$, $P=0,031$) (tablica 22.). Međutim, nije dokazana i povezanost ukupne količine rokuronija po tjelesnoj masi i vrijednosti glukoze u istoj mjernoj točki ($\rho=0,207$, $P=0,193$) (tablica 22.). Dodatno je u skupini Sugamadeks dokazana negativna povezanost vremena od davanja sugamadeksa do slanja na odjel i bazične vrijednosti glukoze ($\rho=-0,385$, $P=0,013$) te negativna povezanost vremena prvog uzimanja hrane i bazične vrijednosti glukoze ($\rho=-0,363$, $P=0,020$) (tablica 22.).

U skupini Neostigmin dokazana je negativna povezanost između visine bolesnika i vrijednosti glukoze 24 sata nakon operacijskog zahvata ($\rho=-0,392$, $P=0,011$) (tablica 23.). U istoj skupini postoji granično značajna pozitivna povezanost između trajanja operacijskog zahvata i vrijednosti glukoze 2 sata nakon operacijskog zahvata ($\rho=0,316$, $P=0,046$) (tablica 23.). Dodatno je u skupini Neostigmin dokazana pozitivna povezanost vremena prvog uzimanja tekućine i vrijednosti glukoze jedan sat nakon operacijskog zahvata ($\rho=0,400$, $P=0,010$), vremena prvog ustajanja i bazične vrijednosti glukoze ($\rho=0,340$, $P=0,030$) te vremena

prvog ustajanja i vrijednosti glukoze jedan sat nakon operacijskog zahvata ($\rho=0,365$, $P=0,019$) (tablica 23.).

Tablica 21. Korelacija vrijednosti glukoze s pojedinim kliničkim parametrima na ukupnom uzorku: Spearmanov korelacijski koeficijent rho

		Vrijednost glukoze u T1 - prije indukcije i uključivanja infuzije	Vrijednost glukoze u T2 - prije davanja terapije	Vrijednost glukoze u T3 - 1 sat nakon operacijskog zahvata	Vrijednost glukoze u T4 - 2 sata nakon operacijskog zahvata	Vrijednost glukoze u T5 - 24 sata nakon operacijskog zahvata
Dob (godine)	rho	0,097	0,019	0,072	-0,024	0,054
	P	0,384	0,868	0,521	0,832	0,627
Tjelesna masa (kg)	rho	0,075	0,146	0,023	-0,140	-0,182
	P	0,504	0,190	0,838	0,211	0,101
Visina (cm)	rho	0,061	0,166	-0,002	-0,134	-0,254
	P	0,588	0,136	0,986	0,231	0,021
ITM (kg/m ²)	rho	0,080	0,053	0,060	-0,088	-0,077
	P	0,475	0,636	0,595	0,429	0,491
Trajanje anestezije (min)	rho	-0,124	0,062	-0,016	0,149	0,084
	P	0,268	0,581	0,884	0,181	0,452
Trajanje operacije (min)	rho	-0,126	0,048	-0,036	0,156	0,007
	P	0,259	0,667	0,748	0,162	0,947
Trajanje oporavka od operacije do otpusta (dani)	rho	0,148	0,153	0,139	0,019	0,120
	P	0,186	0,169	0,213	0,862	0,282
Trajanje hospitalizacije (dani)	rho	0,127	0,125	0,053	0,035	0,147
	P	0,254	0,263	0,638	0,755	0,187
Ukupna količina rokuronija (mg)	rho	-0,017	0,175	-0,116	-0,019	-0,074
	P	0,878	0,116	0,299	0,869	0,508
Ukupna količina rokuronija (mg po TM)	rho	-0,107	0,094	-0,121	0,010	-0,033
	P	0,337	0,399	0,279	0,931	0,769
Ukupna količina fentanila (mg)	rho	-0,114	0,141	-0,011	0,042	-0,068
	P	0,307	0,206	0,924	0,710	0,544
Ukupna količina fentanila (mg po TM)	rho	-0,155	0,062	0,036	0,142	0,044
	P	0,166	0,578	0,746	0,203	0,696
Vrijeme od davanja lijeka do vađenja tubusa (min)	rho	-0,149	0,049	-0,076	-0,146	0,022
	P	0,182	0,663	0,499	0,192	0,845
Vrijeme od davanja lijeka do slanja na odjel (min)	rho	-0,247	-0,008	-0,114	-0,084	-0,045
	P	0,025	0,942	0,308	0,454	0,688
Intraoperacijski gubitak krvi (mL)	rho	0,115	0,119	0,045	0,090	-0,053
	P	0,302	0,287	0,686	0,422	0,634
Vrijeme prvog uzimanja tekućine (min)	rho	0,089	0,095	0,082	-0,076	0,060
	P	0,427	0,395	0,466	0,500	0,591
Vrijeme prvog uzimanja hrane (min)	rho	-0,098	0,000	0,043	0,096	0,059
	P	0,383	0,997	0,702	0,389	0,598
Vrijeme prvog ustajanja (min)	rho	0,278	0,206	0,083	0,026	0,034
	P	0,012	0,064	0,456	0,819	0,764

ITM, indeks tjelesne mase; TM, tjelesna masa

Tablica 22. Korelacija vrijednosti glukoze s pojedinim kliničkim parametrima u skupini Sugamadeks: Spearmanov korelacijski koeficijent rho

		Vrijednost glukoze u T1 - prije indukcije i uključivanja infuzije	Vrijednost glukoze u T2 - prije davanja terapije	Vrijednost glukoze u T3 - 1 sat nakon operacijskog zahvata	Vrijednost glukoze u T4 - 2 sata nakon operacijskog zahvata	Vrijednost glukoze u T5 - 24 sata nakon operacijskog zahvata
Dob (godine)	rho	0,037	-0,014	0,176	0,078	0,123
	P	0,820	0,931	0,270	0,628	0,444
Tjelesna masa (kg)	rho	0,204	0,277	0,177	-0,161	-0,126
	P	0,200	0,079	0,268	0,313	0,432
Visina (cm)	rho	0,108	0,263	0,082	-0,070	-0,139
	P	0,500	0,097	0,610	0,663	0,384
ITM (kg/m ²)	rho	0,213	0,154	0,192	-0,166	-0,112
	P	0,181	0,337	0,229	0,299	0,484
Trajanje anestezije (min)	rho	-0,230	0,011	-0,102	0,017	-0,027
	P	0,148	0,945	0,526	0,915	0,865
Trajanje operacije (min)	rho	-0,219	0,008	-0,080	-0,040	-0,094
	P	0,169	0,962	0,619	0,805	0,559
Trajanje oporavka od operacije do otpusta (dani)	rho	0,189	0,158	0,085	-0,048	0,075
	P	0,237	0,324	0,598	0,764	0,642
Trajanje hospitalizacije (dani)	rho	0,106	0,018	0,125	-0,114	0,137
	P	0,509	0,910	0,436	0,479	0,394
Ukupna količina rokuronija (mg)	rho	0,054	0,338	-0,034	-0,171	-0,120
	P	0,737	0,031	0,831	0,285	0,454
Ukupna količina rokuronija (mg po TM)	rho	-0,108	0,207	-0,214	-0,150	-0,245
	P	0,501	0,193	0,180	0,349	0,122
Ukupna količina fentanila (mg)	rho	-0,154	0,232	0,123	-0,094	-0,039
	P	0,336	0,144	0,442	0,558	0,807
Ukupna količina fentanila (mg po TM)	rho	-0,297	0,085	0,054	-0,004	-0,002
	P	0,060	0,597	0,737	0,981	0,988
Vrijeme od davanja lijeka do vađenja tubusa (min)	rho	-0,201	0,016	0,025	-0,150	-0,004
	P	0,207	0,920	0,876	0,350	0,980
Vrijeme od davanja lijeka do slanja na odjel (min)	rho	-0,385	-0,096	0,014	-0,081	-0,029
	P	0,013	0,551	0,930	0,614	0,858
Intraoperacijski gubitak krvi (ml)	rho	0,126	0,259	0,330	0,030	-0,159
	P	0,432	0,102	0,035	0,851	0,322
Vrijeme prvog uzimanja tekućine (min)	rho	0,018	-0,003	-0,164	-0,024	-0,161
	P	0,910	0,986	0,305	0,881	0,314
Vrijeme prvog uzimanja hrane (min)	rho	-0,363	-0,091	-0,012	0,154	-0,036
	P	0,020	0,571	0,939	0,335	0,821
Vrijeme prvog ustajanja (min)	rho	0,235	0,252	-0,089	0,032	-0,133
	P	0,139	0,111	0,581	0,844	0,406

ITM, indeks tjelesne mase; TM, tjelesna masa.

Tablica 23. Korelacija vrijednosti glukoze s pojedinim kliničkim parametrima u skupini Neostigmin: Spearmanov korelacijski koeficijent rho

		Vrijednost glukoze u T1 - prije indukcije i uključivanja infuzije	Vrijednost glukoze u T2 - prije davanja terapije	Vrijednost glukoze u T3 - 1 sat nakon operacijskog zahvata	Vrijednost glukoze u T4 - 2 sata nakon operacijskog zahvata	Vrijednost glukoze u T5 - 24 sata nakon operacije
Dob (godine)	rho	0,165	0,033	-0,104	-0,124	0,003
	P	0,303	0,839	0,517	0,438	0,986
Tjelesna masa (kg)	rho	-0,026	-0,056	-0,093	-0,062	-0,286
	P	0,873	0,727	0,564	0,701	0,070
Visina (cm)	rho	0,022	-0,020	0,007	-0,122	-0,392
	P	0,893	0,900	0,967	0,445	0,011
ITM (kg/m ²)	rho	-0,005	-0,128	-0,199	0,008	-0,066
	P	0,974	0,423	0,213	0,959	0,681
Trajanje anestezije (min)	rho	-0,042	0,096	0,018	0,240	0,127
	P	0,794	0,549	0,912	0,131	0,429
Trajanje operacije (min)	rho	-0,057	0,076	-0,027	0,314	0,047
	P	0,724	0,635	0,865	0,046	0,772
Trajanje oporavka od operacije do otpusta (dani)	rho	0,134	0,145	0,192	0,052	0,165
	P	0,403	0,365	0,230	0,745	0,303
Trajanje hospitalizacije (dani)	rho	0,174	0,288	-0,096	0,232	0,175
	P	0,276	0,068	0,552	0,145	0,273
Ukupna količina rokuronija (mg)	rho	-0,061	-0,005	-0,122	0,225	-0,086
	P	0,705	0,976	0,446	0,158	0,594
Ukupna količina rokuronija (mg po TM)	rho	-0,113	0,006	-0,032	0,194	0,105
	P	0,483	0,969	0,841	0,223	0,512
Ukupna količina fentanila (mg)	rho	-0,068	0,025	-0,097	0,256	-0,098
	P	0,673	0,877	0,545	0,107	0,541
Ukupna količina fentanila (mg po TM)	rho	-0,044	0,055	-0,013	0,272	0,121
	P	0,783	0,732	0,934	0,086	0,451
Vrijeme od davanja lijeka do vađenja tubusa (min)	rho	-0,152	-0,083	0,020	0,051	0,228
	P	0,342	0,604	0,901	0,752	0,152
Vrijeme od davanja lijeka do slanja na odjel (min)	rho	-0,214	-0,050	-0,099	0,079	-0,033
	P	0,178	0,754	0,538	0,625	0,838
Intraoperacijski gubitak krvi (mL)	rho	0,093	-0,018	-0,169	0,112	0,046
	P	0,562	0,910	0,290	0,484	0,776
Vrijeme prvog uzimanja tekućine (min)	rho	0,156	0,170	0,400	-0,157	0,245
	P	0,331	0,288	0,010	0,327	0,122
Vrijeme prvog uzimanja hrane (min)	rho	0,120	0,130	0,037	0,019	0,152
	P	0,455	0,417	0,817	0,908	0,344
Vrijeme prvog ustajanja (min)	rho	0,340	0,175	0,365	0,011	0,220
	P	0,030	0,273	0,019	0,944	0,167

ITM, indeks tjelesne mase; TM, tjelesna masa.

5.5. Komplikacije i neželjeni događaji tijekom istraživanja

Tijekom istraživanja zabilježen je manji broj neželjenih događaja. U skupini Sugamadeks zabilježena je poslijeoperacijska grlobolja u jednom slučaju (incidencija 2,4% u skupini Sugamadeks; 1,2% u ukupnom uzorku). U skupini Neostigmin je zabilježen jedan slučaj poslijeoperacijske mučnine (incidencija 2,4% u skupini Neostigmin; 1,2% u ukupnom uzorku) i jedan slučaj poslijeoperacijske agitacije bolesnika (incidencija 2,4% u skupini Neostigmin; 1,2% u ukupnom uzorku).

6. RASPRAVA

U ovom prospektivnom, intervencijskom, randomiziranom i jednostruko slijepom kliničkom istraživanju ispitivan je utjecaj lijeka sugamadeksa, neutralizatora neuromišićnog blokatora rokuronija, na vrijednosti glukoze u krvi odraslih bolesnika koji su podvrgnuti operacijskom zahvatu septoplastike (korekcije nosne pregrade) u općoj anesteziji. Osnovna hipoteza istraživača u ovom istraživanju je bila da sugamadeks, koji je po kemijskoj strukturi ciklički oligosaharid i pripada skupini ugljikohidrata, povećava poslijeoperacijske vrijednosti glukoze u krvi u odraslih bolesnika u odnosu na neostigmin koji je po kemijskoj strukturi kvartarni amin i ne pripada skupini ugljikohidrata. Nadalje, u istraživanju se ispitala i učinkovitost primjene sugamadeksa u odnosu na neostigmin praćenjem vremena ekstubacije i slanja na odjel te oporavka mišićne snage, mobilnosti i mobilizacije bolesnika uključenih u istraživanje. Rezultati provedenog istraživanja potvrđuju statistički značajnu razliku u poslijeoperacijskim vrijednostima glukoze u krvi nakon jednog sata i dva sata od davanja sugamadeksa u odnosu na skupinu koja je primila neostigmin, čime je potvrđena osnovna hipoteza istraživanja. Nadalje, rezultati pokazuju da je vrijeme od primjene lijeka do vađenja tubusa i slanja na odjel statistički značajno kraće u skupini koja je primila sugamadeks u odnosu na skupinu koja je primila neostigmin. Testovi oporavka mišićne snage (test podizanja glave, test pokazivanja jezika i test držanja širokootvorenih očiju) i test mobilnosti pokazuju statistički značajno veće razlike unutar prvih 15 minuta u korist sugamadeksa. Rezultati mobilizacije bolesnika (prvo uzimanje tekućine i hrane i prvog ustajanja) nisu pokazali značajne statističke razlike između skupine koja je primila sugamadeks u odnosu na skupinu koja je primila neostigmin. Time je veća učinkovitost sugamadeksa u odnosu na neostigmin potvrđena samo djelomice. Međutim, prije davanja konačnih zaključaka potrebno je dodatno analizirati i obrazložiti kliničke uvjete u kojima je provedeno ovo istraživanje, a koji mogu dovesti do sustavne pogreške u donošenju zaključaka.

Vrijednosti glukoze u perioperacijskom razdoblju u kirurških bolesnika ovise o nizu čimbenika koji potencijalno mogu dovesti do disbalansa vrijednosti glukoze u krvi. Ključni čimbenici koji mogu utjecati na vrijednost glukoze u perioperacijskom razdoblju u kirurških bolesnika su sljedeći: prijeoperacijski glikemijski status koji uključuje i prijeoperacijsko razdoblje gladovanja, perioperacijski postupci koji uključuju primjenu egzogenih tvari s

potencijalnim utjecajem na vrijednosti glukoze u krvi i metabolički odgovor na kirurški stres (139).

Dijabetes zahtijeva poseban postupak kontrole vrijednosti glukoze u krvi u perioperacijskom razdoblju uključujući prilagodbu postojeće propisane oralne antidijabetičke terapije u bolesnika s dijabetesom tipa II. ili prilagodbu doze inzulina u bolesnika s dijabetesom tipa I. (136). Oralne hipoglikemike, osobito metformin i sulfonilureju, valja prije operacijskog zahvata izostaviti, jer u uvjetima potrebnog gladovanja prije operacijskog zahvata mogu dovesti do hipoglikemije (136). Dodatna otežavajuća okolnost je nemogućnost titriranja njihovog učinka zbog njihovog dugog poluživota (poluživot za metformin iznosi 24 sata (165); poluživot za sulfonilureju iznosi 2-10 sati (165)). Inzulin omogućava bolje titriranje vrijednosti glukoze u perioperacijskom razdoblju u odnosu na oralne hipoglikemike pa se koristi perioperacijski i za bolesnike koji su prijeoperacijski uzimali propisane oralne hipoglikemike (136). Prema novijem istraživanju Armendáriz-Buila i sur., dijabetes tip II. povećava trajanje neuromišićnog bloka izazvanog rokuronijem. Neuromišićni oporavak nakon aplicirane doze od 0,6 mg/kg tjelesne mase do postizanja povrata omjera TOF T₄/T₁ na vrijednost od 0,9 je bio 25 minuta duži u skupini dijabetičara u odnosu na one koji nisu dijabetičari. Opažena razlika u trajanju bloka nakon rokuronija je bila neovisna o komplikacijama koje izaziva dijabetes (166).

U ovom istraživanju nisu bili uključeni bolesnici s dijabetesom ili prijeoperacijskim vrijednostima glukoze u krvi izvan referentnih vrijednosti, čime je isključena mogućnost utjecaja dijabetesa na rezultate istraživanja. Naime, učestalost dijabetesa u kirurških bolesnika je značajna. Incidencija dijabetičara za nekardijalne kirurške zahvate u Europi prema velikom multicentričnom istraživanju EuSOS (engl. *European Surgical Outcomes Study*, Europsko istraživanje o kirurškim ishodima) koje je uključivalo različite vrste operacijskog zahvata prema redu hitnosti, stupnju težine i kirurškoj specijalnosti te odrasle bolesnike od ASA 1 do ASA 5 iznosila je 11,98% (167). Incidencija dijabetičara u kohorti bolesnika ovoga istraživanja, koja je pripremana za operacijski zahvat septoplastike u promatranom razdoblju, bila je 4,3%, što je niže nego u opisanoj ukupnoj kirurškoj populaciji, ali je usporedivo s postojećim podacima o učestalosti dijabetesa u Republici Hrvatskoj. Učestalost dijabetesa oba tipa u 2013. godini u Republici Hrvatskoj je iznosila 5,6% u općoj odrasloj populaciji (168). Razdoblje gladovanja prije operacijskog zahvata je uobičajena klinička praksa s ciljem smanjivanja želučanog sadržaja i prevencijom moguće regurgitacije koja može dovesti do plućne aspiracije (izvještaji o incidenciji variraju od 1:7103 (169), 1:3333 (170) do 1:125

(171)), značajnog pobola (1:16573 (169) do 1:200 (171) i mogućeg fatalnog ishoda (1:99441 (169) do 1:998 (171)). Aktualne smjernice Europskog društva za anesteziologiju (engl. *European Society of Anaesthesiology*) određuju da je razdoblje prijeoperacijskog gladovanja šest sati za krutu hranu, četiri sata za majčino mlijeko i dva sata za bistre tekućine (172). Prilikom gladovanja može doći do hipoglikemije, osobito u dijabetičara na terapiji, ali i do ketoze koja može nastupiti i kod nedijabetičara. Tijekom gladovanja uspostavlja se katabolično stanje u kojem organizam ne metabolizira ugljikohidrate, već energiju priskrbljuje metabolizmom masti. Pri nedostatku ugljikohidrata automatski dolazi do otpuštanja masnih kiselina iz masnog tkiva. Hormonski učinci kortizola, povećano lučenje glukagona i smanjeno lučenje inzulina dodatno doprinose otpuštanju masnih kiselina iz masnog tkiva. Kao posljedica toga, goleme količine masnih kiselina su na raspolaganju 1) stanicama perifernog tkiva za dobivanje energije i 2) jetrenim stanicama za pretvaranje masnih kiselina u ketonska tijela (173). Unos glukoze u stanju gladovanja ima negativni učinak, jer može dovesti do hiperprodukcije ugljikovog dioksida i sinteze glikogena (174).

Postupnik ovoga istraživanja je uključivao naputke smjernica o definiranom razdoblju prijeoperacijskog gladovanja. Kontrola unosa glukoze perioperacijski je provedena tako što je intraoperacijski bila dozvoljena upotreba isključivo 0,9% NaCl otopine, a poslijeoperacijski je do prvog obroka bio poslužen nezaslađeni čaj. Analiza prijeoperacijskih vrijednosti glukoze koja se rutinski provodi u okviru prijeoperacijske pripreme bolesnika prije dolaska u anesteziološku ambulantu dodatno je provjerena kontroliranim mjerenjem istraživača prilikom dolaska u operacijsku dvoranu, a prije započinjanja bilo kakvog anesteziološkog ili kirurškog postupka. Na taj način su provjerene bazične vrijednosti glukoze u krvi bolesnika, isključena moguća kršenja prijeoperacijskog postupnika (npr. neovlašteni unos ugljikohidrata neposredno prije samog operacijskog zahvata) i osigurano da su sva mjerenja glukoze izvršena istom metodom. S obzirom na to da su obje skupine bolesnike bile podvrgnute istom postupniku pripreme i perioperacijske kontrole unosa glukoze, sustavna pogreška vezana uz metabolički status zbog prijeoperacijskog gladovanja, ako i postoji, primjenjiva je na sve bolesnike uključene u ovo istraživanje neovisno o skupini.

Perioperacijska primjena različitih egzogenih tvari može dokazano utjecati na vrijednosti glukoze u krvi. Neke od njih poput heparina (141) ne upotrebljavaju se tijekom septoplastike, jer to ne zahtijeva ovaj tip operacijskog zahvata. Primjena krvi može utjecati na vrijednosti glukoze (126). Međutim, intraoperacijski gubici krvi u ovom istraživanju su bili mali te nije bilo indikacije za primjenu krvnih derivata, što je u skladu s opisanim kliničkim iskustvima o

primjeni krvnih derivata tijekom septoplastike (175). Rezultati ovoga istraživanja nisu pokazali povezanost između gubitaka krvi i perioperacijskih vrijednosti glukoze u krvi. Deksametazon se upotrebljava tijekom septoplastike zbog antiemetičkih (176) i analgetskih (176) učinaka. Deksametazon dokazano dovodi do hiperglikemije tijekom neurokirurških zahvata (144). Zanimljivo je da, iako otorinolaringolozi često koriste deksametazon, gotovo rutinski, ne postoje istraživanja o utjecaju deksametazona na vrijednosti glukoze u perioperacijskom razdoblju nakon septoplastike. Dugogodišnja terapija glukokortikoidima utječe na skraćivanje neuromišićnog bloka izazvanog rokuronijem (177). Novije istraživanje Soltésza i sur. pokazuje da i jednokratna intraoperacijska primjena deksametazona (u intravenskoj bolus dozi od 8 mg) dva do tri sata prije operacijskog zahvata smanjuje trajanje neuromišićnog bloka induciranog rokuronijem za 15%-20% (178), što je za kratke operacijske zahvate nevažno. Primjena deksametazona tijekom indukcije u anesteziju nije imala utjecaja na trajanje neuromišićnog bloka induciranog rokuronijem (178). U eksperimentalnim uvjetima deksametazon u visokim dozama pokazuje interakcije sa sugamadeksom (110). Nema podataka u literaturi koji dokazuju da deksametazon pokazuje interakcije s neostigminom. S obzirom na izneseno, a s ciljem izbjegavanja mogućih utjecaja deksametazona na rezultate perioperacijskih vrijednosti glukoze i interakciju sa sugamadeksom na učinak neutralizacije rokuronija, u cijelom razdoblju praćenja bolesnika u ovom istraživanju nije primijenjen deksametazon.

Kao antiemetik u ovom istraživanju korišten je metoklopramid za koji u literaturi nema dokaza da utječe na vrijednosti glukoze u krvi niti da pokazuje interakcije sa sugamadeksom. Zbog drugog mehanizma djelovanja metoklopramid nema direktnih interakcija s neostigminom. Premda je dokazano da metoklopramid, nakon operacija strabizma u djece, može u značajnoj mjeri smanjiti povraćanje nakon intravenske primjene neostigmina (179), postoje istraživanja koja pokazuju da je njegov antiemetički učinak, nakon intratekalne primjene neostigmina u ginekološkim operacijama, jednak placebo (180). Neostigmin smanjuje metoklopramidom induciranu sekreciju aldosterona u ljudi (181, 182), ali ti mehanizmi nisu bili predmet istraživanja niti su povezani s predmetom ovoga istraživanja. Prema postupniku ovoga istraživanja metoklopramid su dobili svi bolesnici u jednakoj dozi na kraju operacijskog zahvata neovisno o skupini.

U svrhu poslijeoperacijske analgezije, na kraju operacijskog zahvata ordiniran je metamizol. Metamizol u eksperimentalnim uvjetima suprimira aktivnost enzima glukoze-6-fosfat dehidrogenaze u eritrocitima (183). Jedino provedeno istraživanje o učinku metamizola na

supresiju aktivnosti enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze na ovcama nije pokazalo hipoglikemijski učinak (184). Nema niti dokaza koji pokazuju da metamizol utječe na vrijednosti glukoze u krvi u kliničkim uvjetima na ljudima. U literaturi nema dokaza koji pokazuju interakcije metamizola sa sugamadexsom ili neostigminom. Slično kao i kod primjene metoklopramida, prema postupniku, metamizol su dobili svi bolesnici neovisno o skupini u jednakoj dozi na kraju operacijskog zahvata.

Djelovanjem na neuroendokrini odgovor određeni anestetici i neuroaksijalne tehnike mogu smanjivati vrijednosti glukoze u krvi. U ovom istraživanju nije korišten midazolam za koji postoje određeni dokazi da smanjuje perioperacijske vrijednosti glukoze u krvi (148). Za propofol primijenjen u ovom istraživanju nema dokaza u literaturi da utječe na perioperacijske vrijednosti glukoze u krvi. Prema postupniku propofol je primijenjen u jednakim dozama i na jednaki način u objema skupinama. S obzirom na to da septoplastika predstavlja srednje veliki operacijski zahvat umjerenog trajanja, rutinski se ne koriste visoke doze opioda za koje postoje dokazi da utječu na smanjenje perioperacijskih vrijednosti glukoze (145, 146). Apsolutne i relativne doze primijenjenog intraoperacijskog opioda (fentanila) su u obje ispitivane skupine bile usporedive i ispod onih doza za koje se u literaturi navodi da imaju utjecaj na vrijednosti glukoze. Rokuronij je primijenjen prema jednakom protokolu u objema skupinama. Iako rezultati ovoga istraživanja pokazuju statistički graničnu razliku u ukupnoj količini rokuronija između promatranih skupina, relativne doze primijenjenog rokuronija izražene prema tjelesnoj masi pokazuju da su skupine bile usporedive. Neuroaksijalne tehnike koje u literaturi pokazuju utjecaj na smanjivanje vrijednosti glukoze u krvi (150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157) nisu klinički primjenjive za operacijske zahvate u području glave.

Teorijski, u ovom istraživanju postoji mogućnost utjecaja lokalnog anestetika s adrenalinom kojim operater infiltrira sluznicu nosa na vrijednosti glukoze u krvi intraoperacijski. U literaturi je opisana serija bolesnika u kojih je nakon infiltracije čistog lokalnog anestetika zabilježena značajna hipoglikemija (185). Apsorbirani adrenalin, s druge strane, ima hiperglikemijski učinak (186). Usporedno istraživanje u dijabetičara i nedijabetičara u kojih je prilikom dentalne ekstrakcije primijenjena infiltracija lidokaina s adrenalinom pokazalo je da nema nikakvog učinka na vrijednosti glukoze u objema skupinama bolesnika, što dokazuje da se suprotni učinci lidokaina i adrenalina na vrijednosti glukoze vjerojatno poništavaju (187). U ovom istraživanju trajanje primjene infiltracije sluznice nosa lidokaina s adrenalinom je bilo izrazito kratko i maskirano kirurškom incizijom koja je neposredno slijedila. Vrlo je

teško u stvarnoj kliničkoj situaciji razlučiti utjecaj infiltracije sluznice nosa od same kirurške incizije. Kirurška incizija nedvojbeno pokreće kaskadu neuroendokrinog odgovora sastavni dio kojega je metabolički odgovor s hiperglikemijom (139). Smatra se da je metabolički odgovor na kirurški stres vjerojatno u najvećoj mjeri posljedica adrenergične stimulacije potaknute kirurškom incizijom. Naime, još su davne 1977. godine Halter i sur. pokazali da adrenergična aktivacija nastupa s kirurškom incizijom, a ne u razdoblju između uvoda u anesteziju i kirurške incizije (188). Nadalje, mjerena točka glukoze prema postupniku ovoga istraživanja je bila prije uvoda u anesteziju i na kraju operacijskog zahvata, a prije davanja sugamadeksa ili neostigmina. Postupnik nije uključivao mjerenje glukoze između ovih dviju definiranih točaka mjerenja, jer je svrha istraživanja bila ispitati utjecaj sugamadeksa na vrijednosti glukoze, a ne pratiti utjecaj svih postupaka tijekom operacijskog zahvata. Sugamadeks se primjenjuje na kraju operacijskog zahvata kada prestaje potreba za učinkom neuromišićnih blokatora.

Dinamika vrijednosti glukoze u ovom istraživanju je pokazala blagi, ali statistički značajan porast vrijednosti glukoze mjerenog na početku operacijskog zahvata i na kraju operacijskog zahvata, a prije davanja neutralizatora rokuronija (sugamadeksa ili neostigmina). Iako su, kada se gledaju zasebno, vrijednosti glukoze jedan sat i dva sata nakon primjene neutralizatora rokuronija statistički značajno veće u skupini koja je primila sugamadeks u odnosu na skupinu koja je primila neostigmin, u konačnici nema značajnih razlika u ukupnoj dinamici između ispitivane i kontrolne skupine ($P=0,173$), tj. obrazac dinamike je jednak u jednoj i drugoj skupini. Drugim riječima, može se zaključiti da je dinamika glikemičnog odgovora prvenstveno odraz intenziteta kirurškog stresa u specifičnim promatranim uvjetima, tj. operacijskog zahvata septoplastike, a ne primjene različitih neutralizatora neuromišićnog blokatora. Ako glikemični odgovor promatramo kao izravni pokazatelj metaboličkog odgovora na kirurški stres u okolnostima ostalih kontroliranih uvjeta, tada na osnovi rezultata ovoga istraživanja i izmjerenih vrijednosti glukoze možemo pretpostaviti da je i cjelokupni metabolički odgovor tijekom samog operacijskog zahvata septoplastike i u razdoblju do dva sata neposredno nakon operacijskog zahvata minimalan i utoliko nije značajan. Ovakvo promišljanje nije u skladu s klasifikacijom intenziteta operacijskog zahvata septoplastike u srednje velike operacijske zahvate (189), no treba naglasiti da je ova klasifikacija temeljena na ukupnom doživljaju fiziološkog odgovora na kirurški stres koji uključuje i hemodinamiku, a ne samo metabolički odgovor.

Nadalje, ako se primijene klinički relevantne vrijednosti glukoze koje je potrebno terapijski korigirati, a prema aktualno važećim preporukama to je ciljana vrijednost glukoze u krvi od 10 mmol/L (180 mg/dL) (135, 136, 137, 138, 190, 191, 192), rezultati ovoga istraživanja pokazuju da, iako je promjena vrijednosti glukoze u objema skupinama jedan sat ili dva sata nakon operacijskog zahvata statistički značajna, ova promjena vrijednosti glukoze nije i klinički značajna. Štoviše, ako se primijeni stroži kriterij definicije hiperglikemije kao vrijednosti glukoze u krvi iznad 8,3 mmol/L (150 mg/dL) (136, 137, 193), što je korišteno u ovom istraživanju, i dalje promjena vrijednosti glukoze u objema skupinama jedan sat i dva sata nakon operacijskog zahvata nije klinički značajna. Restriktivni pristup kontroli glukoze prema Leuvenskoj grupi istraživača za gornju granicu ima najstrože definiranu normoglikemiju kao ciljanu vrijednost glukoze u krvi od 4,4-6,1 mmol/L (80-110 mg/dL) (194). Restriktivan pristup kontroli glukoze se danas ne preporuča (195) zbog mogućnosti hipoglikemijskih epizoda (196, 197), povećanog rizika od moždanog udara i smrti (198) i nedostatka dokaza da smanjuje rizik kirurških infekcija (199), a upitna je i primjenjivost u kirurških bolesnika za nekardijalne operacijske zahvate (200). Ipak, prema rezultatima vrijednosti glukoze ovoga istraživanja, i restriktivan bi pristup kontroli glukoze bio lako održiv intraoperacijski i u razdoblju do dva sata nakon operacijskog zahvata. U ovom istraživanju tijekom cijelog praćenja nisu uočene hipoglikemijske vrijednosti (manje od 3,3 mmol/L) koje je trebalo tretirati, kao ni teže komplikacije.

Izmjerene vrijednosti glukoze 24 sata nakon operacijskog zahvata pokazuju u objema skupinama jednak trend porasta koji je statistički značajan, ali se klinički kreće unutar definiranih vrijednosti normoglikemije, uz iznimku restriktivnog pristupa kontroli glukoze. No, iako je navedena točka mjerenja 24 sata nakon operacijskog zahvata uvedena u postupnik, potrebno je istaknuti da ona nije mjerodavna za donošenje daljnjih zaključaka zato što okolnosti u toj mjernoj točki više nisu bile apsolutno kontrolirane. Naime, postupnik je predvidio da bolesnici samoinicijativno odlučuju kada će i koliko početi jesti i piti. Ovisno o terminu operacijskog zahvata tijekom dana, nekim bolesnicima je prvi poslijeoperacijski obrok bio ručak, a nekima večera, koje je u bolničkim uvjetima javnog zdravstva i s obzirom na višemjesečno trajanje istraživanja bilo nemoguće standardizirati.

Kraći medijan vremena ekstubacije u skupini koja je primila sugamadeks u odnosu na skupinu koja je primila neostigmin (2 minute prema 4 minute) je u usporedbi s literaturnim podacima (39) očekivani ishod. Međutim, treba naglasiti da se u literaturi kao ishod učinkovitosti sugamadeksa bilježi vrijeme oporavka neuromišićne funkcije praćen akceleromiografijom

povratom omjera TOF-a T_4/T_1 na vrijednost od 0,9 (39, 41, 42), a ne vrijeme ekstubacije. Ovakav pristup je znanstveno razumljiv i opravdan, iako je klinički relevantniji podatak o ekstubaciji. Naime, za uspješnu ekstubaciju potrebno je zadovoljiti i hemodinamske i neurološke kriterije oporavka koje smo u ovom istraživanju pretpostavili u postupniku i ispunili prije ekstubacije. Usporedbom s literaturom, vrijeme ekstubacije u ovom istraživanju je i nakon primjene sugamadeksa (2 minute) nešto duže u odnosu na literaturni podatak o oporavku neuromišićne funkcije praćenom akceleromiografijom povratom omjera TOF-a T_4/T_1 na vrijednost od 0,9 (1,4 min), ali se nalazi u literaturno zabilježenom rasponu (0,9-5,4 min) (39). Ova se zabilježena razlika u odnosu na literaturne podatke može u slučaju sugamadeksa objasniti već gore navedenom razlikom u mjerenom ishodu, ali i vremenskom ljestvicom koju smo koristili u istraživanju. Naime, u ovom istraživanju smo bilježili vrijeme u minutama, a ne u sekundama pa je najkraći mogući vremenski raspon bio 0,5 minuta. Nakon primjene neostigmina u ovom je istraživanju zabilježeno nešto kraće vrijeme ekstubacije (4 minute) nego što se može očekivati s obzirom na literaturni podatak o oporavku neuromišićne funkcije praćenom akceleromiografijom povratom omjera TOF-a T_4/T_1 na vrijednost od 0,9 (6,7 (5,5-8,0) min (42) ili 18,5 min (3,7-106,9 min) (39)). Kraće vrijeme ekstubacije nakon primjene neostigmina u ovom istraživanju se može objasniti većom uniformiranošću operacijskog zahvata i bolesnika u postupniku ovoga istraživanja. Nadalje, u ovom istraživanju nisu korišteni ni inhalacijski anestetici (sevofluran) koji mogu produžiti učinak neuromišićnih blokatora (31, 201) i povećati rizik od rezidualne kurarizacije (201), a koji su korišteni u postupniku istraživanja Blobnera i sur. koje je prethodno citirano (39). Korišteni postupnik primjene propofola u ovom istraživanju je bio različit u odnosu na istraživanje Wua i sur. (42) koji su koristili propofol po svom različitom postupniku, što također može objasniti uočenu razliku i prema tom istraživanju.

U literaturi nije zabilježeno vrijeme otpusta bolesnika na odjel nakon primjene sugamadeksa u uvjetima dislocirane operacijske dvorane koja nema organiziranu jedinicu za poslijeoperacijsku skrb (engl. PACU, *Postanesthesia Care Unit*). Medijan vremena otpusta bolesnika na odjel je u skupini koja je primila sugamadeks bio statistički značajno kraći u odnosu na skupinu koja je primila neostigmin (9 minuta prema 13 minuta). Ovo je prvi puta da je opisan ovaj mjereni parametar u literaturi nakon primjene sugamadeksa. Podatak o vremenu otpusta na odjel nema samo akademsko nego i praktično kliničko značenje, jer anesteziolozi diljem svijeta rade u dislociranim operacijskim dvoranama uz koje nije nužno organizirana standardizirana jedinica za poslijeoperacijsku skrb. Ledowski i sur. su u svom

istraživanju pokazali da je vrijeme boravka u jedinici za poslijeoperacijsku skrb jednako za bolesnike koji su primili sugamadeks i za bolesnike koji nisu primili sugamadeks (202). Objašnjenje je u tome da je boravak u jedinici za poslijeoperacijsku skrb u pravilu standardiziran dok se ne zadovolje zadani kriteriji (npr. vitalni znakovi, razina aktivnosti, mučnine i povraćanje, bol, kirurško krvarenje), a koji nisu samo mišićni oporavak (203, 204). Nadalje, ovo istraživanje prvi put iznosi rezultate klinički relevantnih testova mišićnog oporavka nakon primjene sugamadeksa u odnosu na neostigmin. Puni oporavak testa podizanja glave, testa pokazivanja jezika, testa držanja širokootvorenih očiju i testa mobilnosti donjih ekstremiteta unutar 15 minuta u korist sugamadeksa kliničaru praktičaru daje pouzdaniji dokaz mišićnog oporavka od vrijednosti TOF-a mjerenje kojega je u uvjetima buđenja povezano s određenim intenzitetom boli (205) i tehničkim poteškoćama (206, 207), a uvjetovano je i slabim prihvaćanjem primjene akcelermiografije kao standarda praćenja tijekom operacijskog zahvata od strane kliničara (208).

Puna mobilizacija bolesnika u ovom istraživanju, mjerena vremenom prvog uzimanja tekućine na usta, prvog uzimanja hrane i prvog ustajanja, je bila jednaka u ispitivanoj skupini koja je primila sugamadeks i u kontrolnoj skupini koja je primila neostigmin. Ovaj rezultat nije očekivan i pomalo je razočaravajući. Naime, očekivano je da brži puni mišićni oporavak, dokazan u skupini koja je primila sugamadeks, doprinosi i ukupnoj bržoj mobilizaciji bolesnika. Zanimljivo je da je u objema skupinama zapažen isti obrazac mobilizacije, pri čemu bolesnici prvo uzimaju tekućinu, potom ustaju i na kraju uzimaju hranu. Ovaj se rezultat može dijelom objasniti manjkavošću postupnika, jer se obroci u bolnici dijele po određenom rasporedu, a ne prema postupniku istraživanja, a vjerojatno je da se bolesnici više ponašaju u skladu s očekivanim obrascem ponašanja bolničkog bolesnika, a ne po vlastitim fiziološkim potrebama. Naime, kako bolesnici nisu znali u kojoj su skupini, svi bolesnici su se na odjelu ponašali jednako, u velikoj mjeri pasivno, slijedeći uobičajeni kućni red odjela koji ograničava kretanje. S druge strane, da se bolesnike aktivno poticalo da što prije piju, jedu i ustaju dobiveni bi rezultati sigurno bili pristrani. U literaturi nije zasad zabilježeno praćenje mobilizacije bolesnika nakon primjene sugamadeksa na ovakav način.

Iako se sugamadeks od prve kliničke primjene smatra klinički vrlo djelotvornim, što potvrđuju i novija prospektivna istraživanja (209), zbog relativno visoke cijene (210) primjena sugamadeksa u rutinskoj praksi je još uvijek u većini zemalja u svijetu ograničena. Zanimljivi su podaci iz australskih bolnica u kojima je u trenutku kada je skinuta restrikcija primjene sugamadeksa, koja je do tada postojala zbog ekonomskog čimbenika cijene,

automatski porasla i primjena neuromišićnih blokatora, naročito rokuronija (211, 212). Slična iskustva porasta primjene neuromišićnih blokatora uslijed veće dostupnosti sugamadeksa se bilježe i u francuskim bolnicama (213). Veća klinička primjena donosi i nova saznanja o utjecaju sugamadeksa na klinički relevantne ishode. Ledowski i sur. su retrospektivnom analizom na 1444 bolesnika (722 primilo sugamadeks, 212 neostigmin, 510 bez reverzije) pokazali da je incidencija poslijeoperacijske mučnine i povraćanja veća u skupini neostigmina nego u skupini koja je primila sugamadeks (21,5% prema 13,6%). Autori nisu zabilježili druge komplikacije u jedinici za poslijeoperacijsku skrb, ali su identificirali ASA status 3 i više i dob veću od 60 godina kao nezavisne čimbenike rizika za poslijeoperacijske plućne komplikacije nakon primjene neuromišićnih blokatora. Prema njihovim rezultatima, reverzija neuromišićnog bloka sugamadeksom u usporedbi s neostigminom i neprimijenjenom reverzijom značajno smanjuje rizik od plućnih komplikacija u rizičnoj skupini bolesnika (202). Rezultati istraživanja Ledowskog i sur. pokazuju da sugamadeks može poboljšati poslijeoperacijske plućne ishode vjerojatno učinkovitijom reverzijom i manjim rezidualnim blokom u odnosu na neostigmin, no potrebna je još potvrda metodološki kvalitetnije pripremljenim, prospektivnim i randomiziranim istraživanjem (214).

U ovom istraživanju smo zabilježili samo jedan slučaj poslijeoperacijske mučnine i povraćanja i jedan slučaj poslijeoperacijske agitacije u skupini koja je primila neostigmin; i jedan slučaj grlobolje u skupini koja je primila sugamadeks. Poslijeoperacijska mučnina i povraćanje se mogu pripisati nusjavama neostigmina (215), pri čemu je zabilježena incidencija od 2,4% manja u usporedbi s opisanom incidencijom poslijeoperacijske mučnine i povraćanja u istraživanju Ledowskog i sur. (21,5%) (202). Slučaj agitiranosti se može pripisati nuspojavama atropina koji se daje uz neostigmin, a u sklopu opisanog centralnog kolinergičnog sindroma (216). Naknadna analiza je pokazala da je grlobolja zabilježena u bolesnika u kojeg je intubaciju izvršio specijalizant iz drugog pokušaja. Očito je pojačana manipulacija prilikom intubacije dovela do simptoma poslijeoperacijske grlobolje, što je opisano u literaturi (217, 218).

Ledowski i sur. su u istraživanju iz 2012. godine pokazali da je vrijeme oporavka nakon operacijskog zahvata u bolesnika koji su primili sugamadeks kraće (212). Suprotno tome, ovo istraživanje nije pokazalo značajne razlike u trajanju oporavka od operacije do otpusta niti u ukupnom trajanju hospitalizacije između ispitivanih skupina, ali se slaže s rezultatima Ledowskog i suradnika iz 2014. godine koji tada nisu pronašli razliku u trajanju hospitalizacije (202). Objašnjenje za ove razlike postoji u specifičnim razlikama organizacije

bolničkog zdravstvenog sustava i dopuštenih limita trajanja hospitalizacije za pojedine operacijske zahvate u različitim zemljama. Septoplastika se u određenim zemljama obavlja i kao dnevna kirurgija (219). S obzirom na to da se u hrvatskom javnom zdravstvenom sustavu septoplastika ne izvodi obilnatno kao dnevna kirurgija, u ovom istraživanju je otpust bolesnika bio prepušten kirurzima prema njihovoj slobodnoj kliničkoj procjeni stanja spremnosti bolesnika za otpust iz bolnice.

Rezultati testova korelacije vrijednosti glukoze s ostalim kliničkim parametrima u većini opservacija se ne čine klinički relevantnim. U ukupnom uzorku istraživane populacije dokazana je blaga negativna povezanost između visine bolesnika i vrijednosti glukoze 24 sata nakon operacijskog zahvata. S obzirom na to da vrijednosti glukoze 24 sata nakon operacijskog zahvata nisu klinički značajne, čini se da ova opservacija nema kliničko značenje. U ukupnom uzorku je dokazana blaga negativna povezanost vremena od davanja lijeka do slanja na odjel i bazične vrijednosti glukoze. Ovaj rezultat je prilično teško objasniti i ne čini se da ima kliničko značenje. U ukupnom uzorku dokazana je i blaga pozitivna povezanost vremena prvog ustajanja i bazične vrijednosti glukoze. Ova se opservacija čini klinički smislenom, ali bi imala veće značenje kada bi ista opservacija bila zabilježena i u drugim točkama mjerenja.

U skupini koja je primila sugamadeks rezultati testova korelacije su pokazali negativnu slabu povezanost vremena slanja na odjel i bazične vrijednosti glukoze te negativnu slabu povezanost bazične vrijednosti glukoze i vremena prvog uzimanja hrane. Oba rezultata su klinički teško objašnjiva i čine se nevažnima. U skupini koja je primila sugamadeks pokazana je statistički značajna pozitivna slaba povezanost ukupne doze rokuronija i vrijednosti glukoze na kraju operacijskog zahvata, a prije davanja sugamadeksa. Međutim, test korelacije nije pokazao značajnost kada se u analizu uzela relativna doza rokuronija na kg tjelesne mase pa se i ova statistička opservacija čini nevažnom.

U skupini neostigmina pokazana je pozitivna slaba povezanost visine ispitanika i vrijednosti glukoze 24 sata nakon operacijskog zahvata. S obzirom na to da slična korelacija nije potvrđena i između ITM koji uključuje visinu i vrijednosti glukoze u istom mjerenom trenutku, i ova se statistička opservacija, slično kao i u ukupnom uzorku, čini nevažnom. Nadalje, u skupini neostigmina pokazana je negativna slaba povezanost trajanja operacijskog zahvata i vrijednosti glukoze dva sata nakon operacijskog zahvata, ali zbog granične statističke vrijednosti ($P=0,046$) ni ova statistička opservacija nema stvarnu vrijednost. U skupini neostigmina pokazana je pozitivna slaba povezanost između vremena prvog uzimanja

tekućine i vrijednosti glukoze dva sata nakon operacijskog zahvata, što je iznenađujuće. Naime, logično objašnjenje bi bilo da glukoza kao osmolarna čestica povećava osmolarnost i osjećaj žeđi (220) pa bi očekivano bilo da povećana vrijednost glukoze dva sata nakon operacijskog zahvata potiče ranije uzimanje tekućine. Nije jasno zašto ista korelacija ne postoji i u skupini sa sugamadeksom u kojoj je, štoviše, promatrana vrijednost glukoze u istoj mjerenoj vremenskoj točki (dva sata nakon operacijskog zahvata) bila viša u odnosu na skupinu koja je primila neostigmin. Vrijeme prvog ustajanja je pozitivno povezano s bazičnom vrijednosti glukoze i vrijednosti glukoze mjerenoj dva sata nakon operacijskog zahvata u skupini koja je primila neostigmin, slično kao i u ukupnom uzorku. Ova je opservacija klinički smisljena, ako povezujemo ranije ustajanje s potrebom da se eventualni manjak glukoze nadomjesti potragom za unosom hrane, a eventualni višak glukoze odgađa ustajanje. Međutim, nije jasno zašto se, kao u ukupnom uzorku, slična korelacija ne ponavlja u drugim mjernim točkama niti zašto slična korelacija ne postoji i u skupini sa sugamadeksom, s obzirom na to da rezultati istraživanja nisu pokazali razliku u vremenu ustajanja između ove dvije skupine.

7. ZAKLJUČAK

Rezultati provednoga istraživanja u kojem se ispitivao utjecaj lijeka sugamadeksa, neutralizatora neuromišićnog blokatora rokuronija, na vrijednosti glukoze u krvi odraslih bolesnika koji su podvrgnuti operacijskom zahvatu septoplastike (korekcija nosne pregrade) u općoj anesteziji, potvrđuju statistički značajnu razliku u poslijeoperacijskim vrijednostima glukoze u krvi nakon jednog sata i dva sata od davanja sugamadeksa u odnosu na skupinu koja je primila neostigmin, čime je osnovna hipoteza istraživanja potvrđena statistički. Međutim, s obzirom na to da izmjerene vrijednosti glukoze ne prelaze klinički prihvatljive vrijednosti koje zahtijevaju terapijsku korekciju niti ulaze u definiciju klinički značajne hiperglikemije ovi rezultati nemaju kliničke posljedice.

Nadalje, ovo istraživanje je potvrdilo učinkovitost primjene sugamadeksa u reverziji neuromišićnog bloka izazvanog rokuronijem u odnosu na neostigmin praćenjem vremena ekstubacije i slanja na odjel, koja su statistički i klinički značajno kraća kad je primijenjen sugamadeks. Novina je da je u ovom istraživanju prvi puta učinkovitost oporavka mišićne snage nakon primjene sugamadeksa testirana i dokazana testovima oporavka mišićne snage (test podizanja glave, test pokazivanja jezika i test držanja širokootvorenih očiju) i testom mobilnosti, pri čemu je sugamadeks pokazao veću statističku i kliničku učinkovitost unutar prvih 15 minuta u odnosu na neostigmin. Međutim, suprotno očekivanjima, puna mobilizacija bolesnika praćena vremenom prvog uzimanja tekućine i hrane i prvog ustajanja je bila podjednaka u skupini koja je primila sugamadeks u odnosu na skupinu koja je primila neostigmin.

Slijedom navednih zaključaka, može se potvrditi da je opći cilj ovoga istraživanja, određivanje utječe li sugamadeks na poslijeoperacijske vrijednosti glukoze u krvi u odraslih bolesnika, ispunjen. Dodatno, može se potvrditi da je na znanstveno utemeljen način, provođenjem prospektivnog, intervencijskog, randomiziranog kliničkog istraživanja nedvojbeno dokazano da primjena sugamadeksa u uvjetima specifičnog operacijskog zahvata septoplastike statistički doprinosi porastu glukoze u krvi, ali taj porast nema kliničku važnost. Drugim riječima, kliničari ne trebaju provoditi posebne mjere kontrole glukoze ako se koristi sugamadeks za neutralizaciju rokuronija u odraslih bolesnika.

8. SAŽETAK

Sugamadeks je novi lijek za neutralizaciju neuromišićnih blokatora. Smatra se da ne utječe na metabolizam glukoze u ljudi, ali bez uvjerljivih dokaza. Cilj ovoga prospektivnog, intervencijskog, randomiziranog i jednostruko slijepog kliničkog istraživanja je bio odrediti utječe li sugamadeks na poslijeoperacijske vrijednosti glukoze u krvi u odraslih bolesnika. Ukupno 82 odrasla bolesnika bez šećerne bolesti predviđena za elektivne operacijske zahvate septoplastike, nakon dobivene suglasnosti za istraživanje i zadovoljenih kriterija istraživanja, razvrstano je u jednu od definirane dvije skupine u kojoj je na kraju operacije za reverziju neuromišićnog bloka izazvanog rokuronijem primijenjen sugamadeks (ispitivana skupina) ili neostigmin/atropin (kontrolna skupina), dosadašnji standardni lijek za neutralizaciju. Primarne mjere učinka bile su poslijeoperacijske vrijednosti glukoze u krvi. Kao sekundarne mjere učinka pratila se učinkovitost reverzije neuromišićnog bloka: vrijeme ekstubacije i vrijeme slanja na odjel, vrijeme oporavka mišićna snage, mobilnosti i mobilizacije bolesnika. Rezultati istraživanja su potvrdili statistički značajnu razliku u poslijeoperacijskim vrijednostima glukoze u krvi nakon jednog sata ($P=0,023$) i dva sata ($P=0,015$) od davanja sugamadeksa u odnosu na kontrolnu skupinu. Sve vrijednosti glukoze u krvi su bile unutar klinički zadovoljavajućih vrijednosti koje nisu zahtijevale terapiju. Vrijeme ekstubacije (2 minute prema 4 minute, $P<0,001$) i vrijeme od davanja ispitivanog lijeka do slanja na odjel (3 minute prema 9 minuta, $P<0,001$) su dokazano kraća nakon primjene sugamadeksa. Sugamadeks je pokazao veću kliničku učinkovitost unutar prvih 15 minuta u odnosu na neostigmin u testovima oporavka mišićne snage (test podizanja glave, test pokazivanja jezika i test držanja širokootvorenih očiju) i testu mobilnosti. U uvjetima specifičnog operacijskog zahvata septoplastike sugamadeks statistički doprinosi porastu vrijednosti glukoze u krvi, ali taj porast ne prelazi klinički prihvatljive vrijednosti. Kliničari ne trebaju provoditi posebne mjere kontrole glukoze ako se koristi sugamadeks za neutralizaciju rokuronija u odraslih bolesnika bez šećerne bolesti.

Ključne riječi:

sugamadeks; neostigmin; rokuronij; neuromišićni blok; glukoza u krvi; učinkovitost

9. SUMMARY

The effect of sugammadex on glycemic status

Tatjana Goranović

2015

Sugammadex is a novel muscle relaxant binding agent. Although it has been generally considered to have no effect on the metabolism of glucose in humans, there is no clear evidence confirming this belief. The aim of this prospective, interventional, randomized and one-side blind study was to assess the effect of sugammadex on postoperative blood glucose values in adult patients.

After signing the informed consent form, 82 nondiabetic adults scheduled for elective septoplasty were randomly assigned to two groups according to the agent administered at the end of surgery for reversal of neuromuscular blockade: sugammadex (study group) or neostigmine/atropine (control standard care group). Primary outcome was the postoperative blood glucose value. Secondary outcome was the efficacy of neuromuscular blockade reversal: extubation time, time to transfer to the ward, recovery of muscle strength, patient mobility and patient mobilization.

The results confirmed a statistically significant difference in postoperative blood glucose values at one hour ($P=0.023$) and two hours ($P=0.015$) after the administration of sugammadex compared to the control group. All blood glucose values were within the clinically acceptable values that did not require treatment. Extubation time (2 minutes vs. 4 minutes, $P<0.001$) and time to transfer to the ward (3 minutes vs. 9 minutes, $P<0.001$) were shorter after the administration of sugammadex. Compared to neostigmine, sugammadex showed greater clinical efficacy within the first 15 minutes in the recovery of muscle strength (head lifting, tongue protrusion and wide eyes opening test) and the test of mobility.

This study showed sugammadex to increase blood glucose after septoplasty, but this increase did not exceed clinically acceptable values. There is no need for the clinicians to implement special glucose control measures if using sugammadex to neutralize rocuronium in adult nondiabetic patients.

Key words:

sugammadex; neostigmine; rocuronium; neuromuscular blockade; blood glucose; efficacy

10. POPIS LITERATURE

1. Miller RD. Sugammadex: an opportunity to change the practice of anesthesiology? *Anesth Analg* 2007;104:77-8.
2. Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F. Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct;4:CD007362.
3. Rex C, Bergner UA, Pühringer FK. Sugammadex: a selective relaxant-binding agent providing rapid reversal. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:461-5.
4. Bridion – uputa o lijeku, UP-I- 530-09-08-01-398. Odobreno 29.5.2009.
5. Schaller SJ, Fink H. Sugammadex as a reversal agent for neuromuscular block: an evidence-based review. *Core Evid* 2013;8:57-67.
6. Bridion. EPAR summary for the public. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000885/human_med_000680.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [22.11.2014.]
7. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007;104:575-81.
8. Adam JM, Bennett DJ, Bom A i sur. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem* 2002;45:1806-16.
9. Epemolu O, Mayer I, Hope F, Scullion P, Desmond P. Liquid chromatography/mass spectrometric bioanalysis of a modified gamma-cyclodextrin (Org 25969) and Rocuronium bromide (Org 9426) in guinea pig plasma and urine: its application to determine the plasma pharmacokinetics of Org 25969. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2002;16:1946-52.
10. Kovac AL. Sugammadex: the first selective binding reversal agent for neuromuscular block. *J Clin Anesth* 2009;21:444-53.
11. Hunter JM, Flockton EA. The doughnut and the hole: a new pharmacological concept for anaesthetists. *Br J Anaesth* 2006;97:123-6.
12. Welliver M. Update for nurse anesthetists. Part 3 – Cyclodextrin introduction to anesthesia practice: form, function, and application. *AANA J* 2007;75:289-96.

13. Welliver M, McDonough J, Kalynych N, Redfern R. Discovery, development, and clinical application of sugammadex sodium, a selective relaxant binding agent. *Drug Des Devel Ther* 2008;2:49-59.
14. Goranović T, Milić M, Djulepa D. Ciklodekstrini u farmakologiji neuromišićne veze: nova primjena poznatih molekula. *Farm Glas* 2008;64:309-14.
15. Loftsson T, Jarho P, Másson M, Järvinen T. Cyclodextrins in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2005;2:335-51.
16. Welliver M. New drug sugammadex: a selective relaxant binding agent. *AANA J* 2006;74:357-63.
17. Bom A, Clark JK, Palin R. New approaches to reversal of neuromuscular block. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2002;5:793-800.
18. Bom A, Bradley M, Cameron K i sur. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002;41:266-70.
19. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005;103:695-703.
20. Pühringer FK, Blaszyk M, Cammu G. Sugammadex achieves fast recovery from shallow neuromuscular blockade by rocuronium or vecuronium: dose-response studies. *Eur J Anaesthesiol* 2007;39 Suppl:111.
21. Duvaldestin P, Kuizenga K, Kjaer CC. Sugammadex achieves fast recovery from profound neuromuscular blockade by rocuronium or vecuronium: a dose-response study. *Eur J Anaesthesiol* 2007;39 Suppl:123.
22. Alvarez-Gómez JA, Wattwill M, Vanacker B. Reversal of vecuronium-induced shallow neuromuscular blockade is significantly faster with sugammadex compared with neostigmine. *Eur J Anaesthesiol* 2007;39 Suppl:124-5.
23. Lemmens HJ, El-Orbany M, Berry J, Martin G. Sugammadex reverses profound vecuronium blockade more rapidly than neostigmine. American Society of Anesthesiologists 2007 Annual Meeting. San Francisco, California. Dostupno na: www.asaabstracts.com, 2007:A1578. [22.11.2014.]
24. Duvaldestin P, Kuizenga K, Saldien V i sur. A randomized, dose-response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium- or vecuronium-

- induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2010;110:74-82.
25. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JI, Rietbergen H, Alvarez-Gómez JA. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110:64-73.
 26. Decoopman M, Cammu G, Suy K, Heeringa M, Demeyer I. Reversal of pancuronium-induced block by the selective relaxant binding agent sugammadex. *Eur J Anaesthesiol* 2007;39 Suppl:110.
 27. de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LH. Sugammadex, a new reversal agent for neuromuscular block induced by rocuronium in the anaesthetized Rhesus monkey. *Br J Anaesth* 2006;96:473-9.
 28. Nicholson WT, Sprung J, Jankowski CJ. Sugammadex: a novel agent for the reversal of neuromuscular blockade. *Pharmacotherapy* 2007;27:1181-8.
 29. Liu L, Guo Q-X. The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrins. *J Inclusion Phenom Macrocyclic Chem* 2002;42:1-14.
 30. Meistelman C, Fuchs-Buder T. Pharmacology of sugammadex. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28 Suppl 2:S51-6.
 31. Kvolik S. Neuromišićni relaksatori i njihovi antagonisti. U: Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, ur. *Klinička anesteziologija*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013, str. 134-47.
 32. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB i sur. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2006;104:667-74.
 33. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, Kerckamp H, Heeringa M, Klimek M. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2007;107:239-44.
 34. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg* 2007;104:569-74.
 35. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM i sur. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized

- multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2007;106:935-43.
36. Blobner M, Eriksson L, Scholz J. Sugammadex (2.0 mg/kg) significantly faster reverses shallow rocuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine (50 µg/kg). *Eur J Anaesthesiol* 2007;39 Suppl:125.
 37. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ. Faster reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex vs neostigmine. American Society of Anesthesiologists 2007 Annual Meeting. San Francisco, California. Dostupno na: www.asaabstracts.com, 2007:A1577. [22.11.2014.]
 38. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM i sur. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth* 2008;100:622-30.
 39. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:874-81.
 40. Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW i sur. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology* 2008;109:188-97.
 41. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008;109:816-24.
 42. Wu X, Oerding H, Liu J i sur. Rocuronium blockade reversal with sugammadex vs. neostigmine: randomized study in Chinese and Caucasian subjects. *BMC Anesthesiol* 2014;14:53.
 43. Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia* 2009;64 Suppl 1:45-54.
 44. Caldwell JE, Miller RD. Clinical implications of sugammadex. *Anaesthesia* 2009;64 Suppl 1:66-72.
 45. Curtis R, Lomax S, Patel B. Use of sugammadex in a 'can't intubate, can't ventilate' situation. *Br J Anaesth* 2012;108:612-4.

46. Paton L, Gupta S, Blacoe D. Successful use of sugammadex in a 'can't ventilate' scenario. *Anaesthesia* 2013;68:861-4.
47. Perry JJ, Lee JS, Sillberg VA, Wells GA. Rocuronium *versus* succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr;2:CD002788.
48. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009;110:1020-5.
49. Katz RL, Ryan JF. The neuromuscular effects of suxamethonium in man. *Br J Anaesth* 1969;41:381-90.
50. Vanlinthout LE, van Egmond J, de Boo T, Lerou JG, Wevers RA, Booij LH. Factors affecting magnitude and time course of neuromuscular block produced by suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992;69:29-35.
51. Kopman AF, Zhaku B, Lai KS. The "intubating dose" of succinylcholine: the effect of decreasing doses on recovery time. *Anesthesiology* 2003;99:1050-4.
52. Pandit JJ, Gopa S, Arora J. A hypothesis to explain the high prevalence of pseudo-cholinesterase deficiency in specific population groups. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:550-2.
53. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP, ur. *Clinical Anesthesiology*. McGraw-Hill; 2002, str.178-98.
54. Valle AM, Radić Z, Rana BK i sur. The cholinesterases: analysis by pharmacogenomics in man. *Chem Biol Interact* 2008;175:343-5.
55. Rosenberg H, Fletcher JE, Brandom BW. Malignant hyperthermia and other pharmacogenetic disorders. U: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, ur. Philadelphia: Lippincottt Williams & Williams; 2000, str. 521-49.
56. Popović L, Mikecin L, Kern J. The value of plasma cholinesterase in children with severe liver disease. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:352-4.
57. Kvolik S. Neuromuskularna veza. U: Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, ur. *Klinička anesteziologija*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013, str. 124-33.
58. Dahl V, Pendeville PE, Hollman MW. Reversal of rocuronium induced neuromuscular blockade by sugammadex in cardiac patients. *American Society*

- of Anesthesiologists 2007 Annual Meeting. San Francisco, California. Dostupno na: www.asaabstracts.com, 2007:A1581[22.11.2014.]
59. Navarro García L, Londoño Parra M, García Gregorio N, Díaz Cambronero O, Errando Oyonarte CL. Sugammadex in a patient with Takotsubo cardiomyopathy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2011;58:625-6.
 60. Konishi J, Suzuki T, Kondo Y, Baba M, Ogawa S. Rocuronium and sugammadex used effectively for electroconvulsive therapy in a patient with Brugada syndrome. *J ECT* 2012;28:e21-2.
 61. Carron M, Gasparetto M, Vindigni V, Foletto M. Laparoscopic surgery in a morbidly obese, high-risk cardiac patient: the benefits of deep neuromuscular block and sugammadex. *Br J Anaesth* 2014;113:186-7.
 62. Shimauchi T, Yamaura K, Sugibe S, Hoka S. Usefulness of sugammadex in a patient with Becker muscular dystrophy and dilated cardiomyopathy. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2014;52:146-8.
 63. Amao RM, Zornow MH, Cowan RM. Sugammadex safely reverses rocuronium-induced blockade in patients with pulmonary disease. American Society of Anesthesiologists 2007 Annual Meeting. San Francisco, California. Dostupno na: www.asaabstracts.com, 2007:A1582 [22.11.2014.]
 64. Amao R, Zornow MH, Cowan RM, Cheng DC, Morte JB, Allard MW. Use of sugammadex in patients with a history of pulmonary disease. *J Clin Anesth* 2012;24:289-97.
 65. Unterbuchner C, Fink H, Blobner M. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia* 2010;65:302-5.
 66. Petrun AM, Mekiš D, Kamenik M. Successful use of rocuronium and sugammadex in a patient with myasthenia. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:917-8.
 67. Illodo Miramontes G, Doniz Campos M, Filgueira Garrido P, Vázquez Martínez A. Rocuronium used in rapid sequence intubation and reversal with sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2011;58:626-7.
 68. Rudzka-Nowak A, Piechota M. Anaesthetic management of a patient with myasthenia gravis for abdominal surgery using sugammadex. *Arch Med Sci* 2011;7:361-4.

69. Garcia V, Diemunsch P, Boet S. Use of rocuronium and sugammadex for caesarean delivery in a patient with myasthenia gravis. *Int J Obstet Anesth* 2012;21:286-7.
70. Casarotti P, Mendola C, Cammarota G, Della Corte F. High-dose rocuronium for rapid-sequence induction and reversal with sugammadex in two myasthenic patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:1154-8.
71. de Boer HD, Shields MO, Booij LH. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in patients with myasthenia gravis: a case series of 21 patients and review of the literature. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:715-21.
72. Kelsaka E, Karakaya D, Zengin EC. Use of sugammadex in a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *Med Princ Pract* 2013;22:304-6.
73. Kashiwai A, Suzuki T, Ogawa S. Sensitivity to rocuronium-induced neuromuscular block and reversibility with sugammadex in a patient with myotonic dystrophy. *Case Rep Anesthesiol* 2012;2012:107952.
74. Takeuchi R, Hoshijima H, Doi K, Nagasaka H. The use of sugammadex in a patient with Kennedy's disease under general anesthesia. *Saudi J Anaesth* 2014;8:418-20.
75. Sogo D, Nakazawa T, Nishio W, Fukukita K. Anesthetic management of an adult patient with tracheobronchomalacia. *Masui* 2014;63:887-9.
76. Cordero Escobar I, Rey Martínez B, Company Teuler R, Pérez Carbonell A. Sugammadex in a man with a transplanted kidney: a case report. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2011;58:611-3.
77. Fujita A, Ishibe N, Yoshihara T i sur. Rapid reversal of neuromuscular blockade by sugammadex after continuous infusion of rocuronium in patients with liver dysfunction undergoing hepatic surgery. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2014;52:54-8.
78. Sakurai Y, Uchida M, Aiba J, Mimura F, Yamaguchi M. Case of emergent caesarean delivery in a patient with aplastic anemia complicated with pregnant induced hypertension. *Masui* 2011;60:1394-7.
79. Buijs EJ, Scholten JG, Ros JJ. Successful administration of sugammadex in a patient with acute porphyria: a case report. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:439-41.

80. Suzuki T, Nameki K, Shimizu H, Shimizu Y, Nakamura R, Ogawa S. Efficacy of rocuronium and sugammadex in a patient with dermatomyositis. *Br J Anaesth* 2012;108:703.
81. Carron M, Ieppariello G, Ori C. Sugammadex in a patient with Sjögren's syndrome and polymyositis. *Br J Anaesth* 2013;111:1034-5.
82. Yuksel E, Sergin D, Tanatti B, Alper I. Rocuronium-sugammadex use in electroconvulsive therapy of patients with pseudocholinesterase enzyme deficiency. *J Clin Anesth* 2013;25:680-1.
83. Saeki N, Kwon R, Migita T, Fukuda H, Hamada H, Kawamoto M. Electroconvulsive therapy using rocuronium and sugammadex in patient with neuroleptic malignant syndrome. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:762-3.
84. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, Drover D, Brister NW. Efficacy and safety of sugammadex for reversal of rocuronium-induced blockade in elderly patients. American Society of Anesthesiologists 2007 Annual Meeting. San Francisco, California. Dostupno na: www.asaabstracts.com, 2007:A1583. [22.11.2014.]
85. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R i sur. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009;110:284-94.
86. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, Drover DR, Brister NW, Morte JB, Monk TG. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in elderly patients. *Anesthesiology* 2011;114:318-29.
87. Visser WA, Ermens AA, De Boer HD, Van Os E. Rocuronium reversed by sugammadex for electroconvulsive therapy in a patient with prolonged duration of action of succinylcholine. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:1153-4.
88. Chow TK. Titration of electroconvulsive therapy: the use of rocuronium and sugammadex with adjunctive laryngeal mask. *Br J Anaesth* 2012;108:882-3.
89. Kadoi Y, Nishida A, Saito S. Recovery time after sugammadex reversal of rocuronium-induced muscle relaxation for electroconvulsive therapy is independent of cardiac output in both young and elderly patients. *J ECT* 2013;29:33-6.

90. Postaci A, Tiryaki C, Sacan O, Ornek D, Kalyoncu M, Dikmen B. Rocuronium-sugammadex decreases the severity of post-electroconvulsive therapy agitation. *J ECT* 2013;29:e2-3.
91. Saricicek V, Sahin L, Bulbul F, Ucar S, Sahin M. Does rocuronium-sugammadex reduce myalgia and headache after electroconvulsive therapy in patients with major depression? *J ECT* 2014;30:30-4.
92. Van Lancker P, Dillemans B, Bogaert T, Mulier JP, De Kock M, Haspeslagh M. Ideal *versus* corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients. *Anaesthesia* 2011;66:721-5.
93. Llauradó S, Sabaté A, Ferreres E, Camprubí I, Cabrera A. Sugammadex ideal body weight dose adjusted by level of neuromuscular blockade in laparoscopic bariatric surgery. *Anesthesiology* 2012;117:93-8.
94. Gaszynski T, Szewczyk T, Gaszynski W. Randomized comparison of sugammadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced muscle relaxation in morbidly obese undergoing general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2012;108:236-9.
95. Carron M. Sugammadex after magnesium sulphate administration in a morbidly obese patient undergoing general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2014;112:949-50.
96. Brito Jiménez LG, Soto Machín L. Rocuronium-sugammadex complex in the reversal of neuromuscular blockade after implantation of an endobronchial stent following lung transplant. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2011;58:621-2.
97. Geldner G, Niskanen M, Laurila P i sur. A randomised controlled trial comparing sugammadex and neostigmine at different depths of neuromuscular blockade in patients undergoing laparoscopic surgery. *Anaesthesia* 2012;67:991-8.
98. von Quillfeldt S, Föhre B, Andrees N i sur. Rocuronium reversed by sugammadex *versus* mivacurium during high-risk eye surgery: an institutional anaesthetic practice evaluation. *Int Med Res* 2013;41:1740-51.
99. Raft J, Leclercq M, Longrois D, Meistelman C. Fast recovery of haemodynamic and ventilatory functions after sugammadex bolus following rocuronium-induced anaphylactic shock refractory to conventional treatment. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31:158-61.

100. Kawano T, Tamura T, Hamaguchi M, Yatabe T, Yamashita K, Yokoyama M. Successful management of rocuronium-induced anaphylactic reactions with sugammadex: a case report. *J Clin Anesth* 2012;24:62-4.
101. Tramèr MR, Fuchs-Buder T. Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth* 1999;82:379-86.
102. Kokki M, Ali M, Turunen M, Kokki H. Suspected unexpected adverse effect of sugammadex: hypotension. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:899-900.
103. Cammu G, De Kam PJ, Demeyer I i sur. Safety and tolerability of single intravenous doses of sugammadex administered simultaneously with rocuronium or vecuronium in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2008;100:373-9.
104. Brull SJ, Naguib M. Selective reversal of muscle relaxation in general anesthesia: focus on sugammadex. *Drug Des Devel Ther* 2009;3:119-29.
105. Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, Flockton EA, Heeringa M, Hunter JM. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth* 2008;101:492-7.
106. Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ i sur. Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth* 2010;104:31-9.
107. Rahe-Meyer N, Fennema H, Schulman S i sur. Effect of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex *versus* usual care on bleeding risk in a randomized study of surgical patients. *Anesthesiology* 2014;121:969-77.
108. Carron M. Effects of sugammadex on coagulation: it does not represent a bleeding risk in surgical patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014;52:824.
109. Hudson ME, Rietbergen H, Chelly JE. Sugammadex is effective in reversing rocuronium in the presence of antibiotics. *BMC Anesthesiol* 2014;14:69.
110. Rezonja K, Sostaric M, Vidmar G, Mars T. Dexamethasone produces dose-dependent inhibition of sugammadex reversal in *in vitro* innervated primary human muscle cells. *Anesth Analg* 2014;118:755-63.
111. Godai K, Hasegawa-Moriyama M, Kuniyoshi T i sur. Three cases of suspected sugammadex-induced hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2012;109:216-8.

112. Ohshita N, Tsutsumi YM, Kasai A i sur. Two cases of anaphylactoid reaction after administration of sugammadex. *Masui* 2012;61:1261-4.
113. Jeyadoss J, Kuruppu P, Nanjappa N, Van Wijk R. Sugammadex hypersensitivity – a case of anaphylaxis. *Anaesth Intensive Care* 2014;42:89-92.
114. Sadleir PH, Russell T, Clarke RC, Maycock E, Platt PR. Intraoperative anaphylaxis to sugammadex and a protocol for intradermal skin testing. *Anaesth Intensive Care* 2014;42:93-6.
115. Tsur A, Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia* 2014;69:1251-7.
116. Takeda A, Kawamura M, Hamaya I, Kitamura H, Muto R, Mitono H. Case of anesthesia for thoracoscopic thymectomy in a pediatric patient with myasthenia gravis: reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex. *Masui* 2012;61:855-8.
117. Üstün YB, Sarihasan B, Kocamanoğlu IS, Yeğin S, Azar H. Use of sugammadex in myasthenia gravis and Becker muscular dystrophy: four cases. *J Neurol Sci* 2012;29:826-31.
118. de Boer HD, van Esmond J, Booij LH, Driessen JJ. Reversal of rocuronium-induced profound neuromuscular block by sugammadex in Duchenne muscular dystrophy. *Paediatr Anaesth* 2009;19:1226-8.
119. Pickard A, Lobo C, Stoddart PA. The effect of rocuronium and sugammadex on neuromuscular blockade in a child with congenital myotonic dystrophy type 1. *Paediatr Anaesth* 2013;23:871-3.
120. Matinyan NV, Saltanov AI, Mareeva AA. Sugammadex use experience in pediatric oncology. *Anesteziol Reanimatol* 2013;1:34-7.
121. Cárdenas VH, González FDM. Sugammadex in the neonatal patient. *Rev Colomb Anesthesiol* 2013;41:171-4.
122. Wołoszczuk-Gębicka B, Zawadzka-Głós L, Lenarczyk J, Sitkowska BD, Rzewnicka I. Two cases of the "cannot ventilate, cannot intubate" scenario in children in view of recent recommendations. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014;46:88-91.
123. Asahi Y, Omichi S, Adachi S, Kagamiuchi H, Kotani J. Hypersensitivity reaction probably induced by sugammadex. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2012;50:183-4.

124. Menéndez-Ozcoidi L, Ortiz-Gómez JR, Olaguibel-Ribero JM, Salvador-Bravo MJ. Allergy to low dose sugammadex. *Anaesthesia* 2011;66:217-9.
125. Motoyama Y, Izuta S, Maekawa N, Chuma R. Case of anaphylactic reaction caused by sugammadex. *Masui* 2012;61:746-8.
126. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Contin Educ Anaesth Critic Care Pain* 2004;4:144-7.
127. Ata A, Lee J, Bestle SL, Desemone J, Stain SC. Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients. *Arch Surg* 2010;145:858-64.
128. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrohi E, Flum D. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: a report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg* 2013;257:8-14.
129. Frisch A, Chandra P, Smiley D i sur. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care* 2010;33:1783-8.
130. Doenst T, Wijesundera D, Karkouti K i sur. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1144.
131. Davies MG, Saad WE. Impact of elevated perioperative fasting blood glucose on carotid artery stenting outcomes. *Ann Vasc Surg* 2014;28:1885-91.
132. Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:412-8.
133. Aynardi M, Jacovides CL, Huang R, Mortazavi SM, Parvizi J. Risk factors for early mortality following modern total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2013;28:517-20.
134. Abdelmalak BB, Knittel J, Abdelmalak JB i sur. Preoperative blood glucose concentrations and postoperative outcomes after elective non-cardiac surgery: an observational study. *Br J Anaesth* 2014;112:79-88.
135. Schroeder JE, Liebergall M, Raz I, Egleston R, Ben Sussan G, Peyser A, Eldor R. Benefits of a simple glycaemic protocol in an orthopaedic surgery ward: a randomized prospective study. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:71-5.

136. Duncan AE. Hyperglycemia and perioperative glucose management. *Curr Pharm Des* 2012;18:6195-203.
137. Dell'Aquila AM, Ellger B. Perioperative glycemic control: what is worth the effort? *Curr Opin Anaesthesiol* 2013;26:438-43.
138. Sebranek JJ, Lugli AK, Coursin DB. Glycaemic control in the perioperative period. *Br J Anaesth* 2013;111 Suppl 1:i18-34.
139. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990;73:308-27.
140. Metabolism, the stress response to surgery and perioperative thermoregulation. U: Aitkenhaed AR, Smith G, Rowbotham DJ, ur. *Textbook of Anaesthesia*. 5. izd. Churchill Livingstone Elsevier; 2007, str. 400-15.
141. Lee KU, Lee HK, Koh CS, Min HK. Artificial induction of intravascular lipolysis by lipid-heparin infusion leads to insulin resistance in man. *Diabetologia* 1988;31:285-90.
142. Schwartz JJ, Rosenbaum SH, Graf GJ. Anesthesia and the endocrine system. U: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, ur. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2000, str.1119-39.
143. Werb MR, Zinman B, Teasdale SJ, Goldman BS, Scully HE, Marliss EB. Hormonal and metabolic responses during coronary artery bypass surgery: role of infused glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1010-8.
144. Lukins MB, Manninen PH. Hyperglycemia in patients administered dexamethasone for craniotomy. *Anesth Analg* 2005;100:1129-33.
145. Ellis DJ, Steward DJ. Fentanyl dosage is associated with reduced blood glucose in pediatric patients after hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1990;72:812-5.
146. Naguib AN, Tobias JD, Hall MW i sur. The role of different anesthetic techniques in altering the stress response during cardiac surgery in children: a prospective, double-blinded, and randomized study. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:481-90.
147. Hong JY, Yang SC, Yi J, Kil HK. Epidural ropivacaine and sufentanil and the perioperative stress response after a radical retropubic prostatectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:282-9.

148. Desborough JP, Hall GM, Hart GR, Burrin JM. Midazolam modifies pancreatic and anterior pituitary hormone secretion during upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1991;67:390-6.
149. Ekbom K, Kalman S, Jakobsson J, Marcus C. Effects of midazolam and nitrous oxide on endocrine and metabolic measurements in children. *Horm Res Paediatr* 2012;77:309-19.
150. Schricker T, Wykes L, Carli F. Epidural blockade improves substrate utilization after surgery. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E646-53.
151. Lattermann R, Schricker T, Wachter U, Georgieff M, Goertz A. Understanding the mechanisms by which isoflurane modifies the hyperglycemic response to surgery. *Anesth Analg* 2001;93:121-7.
152. Lattermann R, Carli F, Wykes L, Schricker T. Epidural blockade modifies perioperative glucose production without affecting protein catabolism. *Anesthesiology* 2002;97:374-81.
153. Kiliçkan L, Yumuk Z, Bayindir O. The effect of combined preinduction thoracic epidural anaesthesia and glucocorticoid administration on perioperative interleukin-10 levels and hyperglycemia. A randomized controlled trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2008;49:87-93.
154. Li Y, Zhu S, Yan M. Combined general/epidural anesthesia (ropivacaine 0.375%) *versus* general anesthesia for upper abdominal surgery. *Anesth Analg* 2008;106:1562-5.
155. Sendasgupta C, Makhija N, Kiran U, Choudhary SK, Lakshmy R, Das SN. Caudal epidural sufentanil and bupivacaine decreases stress response in paediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 2009;12:27-33.
156. Hadimioglu N, Ulugol H, Akbas H, Coskunfirat N, Ertug Z, Dinckan A. Combination of epidural anesthesia and general anesthesia attenuates stress response to renal transplantation surgery. *Transplant Proc* 2012;44:2949-54.
157. Fant F, Tina E, Sandblom D i sur. Thoracic epidural analgesia inhibits the neuro-hormonal but not the acute inflammatory stress response after radical retropubic prostatectomy. *Br J Anaesth* 2013;110:747-57.
158. Dahl JB, Hjortso NC, Stage JG i sur. Effects of combined perioperative epidural bupivacaine and morphine, ibuprofen, and incisional bupivacaine on

- postoperative pain, pulmonary, and endocrine-metabolic function after minilaparotomy cholecystectomy. *Reg Anesth* 1994;19:199-205.
159. Carli F, Kulkarni P, Webster JD, MacDonald IA. Post-surgery epidural blockade with local anaesthetics attenuates the catecholamine and thermogenic response to perioperative hypothermia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:1041-7.
 160. Scott NB, James K, Murphy M, Kehlet H. Continuous thoracic epidural analgesia *versus* combined spinal/thoracic epidural analgesia on pain, pulmonary function and the metabolic response following colonic resection. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:691-6.
 161. Bichel T, Rouge JC, Schlegel S, Spahr-Schopfer I, Kalangos A. Epidural sufentanil during paediatric cardiac surgery: effects on metabolic response and postoperative outcome. *Paediatr Anaesth* 2000;10:609-17.
 162. Kawagoe I, Tajima K, Kanai M, Kimura S, Mitsuhashi H. Comparison of intraoperative stress hormones release between propofol-remifentanyl anesthesia and propofol with epidural anesthesia during gynecological surgery. *Masui* 2011;60:416-24.
 163. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP, ur. *Clinical Anesthesiology*. McGraw-Hill; 2002, str. 8.
 164. Bachmann M, Pere P, Kairaluoma P, Rosenberg PH, Kallio H. Comparison of hyperbaric and plain articaine in spinal anaesthesia for open inguinal hernia repair. *Br J Anaesth* 2008;101:848-54.
 165. Joshi GP, Chung F, Vann MA i sur. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2010;111:1378-87.
 166. Armendáriz-Buil I, Lobato-Solares F, Aguilera-Celorrio L, Morros-Díaz E, Fraile-Jiménez E, Vera-Bella J. Residual neuromuscular block in type II diabetes mellitus after rocuronium: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:411-6.
 167. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P i sur. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012;380:1059-65.
 168. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab. U: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2013. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno

zdravstvo; 2014, str. 302-3. Dostupno na: http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/04/ljetopis_2013_.pdf [22.11.2014.]

169. Sakai T, Planinsic RM, Quinlan JJ, Handley LJ, Kim TY, Hilmi IA. The incidence and outcome of perioperative pulmonary aspiration in a university hospital: a 4-year retrospective analysis. *Anesth Analg* 2006;103:941-7.
170. Abdulla S. Pulmonary aspiration in perioperative medicine. *Acta Anaesthesiol Belg* 2013;64:1-13.
171. Klanarong S, Suksompong S, Hintong T, Chau-In W, Jantorn P, Werawatganon T. Perioperative pulmonary aspiration: an analysis of 28 reports from the Thai Anesthesia Incident Monitoring Study (Thai AIMS). *J Med Assoc Thai* 2011;94:457-64.
172. Smith I, Kranke P, Murat I i sur. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:556-69.
173. Guyton AC, Hall JE, ur. *Medicinska fiziologija*. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006, str. 844.
174. Askanazi J, Carpentier YA, Elwyn DH i sur. Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis. *Ann Surg* 1980;191:40-6.
175. Bloom JD, Kaplan SE, Bleier BS, Goldstein SA. Septoplasty complications: avoidance and management. *Otolaryngol Clin North Am* 2009;42:463-81.
176. Eftekharian A, Roozbahany NA. Use of intravenous steroids at induction of anesthesia for septoplasty to reduce post-operative nausea and vomiting and pain: a double-blind randomized controlled trial. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;65 Suppl 2:216-9.
177. Soltész S, Mencke T, Stunz M, Diefenbach C, Ziegeler S, Molter GP. Attenuation of a rocuronium-induced neuromuscular block in patients receiving prednisolone. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:443-8.
178. Soltész S, Fraisl P, Noé KG, Hinkelbein J, Mellinghoff H, Mencke T. Dexamethasone decreases the duration of rocuronium-induced neuromuscular block: a randomised controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:417-22.
179. Broadman LM, Ceruzzi W, Patane PS, Hannallah RS, Ruttimann U, Friendly D. Metoclopramide reduces the incidence of vomiting following strabismus surgery in children. *Anesthesiology* 1990;72:245-8.

180. Lauretti GR, Mattos AL, Gomes JM, Pereira NL. Postoperative analgesia and antiemetic efficacy after intrathecal neostigmine in patients undergoing abdominal hysterectomy during spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1997;22:527-33.
181. Sommers DK, Meyer EC, van Wyk M. Effect of neostigmine on metoclopramide-induced aldosterone secretion in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:411-3.
182. Sommers DK, Meyer EC, van Wyk M. The effect of neostigmine on metoclopramide-induced aldosterone secretion after the administration of muscarinic antagonists in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:401-3.
183. Ciftçi M, Ozmen I, Büyükokuroğlu ME, Pençe S, Küfrevioğlu OI. Effects of metamizole and magnesium sulfate on enzyme activity of glucose 6-phosphate dehydrogenase from human erythrocyte *in vitro* and rat erythrocyte *in vivo*. *Clin Biochem* 2001;34:297-302.
184. Naylor JM, Catanzarro CA, Kronfeld DS. Effects of dipyrone on endotoxin-induced fever, central nervous depression and hypoglycaemia in sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 1984;7:233-8.
185. Janda A, Salem C. Hypoglycemia caused by lidocaine overdosage. *Reg Anaesth* 1986;9:88-90.
186. Cunningham AJ, Donnelly M, Bourke A, Murphy JF. Cardiovascular and metabolic effects of cervical epinephrine infiltration. *Obstet Gynecol* 1985;66:93-8.
187. Tily FE, Thomas S. Glycemic effect of administration of epinephrine-containing local anaesthesia in patients undergoing dental extraction, a comparison between healthy and diabetic patients. *Int Dent J* 2007;57:77-83.
188. Halter JB, Pflug AE, Porte D Jr. Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:936-44.
189. NICE guidelines [CG3]: Preoperative tests: the use of routine preoperative tests for elective surgery. Dostupno na: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3> [22.11.2014.]
190. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR i sur. Intensive *versus* conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.

191. Ichai C, Preiser JC; Société Française d'Anesthésie-Réanimation; Société de Réanimation de langue Française; Experts group. International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Crit Care* 2010;14:R166.
192. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
193. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:3008-13.
194. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F i sur. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
195. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernández M, Solà I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Sep;9:CD007315.
196. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F i sur. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
197. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010;137:544-51.
198. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD i sur. Intensive intraoperative insulin therapy *versus* conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:233-43.
199. Kao LS, Meeks D, Moyer VA, Lally KP. Peri-operative glycaemic control regimens for preventing surgical site infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul;3:CD006806.
200. Devos P, Preiser JC. Tight blood glucose control: a recommendation applicable to any critically ill patient? *Crit Care* 2004;8:427-9.
201. Mencke T, Zitzmann A, Machmueller S i sur. Anesthesia with propofol *versus* sevoflurane: does the longer neuromuscular block under sevoflurane anesthesia reduce laryngeal injuries? *Anesthesiol Res Pract* 2013;2013:723168.
202. Ledowski T, Falke L, Johnston F i sur. Retrospective investigation of postoperative outcome after reversal of residual neuromuscular blockade: sugammadex, neostigmine or no reversal. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:423-9.

203. Scottish Multiprofessional Anaesthetic Assistants Development Group. Immediate post-anaesthesia recovery 2013: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia* 2013;68:288-97.
204. Simpson JC, Moonesinghe SR. Introduction to the postanesthetic care unit. *Perioper Med (Lond)* 2013;2:5.
205. Connelly NR, Silverman DG, O'Connor TZ, Brull SJ. Subjective responses to train-of-four and double burst stimulation in awake patients. *Anesth Analg* 1990;70:650-3.
206. Dubois PE, Gourdin M, Russell K, Jamart J. Installation of the hand influences acceleromyography measurement. A comparison with mechanomyography during neuromuscular recovery. *Acta Anaesthesiol Belg* 2005;56:163-6.
207. Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology* 2008;108:1117-40.
208. Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ. A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe *Anesth Analg* 2010;111:110-9.
209. Della Rocca G, Pompei L, Pagan DE i sur. Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with sugammadex or neostigmine: a large observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:1138-45.
210. Kopman AF. Sugammadex dose requirements at posttetanic counts of 1 to 2: cost implications. *Anesth Analg* 2010;110:1753-4.
211. Watts RW, London JA, van Wijk RM, Lui YL. The influence of unrestricted use of sugammadex on clinical anaesthetic practice in a tertiary teaching hospital. *Anaesth Intensive Care* 2012;40:333-9.
212. Ledowski T, Hillyard S, Kozman A i sur. Unrestricted access to sugammadex: impact on neuromuscular blocking agent choice, reversal practice and associated healthcare costs. *Anaesth Intensive Care* 2012;40:340-3.
213. Beny K, Piriou V, Dussart C, Hénaine R, Aulagner G, Armoiry X. Impact of sugammadex on neuromuscular blocking agents use: a multicentric, pharmaco-epidemiologic study in French university hospitals and military hospitals. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32:838-43.

214. Fuchs-Buder T. Residual neuromuscular blockade and postoperative pulmonary outcome: the missing piece of the puzzle. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:401-3.
215. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2006;102:1884-98.
216. Schneck HJ, Ruprecht J. Central anticholinergic syndrome (CAS) in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Belg* 1989;40:219-28.
217. McHardy FE, Chung F. Postoperative sore throat: cause, prevention and treatment. *Anaesthesia* 1999;54:444-53.
218. Chandler M. Tracheal intubation and sore throat: a mechanical explanation. *Anaesthesia* 2002;57:155-61.
219. Lechot A, De Gabory L. Feasibility study of septoplasties and septorhinoplasties in ambulatory surgery. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2013;134:191-7.
220. Guyton AC, Hall JE, ur. *Medicinska fiziologija*. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006, str. 361-3.

11. BIOGRAFIJA

Tatjana Goranović rođena je 14. siječnja 1974. godine u Zagrebu gdje je pohađala osnovnu školu „Ivo Marinković“ u Rapskoj ulici i Klasičnu gimnaziju u Križanićevoj ulici. Godine 1992. upisala je šestogodišnji studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu koji je završila u roku i diplomirala 14. prosinca 1998. godine. Tijekom studija bila je aktivna kao demonstrator na tri katedre (Katedra za histologiju i embriologiju, Katedra za patologiju i Kabinet vještina za prvu pomoć), sudjelovala u radu Studentske sekcije za urgentnu medicinu te bila aktivni član u studentskim organizacijama EMSA (The European Medical Students' Association) i CroMSIC (organizacija za međunarodnu razmjenu studenata medicine).

Pripravnički jednogodišnji staž za liječnike odradila je u Općoj bolnici „Sveti Duh“ u Zagrebu i 6. srpnja 2001. godine položila državni ispit. Tijekom pripravničkog staža volonterski je radila u Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ pod vodstvom prof. dr. sci. Marka Duvnjaka. Nakon pripravničkog staža radila je u Pliva d.d. kao suradnik, a potom kao koordinator za OTC regulativu.

Početkom 2003. godine započela je specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječanja u Kliničkoj bolnici „Dubrava“ u Zagrebu. Specijalistički ispit iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječanja položila je 2007. godine. Od 2007. godine radi kao specijalist iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječanja u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ u Zagrebu. Od 2009. godine obnaša dužnost bolničkog transplantacijskog koordinatora, a 2012. godine imenovana je mentorom doktora medicine pripravnika u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“.

Od 29. lipnja 2009. godine ima naslovno suradničko zvanje asistenta iz znanstvenog područja biomedicine i zdravstva, znanstvenog polja kliničke medicinske znanosti, znanstvene grane anesteziologija i reanimatologija, u Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje na Medicinskom fakultetu Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Dobitnica je Godišnje nagrade AMAC-UK, Biomedicina za 2007. godinu. Godine 2010. kao stipendist Europskog društva za anesteziologiju boravila je tri mjeseca u Akademskom medicinskom centru u Amsterdamu u Nizozemskoj. Nositeljica je Zahvalnice Hrvatskoga liječničkog zbora za 2011. godinu.

Član je Hrvatske liječničke komore, Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga društva za anesteziologiju i intenzivno liječenje Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga društva za regionalnu anesteziju i analgeziju Hrvatskoga liječničkog zbora (rizničar), Hrvatskoga društva za zbrinjavanje otežanog dišnog puta Hrvatskoga liječničkog zbora (tajnica), Europskog društva za anesteziologiju i Europskog društva za intenzivnu medicinu.

12. PRILOZI

Prilog A. Obavijest za ispitanika

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

ETIČKO POVJERENSTVO

Prilog T1: Obavijest za ispitanika

Poštovani/poštovana,

Pozivamo Vas da u svojstvu ispitanika sudjelujete u znanstvenom istraživanju "Utjecaj primjene sugamadeksa na glikemijski status", glavni cilj kojega je istražiti utječe li lijek sugamadeks na poslijeoperacijske vrijednosti glukoze u krvi u odraslih bolesnika. To istraživanje se provodi u sklopu izrade doktorske disertacije unutar znanstvenog projekta "Imunosni odgovor na kirurški stres u regionalnoj i općoj anesteziji". Voditelj istraživanja je liječnica anesteziolog Tatjana Goranović, a voditelj projekta je prof.dr.sc. Kata Šakić, prim.dr.med. Predviđeno trajanje istraživanja je dvanaest mjeseci, od siječnja 2012. do prosinca 2012. godine. Istraživanje se provodi u ustanovi Klinička bolnica "Sveti Duh", a financiran je iz projekta "Imunosni odgovor na kirurški stres u regionalnoj i općoj anesteziji" Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa te bolničkih sredstava.

Vaše sudjelovanje u istraživanju treba se temeljiti na jasnem razumijevanju ciljeva istraživanja i načina i postupaka za njegovo provođenje te mogućih koristi ili rizika za Vas kao ispitanika. Stoga Vas molimo da prije donošenja odluke pažljivo pročitate i proučite ovu obavijest, a ako u njoj nađete na bilo kakve nejasnoće ili nepoznate riječi i izraze da o tome pitate istraživače i liječnike koji u istraživanju sudjeluju i dužni su Vam i spremni odgovoriti na svako pitanje.

OPIS KLJUČNOG PROBLEMA I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

U ovom istraživanju je riječ o sugamadeksu, novom lijeku koji se daje na kraju operacijskog zahvata u kojem se primjenjuju neuromišićni blokatori. Neuromišićni blokatori su lijekovi koji izazvaju paralizu mišića tijekom operacijskog zahvata, a primjenjuju se sa svrhom postizanja povoljnih uvjeta za rad kirurga tijekom operacijskog zahvata. Na kraju

operacijskog zahvata spontani oporavak mišića uključujući i mišića za disanje u pravilu nije dostatan te se primjenjuju lijekovi koji poništavaju učinak neuromišićne paralize i osiguravaju normalnu funkciju svih mišića uključujući i mišića za disanje. Tradicionalno se i uobičajeno za poništavanje učinka neuromišićne paralize koristi lijek neostigmin. Sugamadeks je lijek koji također poništava učinak neuromišićne paralize i osigurava potpuni oporavak mišića. Sugamadeks je dokazano djelotvoran lijek za neutralizaciju neuromišićnih blokatora, a pokazao se i značajno bržim od neostigmina. Sugamadeks se koristi za oporavak mišića nakon primjene vekuronija i rokuronija (vekuronij i rokuronij su vrste neuromišićnih blokatora) u odraslih. U djece se smije koristiti samo za oporavak mišića nakon rokuronija. Sugamadeks je po kemijskoj strukturi ciklički oligosaharid (složeni šećer). Smatra se da ne djeluje na metabolizam glukoze (jednostavni šećer) u ljudi, ali za to nema znanstvenog dokaza, jer dosad nisu objavljeni rezultati o mjerenjima glukoze nakon davanja sugamadeksa u ljudi. Tijekom operacije zbog kirurškog stresa mogu porasti vrijednosti šećera pa je važno znati utječu li i drugi lijekovi koji se daju tijekom operacijskog zahvata ili poslije operacijskog zahvata na vrijednosti šećera u krvi.

Stoga je u ovom istraživanju temeljna znanstvena pretpostavka (hipoteza) istraživača da sugamadeks povećava vrijednosti glukoze (šećera) u krvi, za razliku od neostigmina koji ne utječe na vrijednosti šećera.

CILJ I SVRHA ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je odrediti utječe li sugamadeks na poslijeoperacijske vrijednosti glukoze u krvi u odraslih bolesnika.

Svrha istraživanja je utvrditi dokaze za odabir postupaka kontrole glukoze poslije operacijskog zahvata ako se koristi sugamadeks.

Da bismo mogli provesti ovo istraživanje potrebno je prije i poslije davanja sugamadeksa uzeti uzorke krvi za analizu šećera te ih usporediti s uzorcima krvi uzetim prije i poslije davanja neostigmina. S obzirom na to da se ovi lijekovi mogu davati samo na kraju operacijskog zahvata za neutralizaciju prethodno datih neuromišićnih blokatora, istraživanje ćemo provesti samo na odraslim bolesnicima koji se pripremaju za operacijski zahvat korekcije nosne pregrade (septoplastike) u općoj anesteziji u kojoj će se koristiti neuromišićni blokator rokuronij, a koji će se na kraju operacijskog zahvata neutralizirati sugamadeksom ili neostigminom.

S obzirom na to da ćemo istraživanje izvesti samo na odraslim bolesnicima koji će biti podvrgnuti operacijskom zahvatu korekcije nosne pregrade (septoplastike) u općoj anesteziji, Vaše nam je sudjelovanje bitno da bismo dobili dovoljan broj uzoraka krvi na analizu.

ULOGA VAS KAO ISPITANIK U ISTRAŽIVANJU

Nakon što budete zaprimljeni u bolnicu na odjel kontaktirat će Vas istraživač i ponuditi mogućnost sudjelovanja u istraživanju. Vaše sudjelovanje, u slučaju pristanka, traje 24 sata od početka operacijskog zahvata.

Vaše sudjelovanje znači da ćete pristati da Vaš istraživač, koji će biti ujedno i Vaš anesteziolog, slučajnim odabirom na kraju operacije neutralizira učinak neuromišićne paralize ili sugamadeksom ili neostigminom (izgledi da dobijete prvi ili drugi lijek su 50%, tj. omjer 1:1) te da prije i poslije davanja sugamadeksa ili neostigmina uzme uzorke Vaše krvi za analizu glukoze.

Ostali postupak anestezije će se odvijati na uobičajeni način.

Ako pristanete na istraživanje u dva navrata tijekom operacijskog zahvata (na početku operacijskog zahvata i na kraju, a prije davanja sugamadeksa ili neostigmina) i u tri navrata nakon operacijskog zahvata (jedan sat, dva i dvadesetčetiri sata nakon operacijskog zahvata) će se uzeti oko 0,2 mL krvi za analizu šećera u krvi (ukupno do 1 mL). Količina krvi koja će se uzeti za potrebe istraživanja neće bitno utjecati na Vaše zdravlje i oporavak. Krv će se uzimati iz venske kanile koja će se postaviti u perifernu venu na ruci samo u tu svrhu kada već budete uspavani i koja će ostati na tom mjestu sve dok se ne izvrši ukupno pet vađenja krvi. Vađenja krvi iz postavljene venske kanile su bezbolna.

Na kraju operacijskog zahvata anesteziolog će Vas buditi u operacijskoj dvorani na uobičajeni način te dodati lijekove za neutralizaciju neuromišićne paralize, tj. potpuni oporavak mišićne snage. Ako ne pristanete na istraživanje neutralizacija će se učiniti na kraju operacijskog zahvata na uobičajeni način, a to je lijekom neostigminom. Ako pristanete na istraživanje neutralizacija neuromišićne paralize će se izvršiti ili lijekom sugamadeksom ili lijekom neostigminom (izgledi da dobijete prvi ili drugi lijek su 50%, tj. omjer 1:1). Svi lijekovi se primjenjuju putem vene.

Unutar 24 sata od operacijskog zahvata na odjelu obilazit će Vas odjelna sestra i istraživač/anesteziolog da bi utvrdili Vaše opće stanje, oporavak mišićne snage i procijenili

Vašu pokretljivost. Ako pristanete na istraživanje ovi obilasci će biti češći nego u uobičajenom poslijeoperacijskom postupku. Ako se vrijeme prvog uzimanja tekućine i hrane te vrijeme prvog ustajanja dogodi u vremenu između dva obilaska (posjeta) odjelne sestre/istraživača, molimo da iste sami zabilježete na upitniku koji će Vam kraj Vašega kreveta ostaviti istraživač/anesteziolog. Ako osjetite bolove, mučninu, slabost kod ustajanja ili primijetite nove znakove na sebi odmah javite simptome/znakove odjeloj sestri koja će potom upozoriti istraživača/anesteziologa koji će Vas odmah obići i odrediti daljnju terapiju. Odjelna sestra će Vas uputiti u uobičajene postupke njege nakon ovoga operacijskog zahvata.

KOJE SU ZA VAS MOGUĆE PREDNOSTI I KORISTI OD SUDJELOVANJA?

Ne postoji jamstvo da ćete kao ispitanik imati izravne osobne koristi od sudjelovanja u istraživanju, ali saznanja koja ćemo dobiti u ovom istraživanju mogu proširiti naša saznanja o sugamadeksu te pomoći u boljoj kontroli šećera u krvi nakon operacijskih zahvata.

KOJI SU ZA VAS MOGUĆI RIZICI SUDJELOVANJA U ISTRAŽIVANJU?

Rizici sudjelovanja u ovom istraživanju odnose se na moguće nuspojave primjene novoga lijeka sugamadeksa, za koje se prema literaturi navodi da su manji od 1%. Kao vrlo česta opisana nuspojava uz primjenu sugamadeksa (1 od 10 slučajeva) je prolazan neugodan okus po metalu u ustima koji se opisuje uz visoke doze sugamadeksa (>32 mg/kg), a koje se neće davati u ovom istraživanju. U ovom istraživanju će se davati doza od 2 mg/kg. Česte nuspojave (1 do 10 na 100 bolesnika) su ponovni gubitak snage ako se daje premala doza. Manje česte nuspojave (1 do 10 na 1000 bolesnika) su budnost tijekom anestezije, nedostatak daha zbog grča mišića dišnih putova (bronhospazam; pojavio se u jednog bolesnika s astmom) i alergijske reakcije u obliku osipa ili crvenila kože. Sve nastale nuspojave tijekom ili poslije anestezije Vaš anesteziolog/istraživač će primijetiti i primjereno zbrinuti.

POSTOJE LI DRUGI LIJEKOVI, DRUGE DIJAGNOSTIČKE METODE ILI DRUGI OPERATIVNI PRISTUPI?

Sudjelovanje u ovom istraživanju NIJE uvjet da biste dobili odgovarajuće lijekove i/ili zahvate za liječenje Vaše bolesti.

MORATE LI SUDJELOVATI U ISTRAŽIVANJU?

Vi ćete u potpunosti slobodno i samostalno odlučiti hoćete li u ovom istraživanju sudjelovati ili ne. Vaše sudjelovanje je dragovoljno i u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga, imate se pravo bez ikakvih posljedica povući iz istraživanja. U tom ćete se slučaju nastaviti dalje liječiti na način koji je uobičajen za Vašu bolest. Ako odlučite prekinuti svoje sudjelovanje u istraživanju, lijepo Vas molimo da o tome na vrijeme obavijestite voditelja istraživanja i njegove suradnike.

POVJERLJIVOST I PRAVO UVIDA U DOKUMENTACIJU

Svi Vaši osobni podaci bit će pohranjeni i obrađivani u elektroničkom obliku, a voditelj projekta i njegovi suradnici su dužni u potpunosti poštivati propisane postupke za zaštitu osobnih podataka. U naše baze podataka Vi ćete biti uneseni inicijalima imena i prezimena i pomoću posebnog koda. Vašu medicinsku dokumentaciju će pregledavati samo voditelj projekta i njegovi suradnici, a Vaše ime nikada neće biti otkriveno trećim osobama. Pristup Vašoj dokumentaciji mogu imati i predstavnici Etičkog povjerenstva u ustanovi u kojoj se liječite (lokalno etičko povjerenstvo) te predstavnici Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta koje je odgovorno za odobravanje i nadzor nad provođenjem ovoga istraživanja.

ZA ŠTO ĆE SE KORISTITI PODACI DOBIVENI U OVOM ZNANSTVENOM ISTRAŽIVANJU?

Podaci dobiveni u ovom znanstvenom istraživanju mogu biti korisni u kliničkoj praksi (npr. spoznaje o novim interakcijama lijekova), ali i u svrhu daljnjeg razvoja i unaprjeđenja znanosti. Stoga se očekuje da se ti podaci objave u odgovarajućim znanstvenim časopisima i publikacijama. Pritom će Vaš identitet ostati u potpunosti anonimn i zaštićen.

TKO ORGANIZIRA I FINANCIRA OVO ISTRAŽIVANJE?

Ovo istraživanje se provodi u ustanovi Klinička bolnica "Sveti Duh", a financiran je iz projekta "Imunosni odgovor na kirurški stres u regionalnoj i općoj anesteziji" Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa te bolničkih sredstava.

TKO JE ODOBRILO OVO ISTRAŽIVANJE?

Ovo istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice "Sveti Duh" nakon temeljite analize dostavljenog prijedloga istraživanja i prateće dokumentacije. Istraživanje se provodi u skladu sa svim

primjenjivim smjernicama cilj kojih je osigurati pravilno provođenje istraživanja te sigurnost osoba koje u njemu sudjeluju uključujući "Osnove dobre kliničke prakse" i "Helsinšku deklaraciju".

KOGA MOŽETE KONTAKTIRATI ZA DODATNE OBAVIJESTI I UPITE?

Ako su Vam potrebne bilo kakve dodatne informacije ili imate dodatnih pitanja, slobodno se obratite voditelju istraživanja, kako slijedi:

Ime i prezime voditelja istraživanja: Tatjana Goranović

Adresa voditelja istraživanja: Klinička bolnica "Sveti Duh", Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb

Broj telefona voditelja istraživanja: 091 37 12 288

TKO ĆE JOŠ BITI OBAVIJEŠTEN O OVOM ISTRAŽIVANJU?

O Vašem sudjelovanju u ovom znanstvenom istraživanju biti će obaviješten i Vaš obiteljski liječnik.

O VAŠOJ PISANOJ SUGLASNOSTI ZA SUDJELOVANJE U OVOM ISTRAŽIVANJU

Preslik dokumenta (potpisne stranice) koji trebate potpisati ako pristajete sudjelovati u ovom istraživanju dobit ćete Vi i voditelj istraživanja. Izvorni primjerak dokumenta će zadržati i čuvati voditelj istraživanja.

Hvala Vam što ste pročitali ovaj dokument i razmotrili mogućnost Vašega sudjelovanja u ovom znanstvenom istraživanju.

Oba obavijest je sastavljena u skladu s odredbama Zakona o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakona o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04).

Prilog B. Suglasnost za sudjelovanje odraslog ispitanika u istraživanju

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

ETIČKO POVJERENSTVO

Prilog T2:

Suglasnost za sudjelovanje odraslog ispitanika u istraživanju

"Utjecaj primjene sugamadeksa na glikemijski status"

Potvrđujem da sam dana _____ (upisati dan/mjesec/godinu) u _____
(upisati mjesto) pročitao/pročitala Obavijest za ispitanika za gore navedeno znanstveno
istraživanje te sam imao/imala priliku postavljati pitanja.

Razumijem da je moje sudjelovanje dragovoljno i da se iz sudjelovanja u istraživanju mogu
povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica za moje
zdravstveno stanje ili pravni status.

Razumijem da mojoj medicinskoj dokumentaciji pristup imaju samo odgovorne osobe, to jest
voditelj istraživanja i njegovi suradnici te članovi Etičkog povjerenstva ustanove u kojoj se
istraživanje obavlja i Etičkog povjerenstva koje je odobrilo ovo znanstveno istraživanje. Tim
osobama dajem dopuštenje za pristup mojoj medicinskoj dokumentaciji.

Pristajem da moj obiteljski liječnik (odnosno član obitelji) bude upoznat s mojim
sudjelovanjem u navedenom znanstvenom istraživanju.

Želim i pristajem sudjelovati u navedenom znanstvenom istraživanju.

Ime i prezime ispitanika: _____
(upisati štampanim slovima)

Vlastoručni potpis: _____
(potpisati)

Mjesto i datum: _____
(upisati)

Ime i prezime osobe koja je vodila postupak Obavijesti za ispitanika i Suglasnosti za
sudjelovanje: _____
(upisati štampanim slovima)

Ime i prezime voditelja istraživanja: TATJANA GORANOVIĆ

Vlastoručni potpis: _____
(potpisati)

Mjesto i datum: _____
(upisati)

Prilog C. Obrazac I.

1. OBRAZAC ZA ISTRAŽIVANJE

"Utjecaj primjene sugamadeksa na glikemijski status"

RB: _____

Ime i prezime: _____

Datum rođenja: _____

MB: _____

Kriteriji uključivanja:

1. stariji od 18 godina ☐
2. ASA I. ili II. ☐
3. ITM 18,5-24,9 ☐
4. prijeoperacijska vrijednost glukoze unutar referentnih vrijednosti ☐
5. pristanak bolesnika za sudjelovanje u istraživanju ☐

Kriteriji neuključivanja:

1. mlađi od 18 godina ☐
2. ASA III. ili IV. ☐
3. ITM <18,5 ili >24,9 ☐
4. anamnestički podaci za dijabetes melitus ☐
5. anamnestički podaci za neuromišićne bolesti ☐
6. anamnestički podaci za jetrene bolesti ☐
7. anamnestički podaci za bubrežne bolesti ☐
8. anamnestički podaci za bolesti metabolizma ugljikohidrata ☐
9. anamnestički podaci o alergijama i astmi ☐
10. odbijanje bolesnika za sudjelovanje u istraživanju ☐

Kriteriji isključivanja:

1. kršenje protokola istraživanja ☐
2. odustajanje bolesnika tijekom istraživanja za daljnje sudjelovanje ☐
3. nepredviđeni događaji tijekom istraživanja ☐

Ispunio/la: _____

Prilog D. Obrazac II.

2. OBRAZAC ZA ISTRAŽIVANJE

"Utjecaj primjene sugamadeksa na glikemijski status"

RB: _____

Skupina: _____

Ime i prezime: _____

Datum rođenja: _____

MB: _____

Datum anestezije i operacije: _____

1. opći podaci:

- a. dob u godinama: _____
- b. tjelesna težina u kg _____ tjelesna visina u cm: _____
- c. spol: _____
- d. ITM: _____
- e. početak anestezije: _____
kraj anestezije: _____
trajanje anestezije u minutama _____
- f. početak operacije: _____
kraj operacije: _____
trajanje operacije u minutama _____
- g. datum prijma: _____
datum otpusta: _____
datum anestezije i operacije: _____
trajanje hospitalizacije u danima: _____
- h. značajni anamnestički podaci:

2. od početka anestezije bilježiti će se srčana frekvencija, MAP, SpO₂, ETCO₂ svakih 5 minuta do kraja operacijskog zahvata i buđenja bolesnika; u razdoblju ekstubacije vremenski razmak će biti 1 minuta

Vrijeme	HR	SBP	DBP	MAP	spO ₂	ETCO ₂

b. testovi će se bodovati: 0-negativan test, 1-pozitivan test

Vrijeme	Dizanje glave	Pokazivanje jezika	Držanje širokootvorenih očiju
1. 5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			
2. 15			
30			
45			
60			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			
11.			
12.			
24.			

7. procjena mobilnosti bolesnika će se određivati prema modificiranoj bodovnoj ljestvici Bromage za određivanje motornog bloka prikazanoj u tablici 1.

i. bodovna ljestvica Bromage će se određivati svakih 5 minuta prvog sata nakon davanja sugamadeksa u 1. skupini ili od davanja neostigmina/atropina u 2. skupini, svakih 15 minuta u

drugom satu, potom svakog sata do 12. sata poslije operacije; i završno 24 sata nakon operacije

Tablica 1. Modificirana ljestvica Bromage

Bod	Opis	
0	Nema bloka, puni pokret	
1	Nemogućnost podizanja ekstenzirane noge, moguća fleksija koljena	
2	Nemogućnost fleksije koljena, pomiče stopala	
3	Nemogućnost fleksije gležnjeva	

Vrijeme	Mod. Bromage bod
1. 5	
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
2. 15	
30	
45	
60	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	

11.	
12.	
24.	

8. datum i vrijeme prvog uzimanja tekućine: _____
9. datum i vrijeme prvog uzimanja hrane: _____
10. datum i vrijeme prvog ustajanja: _____
11. vrijednosti glukoze u 5 mjernih točaka: T1-prije indukcije i uključivanja infuzije; T2-prije davanja sugamadeksa u 1. skupini ili davanja neostigmina/atropina u 2 skupini; T3-1 sat nakon operacije; T4-2 sata nakon operacije; T5-24 sata nakon operacije

Datum	Mjerna točka/vrijeme	GUK
	T1	
	T2	
	T3	
	T4	
	T5	

12. sve ostale komplikacije koje se mogu pojaviti od indukcije do otpusta iz bolnice:

Ispunio/la: _____

Prilog E. Obrazac III.

3. OBRAZAC ZA ISTRAŽIVANJE

"Utjecaj primjene sugamadeksa na glikemijski status"

RB: _____

Ime i prezime: _____

Datum rođenja: _____

MB: _____

Datum i vrijeme (sat i min) prvog uzimanja tekućine:

Datum i vrijeme (sat i min) prvog uzimanja hrane:

Datum i vrijeme (sat i min) prvog ustajanja:
