



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Александра Д. Вукотић

**Хемодинамски ефекти примене  
различитих симпатикомиметика током  
планираног царског реза у спиналној  
анестезији**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2020



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Aleksandra D. Vukotić

**Hemodynamic effects of various  
sympathomimetics during planned cesarean  
section under spinal anesthesia**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2020

<b>Аутор</b>
Име и презиме: Александра Вукотић
Датум и место рођења: 29.11.1968.год. Приштина
Садашње запослење:КБЦ „Др Драгиша Мишовић-Дедиње“ Београд
<b>Докторска дисертација</b>
Наслов:Хемодинамски ефекти примене различитих симпатикомиметика током планираног царског реза у спиналној анестезији
Број страница: 86
Број слика 6, табела 20, графикана15
Број библиографских података: 150
Установа и место где је рад израђен: КБЦ „Др Драгиша Мишовић-Дедиње“ Београд
Научна област (УДК): Медицина
<b>Ментор:</b> Проф. др Јасна Јевђић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија
<b>Оцена и одбрана</b>
Датум пријаве теме: 05.06.2017.
Број одлуке и датум прихватања теме докторске/уметничке дисертације:IV-03-829/50, 08.09.2017.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:
1.Проф. др Драгче Радовановић, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник 2.Проф. др Мирјана Варјачић, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан 3. Проф. др Биљана Миличић, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, члан * *
Комисија за оцену и одбрану докторске/ уметничке дисертације:
1. Проф. др Мирјана Варјачић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник 2. Проф. др Берислав Векић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан 3. Проф. др Предраг Стевановић, редовни професор Медицинског факултетета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија са анестезиологијом , члан
Датум одбране дисертације:

## **ЗАХВАЛНИЦА**

**„Ништа није немогуће за онога ко има вољу покушати“- Александар Велики**

Захваљујем се менторки, проф. др Јасни Јевђић на стручној и пријатељској помоћи у изради докторске дисертације.

Захваљујем се проф. др Предрагу Стевановићу који ми је омогућио израду докторске дисертације и несебично помагао у томе.

Захваљујем се медицинским техничарима – анестетичарима на изузетној посвећености и пријатељској сарадњи.

Захваљујем се и свим осталим колегама и пријатељима који су дали свој допринос у изради докторске дисертације.

Захвална сам својим родитељима на безусловној љубави коју су ми пружали и који су ме научили да будем истрајна и стрпљива.

Захвална сам мојој Марији на лепим успоменама.

Захваљујем се својој вољеној фамилији на разумевању и љубави.

Посебно се захваљујем ћерки Миљани, сину Милораду и супругу Миловану који су ми били највећа подршка да истрајем у раду.

## Сажетак

**Увод:** У току царског реза у спиналној анестезији долази до значајних хемодинамских промена. Хипотензија која се јавља у више од 80% случајева настаје услед блокаде симпатичких нервних влакана у области захваћеној анестезијом. Последица тога је промена вредности хемодинамских параметара као што су: срчана фреквенца, минутни и ударни волумен срца, системски васкуларни отпор. Главни циљ ове докторске дисертације је био да се испита и упореди ефикасност и безбедност инфузионих протокола ефедрина и фенилефрина у превенцији хемодинамских поремећаја код царског реза у спиналној анестезији. У ту сврху коришћен је континуирани, неинвазивни хемодинамски монитор, као и класични интермитентни.

**Метод:** Студија је обухватила 76 пацијенткиња рандомизацијом подељених у две једнаке групе. Група Е је добијала инфузију ефедрина у дози од 5mg/min, почевши од момента давања спиналне анестезије, а група Ф је добијала фенилефрин у дози од 25 µg/min са почетком 2 минута пре давања спиналне анестезије.

**Резултати:** Код обе групе пацијенткиња просечни систолни артеријски притисак је одржан у опсегу +/-20% од почетних вредности. Током инфузије ефедрина и фенилефрина минутни и ударни волумен срца су имали значајно веће вредности у поређењу са почетним ( $p < 0.001$ ). Системски васкуларни отпор је био значајно нижи у односу на почетне вредности у Е групи ( $p < 0.001$ ), у Ф се није значајно мењао у односу на почетне вредности. Просечне вредности срчане фреквенце током инфузије фенилефрина су биле значајно ниже ( $p < 0.001$ ) у односу на почетне вредности.

**Закључак:** Оба симпатикомиметика као и протоколи који су коришћени за њихово давање су веома ефикасни у хемодинамској оптимизацији током планираног царског реза у спиналној анестезији.

**Кључне речи:** царски рез, спинална анестезија, ефедрин, фенилефрин, хемодинамске промене, континуирани неинвазивни хемодинамски мониторинг

## **Abstract**

**Background:** Significant hemodynamic changes occur during caesarean section under spinal anesthesia. Hypotension, which occurs in more than 80% of cases, due to blockage of sympathetic nerve fibers in the area affected by anesthesia. The consequence is a change in the values of hemodynamic parameters such as: heart rate, cardiac output, stroke volume, systemic vascular resistance. The main goal of this doctoral dissertation was to examine and compare the efficacy and safety of ephedrine and phenylephrine infusion protocols in the prevention of hemodynamic disorders in cesarean section under spinal anesthesia. It has been used for this purpose continuous non-invasive hemodynamic monitoring, as well as classical intermittent monitor.

**Methods:** The study included 76 patients randomly divided into two equal groups. Group E received an infusion of ephedrine at a dose of 5 mg / min, starting from the moment of administration of spinal anesthesia, and group F received phenylephrine at a dose of 25 µg/min starting 2 minutes prior to the administration of spinal anesthesia.

**Results:** In both groups of patients the average systolic arterial pressure was maintained in the range of +/-20% from the baseline values. During ephedrine and phenylephrine infusion, cardiac output and stroke volume had significantly higher values compared to baseline ( $p < 0.001$ ). Within group E, systemic vascular resistance was significantly lower compared with baseline values ( $p < 0.001$ ), but in F group did not change significantly compared with baseline. The average values of heard rate during the infusion of phenylephrine were significantly lower ( $p < 0.001$ ) compared to baseline.

**Conclusions:** Both sympathomimetics, as well as the protocols used for their administration, are very effective in hemodynamic optimisation during the planed caesarean section in spinal anesthesia.

**Keywords:** cesarean section, spinal anesthesia, ephedrine, phenylephrine, hemodynamic changes, continual non-invasive monitoring

## Скраћенице

CA	спинална анестезија
CO	енг. <i>cardiac output</i> , минутни волумен срца
SV	енг. <i>stroke volume</i> , ударни волумен
HR	енг. <i>heart rate</i> , срчана фреквенција
SVR	енг. <i>systemic vascular resistance</i> , системски васкуларни отпор
kg	килограм
mg	милиграм
µg	микрограм
cm	центиметар
mm	милиметар
l	литар
ml	милилитар
min	минут
s	секунд
TM	телесна маса
TV	телесна висина
Sd	енг. <i>standard deviation</i> , стандардна девијација
ЕНГ.	енглески
НЕМ.	немачки
ИТАЛ.	италијански
ЛАТ.	латински
ГРЧ.	грчки
ТКЗВ.	такозвани
PO <sub>2</sub>	енг. <i>partial pressure of oxygen</i> , парцијални

	притисак кисеоника
PCO <sub>2</sub>	енг. <i>partial pressure of carbon dioxide</i> парцијални притисак угљендиоксида
SaO <sub>2</sub>	енг. <i>oxygen saturation</i> , сатурација кисеоника
EKG	електрокардиограм
Ф	енг. <i>phenylephrine</i> , фенилефрин
Е	енг. <i>ephedrine</i> , ефедрин
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
G	енг. <i>gauge</i> , промер
BE	базни ексцес
КБЦ	Клиничко-болнички центар
IV	интравенски
mmHg	милиметар живиног стуба
К	дифузиона константа
Da	енг. <i>Dalton</i> , Далтон
DO <sub>2</sub>	енг. <i>oxygen delivery</i> , испорука кисеоника
°C	степен Целзијус
pH	експонент водоника
α	грч. алфа
β	грч. бета
χ <sup>2</sup>	грч. енгл. <i>chi-square</i> , хи квадрат
kPa	кило Паскал
P	енгл. <i>probability</i> , вероватноћа
CNAP	енгл. <i>Continuous Noninvasive Arterial Pressure</i> , континуирани неинвазивни артеријски притисак
NIBP	енгл. <i>Noninvasive Blood Pressure</i> , неинвазивни крвни притисак



---

PP

пулсни притисак

---

IR

енг. *infra red*, инфра црвена

---

---

## Садржај

### 1 УВОД 1

1.1 Спинална анестезија.....	2
1.1.1 Неурооксијална анатомија .....	3
1.1.2 Техника извођења спиналне анестезије.....	3
1.1.3 Утицај спиналне анестезије на органске системе.....	5
1.1.4 Контраиндикације за спиналну анестезију .....	5
1.1.5 Компликације спиналне анестезије .....	6
1.2 Царски рез .....	7
1.2.1 Индикације за царски рез.....	7
1.2.2 Планирани царски рез .....	8
1.2.3 Окситоцин као утеротонички агенс код царског реза.....	9
1.3 Најчешће употребљавани локални анестетици за извођење спиналне анестезије код царског реза.....	9
1.4 Физиолошке промене у трудноћи .....	11
1.4.1 Промене у кардиоваскуларном систему током трудноће, хемодинамске промене .....	11
1.4.2 Промене хематолошких параметара у трудноћи.....	14
1.4.3 Промене у респираторном систему током трудноће.....	15
1.4.4 Гастроинтестиналне и реналне промене током трудноће .....	15
1.4.5 Метаболичке и хормонске промене током трудноће .....	16
1.4.6 Промене у централном и периферном нервном систему у трудноћи.....	16
1.4.7 Утероплацентарни крвоток.....	17
1.4.8 Плацентарни трансфер супстанци .....	18
1.5 Компликације спиналне анестезије током планираног царског реза .....	19
1.6 Примена симпатикомиметика код царског реза у спиналној анестезији-ефедрин и фенилефрин.....	22
1.7 Хемодинамски мониторинг .....	23
1.7.1 Неинвазивни, интермитентни осцилометријски монитор крвног притиска.....	24
1.7.2 Континуирани неинвазивни хемодинамски мониторинг .....	25
1.8 Припрема и преглед пацијенткиња за планирани царски рез у спиналној анестезији .....	27
2 ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ .....	28
2.1 Хипотезе .....	28
2.2 Циљеви .....	29
3 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ .....	30

3.1 Врста студије.....	30
3.2 Испитаници.....	30
3.3 Узорковање.....	30
3.3.1 Критеријуми за укључивање у студију.....	30
3.3.2 Критеријуми за искључивање из студије.....	30
3.4 Поступак вођења анестезије.....	31
3.5 Варијабле које су мерене у студији.....	33
3.6 Снага студије и величина узорка.....	33
3.7 Статистичка обрада података.....	34
4 РЕЗУЛТАТИ.....	34
4.1 Демографски и анамнестички подаци.....	34
4.2 Промене просечних вредности хемодинамских параметара.....	35
4.3 Хемодинамске промене по минутама оперативне процедуре.....	38
4.4 Континуирани неинвазивни мониторинг у односу на стандардни у регистровању хипотензивних епизода.....	53
4.5 Неонатални исход.....	56
4.5.1 Утицај испитиваних симпатикомиметика на статус утеро-плацентарне циркулације.....	56
4.6 Интраоперативне карактеристике испитаница.....	62
4.7 Задовољство пацијенткиња након оперативне процедуре.....	65
5 ДИСКУСИЈА.....	68
6 ЗАКЉУЧЦИ.....	77
7 ЛИТЕРАТУРА.....	78



## 1 УВОД

У временском периоду између 1990-2014. године број царских резова у европским земљама је порастао са 11.2% на 25% (1). С обзиром на већи проценат компликација у општој анестезији као што су: отежана интубација, аспирација желудачног садржаја, будност у току операције, већи губитак крви, па и већи проценат леталног исхода, планирани царски рез се у последњим деценијама чешће изводи у регионалној, и то у спиналној анестезији (СА) (2-4). У складу са тим, истраживања су показала да се општа анестезија за планирани царски рез у Великој Британији користи у 15% случајева, у Белгији 4%, у Шпанији 30%, Немачкој 10%, Италији 34%, у Чешкој републици 44% (5)

Спинална анестезија је постала техника избора за царски рез у данашње време (2,6). У Уједињеном Краљевству чак 91% планираних и 77% хитних царских резова се изводи у регионалној анестезији што додатно указује на значај и учесталост спровођења ове технике анестезије (7).

Током спиналне анестезије за време царског реза може доћи до хипотензије, која се јавља у више од 80% случајева (8-12) услед блокаде симпатичких влакана у области захваћеној анестезијом (13), што доводи до значајних промена у вредности хемодинамских параметара као што су: прилив крви у срце (енг. *preload*), ударни волумен срца (енг. *stroke volume, SV*), минутни волумен срца (енг. *cardiac output, CO*), срчана фреквенца (енг. *heart rate, HR*) и системски васкуларни отпор (енг. *systemic vascular resistance, SVR*) (14,15). Акутна хипотензија може довести до хипоперфузије органа породиље и постељице што се неповољно одражава на утероплацентарни крвоток и на сам фетус. Услед смањења мождане перфузије и оксигенације може доћи до пролазне исхемије и активације центра за повраћање (16), тако да је хипотензија неретко праћена разним неуролошким проблемима, вртоглавицом, мучнином и повраћањем (17). Пад минутног волумена срца доводи до смањења испоруке кисеоника ткивима (енг. *oxygen delivery, DO<sub>2</sub>*), односно до појаве кисеоничног дуга што може бити разлог бројним компликацијама током анестезије (18-20). Зато се спроводе мере хемодинамске оптимизације применом течности и симпатикомиметика, како би се одржала хемодинамска стабилност породиље и тиме спречио негативан утицај хипотензије и последичне хипоперфузије на фетус током царског реза (20).

Најчешће коришћени симпатикомиметици током царског реза у спиналној анестезији су ефедрин (Е) и фенилефрин (Ф) (9, 17, 21). Не постоји у стручној литератури усвојен протокол давања наведених лекова. Велика је разноврсност примењених доза и начина давања, те ово поље истраживања и даље представља велики изазов за анестезиологе.

У научним радовима не постоји јасна дефиниција хипотензије у спиналној анестезији за царски рез. Klohr и сарадници (22) су приказали да се појам "хипотензија" најчешће користи за систолни артеријски притисак нижи од 100 mmHg, (sAP) < 100 mmHg, или мањи од 80% од почетног, мада се у неким истраживањима спомиње и пад испод 90 mmHg (11, 17, 22, 23).

Хипотензија код пацијенткиња доводи до мучнине, повраћања, вртоглавице, чак и респираторних сметњи, а код фетуса до смањења рН вредности умбиликалне крви. The

National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean section у UK наводи обавезну примену течности, фенилефрина или ефедрина у превенцији хипотензије (24).

Многи стручни радови показују да коришћење ефедрина доводи до феталне ацидозе (25). За разлику од ефедрина, бројне студије у којима је коришћен фенилефрин су показале одличан исход новорођенчета, упркос релативно честом пролазном повећању sAP и смањењу срчане фреквенције (26).

За успешну детекцију, праћење и кориговање нежељених ефеката спиналне анестезије, у циљу постизања доброг исхода породиље и фетуса, неопходно је користити одговарајуће хемодинамске мониторе. У свакодневној употреби су неинвазивни интермитентни осцилометријски монитори. Континуирани неинвазивни хемодинамски мониторинг се у породиљству користи, али не рутински, те је и мали број стручних радова у којима су праћене промене CO, SV, SVR и њихова повезаност са спиналном анестезијом, симпатикомиметикама и течностима.

Уз коришћење континуираног хемодинамског мониторинга и адекватног протокола примене симпатикомиметика могао би се значајно смањити број компликација и нежељених ефеката спиналне анестезије током царског реза, а тиме би се повећала безбедност породиље и побољшао исход новорођенчета, што би било од великог клиничког значаја.

## 1.1 Спинална анестезија

Први фармаколошки агенс који се користио током спровођења спиналне анестезије био је кокаин. August Carl Gustav Bier (1861-1949) је 1898. године извео прву успешну спиналну анестезију у Краљевској хируршкој болници Универзитета у Килу, у Немачкој, на тридесетчетворогодишњем пацијенту који је имао туберкулозу скочног зглоба и претрпео веома озбиљне нежељене ефекте претходне операције изведене у општој анестезији (27). Из наведених разлога, Bier је предложио да се кичмена мождина третира кокаином, након чега је и убризгао 15mg кокаина интратекално, непосредно пред извођење операције. За разлику од претходне технике анестезије која је изведена и која је резултирала озбиљним нежељеним ефектима, спинална анестезија се већ у самим својим почецима примене показала као метод избора, с обзиром на чињеницу да је пацијент искусио минималне нежељене ефекте, а да при томе није осећао никакав бол током операције (27). Bier је у својим истраживањима веома детаљно описао такозвану кокаинизацију кичмене мождине коју је и лично доживео у такозваном ауто-експерименту (енг. *self-experiment*), где је ипитивао ефекте анестетика и на самом себи, као и на свом сараднику Хилдебранту (28). Увођење спиналне анестезије у клиничку праксу је прекретница у историји и развоју регионалне анестезије, а претходила је блоку аксиларног и супраклавикуларног плексуса (27).

Спинална анестезија је неуроаксијална анестезија, поред епидуралне, комбиноване спиналне и епидуралне, и каудалне анестезије. Спинална анестезија доводи до реверзибилне хемијске симпатектомије, сензорног блока и моторне парализе (29) и не подразумева никакав системски фармаколошки трајни ефекат, јер се даје у малим дозама, за разлику од епидуралне која може имати и системски ефекат (29). Главна карактеристика спиналне анестезије је да је једноставна за извођење, брзо наступа неуроаксијална блокада, сигурна аналгезија и анестезија (30). Спинална анестезија је метод избора када је време

хируршке интервенције предвидљиво и очекује се да операција траје краће од анестезије. Индикувана је код бројних операција у гинекологији, урологији, општој хирургији, васкуларној хирургији, ортопедији (29).

### **1.1.1 Неурооксијална анатомија**

Примена спиналне анестезије захтева беспрекорно познавање неурооксијалне анатомије, односно кичменог стуба и кичмене мождине.

Кичмени стуб (*Columna vertebralis*) је састављен од 33 кичмена пршљена: 7 вратних (цервикалних), 12 грудних (торакалних), 5 слабинских (лумбалних), 5 крстних (сакралних) и 4 репна (кокцигеална) пршљена. Основни анатомски облик пршљена садржи тело пршљена (*Corpus vertebrae*), лук пршљена (*Arcus vertebrae*), кичмени канал (*Foramen vertebrale*). На луку пршљена се налази *Pediculus arcus vertebrae*, а постоје и две врсте наставка, *Processus spinosus* и *Processus transversus*. Кичмени пршљенови су повезани лигаментима (*Ligamentum longitudinale anterius*, *Ligamentum longitudinale posterius*, *Ligamentum supraspinalia*, *Ligamentum interspinalia*, *Ligamentum flavum*) и међупршљенским дискусима (*Discus intervertebrales*) који дају стабилност и заштиту кичменом стубу (30). У илиолумбосакралној регији постоје лумбосакрални и сакроилијачни лигаменти који стабилизују овај део кичме. Унутар кичменог стуба је кичмени канал (*Foramen vertebrale*) са кичменом мождином (*Medulla spinalis*) и њеним омотачима (*Dura mater spinalis*, *Arachnoidea spinalis*, *Pia mater spinalis*). Између *arachnoidea spinalis* и *piae mater* се налази субарахноидални простор испуњен цереброспиналним ликвором. Бочно, кроз међупршљенски простор, из кичменог канала излазе спинални крвни судови и нерви (31). Кичмена мождина добија васкуларизацију од *a.spinalis anterior* и *aa.spinales posteriores*. Венски систем састоји се од *plexus venosi vertebrales internus et externus*. Оно што је значајно за ове вене јесте да немају валвуле, тако да се промене интраторакалног притиска као и притиска цереброспиналног ликвора директно преносе на венске плексусе и утичу на проток крви у њима. Кичмена мождина је наставак продужене мождине (*Medulla oblongata*) и пружа се до нивоа L1/L2 интервертебралног диска, где се завршава са *conus medullaris*. Сноп нервних коренова који се наставља на *conus medullaris* је у облику коњског репа и назива се *cauda equine* (30). Код човека постоји укупно 31 пар спиналних нерава. Задњи корен (*Radix posterior*) је дебљи и спроводи аферентне импулсе (бол, температура, додир, проприоцепција) и у свом саставу има сензитивни спинални ганглион. Предњи корен (*Radix anterior*) спроводи еферентне импулсе за мишиће и жлезде (32).

### **1.1.2 Техника извођења спиналне анестезије**

Пре извођења спиналне анестезије неопходно је пацијента упознати са могућим нежељеним дејствима, компликацијама, али наравно и са предностима спиналне анестезије. Након тога, пацијент даје пристанак у писаној форми. Поступак давања спиналне анестезије се најчешће спроводи у операционој сали. Апарат за анестезију мора бити спреман, сет за извођење спиналне анестезије као и лекови за реанимацију и увођење у општу анестезију. Пацијенту се мери крвни притисак, пулс, SaO<sub>2</sub>, ЕКГ.

Положај пацијента зависи од избора анестезиолога, а у складу са стањем пацијента и предвиђеном операцијом. Може бити:

- седећи, када је пацијент постављен на ивицу операционог стола, са опуштеним раменима, главом повијеном према грудном кошу и избаченим лумбалним делом кичме.

- лежећи на боку, са савијеним коленима према трбуху и главом повијеном према грудном кошу.

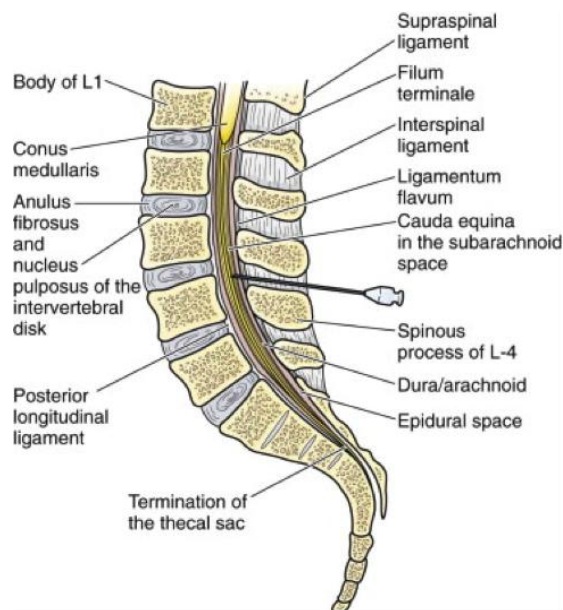
Приступ субарахноидалном простору може да буде:

- медијални, када се одређује средишња линија, а то је линија која спаја врхове *criste iliace* (*Tuffier* линија) и прелази преко интервертебралног простора L4/5. Такође, средишња линија је и она која иде од пршљена C7 до глутеалног прореза. Треба нагласити да код жена у високој трудноћи, због изражене лумбалне лордозе Туфијева линија може да буде изнад L4 пршљена (33).

- парамедијални приступ, 1-1,5cm каудално и латерално од обележеног спиналног наставка.

- приступ *sec. Taylor* је парамедијални, лумбосакрални приступ.

Спинална анестезија се изводи у лумбалном делу кичменог стуба, испод нивоа L2 пршљена, најчешће се користи L2/3, L3/4 међупршљенски простор, **Слика 1.1** (34). Може бити континуирана или у једној дози (енг. *single shot*), која је уједно и у најширој примени. Процедура се изводи у строго асептичним условима.



**Слика 1.1** Анатомија лумбосакралног дела кичме и пут спиналне игле. Позиција и модел давања спиналне анестезије у лумбалном делу кичме. Преузето са интернет странице наведене испод и модификовано: <https://i2.wp.com/blogs.brown.edu/emergency-medicine-residency/files/2015/08/pic5.png>

Спиналне игле могу бити различитог дизајна, облика врха, величине (35). Препоручују се ткзв. „*Pencil point*“ које имају конусни врх који приликом проласка кроз дуру раздваја, а не цепа њена влакна, а након вађења игле влакна се поново спајају. Ако се користе игле са оштрим врхом потребно је врх окренути тако да буде паралелан са уздужном осом леђа. Пре увођења спиналне игле врши се инфилтрација коже и поткожног ткива локалним анестетиком, затим се пласира игла водиља, а кроз њу спинална игла.

### 1.1.3 Утицај спиналне анестезије на органске системе

Спинална анестезија има значајан утицај на кардиоваскуларни систем. Услед симпатичке блокаде долази до хипотензије, која је посебно изражена код анестезије за царски рез. Системски васкуларни отпор пада услед вазодилатације, минутни волумен срца расте. Срчана фреквенца може да се мења у смислу тахикардије, брадикардије, или да остане непромењена. Ако преовлада дејство вагуса може доћи до значајне брадикардије, па чак и до срчаног застоја (36), што се може објаснити *Bezold-Jarisch*-овим рефлексом. Он настаје услед активације 5HT-3 серотонинских рецептора који се налазе у вагусу и у срчаној комори, што за резултат има појачану активност вагуса, израженију брадикардију, хипотензију и пад минутног волумена срца. Неке студије су показале да укључивање антагониста 5HT-3 као ондансетрон имају ефекат у смањењу хипотензије(37).

На респираторни систем спинална анестезија има мањи утицај, осим када постоји блокада интеркосталних нерава. Тада може да се јави отежано дисање и стезање у грудима(37).

Гастроинтестинални тракт је надражен услед повећане активности вагуса, те је појачана секреција, појачан мотилитет црева, јавља се мучнина, повраћање, које могу бити и последица хипотензије, што је често код царског реза (37).

У току спиналне анестезије може доћи до инхибиције центра за терморегулацију, што доводи до хипотермије. Као последица тога јавља се дрхтање али у горњим деловима тела. Препоручује се употреба топлих инфузионих раствора, посебно када је у питању царски рез (37).

### 1.1.4 Контраиндикације за спиналну анестезију

Контраиндикације могу да буду апсолутне и релативне (30, 32, 37).

Апсолутне контраиндикације:

- ако пацијент одбије спиналну анестезију
- алергија на локалне анестетике
- инфекција на месту где би требало да буде убод
- коагулопатија
- хиповолемија, шок
- повећан интракранијални притисак



Релативне контраиндикације:

- тежак деформитет кичменог стуба
- сепса
- исхемична и валвуларна обољења срца
- неуролошка обољења

### **1.1.5 Компликације спиналне анестезије**

Компликације спиналне анестезије могу да буду лакше, средње тешке и тешке, односно опасне по живот. Могу да настану у току извођења спиналне анестезије, током анестезије, у раном постоперативном периоду или да се јаве и после неколико дана.

У току саме процедуре може доћи до колапса, као вазовагалне синкопе и чешће се дешава код младих и уплашених особа (32).

-хипотензија, брадикардија

-мучнина и повраћање, често су повезане са хипотензијом, учесталост 42%, код царског реза и до 80% (30).

-дрхтавица, јавља се код 55% пацијената (30).

-свраб је честа компликација код пацијената који су субарахноидално добили и опиоид у комбинацији са локалним анестетиком. Учесталост јављања је око 46% (30).

-ретенција урина се јавља у раном постоперативном периоду, чешће код старијих особа услед блокаде парасимпатичких сегмената S2/4. Учесталост 14-56% (30).

-пролазно оштећење слуха, повезује се са појавом интратекалне хипотензије, има добру прогнозу и траје до 15 дана (37).

-бол у леђима, чешће се јавља код пацијената који су претходно већ имали лумбални бол, учесталост 2-25% (30).

-дурална постпункциона главобоља може да се јави и након 48 сати од анестезије, услед истицања ликвора и настанка интратекалне хипотензије. Компензаторно настаје вазодилатација интракранијалних крвних судова, што ствара бол који се погоршава при покретима главе, при устајању. Учесталост је 0,2-4%. Чешће се јавља код младих особа, трудница, поновљених пункција дуре, акцидентално када се епидуралном иглом уђе у спинални простор. Јако је повезана са избором спиналне игле, па употреба pencil-point игле је значајно смањила ту компликацију (30, 32, 37).

-неуролошке компликације су изузетно ретке код спиналне анестезије: трауматско оштећење нервних структура, крварење у кичменом каналу (субарахноидално, субдурално), менингитис, абсцес, Sindrom a. spinalis anterior, Sindroma caudae equinae, погоршање претходно постојеће неуролошке болести (30, 32, 37).

-високи или тотални спинални блок најчешће настаје акцидентално. Стање је опасно по живот и захтева хитну ендотрахеалну интубацију и реанимацију (37).

## 1.2 Царски рез

Подаци о царском резу датирају из далеке прошлости, па по предањима на тај начин су рођени Ескулап, Јулиј Цезар. Први успешни царски рез је урађен 1500. године у Швајцарској. Урадио га је кастратор свиња својој супрузи. Први хирург који је урадио царски рез био је француз Francois Rousset 1581.године. 1876. године, италијански хирург Eduardo Porro је одстранио материцу након вађења новорођенчета, како би спасио мајку. До тада су утерус остављали отвореним, јер се веровало да ће боље срести рана, што је и доводило до хеморагије и инфекција. Затим је 1882. године немачки хирург Max Sänger први пут до тада зашио утерус техником која је значајно смањила ризик од инфекције (35,38). Чак и много година касније, седамдестех година двадесетог века, царски рез није био у тако широкој употреби, као у данашње време. Учесталост извођења царског реза варира између 0,4% и 49% у разним земљама, што је последица утицаја бројних фактора као што су социјални, затим индивидуални фактори пацијенткиња везаних за њихов физиолошки статус, ток трудноће, статус фетуса и слично. Постојање бројних наведених фактора утиче и на постојање великих разлика у учесталости извођења ове технике чак и између различитих институција у истом региону (39). У данашње време, царски рез се дефинише као рођење детета кроз рез, инцизију абдомена (лапаротомија), а потом и утеруса (хистеротомија) (35). Иако је у свету, у енглеском говорном подручју због игре речи погрешно повезана са Јулијем Цезаром (енг. *Cesarean section*), медицински историчари сматрају да је термин *Cesarean section* плеоназам, зато што потичу од латинских речи *caedere* и *sectio*, а обе имају истоветно значење - "изрезати" и "сећи". Зато медицински историчари преферирају коришћење термина *Cesarean delivery*, што се односи на царски порођај (35). У српском језику је назив "царски рез" опет игра речи и терминологије, а уједно и превод са енглеског језика, где *Cesarean* означава "царски", а *section* "рез".

### 1.2.1 Индикације за царски рез

#### 1. Када је вагинални порођај небезбедан за мајку и фетус (40)

- повећан ризик да дође до руптуре утеруса ако је претходно рађен царски рез или операција на утерусу као нпр. миомектомија.

- повећан ризик од крварења током вагиналног порођаја, као централна или парцијална плацента превија, абрупција плаценте (*central, partial placenta previa, abruptio placentae*), претходне вагиналне операције.

#### 2. Дистоција (*Distocio*) (40)

-ненормалан фетопелвички однос

-фетопелвичка диспропорција

- неадекватна презентација фетуса, попречна, коса или карлична презентација

- ирегуларне контракције утеруса

### 3. Хитан царски рез који се мора одмах урадити(40)

- фетални дистрес
- пролапс пупчане врпце са феталном брадикардијом
- крварење
- генитални херпес код пацијенткиње којој је пукао водењак
- када је мајка животно угрожена и прети јој смрт.

#### 1.2.2 Планирани царски рез

Планирани царски рез је посебан приступ порођају када се из медицинских разлога или на захтев породиље заказује термин порођаја.

Према водичу за царски рез националног института за здравље Уједињене Краљевине од 2011.године, који је допуњен 2019.године (41,42) индикације за планирани царски рез су:

- када је презентација фетуса таква да је вагинални порођај контраиндикуван
- када постоји ризик за фетус, јер величина фетуса не прати гестацијску старост, постоји застој у расту фетуса
- када постоје два или више плода и постоји ризик за вагинални порођај
- плацента превија
- морбидно адхерентна плацента, која је потврђена ултразвучним прегледом
- цефалопелвичка диспропорција
- HIV позитивна породиља
- када је породиља у последњем тромесечју имала генитални херпес симплекс вирус
- царски рез на захтев породиље

Индикација за планирани царски рез на захтев мајке подразумева да не постоји медицинска индикација нити од стране мајке, нити од стране фетуса (41) и први пут је представљена на конференцији под називом “National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Cesarean Delivery on Maternal Request” 2006 (43).

Према препорукама Националног института здравља Уједињене Краљевине (енг. National Institutes of Health), планирани царски рез на захтев мајке се не изводи пре него што пацијенткиња уђе у 39. гестациону недељу. Такође, није препоручљиво за мајке које планирају да роде већи број деце, због могућих компликација током наредних трудноћа и царских резова. Многе пацијенткиње захтевају царски рез због немогућности потпуног уклањања бола током порођаја, што не би требало да буде индикација за царски рез, па у том смислу се организује конзилијум лекара укључујући акушера, анестезиолога,

неонатолога, па чак и психолога који упознају пацијенткињу са ризицима и предностима царског реза (41). Старост породиље преко 40 година, породична анамнеза о царском резу, страх од могућих компликација вагиналног порођаја су такође чести разлози за захтев пацијенткиње за царски рез (44).

Планирани царски рез изводи се у условима регионлне или опште анестезије, при чему је највећа примена регионалне и то спиналне анестезије.

### **1.2.3 Окситоцин као утеротонички агенс код царског реза**

Окситоцин је полипептидни хормон који настаје у паравентрикуларном и супраоптичком једру хипоталамуса, ослобађа се из неурохипофизе. Његова активност је значајна у одговору на стрес, у модулацији емоционалног и сексуалног понашања, ерекцији, ејакулацији, има функцију и у кардиоваскуларном систему, али најзначајнија је контракција утеруса током порођаја и стимулација лактације (45). Рецептори за окситоцин се налазе на ћелијама миоетријума, за које се везује и у реакцији са фосфолипазом Ц (енг. *phospholipase C*) настаје диацилглицерол (енг. *diacylglycerol*) и инозитол трифосфат (енг. *inositol triphosphate*). Диацилглицерол је одговоран за синтезу простагландина који повећава контрактилност утеруса. Инозитол трифосфат повећава концентрацију калцијума у ретикулуму саркоплазме и тако појачава контракције миоетријума (46). У току царског реза, а након вађења бебе, често долази до атоније мишића утеруса, што може довести до постпарталне хеморагије, због чега се након пресецања пупчане врпце даје профилактичка доза окситоцина, који представља прву линију утеротоничних агенаса (47). Годинама уназад води се дебата о оптималној дози окситоцина и о начину давања (болус доза или инфузија) и због различитости до сада није постигнут концензус о томе (48,49). Новија истраживања су показала да ако се инфузија окситоцина укључи раније, у време инцизије утеруса, интраоперативно крварење је значајно мање (50). Код продуженог давања инфузије окситоцина може доћи до десензитизације рецептора за окситоцин у миоетријуму, ткзв. *Downregulation* (51), што у клиничком смислу значи да се смањује ефикасност окситоцина, па чак може доћи и до атоније утеруса.

Ендотелне ћелије у крвним судовима такође имају рецепторе за окситоцин (52). У тој реакцији долази до вазодилатације. Као последица тога долази до пада системског васкуларног отпора, пораста ударног волумена срца, срчаног индекса, пада крвног притиска, тахикардије. Најизраженији ефекти су у првој минути деловања окситоцина, али с обзиром да се континуирани хемодинамски мониторинг у свакодневној пракси не користи рутински, већина наведених параметара се и не прати рутински. Међутим, некада је смрт породиље у току царског реза управо повезана са дозом и брзином давања окситоцина. Клинички се нежељени ефекти окситоцина манифестују у виду аритмије, тахикардије, хипотензије, мучнине, повраћање, бола у грудима, главобоље, а њихово трајање и тежина зависе од дозе и дужине изложености (48, 53).

### **1.3 Најчешће употребљавани локални анестетици за извођење спиналне анестезије код царског реза**

За извођење спиналне анестезије код царског реза користе се локални анестетици. Они прекидају спровођење нервног импулса тако што доводе до реверзибилне блокаде натријумских канала у мембрани нервне ћелије. Према хемијској структури подељени су у анестетике амидног и естарског типа и то у великој мери одређује њихове карактеристике.

Локални анестетици естарског типа су нестабилни и хидролизују се помоћу псеудохолинестеразе, стварајући метаболит парааминобензојеву киселину која често изазива алергију. Амидна група анестетика је хемијски стабилнија, метаболише се у јетри карбоксилестеразама и цитохром Р 450 ензимима. Физичко-хемијске карактеристике као што су молекулска тежина, липо и хидросолубилност, константа дисоцијације, везивање за протеине су од значаја за потентност анестетика, брзину настанка дејства и дужину трајања (32). Такође, ефикасност локалног анестетика зависи од његове концентрације, баричности, места и позиције аплицирања, укупне запремине датог анестетика, броја доза, као и реапсорпције из ткива у циркулацију (54).

Локални анестетици из аминокестарске групе су: кокаин, прокаин, 2-хлорпрокаин, тетракаин.

Локални анестетици из аминокестарске групе су: лидокаин, прилокаин, мепивакаин, бупивакаин, етидокаин, дибукаин, ропивакаин, левобупивакаин.

За спиналну анестезију код царског реза најчешће се употребљавају бупивакаин, ропивакаин и левобупивакаин. Бупивакаин има дуготрајно дејство и даје одличну моторну и сензорну блокаду. Употребљава се у дозама између 10 до 15 mg при концентрацијама од 0.5% до 0.75% и то најчешће у хипербаричном или изобаричном раствору у односу на цереброспиналну течност (55-58). Левобупивакаин је изомер бупивакаина и карактерише га значајно мања кардиотоксичност у односу на бупивакаин. Ропивакаин је такође изомер са ниском стопом токсичности и карактерише га значајно мања моторна блокада у односу на бупивакаин (32). Код извођења спиналне анестезије важна је и баричност раствора анестетика, јер утиче на ширење блока. Баричност раствора (хипо, хипер и изобаричан), представља однос густине раствора у коме је анестетик растворен и цереброспиналне течности (54, 58). Поред свих наведених карактеристика локалног анестетика, на његово ширење у субарахноидални простор утичу и положај пацијента у време добијања анестезије и након тога, анатомија кичменог стуба, висина тела пршљена, интраабдоминални притисак, екстремна висина или гојазност, као и трудноћа (37,59).

Локални анестетици у субарахноидалном простору делују на предње и задње нервне коренове, на аутономна нервна влакна и мешовита влакна (32). Нервна влакна се разликују по дебљини, функцији и брзини проводљивости нервног импулса. Дебља влакна, >1µm, као што су А влакна (алфа, бета, гама, делта) су мијелинизирана, имају већу брзину проводљивости, имају моторну и сензорну функцију. За разлику од њих Ц влакна су танка, немијелинизирана, спорије преносе сензорне информације. Имају постганглијску симпатичку функцију, преносе информације о болу, температури, додиру. Постоје и Б влакна која су одговорна за преганглијску симпатичку функцију. Преганглијска симпатичка влакна су најмања и најосетљивија на локалне анестетике, сензитивна влакна су средње осетљива, а моторна су највећа и најотпорнија. У складу са тим моторна блокада је најјача на месту највеће концентрације локалног анестетика, сензитивна за 2-4 сегмента више, а симпатичка блокада обухвата још 2-4 сегмента кранијално. Спинални нерви својим сензорним гранама инервишу одређене регије коже, ткзв. дерматоме који нам користе за оријентацију висине сензорног блока (32,37).

Из субарахноидалног простора локални анестетици се елиминишу васкуларном ресорпцијом.

## 1.4 Физиолошке промене у трудноћи

Током трудноће долази до значајних физиолошких и анатомских промена труднице које се одражавају на порођај и постпартални период (60,61). Из тог разлога, одабир оптималне анестезије захтева познавање и праћење тих промена (62).

### 1.4.1 Промене у кардиоваскуларном систему током трудноће, хемодинамске промене

Минутни волумен срца (СО) је запремина крви коју срце испумпа током једне минуте (63) и зависи од контрактилности срчаног мишића, *preloada*, *afterloada* и срчане фреквенције (64,65). Како је трудноћа измењено физиолошко и физичко стање, и како наводи Russell (62) упоредиво са продуженим стањем вежбања особе која није у другом стању, није изненађујућа чињеница да се СО значајно повећава. То повећање је свакако постепено. Започиње још током првог тромесечја, услед пораста срчане фреквенце, вероватно под утицајем хормонских промена (62) које су иницијатори и модулатори многих наведених промена у трудноћи. Током првих неколико недеља СО расте до 20% у односу на вредности пре трудноће, а до 24. недеље гестационог периода достиже чак 45-50% веће вредности у односу на вредности пре трудноће (64,66,67). Иако је у почетку пораст СО последица повећања срчане фреквенце, пред крај првог тромесечја ту улогу преузима ударни волумен срца (62). Минутни волумен пред крај трудноће је опет у слабијем порасту услед пораста срчане фреквенце (60). У току порођаја и један сат после порођаја СО додатно расте. Лагани пад СО је забележен у току 2-4 недеље после порођаја, а на нормалне вредности се враћа око 6. недеље после порођаја (64). Увећани гравидни утерус може изазвати аорто-кавалну компресију у лежећем положају. Аорто-кавална компресија смањује доток крви у срце, што за последицу има пад СО. То доводи до ткзв. *supine hypotension syndrome* где је хипотензија удружена са презнојавањем, бледилом, компензаторном тахикардијом, синкопом и смањењем утероплацентарне перфузије (40,64). Зато се трудницама препоручује лежање на левом, бочном положају (68,69). Robson и сар. (70) су у својој студији нашли корелацију између промена вредности СО и рН крви умбиликалне артерије и навели да је СО бољи предиктор утероплацентарне перфузије него хипотензија. Хемодинамске промене током нормалне трудноће приказане су у **Табели 1.1** и на **Слици 1.2**.

**Табела 1.1** Хемодинамске промене у трудноћи

Промене хемодинамских параметара у трудноћи		
Хемодинамски параметар		Промена
Системски васкуларни отпор (SVR)	↓	30%
Запремина крви	↑	50%
Минутни волумен срца (CO)	↑	30-50%
Срчана фреквенција (HR)	↑	~30%
Ударни волумен (SV)	↑	~20%

Преузето из публикације (71) и модификовано.

SVR-системски васкуларни отпор, CO-минутни волумен срца, HR-срчана фреквенција, SV-ударни волумен, ~ приближно.

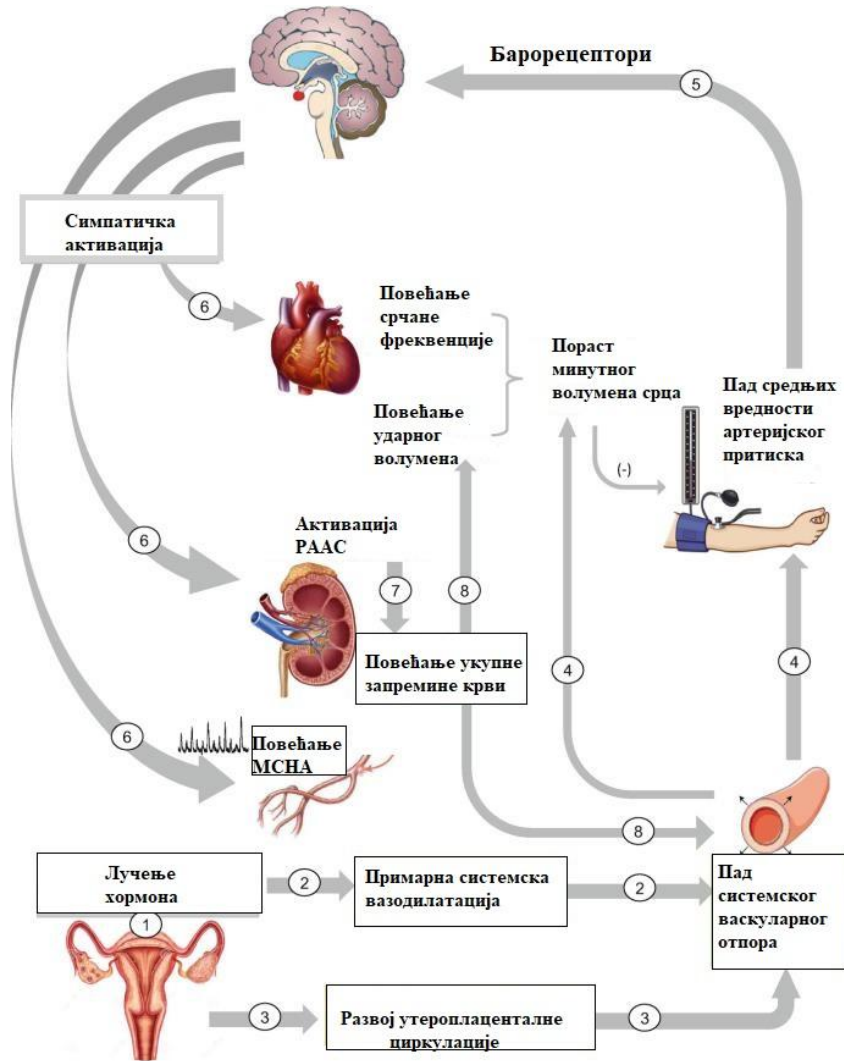
Ударни волумен срца (SV) је запремина крви коју срчана комора испумпа у једној систоли. У стању мировања износи 70-80ml. Ударни волумен срца се повећава од 8. недеље трудноће, а највећи пораст је од 16-20. гестацијске недеље и тада је за 30% већи од почетног (64). Повећани ударни волумен заједно са срчаном фреквенцом доприноси порасту CO. На крају трудноће вредност SV може незнатно да падне (60,62), али током самог порођаја SV расте додатно (72).

Крвни притисак је основни хемодинамски параметар који се прати током трудноће. Запажено је да систолни, дијастолни и средњи артеријски притисци падају у трудноћи, са том разликом што је пад систолног артеријског притиска минималан, а дијастолни и средњи имају већи пад услед пада системског васкуларног отпора, односно услед вазодилатације. Највећи пад крвног притиска је у првом триместру, од 6-8. гестацијске недеље, наставља се у другом триместру за 5-10 mmhg, да би према термину порођаја лагано растао (67).

Срчана фреквенца (HR) у току трудноће константно расте почевши од 7. гестацијске недеље и до термина порођаја она се увећа за 20-25% у односу на прегестацијске вредности. Срчана фреквенца се на прегестацијске вредности враћа 6 недеља након порођаја (64,67,73).

Системски васкуларни отпор (SVR) у трудноћи почиње да пада већ у 5. гестациској недељи. Највећи пад је у другом тромесечју и то може бити 35-40% од претрудничких вредности (67) . Пре термина порођаја може доћи до благог пораста SVR (73). До пада

SVR долази услед вазодилатације настале као последица појачаног лучења естрогена, прогестерона, релаксина у трудноћи (60,62,67). Две недеље након порођаја је потребно да се вредности SVR врате на почетне вредности.



**Слика 1.2 Хемодинамске промене током нормалне трудноће.** Хемодинамске промене у нормалној трудноћи карактеришу пад средњих вредности крвног притиска, укупног периферног отпора, пораст минутног волумена срца, срчане фреквенце и ударног волумена, као и укупне запремине крви. МСНА-мишићна симпатичка нервна активност. РААС-Ренин-ангиотензин-алдостерон систем. 1-лучење хормона трудноће доводи до 2-системске вазодилатације и 3-пада системског васкуларног отпора, он до 4-пада артеријског притиска, затим до 5-активације барорецептора, 6-симпатичке, РААС активације и појачања МСНА, што води ка 7-повећању укупне запремине крви, а то до повећања ударног волумена и срчане фреквенце с једне стране и опет до пада системског васкуларног отпора. Преузето из публикације(74) и модификовано .



Вазомоторна симпатичка активност је појачана у трудноћи (75) и некада то може бити разлог за хипертензију или прееклампсију.

**Табела 1.2** Физиолошке промене током трудноће и порођаја у односу на стање пре трудноће

Стање пре трудниће	За време трудноће				На порођају
		Прво тромесечје	Друго тромесечје	Треће тромесечје	
Почетак					
Хемодинамске карактеристике	CO	↑	↑↑	↑↑	↑↑↑↑
	SVR	↓	↓↓	↓↓	
	HR	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑
	BP	↓	↓	↔	Бол
Неурохуморалне карактеристике		↑ Симпатичка активација			
		↑ Естроген, прогестерон, релаксин			
Ренин/ангиотензин систем	Запремина крвне плазме	↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑↑↑
RBC промене	RBC количина	↑	↑↑	↑↑	Аутотрансфузија
Морфолошке промене	Маса зида леве вентрикуле	↑	↑	↑	
	Величина комора	Повећање комора			
	Аорта	Проширење			

BP означава крвни притисак; CO ударни волумен; HR, пулс; RBC, црвена крвна зрнаца; и SVR системски васкуларни отпора. ↑ и ↓ одражавају релативне промене параметара у трудноћи и порођају у односу на вредности пре трудноће. Преузето и модификовано из публикације(67).

#### 1.4.2 Промене хематолошких параметара у трудноћи

Волумен крви се током трудноће постепено повећава на рачун волумена плазме, волумена црвених и белих крвних зрнаца. Волумен плазме се до краја трудноће може повећати до 55%, волумен еритроцита 15-20%, па услед хемодилуције настаје физиолошка анемија у трудноћи. Хемоглобин се у трудноћи креће 11-12 g/dl, а хематокрит око 35. Број белих крвних зрнаца у трудноћи расте, до 14 000 /mm<sup>3</sup> (76), забележено је чак и 21000/ mm<sup>3</sup> (40). Неутрофилни гранулоцити доминирају у популацији белих крвних ћелија (77). Број тромбоцита може остати исти, или се смањити током трудноће. Углавном

се мења активност и функционалност тромбоцита пре него сам број. Пре порођаја расте активност тромбоцита. Повећан волумен крви је значајан због повећаних потреба растуће материце, фетоплацентарног крвотока, потребе да се попуни повећан венски резервоар, те тако породилца припреми за крварење током порођаја. Хиперкоагулабилно стање у трудноћи такође је од значаја у спречавању крварења током порођаја.

Активности фибриногена и фактора коагулације I, VII, VIII, IX, X, XII су повећане, и расту ка последњем тромесечју, фактор XI може да пада. Повећана фибринолиза може се јавити у трећем тромесечју. Потребно је око 8 недеља након порођаја да се волумен крви врати на нормалне вредности (40).

### **1.4.3 Промене у респираторном систему током трудноће**

Током трудноће долази до анатомских и функционалних промена у респираторном систему(40). Због пораста материце долази до подизања дијафрагме, ребра постају хоризонталнија и повећава се обим грудног коша. Слузница дисајних органа је јаче прокрвљена, лако отечена, тако да и на благе манипулације лако прокрвари, што треба имати у обзир приликом интубације. Промене у дисајном систему почињу у раној трудноћи и појачавају се од трећег тромесечја. Фреквенца дисања се повећава за 15%, дисајни волумен за 40%, што повећава минутну вентилацију за око 50% и потрошњу кисеоника за 50%. РаСО<sub>2</sub> пада на 28-32mmHg. Повећана концентрација прогестерона у току трудноће смањује праг дејства угљен диоксида на медуларни респираторни центар. У току порођаја минутна вентилација се може повећати до 300%. Алвеоларна вентилација је значајно повећана без промена анатомског мртвог простора. Функционални резидуални капацитет је смањен за 20% (40), експираторни резервни волумен 20% и резидуални волумен за 15% услед подизања дијафрагме према грудном кошу, због величине gravidног утеруса. Инспираторни капацитет се повећава услед повећања дисајног волумена и инспираторног резервног волумена. Витални капацитет је непромењен. Због сниженог функционалног резидуалног капацитета и повећане потрошње кисеоника, код увођења у општу анестезију неопходна је преоксигенација јер и краткотрајна апнеа доводи до хипоксемије. Функционални резидуални капацитет се враћа у нормалне вредности 48 сати након порођаја (40).

### **1.4.4 Гастроинтестиналне и реналне промене током трудноће**

Током трудноће, услед пораста утеруса, нарочито у трећем тромесечју долази до значајних промена у гастроинтестиналном тракту. Желудац се помера навише и напред, мотилитет се смањује, а расте притисак у желудцу. Тонус гастроезофагеалног сфингтера се смањује, што објашњава честу појаву гастроезофагеалног рефлукса и езофагитиса код трудница. Опијати и антихолинергици такође смањују притисак езофагеалног сфингтера. Време пражњења из желудца је продужено, а количина желудачног сока и киселост се не мењају у трудноћи (40). Имајући све то у виду, при увођењу у општу анестезију труднице треба сматрати као пацијенткиње са пуним стомаком због повећане опасности да регургитирају и аспирирају желудачни садржај.

Функција јетре се не мења значајно током трудноће иако може доћи до пораста вредности ензима јетре и билирубина. Активност псеудохолинестеразе је смањена до 30% у трудноћи, а јавља се и хипоалбуминемија. Висок ниво прогестерона успорава пражњење жучне кесе и повећана склоност ка стварању каменаца. Због повећаног реналног протока

плазме повећава се и гломеруларна филтрација за око 50%, долази до пораста концентрације ренина и алдостерона и ретенције натријума. Серумске вредности уреје и креатинина значајно падају (78), а због повећане пропустљивости тубуларне баријере јавља се протеинурија и гликозурија. Последично пада и осмоларност плазме (40).

#### **1.4.5 Метаболичке и хормонске промене током трудноће**

Метаболизам масти, шећера и протеина је значајно измењен у трудноћи и прилагођен расту и развоју фетуса. Настаје стање дијабетичког метаболизма, па вредности инсулина стално расту. Због потребе за сталним лучењем инсулина јавља се хиперплазија бета ћелија панкреаса. Лучење плацентарног хормона-хорионског соматотропина се повезује са настанком инсулинске резистенције. Вредности шећера у крви и аминокиселина се смањује, а повећава се ниво масних киселина, кетона, триглицерида (40).

Систем ренин-ангиотензин-алдостерон је појачано активан у трудноћи са порастом волумена плазме, од 6-8. гестацијске недеље. Са појачаним лучењем естрогена повећава се и ниво ангиотензина (79) који омогућава одржавање крвног притиска и задржавање соли и воде. Прогестерон је јак антагонист алдостерону и делује на минералокортикоидне рецепторе да би спречио ретенцију натријума и губитак калијума. Релаксин је хормон који делује стимулативно на секрецију вазопресина и тако повећава ретенцију воде. Ниво атриал натриуретик пептида се повећава у трећем тромесечју трудноће и има значајну улогу у постизању адекватне постпарталне диурезе.

Естроген, прогестерон, као и пептидни хормон релаксин доводе до вазодилатације крвних судова (67).

Штитаста жлезда је такође изложена утицају естрогена и хорионског соматотропина услед чега долази до хипертрофије. Вредности тироксина (Т4) и тријодтиронина (Т3) могу бити повишене, али слободни Т4 (FT4) и тиреостимулирајући хормон (TSH) обично буду непромењени. Ниво калцијума у серуму се смањује, а вредности јонизованог калцијума остају непромењене (40).

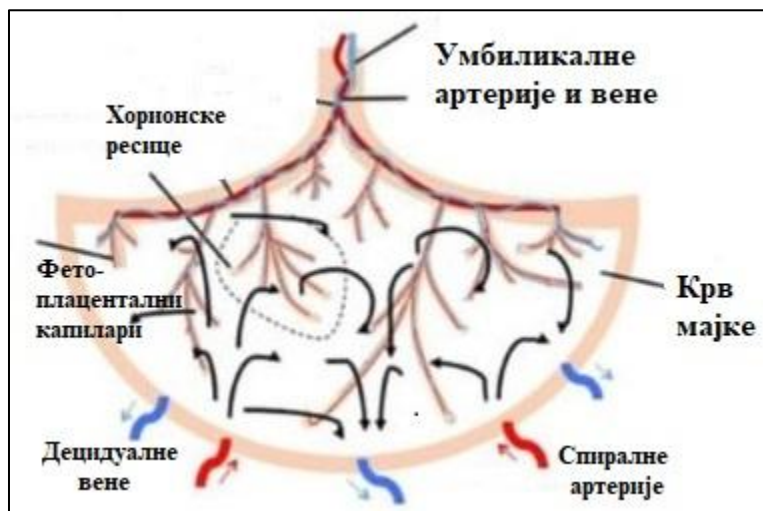
#### **1.4.6 Промене у централном и периферном нервном систему у трудноћи**

Пад минималне алвеоларне концентрације (MAC) је до 40% за различите инхалационе анестетике. Ниво  $\beta$  ендорфина при порођају и прогестерон који има седативно дејство у фармаколошким дозама су делимично објашњење за насталу појаву. Позната је повећана осетљивост нервних влакана на локалне анестетике, што захтева смањење дозе анестетика код регионалне анестезије. Уведен је појам „minimum local analgesic concentration“ (MLAC), то је концентрација локалног анестетика која остварује задовољавајућу аналгезију код 50% пацијената. Потребна доза за епидуралну анестезију је смањена за око 30%, што се може објаснити утицајем прогестерона, али и другим факторима. Аорто- кавална компресија настала притиском повећаног, гравидног утеруса доводи до ширења епидуралног венског плексуса. Услед тога долази до редуковања волумена цереброспиналне течности, редуковања волумена епидуралног простора и пораста притиска у епидуралном простору. То омогућава ширење локалног анестетика навише, односно повећава ниво сензорног блока (40).

### 1.4.7 Утероплацентарни крвоток

Плацента је привремени васкуларни орган који омогућава проток и размену гасова и хранљивих материја између мајке и фетуса, **Слика 1.3**, посредством утероплацентарног крвотока(80). Настаје сједињавањем ткива мајке са феталним ткивом. Крв преко плаценте циркулише у смеру ка фетусу преко умбиликалне (пупчане) вене, а враћа се преко умбиликалне артерије (81). Одржавање стабилности утероплацентарног протока крви је од кључног значаја за развој плода. На крају трудноће проток крви кроз утерус износи око 10% минутног волумена срца и то је 600-700ml/min (40) што је више од десет пута у односу на стање утеруса пре трудноће (82-84). Утерус нема сопствену ауторегулацију, па проток крви је пропорционалан разлици у притисцима између артерије и вене и обрнуто пропорционалан васкуларном отпору. Lato и сар. (10) су у својој студији испитивања феталне циркулације установили негативну корелацију између промена крвног притиска мајке и индекса отпора умбиликалне артерије. Код хипертензивних пацијенткиња које су подвргнуте спиналној анестезији за царски рез су значајније промене утероплацентарне циркулације у односу на нормотензивне пацијенткиње (13). Крвни судови утеруса су инервисани симпатичким влакнима, доминирају алфа адренергички рецептори, мање је бета рецептора. Крв у плаценту долази преко утериних артериола, спиралних артерија, које се уливају у интервилозне просторе, где се и дешава размена материја између мајке и фетуса. На крају трудноће у интервилозном простору се налази око 150ml крви која представља резерву кисеоника за фетус. Снижење интервилозне перфузије може угрозити фетус што се јавља код хипотензије изазване анестезијом, аорто-кавалним синдромом, хиповолемијом или на други начин, затим код пораста интервилозног притиска услед контракције утеруса или код вазоконстрикције утерине артерије код појачаног лучења ендогених катехоламина услед стреса(40). Екстремна хипокапнија може да доведе до смањења утериног протока крви, да проузрокује феталну хипоксемију и ацидозу. Проток крви кроз плаценту почиње да расте значајно током другог тромесечја гестационог периода и на њега утиче велики број спољашњих фактора као што су супстанца Р, вазоактивни интестинални полипептид, који дилатирају артерије утеруса, као и јони магнзијума ( $Mg_{2+}$ ). Са друге стране, ендотелин 1 и 3 су се показали као добри вазоконстриктори у експериментима изолованог утеруса (85-87). Longo (88) је поставио хипотезу да постоји повратна спрега између мајке, фетуса и плаценте, чију равнотежу одржавају стероидни хормони фетуса и да они регулишу прилагођавање кардиоваскуларног система мајке током феталног развоја и да нарушавање равнотеже и разне абнормалности у тој комплексној регулацији и одговору крвног система мајке могу довести до слабијег развоја, па чак и до фаталног исхода. Фетална крв излази из пупчане врпце преко две умбиликалне артерије, а враћа се у фетус путем једне умбиликалне вене.

Истраживања у овој области и даље представљају огроман изазов, с обзиром на етичке разлоге који су у основи ограничења оваквих студија. Савремена истраживања у овој области заснивају се на транслационим анималним моделима, што опет доводи до ограничених информација с обзиром на огромне разлике у хуманој и анималној физиологији трудноће и кардиоваскуларног система (80).



**Слика 1.3 Схематски приказ феталне и плацентарне мреже крвних судова и протока крви.** Испрекидана линија представља гранања хорионских ресица. Црним стрелицама приказан је матерински проток крви. Црвеним стрелицама приказане су спиралне артерије, а плавим децидуалне вене. Преузето и модификовано из публикације(80).

#### 1.4.8 Плацентарни трансфер супстанци

Ефикасност протока гасова, нутријената и лекова кроз плаценту зависе како од њеног облика и величине, тако и од структурно-анатомских карактеристика плаценте. Снабдевање фетуса хранљивим материјама и кисеоником, као и пролаз различитих супстанци зависи и од структуре крвних судова, односно гранања крвних структура кроз плаценту (80,89). Размена кисеоника и угљен диоксида се спроводи дифузијом. Између мајчиног и феталног крвотока постоји хематоплацентарна баријера коју чине: фетални трофобласт, фетално везивно ткиво и фетални капиларни ендотел. Лекови, међу којима и локални анестетици такође пролазе кроз плаценту. Брзина и ефикасност проласка локалних анестетика кроз утероплацентарну баријеру зависи од пропустљивости плаценте, од физикохемијских карактеристика анестетика, његове концентрације у крвотоку мајке, као и од хемодинамског стања у том региону проласка. Локални анестетици крвно-плацентарну баријеру пролазе простом, пасивном дифузијом, према Фиковом закону дифузије (90). Ниво њихове дифузије зависи од дифузионе константе,  $K$ . Проток кроз плаценту зависи од молекулске тежине лека, њихове растворљивости у липидима, с обзиром на то да је ћелијска мембрана липидни двослој, као и од степена јонизације. Молекули који имају тежину већу од 500 Da (Daltona) теже дифундују кроз плацентарну мембрану, док локални анестетици који имају молекулску тежину до 300 Da релативно лако пролазе плацентарну баријеру (90).

Један од значајних фактора од којих зависи степен дифузије локалних анестетика јесте концентрација лека у крви мајке. Концентрација локалног анестетика у крви мајке са друге стране зависи од места где се апликује анестетик, дозе и метаболизма лека (90). Све наведено утиче на стање плода, јер анестетици зависно од наведених фактора долазе и у крвоток плода, о чему треба водити рачуна приликом дозирања локалног анестетика.

## 1.5 Компликације спиналне анестезије током планираног царског реза

Компликације које се јављају услед спиналне анестезије код царског реза су описане код опште популације, с тим што код ових пацијенткиња постоје и додатни фактори који могу утицати на настанак компликација. С обзиром да током трудноће долази до значајних кардиоваскуларних промена, након давања СА врло брзо наступа неуроаксијална блокада између S5 и T4 и долази до веома наглих промена у хемодинамској равнотежи пацијенткиња (91).

Неуспела техника спиналне анестезије настаје услед немогућности идентификације спиналног простора због изражене лордозе лумбалног дела кичме код трудница, неадекватне висине спиналног блока, бола у току операције.

Хипотензија се јавља код више од 80% пацијенткиња и осим симпатичке блокаде која је главни разлог, постоје и други фактори који утичу на њен настанак. Познато је да су труднице осетљиве на локалне анестетике, па велика доза дата у спинални простор може изазвати тешку хипотензију услед кранијалног ширења анестетика, а на све то утиче измењена анатомија и физиологија трудница. Такође, положај пацијенткиње при давању спиналне анестезије, положај на операционом столу, аорто-кавални синдром су фактори настанка хипотензије. Аорто-кавални синдром настаје када пацијенткиња лежи на леђима, услед притиска gravidног утеруса на аорту и доњу шупљу вену смањује се доток крви у срце и долази до хипотензије и пада минутног волумена срца (92,93).

Брадикардија је компликација која може настати као ваго-вагална реакција услед доминације вагуса (94-96). Познат је Bezolt-Jarischov рефлекс где је брадикардија удружена са тешком хипотензијом и може изазвати срчани застој(36). Код хипотензије изазване спиналном анестезијом за царски рез често се користи фенилефрин који такође може изазвати брадикардију(96).

Мучнина и повраћање су компликације спиналне анестезије током царског реза, настале као последица хипотензије, вагалне хиперактивности, покрета, висцералног бола или примене утеротоничних агенаса (97).

Хипотермија настаје услед инхибиције централне терморегулације и у корелацији је са висином спиналног блока. То доводи до прерасподеле топлоте из централних ка периферним деловима тела (98). Дрхтање тела повећава потрошњу кисеоника, што доводи до хипоксемије мајке и фетуса. Диспнеја, вртоглавица, слабост руку, дизартрија, губитак свести су компликације које настају најчешће код високог спиналног блока. Губитак свести може настати и услед плућне или амнионске емболије (99). Описан је и случај удружене тешке хипотензије са конвулзијама које су се јавиле одмах након спиналне анестезије (100).

Висок спинални блок је најчешће акцидентални и захтева спровођење мера реанимације. Постдурална пункциона главобоља се може јавити и три дана након спиналне анестезије, а настаје услед интракранијалне хипотензије компензоване венодилатацијом (99).

Међу тежим компликацијама спиналне анестезије убрајају се менингитис, интраспинални хематом, синдром кауде еквине, повреде нерава (97,101).

Компликације спиналне анестезије као што је акутна хипотензија доводи до плацентарне хипоперфузије и хипоперфузије других органа. У складу са тим долази до редукције церебралне перфузије, смањења кисеоничне сатурације и оксигенације церебралних структура, што резултује пролазном исхемијом и активира центар еметичког рефлекса (16,102).

Пад  $CO$  услед акутне хипотензије доводи до смањења испоруке кисеоника ( $DO_2$ ) органима и ткивима и до стварања кисеоничног дуга. То указује на значај одржавања нормалних вредности  $CO$  (14,20,64,103,104).

Све наведене компликације се осим на мајку, значајно одражавају и на стање фетуса. Хипоперфузија плаценте и појава кисеоничног дуга за последицу могу да имају феталну ацидозу и нижи Апгар скор новорођенчета. Који ће се нежељени ефекти јавити и која ће њихова јачина бити, зависи од индивидуалних карактеристика мајке и првенствено од дужине трајања и учесталости хипотензивних епизода (17)

Фетална ацидоза представља пад вредности експонента водоника (pH) феталне крви. Фетална хипоксија најчешће доводи до феталне ацидозе, а она је углавном последица компромитоване оксигенације мајке. Настаје услед хипоперфузије постељице и хипоксије фетуса када метаболизам фетуса постаје анаеробни и долази до стварања млечне киселине. Чак и веома мале промене pH вредности фетуса могу имати значајне негативне ефекте на његов централни нервни, и кардиоваскуларни систем, резултујући лошојим Апгар скором (105).

**Табела 1.3** Компликације спиналне анестезије код царског реза

<b>Компликације СА код царског реза</b>	
<b>Интраоперативне</b>	<b>Постоперативне</b>
Неуспела техника СА	Главобоља
Висок спинални блок	Повреде нерава
Хипотензија	Менингитис, абсцес
Брадикардија	Хематом интраспинални
Мучнина, повраћање	Исхемија кичмене мождине
Вртоглавица	Syndrom cauda equina
Хипотермија, дрхтање	Арахноидитис
Диспнеа	Бол у леђима
Свраб	Пролазни губитак слуха



## 1.6 Примена симпатикомиметика код царског реза у спиналној анестезији-ефедрин и фенилефрин

Хипотензија која настаје као последица симпатичке блокаде, код царског реза може довести до хипоперфузије ткива мајке и фетуса и на тај начин их може обоје угрозити. Услед тога је неопходна хемодинамска оптимизација применом кристалоида, колоида, спречавање настанка аорто-кавалног синдрома и употреба симпатикомиметика. Многе студије су показале да примена великих количина кристалоида или колоида не доводи до оптимизације пацијенткиња. Међутим, симпатикомиметици су лекови који могу постићи хемодинамску оптимизацију када се направи прави избор лека, његова доза, начин апликације и можда је најбитније време када га треба укључити. У многим студијама постоји препорука да се симпатикомиметици укључе превентивно у циљу спречавања хипотензије (25,95,106). Најчешће коришћени симпатикомиметици су ефедрин и фенилефрин (9,17,21,95), нешто ређе норепинефрин (107-109). Осим ових, у неким зељама се користе и други вазопресори као што је метараминол, метоксамин, кафедрин/теодреналин (11, 110,111).

Симпатикомиметици свој механизам деловања остварују преко  $\alpha$  и  $\beta$  адренергичких рецептора. Како ће пацијент реаговати на вазопресор, зависи од бројних фактора, углавном од локације и броја рецептора, као и самог типа рецептора на који делује симпатикомиметик (112). Такође је битно напоменути и то да вазоконстрикторни одговор може завистити и од генетичких варијанти присутних на генима који кодирају за рецепторе (113).

Ефедрин је некатехоламински симпатикомиметик који своје дејство остварује везујући се за  $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  адренергичке рецепторе (17). Његово дејство може бити директно на рецепторе и доминантно индиректно које остварује подстичући ослобађање норадреналина. Услед тога његов ефекат настаје спорије и траје дуже (17). Слабо делује на  $\alpha$  рецепторе. Везује се за  $\beta_1$  рецепторе који су постсинаптички и доминантно се налазе у срцу и спроводном систему срца. Ефедрин доводи до вазоконстрикције израженије у венама, повећава контрактилност срца, повећава крвни притисак, срчану фреквенцу, повећава доток венске крви у срце (енг. preload), повећава минутни волумен срца (37,40) што побољшава утеро-плацентарни проток крви. Међутим, његово дејство је удружено и са неколико нежељених ефеката као што су тахикардија, аритмија, хипертензија, а у неким случајевима код поновљеног давања и смањени одговор на лек (енг. tachyphylaxis) (37,114), односно акутна резистентост. Ефедрин пролази утеро-плацентарну баријеру и доводи до стимулације  $\beta$  адренергичких рецептора фетуса, као и стимулације феталног метаболизма што повећава серумске лактате, глукозу и епинефрин у умбиликалној крви, доводи до смањења рН умбиликалне крви, односно до феталне ацидозе (17,115,116). Везујући се за  $\beta_2$  адренергичке рецепторе остварује бронходилататорни ефекат.

Фенилефрин је синтетски симпатикомиметик са селективним дејством на  $\alpha_1$  рецепторе. Алфа1 рецептори су постсинаптички адренергички рецептори и налазе се у глаткој мускулатури ока, плућа, крвних судова, материце, генитоуринарном систему, цревима. Активација ових рецептора повећава пораст концентрације јона калцијума у ћелији и контракцију глатке мускулатуре (40).

Фенилефрин делује на  $\alpha_1$  и  $\alpha_1$  рецепторе, повећавајући артеријску и знатно јаче венску констрикцију, доводећи до пораста крвног притиска. Веноконстрикција повећава прелоад и системски васкуларни отпор. Међутим, веће дозе фенилефрина су удружене са рефлексном брадикардијом (37,117,118) као и падом минутног волумена срца. Постоји висока корелација између срчане фреквенце и минутног волумена срца (96,117,119,120). Знатно слабије пролази утероплацентарну баријеру у односу на ефедрин и ретко даје феталну ацидозу чак и у већим дозама (95).

Симпатикомиметици се могу ординирати превентивно или код појаве хипотензије, у виду интравенских болус доза или инфузија, у различитим дозама и комбинацијама (14). Ефедрин и фенилефрин се могу комбиновати у истој инфузије (106), фенилефрин се може дати превентивно интрамускуларно (121), као и ефедрин (122). Не постоји прецизан протокол давања симпатикомиметика.

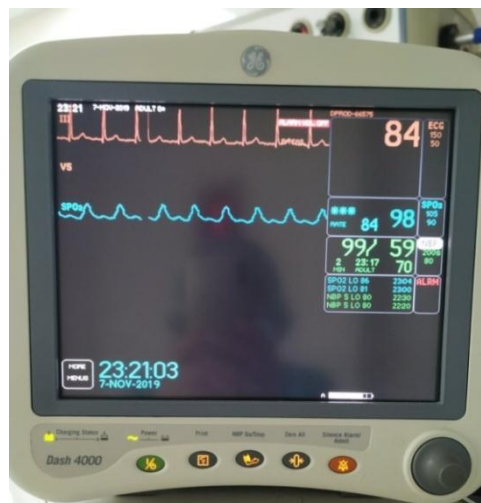
### **1.7 Хемодинамски мониторинг**

С обзиром да у трудноћи долази до значајних промена у кардиоваскуларном систему неопходно је у току царског реза, у периоду пре и након царског реза вршити процену функције кардиоваскуларног система, а то нам омогућује хемодинамски мониторинг. Још 1915.год. је мерен СО код трудница техником разблаживања боја са азот оксидом или ацетиленом. Међутим, такав начин мерења се сматрао нетачним због велике разлике у резултатима. Између 1940-1950.год СО је мерен по Fick-овом принципу, а катетеризацијом плућне артерије. Мерења су била тачна, али инвазивна. Касније је уведена ехокардиографија, а потом и доплер техника што је омогућило израчунавање SV и СО. Торакална импеданца је од 1966.год. такође омогућила израчунавање СО (71). У данашње време, постоји спектар различитих мониторинг система и алгоритама за праћење хемодинамских параметара као што су FloTrac, PiCCO, LiDCO (123-125)

Хемодинамски мониторинг може бити инвазивни и неинвазивни, а неинвазивни може бити интермитентни (класични, осцилометријски) и континуирани.

### 1.7.1 Неинвазивни, интермитентни осцилометријски монитор крвног притиска

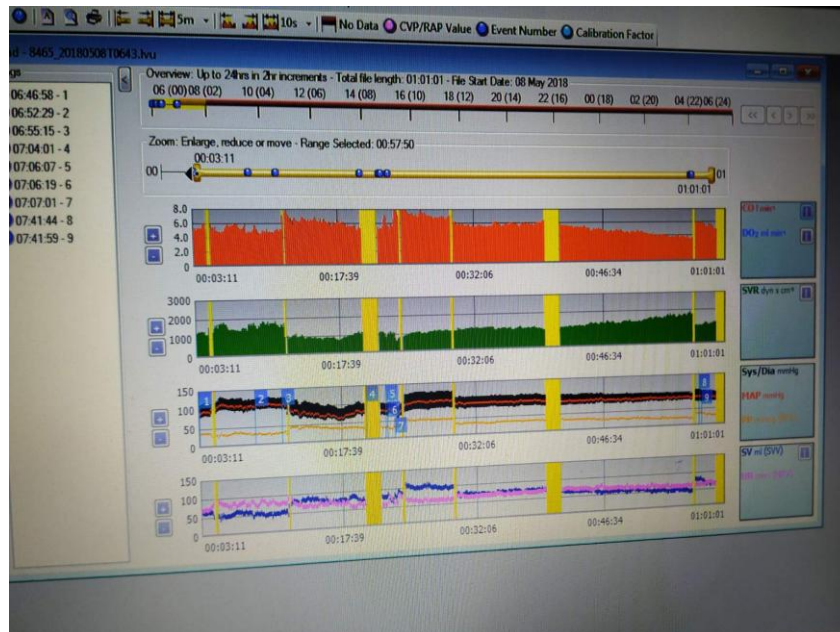
У рутинској пракси у току царског реза се користи интермитентни, осцилометријски, неинвазивни монитор (Слика 1.4) за праћење крвног притиска (енг. *non-invasive blood pressure monitor-NIBP*). Осим крвног притиска, на истом монитору се може пратити ЕКГ, срчана фреквенца и пулсна оксиметрија. Монитор аутоматски мери крвни притисак на временски период који је задат, обично од 1-5 минута. Према препоруци ASA и Светске Здравствене Организације-, „Guidelines for Safe surgery 2009“, неопходно је барем једном у пет минута мерити крвни притисак пацијенту који је у анестезији ([https://www.who.int/patientsafety/safesurgery/tools\\_resources/9789241598552/en/](https://www.who.int/patientsafety/safesurgery/tools_resources/9789241598552/en/)). Често мерење крвног притиска, услед пумпања и пражњења манжетне која је на надлактици ствара непријатност код пацијенткиња. Интермитентни мониторинг повећава вероватноћу нерегистровања хипотензивних епизода које су честе код царског реза у спиналној анестезији.



Слика 1.4. Интермитентни, осцилометријски неинвазивни монитор

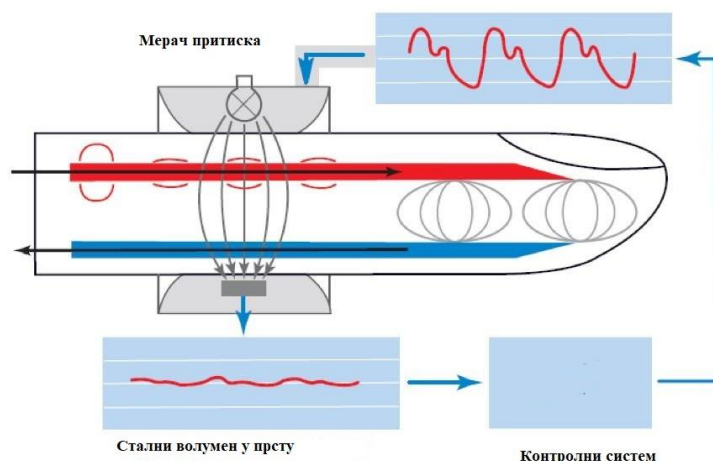
## 1.7.2 Континуирани неинвазивни хемодинамски мониторинг

Континуирани хемодинамски мониторинг (Слика 1.5) се знатно ређе користи у рутинској пракси за царски рез. Инвазивни мониторинг захтева пласирање артеријске линије што носи са собом и могуће компликације као што је крварење, тромбоза артерије, оштећење нерва, те се користи код тежих кардиолошких случајева. Новије технологије неинвазивног континуираног хемодинамског мониторинга омогућују праћење хемодинамских параметара и без пласирања артеријске линије (123). То омогућава избегавање хипотензије, која ако је изражена и дуготрајна може дати озбиљне компликације у току и након операције (126,127).



Слика 1.5 Континуирани неинвазивни хемодинамски мониторинг

LIDCO Rapid<sup>V2</sup>CNAP је мултипараметарски, неинвазивни, континуирани хемодинамски монитор. Крвни притисак пацијената мери се континуирано и приказује графички преко ткзв. CNAP (енг. *Continuous Noninvasive Arterial Pressure*, континуирани неинвазивни артеријски притисак) модула, са две манжетне за средњи прст и кажипрст које у себи садрже инфра црвени (енг. *infra red*, IR) светлосни сензор и ваздушни јастук. Инфра црвени светлосни сигнал омогућава мерење волумена крви у прсту. У манжетни за прст је позициониран мерач притиска за сваки откуцај срца мерећи систолни, средњи и дијастолни притисак (Слика 1.6). Анализом графикана крвног притиска помоћу Pulse CO<sup>R</sup> алгоритма изводи се номинална вредност ударног волумена срца и пулса уз коришћење демографских карактеристика као што су висина, тежина, старост. Такође приказује вредности минутног волумена срца и системске васкуларне резистенције. Овај систем омогућава функционално праћење хемодинамике пацијената током операције, као и промене након давања течности, инотропа, вазоконстриктора (128).



Слика 1.6 Схематски приказ

**CNAP технологије.** CNAP (енг. *Continuous Noninvasive Arterial Pressure*, континуирани неинвазивни артеријски притисак). На схеми је приказан модел континуираног мерења притиска преко мерача у манжетни прста. Преузето и модификовано са интрнет странице <https://www.lidco.us/blog/what-is-continuous-non-invasive-arterial-pressure-cnap>.

## **1.8 Припрема и преглед пацијенткиња за планирани царски рез у спиналној анестезији**

Пожељно је дан пре операције да анестезиолог обиђе пацијенткињу која се припрема за царски рез, обави клинички преглед и упозна се са медицинском документацијом. Од медицинске документације неопходне су лабораторијске анализе крви, коагулациони статус, ЕКГ, а понекад је неопходно за припрему консултовати и лекаре других специјалности. Том приликом пацијенткиња треба да буде упућена и адекватно информисана о анестезији. Неопходно је објаснити поступак извођења анестезије, указати на могуће нежељене ефекте и компликације, и дати савет о понашању након операције. Страх је врло често присутан, те је неопходна психичка припрема за операцију и анестезију. Потребно је да пацијенткиња да пристанак за извођење анестезије у писаној форми. Такође треба објаснити да је потребно 6-8 сати гладовања пре операције, с тим да бистру течност може да конзумира 2 сата пре операције. На дан операције се пласира IV канила и 1 сат преоперативно укључује антацид и IV инфузија. У неким случајевима, у колико је страх изражен саветује се 1mg midazolam iv (129).

Након завршетка елективног царског реза у спиналној анестезији, пацијенткиње треба да попуне упитнике о задовољству, како би се у будућности спроводили што бољи и квалитетнији порођаји, са што мање компликација и негативних исхода.

## 2 ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ

### 2.1 Хипотезе

- 1) Примена задатих доза инфузија ефедрина и фенилефрина омогућава хемодинамску стабилност у току планираног царског реза у спиналној анестезији.
- 2) Употреба инфузија фенилефрина и ефедрина омогућава одржавање вредности sAP у планираном опсегу +/- 20% од почетне вредности.
- 3) Фенилефрин у односу на ефедрин доводи до значајног смањења срчане фреквенце и CO.
- 4) Оба симпатикомиметика повећавају системски васкуларни отпор, али не утичу значајно на ударни волумен срца.
- 5) Континуирани, неинвазивни хемодинамски мониторинг детектује значајно већи број хипотензивних епизода у односу на стандардни мониторинг.
- 6) Апгар скор у првој и петој минути је је сличан у обе групе.
- 7) Ефедрин доводи до смањења рН умбиликалне крви, даје негативан базни ексцес (BE), за разлику од фенилефрина.
- 8) Не постоји значајна разлика у инциденци мучнине и повраћања између Ф и Е групе.
- 9) Хемодинамска стабилност у току царског реза је у високој корелацији са постоперативним задовољством пацијенткиња.

## 2.2 Циљеви

Основни циљ ове студије био је да се утврди ефикасност и безбедност примене континуиране инфузије ефедрина и фенилефрина, у превенцији хемодинамских поремећаја код царског реза у спиналној анестезији.

У складу са основним циљем постављени су следећи помоћни циљеви:

1. Утврдити ефекте задатих доза ефедрина и фенилефрина на крвни притисак, срчану фреквенцу, ударни и минутни волумен срца, као и на системски васкуларни отпор, коришћењем континуираног неинвазивног хемодинамског мониторинга.
2. Утврдити супериорност континуираног неинвазивног хемодинамског мониторинга у односу на стандардни мониторинг регистравањем хипотензивних епизода које стандардни монитор неће забележити.
3. Проценити какво је дејство ефедрина и фенилефрина на физикални статус новорођенчета праћењем Апгар скорa
4. Утврдити утицај испитиваних симпатикомиметика на статус утеро-плацентарне циркулације и оксигенацију новорођенчета, мерењем гасних анализа умбиликалне крви.
5. Утврдити утицај испитиваних симпатикомиметика на учесталост појаве нежељених реакција као што су мучнина, повраћање, дрхтавица током царског реза.
6. Испитати задовољство пацијенткиња два сата након царског реза и 24 сата касније, у односу на примењени протокол.
7. Дефинисати протокол који би омогућио најбезбеднији начин вођења спиналне анестезије за планирани царски рез и најповољнији исход по мајку и новорођенче.



## **3 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

### **3.1 Врста студије**

Студија је дизајнирана као клиничка, проспективна, рандомизована. Студија је рађена у Клиничко-болничком центру (КБЦ) „Др Драгиша Мишовић-Дедиње“ Београд, на Клиници за анестезиологију, реаниматологију и интензивну терапију. Студија је одобрена од стране Етичког одбора КБЦ „Др Драгиша Мишовић-Дедиње“ Београд са одлуком бр. 01-5293/23. У овој докторској дисертацији која је проистекла из напоменуте студије, анализирано је 76 пацијенткиња које су подељене у две групе. Све пацијенткиње су биле информисане о поступку планираног царског реза у спиналној анестезији и дале су писану сагласност за учествовање у студији.

У поступку планиране рандомизације пацијенткиње су изабране коришћењем компјутерски генерисане нумеричке рандом табеле (табеле случајних бројева).

### **3.2 Испитаници**

У студији је учествовало 76 пацијенткиња, прворотки или вишеротки, у деветом месецу трудноће, са једним плодом, код којих је био планиран царски рез и са којима је анестезиолог обавио разговор дан пре операције, тако да су пацијенткиње добровољно пристале да учествују у студији и то потврдиле и у писаној форми.

### **3.3 Узорковање**

#### **3.3.1 Критеријуми за укључивање у студију**

1. старосна доб пацијенткиње између 18 и 40 година,
2. ASA 1 или 2 физикални статус пацијенткње (енг. *American Society of Anesthesiologists*),
3. један плод.

#### **3.3.2 Критеријуми за искључивање из студије**

1. гестацијска недеља < 36,
2. кардиолошка обољења, хипертензија, прееклампсија, неуролошка обољења, васкуларна обољења породиље,
3. телесна тежина испод 50 kg или преко 100 kg, телесна висина испод 150 cm,
4. постојање контраиндикација за спиналну анестезију (коагулопатија, тромбоцити <  $100 \times 10^3$ , инфекција на месту убода за спиналну анестезију, алергија на локалне анестетике).

### 3.4 Поступак вођења анестезије

Пацијенткиње су биле подељене у две групе:

Прва група (Ф) од 38 пацијенткиња је добијала фенилефрин у инфузији у дози од 25  $\mu\text{g}/\text{min}$ , са почетком 2 минута пре давања спиналне анестезије. По потреби, када је sAP падао за више од 20% од почетних вредности пацијенткиње у Ф групи су добијале болус дозу фенилефрина 50  $\mu\text{g}$  интравенозно (iv).

Друга група (Е) од 38 пацијенткиња је добијала инфузију ефедрина у дози од 5  $\text{mg}/\text{min}$ , одмах након добијања спиналне анестезије. По потреби, када је sAP падао за више од 20% од почетних вредности пацијенткиње у Е групи су добијале болус дозу ефедрина 5  $\text{mg}$  iv.

Обе инфузије су укључиване преко Argus 600S инфузионих пумпи. Болус дозе су биле припремљене у посебним шприцевима са разблажењем од 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  за фенилефрин и 5  $\text{mg}/\text{ml}$  за ефедрин.

У овој студији хипотензија је дефинисана као пад систолног артеријског притиска за више од 20% од почетног, хипертензија као пораст систолног артеријског притиска >20% од почетног.

Брадикардија је дефинисана као вредност срчане фреквенце мање од 60 откуцаја у минути.

Све пацијенткиње су добиле Ranitidin 50  $\text{mg}$  iv 1 сат преоперативно, када је и пласирана iv канила на десној руци и укључен инфузиони Хартманов раствор 500ml, који су пацијенткиње добиле пре спиналне анестезије. Током операције настављена је инфузија истог раствора. Пацијенткиње су на операционом столу лежале у леђном положају са нагибом стола на леву страну за 15°. Затим су одређени почетни параметри систолног, дијастолног и средњег AP, срчана фреквенца, електрокардиограм (EKG), сатурација кисеоником ( $\text{SaO}_2$ ) на монитору Dash 4000 (GE Medical Systems Information Technologies, USA). Почетне вредности AP су дефинисане као средње вредности од три узастопна мерења. AP је мерен осцилометријски циклично на три минута, а манжетна за мерење крвног притиска је била постављена на леву надлактицу. Неинвазивни, осцилометријски, интермитентни Dash 4000 монитор је континуирано приказивао срчану фреквенцу, EKG и  $\text{SaO}_2$ . Преиндукцијске вредности систолног, дијастолног и средњег артеријског притиска, срчане фреквенце, CO, SV и SVR су одређене и помоћу континуираног, неинвазивног хемодинамског монитора LIDCO Rapid<sup>V2</sup>CNAP (LIDCO Ltd, London, UK). За почетне вредности наведених параметара узете су просечне вредности у првој минути мерења. LIDCO Rapid<sup>V2</sup>CNAP је омогућио континуирано мерење наведених параметара до краја операције за сваки откуцај срца (beat to beat). Рад овог монитора се базира на израчунавању номиналних вредности ударног волумена срца и срчане фреквенце из таласног облика артеријског притиска пацијента коришћењем PulseCO алгоритма. Артеријски притисак је мерен помоћу двоструке манжетне које су биле постављене на кажипрст и средњи прст десне руке, тако да је крвни притисак мерен преко NIBP монитора на левој руци свака три минута и CNAP монитора на десној руци континуирано. Сатови на ова два монитора били су усклађени. Спиналну анестезију су добијале у седећем положају. За спиналну анестезију коришћене су „pencil point“ спиналне игле од 25 G (Pencan<sup>®</sup>

B.Braun Melsungen AG Germany), преко којих су пацијенткиње добијале 2,0-2,2 ml раствора бупивакаин-спинал (енг. *bupivacain-spinal*) 0.5% у простор L3/4. Пацијенткиње су затим враћане у претходни, леђни, положај, са операционим столом нагнути 15° на леву страну.

Два минута пре давања спиналне анестезије пацијенткињама из Ф групе укључивана је инфузија фенилефрина од 25 µg/min и по давању анестезије настављено је давање 25 µg/min фенилефрина, наредна три минута. Даље је инфузија настављана у истој дози у случајевима систолног притиска који је био исти као почетни или нижи. Ако је у два узастопна записа континуираног монитора систолни притисак био нижи од почетног за више од 20%, пацијенткиње су добијале болус фенилефрина од 50 µg iv. У случају брадикардије и нижих вредности систолног притиска, настављена је инфузија фенилефрина и 0,5 mg атропина. Брадикардија са систолним притиском који је на почетним или већим вредностима захтевала је искључивање инфузије фенилефрина. У случајевима вредности систолног притиска виших од почетних за више од 20%, инфузија фенилефрина је искључивана.

Инфузија ефедрина је укључивана пацијенткињама у Е групи одмах након давања спиналне анестезије у дози од 5 mg/min, и то прва три минута. Даље је настављано давање у истој дози у случајевима систолног притиска једнаког почетном, или са нижим вредностима од почетне. Ако је у два узастопна записа континуираног монитора систолни притисак био нижи за више од 20% онда су пацијенткиње добијале болус дозу ефедрина 5 mg iv. У колико је систолни притисак био већи од почетног за више од 20%, инфузија ефедрина је искључивана.

Dash 4000 монитор је континуирано показивао EKG, срчану фреквенцу и SaO<sub>2</sub>, док је AP био мерен циклично на 3 минута. LiDCO Rapid CNAP је континуирано мерио систолни, дијастолни, средњи артеријски притисак, срчану фреквенцу, CO, SV и SVR. Вредности хемодинамских параметара су биле посебно анализирани у следећим моментима: као почетне вредности, у време давања спиналне анестезије, реза коже, инцизије материце, порођаја, затим, када су пацијенткиње добијале окситоцин, 20, 25, 35мин од спиналне анестезије и на крају операције.

Од давања спиналне анестезије мерена је и висина сензорног блока помоћу вате натопљене хладном водом, или алкохолом. Моторни блок је одређиван помоћу проширеног Bromage scor-a (1-може да одигне ноге изнад стола, 2-може да савије колена, 3-може да помера само стопала, 4-не може да помера ноге). На крају операције поново је одређивана висина сензорног и јачина моторног блока. Нежељене појаве као што су мучнина, повраћање, вртоглавица, дрхтавица, респираторне сметње биле су евидентирани у карти анестезије.

Пацијенткиње које су имале SaO<sub>2</sub> ниже од 96% добијале су 4 l/min кисеоника .

Затим су рађене и гасне анализе из умбиликалне вене (pH, парцијални притисак кисеоника-PO<sub>2</sub>, парцијални притисак угљендиоксида-PCO<sub>2</sub> и базни ексцес-BE).

Апгар скор је анализиран у 1. и 5. минути.

Током испитивања, мерена су следећа времена:

- 1) од давања спиналне ињекције до засецања коже,
- 2) од инцизије утеруса до вађења бебе,
- 3) од давања спиналне анестезије до вађења бебе,
- 4) као и укупно трајање операције.

Два сата након операције и 24 сата после, анестезиолог је сваку пацијенткињу замолио да искаже свој степен задовољства као:

- 1) врло задовољна,
- 2) задовољна,
- 3) незадовољна,
- 4) врло незадовољна

и да то образложи својим коментаром у писаној форми.

### 3.5 Варијабле које су мерене у студији

У студији су мерене следеће варијабле:

- Зависне нумеричке варијабле: минутни волумен срца-CO (l/min), систолни артеријски притисак-sAP (mmHg), и рН умбиликалне венске крви.
- Независне нумеричке варијабле: срчана фреквенца (бр.откуцаја/мин), ударни волумен срца, SV (ml), системски васкуларни отпор, SVR (dyn•s/cm<sup>5</sup>), SaO<sub>2</sub> (%), телесна маса-ТМ (kg), телесна висина-TV (cm), PO<sub>2</sub> (kPa), PCO<sub>2</sub> (kPa), BE (mEq/l), временски период од давања спиналне анестезије до засецања коже (min), од инцизије утеруса до рођења бебе (min), од давања спиналне анестезије до рођења бебе (min), и укупно време трајања операције (min).
- Независне ординалне варијабле: Апгар скор (1-10) и задовољство пацијенткиња (1-4).
- Збуњујуће варијабле: мучнина, повраћање, вртоглавица, дрхтавица.

### 3.6 Снага студије и величина узорка

Одређена снага од 90% пре почетка студије (*a priori*), резултат је процене за адекватну величину узорка и потребну упоредивост са досадашњим, сличним истраживањима. Вероватноћа грешке типа 1 (алфа), односно критеријум статистичке значајности, енг. *probability* (вероватноћа),  $p < 0.05$ , прихваћен је у овом истраживању, као и у већини других, медицинских научно-истраживачких студија. При коришћењу свих статистичких тестова, поред вредности теста, израчунавана је и р-вредност. Када је р-вредност била мања од 0.05 закључивано је да је разлика која постоји између две групе испитиваног узорка представљала праву разлику која постоји и у популацији. Разлике између група утврђиване су на основу типа варијабли и врсти расподела па су на основу тога примењивани адекватни параметарски и непараметарски тестови.

Претходна испитивања су показала да је минутни волумен срца најпоузданији представник хемодинамског континуираног мониторинга при спиналној анестезији код планираних царских резова. Због тога је овај параметар изабран за репрезента исхода (зависна варијабла), у примени оба упоређивана симпатикомиметика – ефедрина и фенилефрина.

Процењена варијабилност (стандардна девијација-енг. *standard deviation*, Sd) овог параметра у популацији се креће од 0.5-0.6 l/min, а очекује се да ће постојати значајна разлика овог параметра у исходу примене упоређиваних група.

На основу одређене снаге студије од 90%, процењене варијабилности основног обележја упоређења између група (Sd = 0.56 l/min) и нивоа статистичке значајности  $p < 0.05$ , одређена је величина узорка. Потребна величина група у студији, одређена графички помоћу номограма Altmana (130) и потврђена применом формуле, одређена је са укупно 76 пацијенткиња, по 38 у свакој групи.

### 3.7 Статистичка обрада података

Прикупљени подаци су систематизовани и обрађени на персоналном рачунару уз примену стандардних статистичких процедура (SPSS ver 19.0 IBM Corp.) и наменски урађених програма. У анализи су разматрани релевантни параметри и обележја дефинисани циљевима истраживања и претпостављеним хипотезама.

Примењене су следеће методе статистичке обраде: прикупљање и статистичко сређивање података, табеларно-графичко представљање резултата, Колмогоров-Смирнов тест нормалности расподеле. Анализа сигнификантности разлика обележја утврђена је применом параметарских и непараметарских тестова:  $\chi^2$  (грч. енг. *Chi-square*, хи-квадрат) тест, Fisher-ов exact тест, Студент т-тест, Mann-Whitney U-тест, Tukey-Kramer post-hoc анализа, ANOVA процедура у анализи варијансе, корелациона анализа (Pearsonov коефицијент корелације), регресиона анализа. Тестирање значајности разлика извршено је на нивоу вероватноће  $p < 0.05$ .

## 4 РЕЗУЛТАТИ

### 4.1 Демографски и анамнестички подаци

Демографски и анамнестички подаци о испитаницама приказани су у **Табели 4.1**. Карактеристике испитаница су биле сличне у обе упоређиване групе, изузев телесне тежине трудница, које су имале више вредности у групи која је добијала ефедрин ( $p=0.003$ , Студентов, т-тест, **Табела 4.1**). Пацијенткиње из Е групе биле су у просеку и веће телесне висине, али не статистички значајно, већ резултати прате статистички тренд ка вишим вредностима ( $p=0.064$ , Студентов т-тест, **Табела 4.1**).

**Табела 4.1.** Демографски и анамнестички подаци пацијенткиња

Варијабла	Група ефедрин, Е (n=38)	Група фенилефрин, Ф (n=38)	Р
Године старости	32.0 (4.0)	30.9 (3.6)	0.203
Телесна маса (kg)	82.1 (9.8)	74.8 (8.8)	0.003*
Телесна висина (cm)	169.7 (5.2)	166.9 (6.3)	0.064
Гестациона старост (недеље)	39 (38-40)	39 (38-40)	-
Паритет	2 (1-3)	2 (1-3)	-
ASA класа I	24(63.2%)	24(63.2%)	-
ASA класа II	14(36.8%)	14(36.8%)	-

\*Статистички значајне разлике, при  $p < 0.05$ , средња вредност (стандардна девијација), медијана (минимум-максимум),  $n(\%)$  испитаница, Студентов т-тест,  $\chi^2$  тест

#### 4.2 Промене просечних вредности хемодинамских параметара

Промене просечних вредности хемодинамских параметара између, као и у оквиру испитиваних група, испитиване су у два временска периода: на почетку оперативне процедуре (почетне, базалне вредности) и у време инфузије упоређиваних симпатикомиметика (Табела 4.2, Студентов т-тест).

Просечне, почетне вредности хемодинамских параметара систолног артеријског притиска (sAP), дијастолног артеријског притиска (dAP), средњег артеријског притиска (mAP), минутног волумена срца (CO), ударног волумена срца (SV), системског васкуларног отпора (SVR) и срчане фреквенце (HR), се нису значајно разликовале између Е и Ф испитаница (Табела 4.2, базалне вредности<sup>1</sup>,  $p^{E\Phi}$ ).

Током инфузије упоређиваних симпатикомиметика просечне вредности систолног, дијастолног и средњег артеријског притиска, минутног волумена срца, ударног волумена срца и срчане фреквенције значајно су веће, док је просечна вредност системског васкуларног отпора значајно нижа у Е групи у поређењу са Ф групом (Табела 4.2,  $p^{E\Phi} < 0.001$ , Студентов т-тест).

У оквиру Е групе просечне вредности систолног артеријског притиска и срчане фреквенце, у току инфузије симпатикомиметика, нису се значајно променили у односу на базалне вредности. Истовремено, значајно су се смањиле просечне вредности дијастолног и средњег артеријског притиска и системског васкуларног отпора, док су се просечне вредности минутног и ударног волумена срца значајно повећале у односу на почетне вредности (Табела 4.2 Е  $p^{12} < 0.001$ , Студентов т-тест).

У оквиру Ф групе просечна вредност системског васкуларног отпора, у току инфузије симпатикомиметика није се значајно променила у односу на почетну вредност. Истовремено, значајно су се смањиле просечне вредности систолног, средњег и дијастолног артеријског притиска и срчане фреквенце, док су се просечне вредности

минутног волумена срца и ударног волумена срца значајно повећале у односу на базалну вредност (Табела 4.2  $p^{12} < 0.001$ , Студентов т-тест).

**Табела 4.2** Хемодинамске промене ИЗМЕЋУ/УНУТАР две групе: ефедрин (Е) и фенилефрин (Ф)

Параметар	Базалне вредности <sup>1</sup>		$p^{ЕФ}$	Време инфузије <sup>2</sup>		$p^{ЕФ}$	Е	Ф
	Група Е (n=38)	Група Ф (n=38)		Група Е (n=38)	Група Ф (n=38)		$p^{12}$	$p^{12}$
sAP (mmHg)	121.8 (11.0)	120.8 (11.3)	0.691	123.4 (17.9)	115.6 (15.6)	<0.001*	0.386	0.007*
dAP (mmHg)	72.8 (9.2)	72.9 (10.1)	0.953	65.4(13.8)	62.1 (14.9)	<0.001*	<0.001*	<0.001*
mAP (mmHg)	91.4 (9.2)	91.5 (9.8)	0.990	86.2(14.1)	83.3 (14.3)	<0.001*	0.001*	<0.001*
CO (L/min)	8.2 (1.2)	8.2 (2.1)	0.914	10.6 (3.6)	8.9 (3.4)	<0.001*	<0.001*	0.020*
SV (ml)	90.8 (23.1)	87.2 (21.0)	0.479	116.2 (35.1)	110.8 (36.6)	<0.001*	<0.001*	<0.001*
SVR (dyn s/cm <sup>5</sup> )	859.8 (192.7)	886.4 (255.8)	0.610	674.2 (282.5)	785.2 (360.5)	<0.001*	<0.001*	0.084
HR (bpm)	92.4 (20.8)	94.4 (17.8)	0.658	92.5 (19.6)	81.6 (15.9)	<0.001*	0.998	<0.001*

\*значајно  $p < 0.05$ , ср.вредност (станд.девијација), Студент-ов т-тест

Резултати наведене анализе су добијени након проширења претходног кохорта у смислу броја пацијената. У **Табели 4.3** представљени су резултати који су пре проширења броја пацијената публиковани. Важно је напоменути да се објављени резултати не разликују након проширења броја пацијената у Е групи.

**Табела 4.3** Хемодинамске промене ИЗМЕЂУ/УНУТАР две групе: ефедрин (Е) и фенилефрин (Ф), анализирани на кохорту од 60 пацијената

Параметар	Базалне вредности <sup>1</sup>		p <sup>ЕФ</sup>	Време инфузије <sup>2</sup>		p <sup>ЕФ</sup>	Е	Ф
	Група Е (n=38)	Група Ф (n=38)		Група Е (n=38)	Група Ф (n=38)		p <sup>12</sup>	p <sup>12</sup>
sAP (mmHg)	122 (12)	121 (12)	0.828	122 (21)	114 (15)	<0.001*	0.938	0.006*
dAP (mmHg)	74 (9)	73 (11)	0.685	66 (15)	61 (15)	<0.001*	0.005*	<0.001*
CO (L/min)	8 (2.0)	8 (2.2)	0.645	11 (3.7)	9 (3.5)	<0.001*	<0.001*	0.424
SV (ml)	91 (26)	88 (22)	0.668	111 (36)	110 (38)	<0.001*	0.002*	0.001*
SVR (dyn/cm <sup>5</sup> )	878 (204)	852 (233)	0.643	671 (291)	777 (366)	<0.001*	<0.001*	0.253
HR (bpm)	93 (23)	97 (18)	0.444	97 (21)	83 (16)	<0.001*	0.333	<0.001*

\*значајно p < 0.05, ср.вредност (станд.девијација), Студент-ов т-тест

Са друге стране, у групи Ф, просечне вредности CO се нису значајно разликовале у односу на почетне при анализи групе од 60 пацијенткиња, али је постојала статистички значајна разлика код проширене групе од 76 пацијенткиња. (**Табеле 4.2 и 4.3**, Студентов т-тест).



### 4.3 Хемодинамске промене по минутама оперативне процедуре

На **Графиконима од 4.1-4.7** су приказане промене просечних вредности хемодинамских параметара по минутама почевши од просечних базалних вредности до завршетка оперативне процедуре. Базалне вредности су представљене хоризонталним линијама, плавом и црвеном за Е и Ф групу.

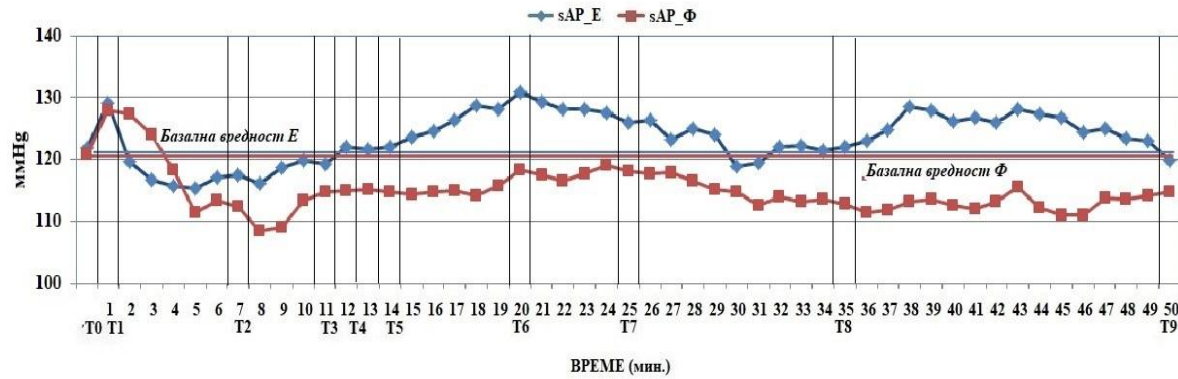
Поједини, значајни моменти у току оперативне процедуре или контролни термини, означени су на графиконима као Т0-Т9. За ове термине, почетне вредности, као и минимална и максимална одступања од почетних вредности табеларно су приказане просечне вредности и статистичка значајност разлика између група и у односу на почетне вредности (**Табеле 4.4 до 4.10**).

Као што је показала претходна анализа просечних вредности хемодинамских параметара, почетне вредности систолног артеријског притиска између групе Е и Ф нису се значајно разликовале. Просечне вредности sAP током инфузије две врсте симпатикомиметика значајно су се разликовале. И на **Графикону 4.1** и у **Табели 4.4 Б** где су бројчано приказане просечне почетне вредности sAP (121.84 Е и 120.82 Ф) нису се значајно разликовале.

Почетни нагли пад просечног sAP у првих 5 до 8 мин оперативне процедуре, има тенденцију благог пораста у следећим минутама, све до 20. минуте, у обе групе. Међутим, од 5. минуте па све до краја процедуре уочене су значајно више просечне вредности у Е групи у односу на Ф (**Табела 4.4 А**). При томе су у Ф групи у свим минутама, осим у првој, уочене значајно ниже просечне вредности притиска у поређењу са почетним вредностима.

Одступање од почетних вредности приказано је на **Табели 4.4 Ц и Д**. У тренутку највећег пораста систолног артеријског притиска у групи Е, у 20. мин пораст у односу на почетну вредност износио је 7%, а највеће смањење детектовано је у 5. мин када је притисак пао за 5.4% у односу на почетну вредност.

У тренутку највећег пораста систолног артеријског притиска у групи Ф, у 1. минути пораст у односу на базалну вредност био је у просеку 5.6% а највећи пад био је у 8. мин када је притисак пао за 10.3% у односу на почетну вредност.



**Графикон 4.1** Промене просечних вредности систолног артеријског притиска по минутама у Е и Ф групи у односу на базалне вредности. Т0-почетак инфузије Ф, Т1-спинална анестезија (СА) у Е и Ф групи и почетак инфузије Е, Т2-рез коже, Т3-инцизија утеруса, Т4- рођење бебе, Т5-инфузија окситоцина, Т6-20 мин после СА, Т7-25 мин после СА, Т8-35мин после СА, Т9-завршетак оперативне процедуре

**Табела 4.4** Просечне вредности **sAP** по одређеним минутама, почетне вредности и највеће/најмање одступање од почетне вредности

sAP – по одређеним минутама **А.**

мин		ср	сд	р
1	Е	129.45	19.04	0.028
	Ф	127.90	17.79	
7	Е	117.54	16.90	<0.001
	Ф	112.25	19.57	
11	Е	119.26	21.63	<0.001
	Ф	114.57	18.88	
12	Е	121.88	19.61	<0.001
	Ф	114.77	19.00	
13	Е	121.47	16.52	<0.001
	Ф	115.09	17.64	
14	Е	121.94	16.54	<0.001
	Ф	114.66	16.71	
20	Е	130.88	14.43	<0.001
	Ф	118.19	13.91	
25	Е	125.88	18.09	<0.001
	Ф	118.02	16.44	
35	Е	121.90	16.94	<0.001
	Ф	112.82	15.24	
50	Е	119.78	14.77	<0.001
	Ф	114.66	12.65	

sAP- почетне вредности **Б.**

почетна	ср	сд	р
Е	121.84	11.07	<b>0.691</b>
Ф	120.82	11.33	

sAP – максимум 1-50 мин у односу на почетну **Ц.**

опис	ср	сд	р	% промене
почетна	121.84	11.07	<0.001	+7.0%
Е   20. мин	130.88	14.43		
почетна	120.82	11.33	0.001	+5.6%
Ф   1. мин	127.90	16.87		

sAP - минимум 1-50 мин у односу на почетне **Д.**

опис	ср	сд	р	% промене
почетна	121.84	11.07	0.001	-5.4%
Е   5.мин	115.31	18.64		
почетна	120.82	11.33	<0.001	-0.3%
Ф   8.мин	108.43	20.85		

Просечне почетне вредности дијастолног артеријског притиска, као и просечне вредности у првој минути се нису значајно разликовале између групе Е и Ф, као што се види на **Графикону 4.2** и **Табели 4.5. А** и **Б**. Пад дијастолног артеријског притиска је највећи у 3. мин. у Е групи а у Ф групи у 15. мин.

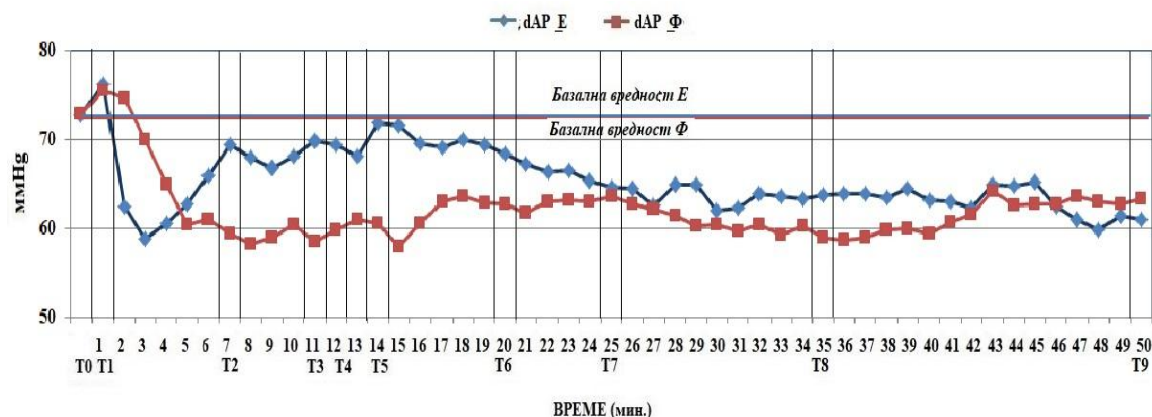
Током скоро целе оперативне процедуре, након 5. мин, па све до 46. мин просечне вредности дијастолног артеријског притиска су више у групи Е, као што се види у **Табели 4.5 А**, по свим означеним контролним терминима, све до 50. мин, када је просечна вредност већа у групи Ф.

Одступање од почетне вредности приказано је на **Табели 4.5 Ц** и **Д**.

У тренутку највеће просечне вредности дијастолног артеријског притиска у групи Е, у 1. мин дијастолни притисак био је већи у поређењу са почетном вредношћу за 4.5%,

док је највећи пад био примећен у 3. мин када је притисак пао за 19.2% у односу на почетну вредност.

У тренутку највеће просечне вредности дијастолног артеријског притиска у групи Ф, у 1. мин пораст у односу на почетну вредност био је у просеку 3.4% а највећи пад био је у 15. мин када се притисак снизио за 20.5% у односу на почетну вредност.



**Графикон 4.2** Промене просечних вредности дијастолног артеријског притиска по минутима у Е и Ф групи у односу на базалне вредности. Т0-почетак инфузије Ф, Т1-спинална анестезија (СА) у Е и Ф групи и почетак инфузије Е, Т2-рез коже, Т3-инцизија утеруса, Т4- рођење бебе, Т5-инфузија окситоцина, Т6-20 мин после СА, Т7-25 мин после СА, Т8-35 мин после СА, Т9-завршетак оперативне процедуре

**Табела 4.5** Просечне вредности **dAP** по одређеним минутама, почетне вредности и највеће/најмање одступање од почетне вредности

dAP – по одређеним минутама **А.**

мин		ср	сд	р
1	Е	76.15	17.01	<b>0.286</b>
	Ф	75.8	16.26	
7	Е	69.53	13.83	<0.001
	Ф	59.41	18.16	
11	Е	69.87	16.32	<0.001
	Ф	58.54	18.49	
12	Е	69.41	14.45	<0.001
	Ф	59.94	19.46	
13	Е	68.19	13.24	<0.001
	Ф	60.98	18.60	
14	Е	71.88	14.80	<0.001
	Ф	60.63	16.92	
20	Е	68.39	13.92	<0.001
	Ф	62.82	14.63	
25	Е	64.72	14.15	<0.001
	Ф	63.66	16.03	
35	Е	63.77	13.51	<0.001
	Ф	59.02	12.35	
50	Е	61.07	10.80	<0.001
	Ф	63.28	9.47	

dAP- почетне вредности **Б.**

почетна	ср	сд	р
Е	72.76	9.19	<b>0.953</b>
Ф	72.89	10.16	

dAP – максимум 1-50 мин. у односу на почетну вредност **Ц.**

опис	ср	сд	р	% промене
почетна	72.76	9.19	0.035	+4.5%
Е   1. мин	76.15	17.011		
почетна	72.89	10.16	0.135	+3.4%
Ф   1. мин	75.48	16.262		

dAP - минимум 1-50 мин. у односу на почетну вредност **Д.**

опис	ср	с	р	% промене
почетна	72.76	9.19	<0.001	-19.2%
Е   3. мин	58.82	13.880		
почетна	72.89	10.16	<0.001	-20.5%
Ф   15. мин	58.01	16.59		

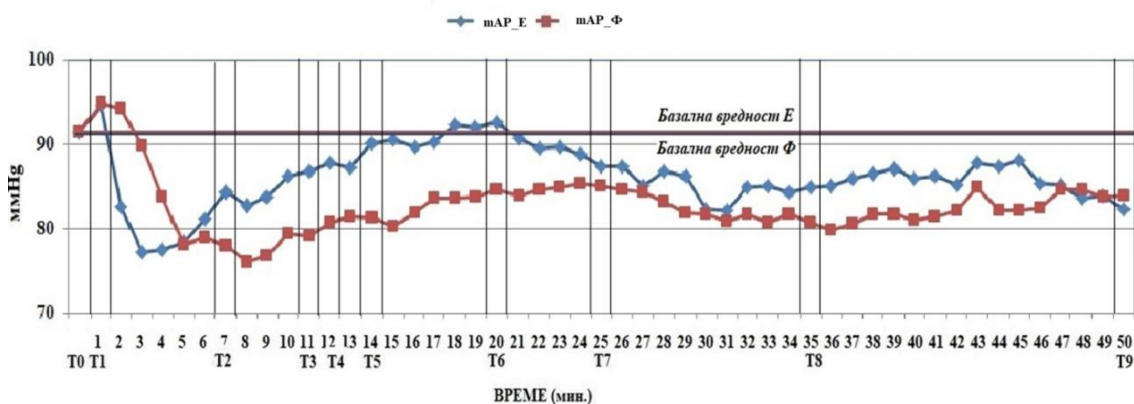
Слично просечним вредностима дијастолног артеријског притиска, просечне вредности средњег артеријског притисака (mAP), на почетку мерења и у првој минути оперативног захвата се нису значајно разликовали у Е и Ф групи, што је приказано на **Графикону 4.3** и **Табели 4.6 А** и **Б**. Просечне вредности средњег артеријског притиска у 1. минути и у групи Е и Ф, су имале највеће вредности. Затим је примећен пад средњег артеријског притиска, а највећи пад је забележен у 3. мин у Е групи, док је у Ф групи у 8. мин.

Током скоро целе оперативне процедуре, након 5. мин, па све до 47. мин. просечне вредности средњег артеријског притиска су биле значајно више у групи Е, као што се види у **Табели 4.6 А**, по свим означеним контролним терминима. Од 48 до 50. мин просечна вредност средњег артеријског притиска незнатно се разликовала између испитиваних група.

Одступање од почетних вредности приказано је на **Табели 4.6 Ц и Д**.

У тренутку највеће просечне вредности средњег артеријског притиска у групи Е, у 1. мин средњи артеријски притисак био је у порасту у односу на почетну вредност у просеку 3.5%, а највећи пад био је у 3. мин када је притисак пао за 15.5% у односу на почетну вредност.

У тренутку највеће вредности средњег артеријског притиска у групи Ф, у 1. мин пораст у односу на почетну вредност био је за 3.7%, док је највећи пад био је у 8. мин када је притисак пао за 16.8% у односу на почетну вредност.



**Графикон 4.3** Промене просечних вредности средњег артеријског притиска по минутима у Е и Ф групи у односу на базалне вредности. Т0-почетак инфузије Ф, Т1-спинална анестезија (СА) у Е и Ф групи и почетак инфузије Е, Т2-рез коже, Т3-инцизија утеруса, Т4-рођење бебе, Т5-инфузија окситоцина, Т6-20 мин после СА, Т7-25 мин после СА, Т8-35мин после СА, Т9-завршетак оперативне процедуре

**Табела 4.6** Просечне вредности mAP по одређеним минутама, почетне вредности и највеће/најмање одступање од почетне вредности

mAP – по одређеним минутама **А.**

мин		ср	сд	р
1	Е	94.73	16.51	<b>0.684</b>
	Ф	94.97	14.39	
7	Е	84.36	13.49	<0.001
	Ф	77.9	18.56	
11	Е	86.80	16.39	<0.001
	Ф	79.16	17.98	
12	Е	87.88	13.63	<0.001
	Ф	80.72	18.45	
13	Е	87.18	11.95	<0.001
	Ф	81.54	16.89	
14	Е	90.21	12.40	<0.001
	Ф	81.34	16.51	
20	Е	92.62	13.66	<0.001
	Ф	84.62	13.19	
25	Е	87.43	15.32	<0.001
	Ф	85.10	15.27	
35	Е	85.00	13.60	<0.001
	Ф	80.69	12.99	
50	Е	82.26	8.54	<0.001
	Ф	83.88	9.00	

mAP- почетне вредности

**Б.**

почетна	ср	сд	р
Е	91.45	9.203	0.990
Ф	91.47	9.822	

mAP – максимум 1-50. мин у односу на почетну вредност **Ц.**

опис		ср	сд	р	% промене
почетна		91.45	9.203	0.046	+3.5%
Е	1. мин	94.73	16.511		
почетна		91.47	9.822	0.038	+3.7%
Ф	1. мин	94.97	14.392		

mAP - минимум 1-50. мин у односу на почетну вредност **Д.**

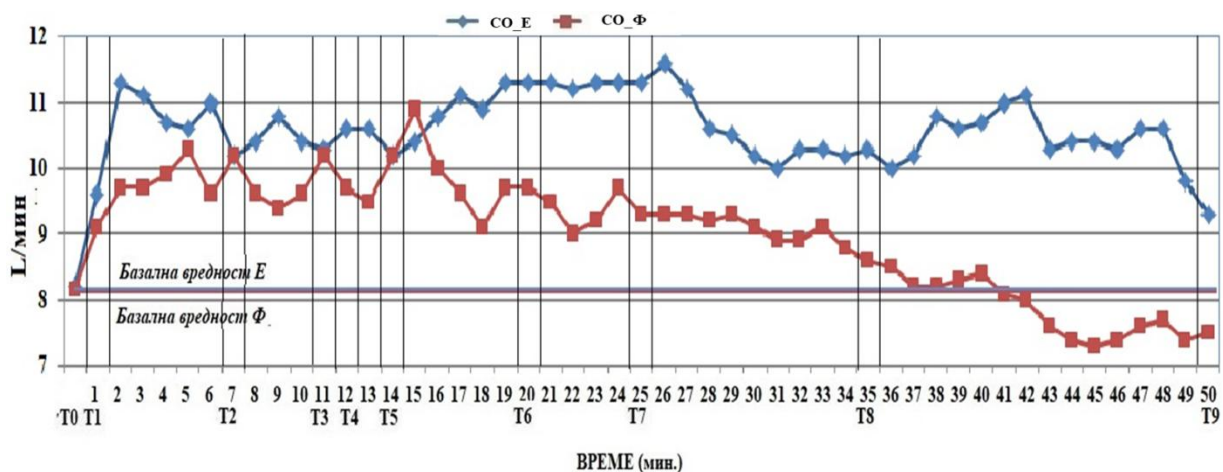
опис		ср	сд	р	% промене
почетна		91.45	9.203	<0.001	-15.5%
Е	3. мин	77.27	15.808		
почетна		91.47	9.822	<0.001	-16.8%
Ф	8. мин	76.12	19.331		

До 15. минуте оперативне процедуре просечне вредности минутног волумена срца по минутама, у обе групе, имају тренд пораста у односу на почетну вредност, која се не разликује између група. При томе су просечне вредности у групи Е углавном значајно више у односу на Ф, осим у терминима реза коже (7. мин), инцизије утеруса (11. мин), и приликом апликације окситоцина (14. мин), када се просечни минутни волумени срца нису значајно разликовали и били су виши у односу на просечне почетне вредности (**Табела 4.7А и Б, Графикон 4.4**)

Током целе оперативне процедуре просечан минутни волумен срца у Е групи је изнад почетне вредности а у групи Ф је изнад почетне вредности све до 37. мин, да би до краја процедуре пао на почетну или, углавном, испод ове вредности (**Графикон 4.4**).

У тренутку највеће вредности, минутни волумен срца у групи Е, у 26. мин био је у порасту у односу на почетну вредност за 29.2% а највећи пад био је у 50. мин када је просечни минутни волумен срца био за 11.5% већи у односу на почетну вредност (**Табела 4.7 Ц и Д**).

У тренутку највеће вредности просечног минутног волумена срца у групи Ф, у 15. мин пораст у односу на почетну вредност био је 25.1% а највећи пад био је у 45. мин када је минутни волумен срца пао за 10.7% у односу на почетну вредност (Табела 4.7 Ц и Д).



**Графикон 4.4** Промене просечних вредности минутног волумена срца по минутима у Е и Ф групи у односу на базалне вредности. Т0-почетак инфузије Ф, Т1-спинална анестезија (СА) у Е и Ф групи и почетак инфузије Е, Т2-рез коже, Т3-инцизија утеруса, Т4- рођење бебе, Т5-инфузија окситоцина, Т6-20 мин после СА, Т7-25 мин после СА, Т8-35мин после СА, Т9-завршетак оперативне процедуре



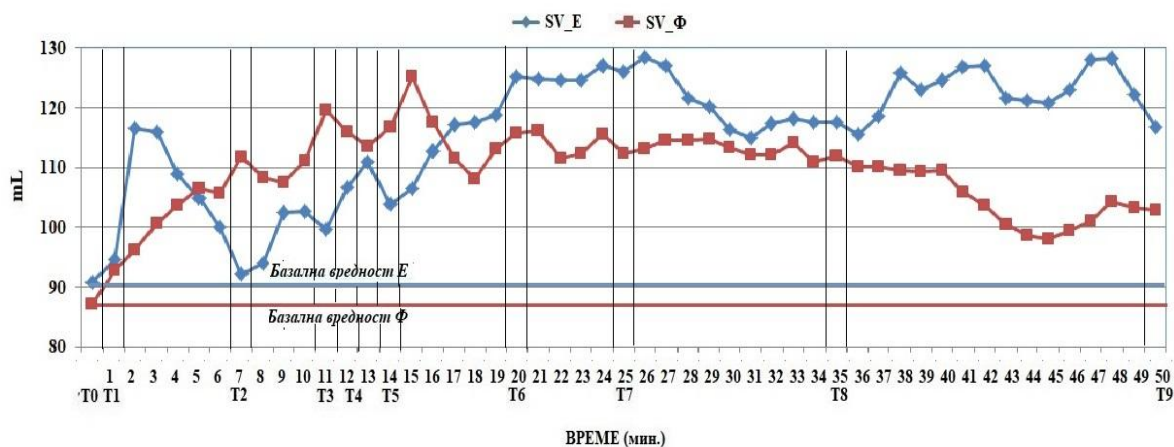
**Табела 4.7** Просечне вредности **СО** по одређеним минутама, почетне вредности и највеће/најмање одступање од почетне вредности

СО – по одређеним минутама				<b>А.</b>	почетна вредност				<b>Б.</b>																				
Мин		ср	сд	р	почетна	ср	сд	р																					
1	Е	9.74	3.45	<0.001	Е Ф	8.205	1.865	<b>0.914</b>																					
	Ф	9.09	3.29			8.155	2.136																						
7	Е	10.21	3.909	<b>0.899</b>	<b>Ц.</b> СО – максимум 1-50. мин у односу на почетну <table border="1"> <thead> <tr> <th>опис</th> <th>с</th> <th>сд</th> <th>р</th> <th>% промене</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>почетна</td> <td>8.205</td> <td>1.865</td> <td rowspan="2">&lt;0.001</td> <td rowspan="2">+29.2%</td> </tr> <tr> <td>Е   26. мин</td> <td>11.58</td> <td>3.803</td> </tr> <tr> <td>почетна</td> <td>8.155</td> <td>2.136</td> <td rowspan="2">&lt;0.001</td> <td rowspan="2">+25.1%</td> </tr> <tr> <td>Ф   15. мин</td> <td>10.88</td> <td>5.724</td> </tr> </tbody> </table>				опис	с	сд	р	% промене	почетна	8.205	1.865	<0.001	+29.2%	Е   26. мин	11.58	3.803	почетна	8.155	2.136	<0.001	+25.1%	Ф   15. мин	10.88	5.724
	опис	с	сд						р	% промене																			
почетна	8.205	1.865	<0.001	+29.2%																									
Е   26. мин	11.58	3.803																											
почетна	8.155	2.136	<0.001	+25.1%																									
Ф   15. мин	10.88	5.724																											
11	Е	10.29	4.48	<b>0.369</b>																									
	Ф	10.18	4.66																										
12	Е	10.57	4.54	<0.001																									
	Ф	9.66	3.63																										
13	Е	10.60	4.11	<0.001																									
	Ф	9.50	3.85																										
14	Е	10.20	4.10	<b>0.804</b>																									
	Ф	10.16	4.87																										
20	Е	11.29	3.36	<0.001	<b>Д.</b> СО - минимум 1-50 мин. у односу на почетну <table border="1"> <thead> <tr> <th>опис</th> <th>ср</th> <th>сд</th> <th>р</th> <th>% промене</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>почетна</td> <td>8.205</td> <td>1.865</td> <td rowspan="2">0.002</td> <td rowspan="2">+11.5%</td> </tr> <tr> <td>Е   50. мин</td> <td>9.27</td> <td>3.328</td> </tr> <tr> <td>почетна</td> <td>8.155</td> <td>2.136</td> <td rowspan="2">0.006</td> <td rowspan="2">-10.7%</td> </tr> <tr> <td>Ф   45. мин</td> <td>7.28</td> <td>1.902</td> </tr> </tbody> </table>				опис	ср	сд	р	% промене	почетна	8.205	1.865	0.002	+11.5%	Е   50. мин	9.27	3.328	почетна	8.155	2.136	0.006	-10.7%	Ф   45. мин	7.28	1.902
	опис	ср	сд						р	% промене																			
почетна	8.205	1.865	0.002	+11.5%																									
Е   50. мин	9.27	3.328																											
почетна	8.155	2.136	0.006	-10.7%																									
Ф   45. мин	7.28	1.902																											
25	Е	11.35	3.58	<0.001																									
	Ф	9.28	3.44																										
35	Е	10.33	3.36	<0.001																									
	Ф	8.60	3.17																										
50	Е	9.27	3.33	<0.001																									
	Ф	7.50	2.06																										

Након почетних, просечних вредности ударног волумена срца које се нису значајно разликовале између група, нагли пораст је забележен у обе групе симпатикомиметика са вишим просечним вредностима у Е групи. Од 5-16. мин тренд пораста ударног волумена срца наставља се у групи Ф, док у групи Е је у свим минутама овог временског интервала био нижи, али и даље виши у односу на просечну почетну вредност. Од 17. мин до краја оперативне процедуре просечне вредности ударног волумена срца су у свим минутама биле значајно веће у групи Е односу на групу Ф (**Графикон 4.5**, **Табела 4.8 А и Б**).

У тренутку највеће просечне вредности ударног волумена срца у групи Е, у 48. мин ударни волумен срца био је у порасту у односу на почетну вредност у просеку 29.1% а највећи пад у току оперативне процедуре био је у 7. мин (рез коже) када је просечни ударни волумен срца био за 1.5% већи у односу на почетну вредност (**Табела 4.8 Ц и Д**).

У тренутку највеће просечне вредности ударног волумена срца у групи Ф, у 15. мин пораст у односу на почетну вредност био је 30.3%, а најнижа просечна вредност била је у 1. мин када је ударни волумен срца био за 6.1% виши у односу на почетну вредност (Табела 4.8 Ц и Д).



**Графикон 4.5** Промене просечних вредности ударног волумена срца по минутима у Е и Ф групи у односу на базалне вредности. Т0-почетак инфузије Ф, Т1-спинална анестезија (СА) у Е и Ф групи и почетак инфузије Е, Т2-рез коже, Т3-инцизија утеруса, Т4- рођење бебе, Т5-инфузија окситоцина, Т6-20 мин после СА, Т7-25 мин после СА, Т8-35мин после СА, Т9-завршетак оперативне процедуре

**Табела 4.8** Просечне вредности **SV** по одређеним минутама, почетне вредности и највеће/најмање одступање од почетне вредности

SV – по одређеним минутама

**А.**

мин		ср	сд	р
1	Е	95.68	31.6	0.040
	Ф	92.83	39.54	
7	Е	92.20	29.18	<0.001
	Ф	111.72	36.37	
11	Е	99.66	34.54	<0.001
	Ф	119.60	51.59	
12	Е	106.74	42.48	<0.001
	Ф	115.87	45.10	
13	Е	110.91	39.86	0.023
	Ф	113.53	44.51	
14	Е	103.91	41.50	<0.001
	Ф	116.85	40.33	
20	Е	125.23	35.35	<0.001
	Ф	115.84	42.49	
25	Е	126.10	30.39	<0.001
	Ф	112.30	39.15	
35	Е	117.48	36.71	<0.001
	Ф	111.85	34.15	
50	Е	116.78	37.69	<0.001
	Ф	102.92	26.85	

SV- почетне вредности

**Б.**

почетна	ср	сд	р
Е	90.84	23.072	<b>0.479</b>
Ф	87.24	21.020	

SV – максимум 1-50 мин. у односу на почетну

**Ц.**

опис	ср	сд	р	% промене
почетна	90.84	23.072	<0.001	+29.1%
Е   48. мин	128.17	35.301		
почетна	87.24	21.020	<0.001	+30.3%
Ф   15. мин	125.21	49.217		

SV - минимум 1-50 мин. у односу на почетну

**Д.**

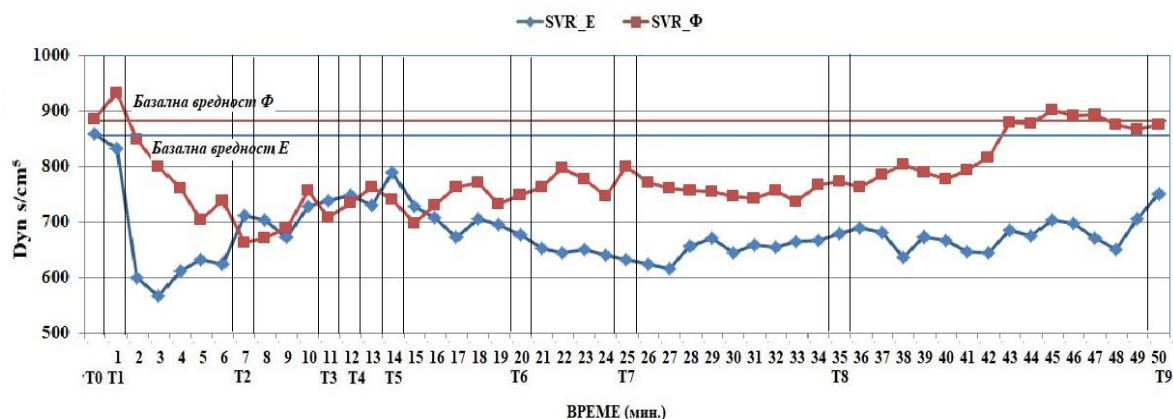
опис	ср	сд	р	% промене
почетна	90.84	23.072	<b>0.721</b>	+1.5%
Е   7. мин	92.20	29.187		
почетна	87.24	21.020	<b>0.121</b>	+6.1%
Ф   1. мин	92.83	39.537		

Просечне почетне вредности системског васкуларног отпора нису се значајно разликовале између група, иако су биле веће у групи Ф (**Табела 4.9 Б**).

Током целе оперативне процедуре, по свим минутама, просечан системски васкуларни отпор био је нижи у односу на почетне вредности у обе групе. Значајан пад системског васкуларног отпора био је до 7. мин, до термина реза коже у обе групе, много израженији у Е групи. У периоду од реза коже до давања окситоцина је била најмања разлика између група, али ипак статистички значајна, осим у термину рођења бебе  $p=0.244$ . Од 15. мин. постоји стални тренд пораста системског васкуларног отпора у групи Ф који је значајно виши у свим минутама у односу на групу Е, (**Графикон 4.6, Табела 4.9 А и Б**)

У тренутку највеће просечне вредности системског васкуларног отпора у групи Е, у 1.мин системски васкуларни отпор био је у паду у односу на почетну вредност у просеку 3.3% а највећи пад у току оперативне процедуре био је у 3. мин када је просечни системски васкуларни отпор пао за 34.1% у односу на почетну вредност. (**Табела 4.9 Ц и Д**).

У тренутку највеће просечне вредности системског васкуларног отпора у групи Ф, у 1. мин пораст у односу на почетну вредност био је у просеку 5.0% а најнижи просек био је у 7. мин. (рез коже), када је просечни системски васкуларни отпор био за 25.2% нижи у односу на почетну вредност (Табела 4.9 Ц и Д).



**Графикон 4.6** Промене просечних вредности системског васкуларног отпора по минутима у Е и Ф групи у односу на базалне вредности. Т0-почетак инфузије Ф, Т1-спинална анестезија (СА) у Е и Ф групи и почетак инфузије Е, Т2-рез коже, Т3-инцизија утеруса, Т4-рођење бебе, Т5-инфузија окситоцина, Т6-20 мин после СА, Т7-25 мин после СА, Т8-35мин после СА, Т9-завршетак оперативне процедуре

**Табела 4.9** Просечне вредности **SVR** по одређеним минутама, почетне вредности и највеће/најмање одступање од почетне вредности

SVR– по одређеним минутама

**А.**

мин		ср	сд	р
1	Е	811.07	314.58	<0.001
	Ф	932.32	517.52	
7	Е	711.73	326.87	<0.001
	Ф	662.72	372.89	
11	Е	739.30	350.38	0.003
	Ф	707.82	396.66	
12	Е	747.67	425.34	<b>0.244</b>
	Ф	734.15	411.69	
13	Е	731.25	429.60	<0.001
	Ф	762.45	419.20	
14	Е	789.84	436.61	<0.001
	Ф	740.18	407.63	
20	Е	677.97	283.98	<0.001
	Ф	747.79	328.78	
25	Е	632.14	247.37	<0.001
	Ф	799.71	425.26	
35	Е	678.58	267.13	<0.001
	Ф	772.80	273.63	
50	Е	751.53	327.27	<0.001
	Ф	876.12	238.50	

SVR- почетне вредности

**Б.**

почетна	ср	сд	р
Е	859.82	192.69	<b>0.610</b>
Ф	886.42	255.78	

SVR – максимум 1-50 мин. у односу на почетну

**Ц.**

опис	ср	сд	р	% промене
почетна	859.82	192.69	<b>0.393</b>	-3.3%
Е   1. мин	831.65	314.57		
почетна	886.42	255.78	<b>0.295</b>	+5.0%
Ф   1. мин	932.30	338.75		

SVR - минимум 1-50 мин. у односу на почетну

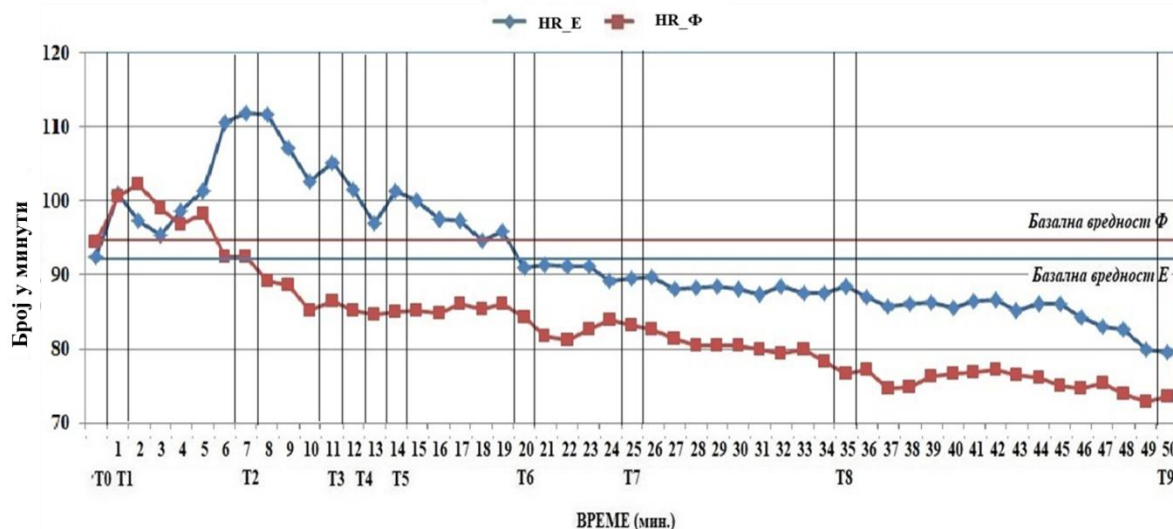
**Д.**

опис	ср	сд	р	% промене
почетна	859.82	192.69	<0.001	-34.1%
Е   3. мин	567.16	225.57		
почетна	886.42	255.78	<0.001	-25.2%
Ф   7. мин	662.72	372.89		

Просечне почетне вредности срчане фреквенције нису се значајно разликовале између група Е и Ф. Све до 5. мин просечне вредности овог параметра биле су у благом порасту или паду. Док је у групи Е пораст просечних вредности срчане фреквенције био забележен до 8. мин, у групи Ф тренд пада просечне вредности био је константан све до краја оперативне процедуре. Тренд пада просечне срчане фреквенције у групи Е уследио је након 8. мин и трајао је константно до краја оперативне процедуре, али су у свим минутама просечне вредности овог параметра биле значајно веће у односу на групу Ф (**Графикон 4.7, Табела 4.10 А и Б.**).

У тренутку највеће просечне вредности срчане фреквенце у групи Е, у 8. мин пулс је био у порасту у односу на почетну вредност у просеку за 17.3%, а највећи пад у току оперативне процедуре био је на крају процедуре у 50. мин када је просечна срчана фреквенција пала за 14.0% у односу на почетну вредност (**Табела 4.10 Ц и Д.**).

У тренутку највеће просечне вредности срчане фреквенције у групи Ф, у 2. мин пораст у односу на почетну вредност био је за 7.6%, а најнижа просечна вредност је била на крају процедуре, у 49. мин, када је просечна срчана фреквенција пала за 23.0% у односу на почетну вредност (Табела 4.10 Ц и Д).



**Графикон 4.7** Промене просечних вредности срчане фреквенције по минутима у Е и Ф групи у односу на базалне вредности. Т0-почетак инфузије Ф, Т1-спинална анестезија (СА) у Е и Ф групи и почетак инфузије Е, Т2-рез коже, Т3-инцизија утеруса, Т4- рођење бебе, Т5-инфузија окситоцина, Т6-20 мин после СА, Т7-25 мин после СА, Т8-35мин после СА, Т9-завршетак оперативне процедуре

**Табела 4.10** Просечне вредности срчане фреквенције по одређеним минутима, почетне вредности и највеће/најмање одступање од почетне вредности

HR– по одређеним минутима **А.**

мин		ср	сд	р
1	Е	102.11	16.78	0.013
	Ф	100.55	16.59	
7	Е	111.75	25.53	<0.001
	Ф	92.53	21.89	
11	Е	105.06	29.05	<0.001
	Ф	86.47	20.53	
12	Е	101.56	25.38	<0.001
	Ф	85.23	18.19	
13	Е	97.05	20.54	<0.001
	Ф	84.69	16.16	
14	Е	101.37	21.59	<0.001
	Ф	84.95	17.57	
20	Е	90.93	15.51	<0.001
	Ф	84.18	13.22	
25	Е	89.53	15.43	<0.001
	Ф	83.16	13.14	
35	Е	88.48	13.78	<0.001
	Ф	76.67	12.60	
50	Е	79.58	13.68	<0.001
	Ф	73.48	11.17	

HR- почетне вредности **Б.**

почетна	ср	сд	р
Е Ф	92.45	20.80	<b>0.658</b>
	94.42	17.82	

HR– максимум 1-50 мин. у односу на почетну **Ц.**

опис		ср	сд	р	% промене
почетна		92.45	20.80	<0.001	+17.3%
Е	8. мин	111.72	26.58		
почетна		94.42	17.82	0.013	+7.6%
Ф	2. мин	102.21	19.29		

HR- минимум 1-50 мин. у односу на почетну **Д.**

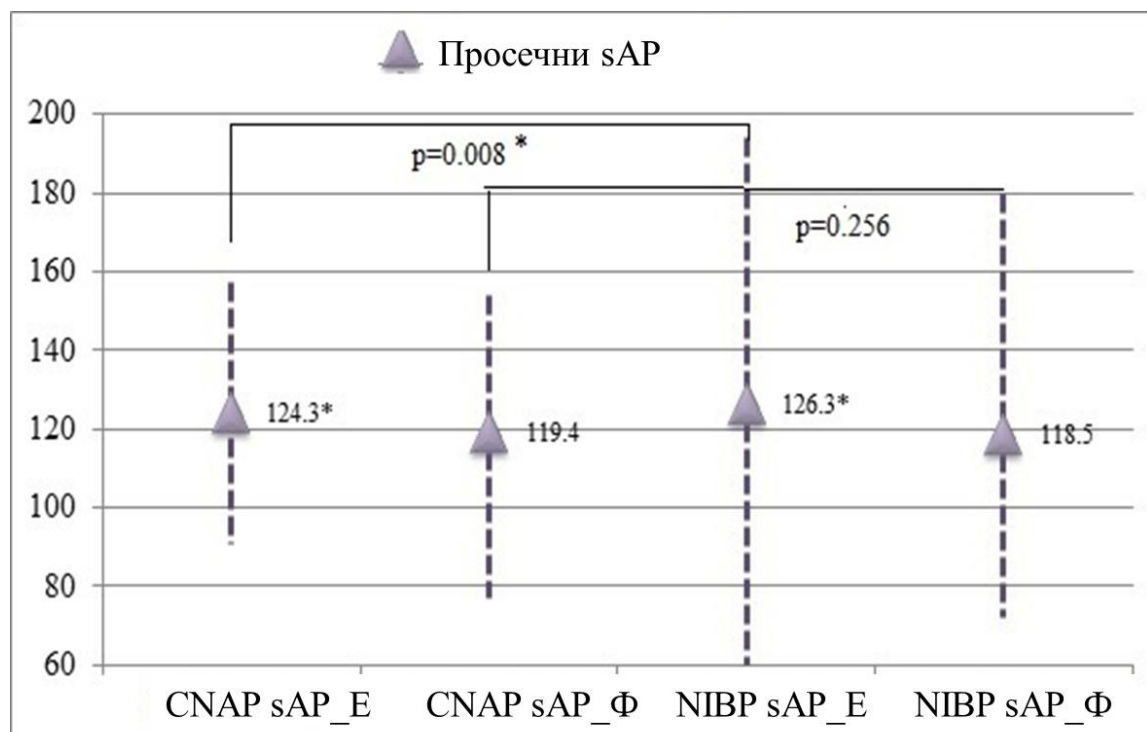
опис		ср	сд	р	% промене
почетна		92.45	20.80	<0.001	-14.0%
Е	50. мин	79.58	13.677		
почетна		94.42	17.820	<0.001	-23.0%
Ф	49. мин	72.77	12.253		

#### 4.4 Континуирани неинвазивни мониторинг у односу на стандардни у регистровању хипотензивних епизода

Код сваке од 76 пацијенткиња подвргнутих царском резу у СА је истовремено крвни притисак мерен помоћу CNAP и NIBP монитора. NIBP монитор је мерио крвни притисак на три минута. Да би упоредили вредности sAP измерене на оба монитора одређени су троминутни интервали, којих је укупно било 1500, од спиналне анестезије до краја оперативне процедуре, 750 троминутних интервала у Е групи и толико у Ф групи. Вредности систолног артеријског притиска разматране су у односу на оба начина мерења у обе групе, Е и Ф.

**Графикон 4.8** приказује просечни систолни артеријски притисак мерен CNAP и NIBP монитором и у односу на примењени симпатикомиметик. Значајно више просечне вредности sAP утврђене су након примене ефедрина, при оба начина мерења (124.3 CNAP и 126.3 NIBP), у односу на Ф групу (119.4 CNAP и 118.5 NIBP),  $p < 0.001$ .

Поређењем просечног sAP између група са примењеним CNAP и NIBP мерењем, доказује се да је у Е групи просечни систолни артеријски притисак значајно нижи када се резултати анализирају применом континуираног мониторинга ( $p = 0.008$ ). Међутим, у Ф групи разлика у вредности sAP измерена на оба начина, није била статистички значајна ( $p = 0.256$ ).

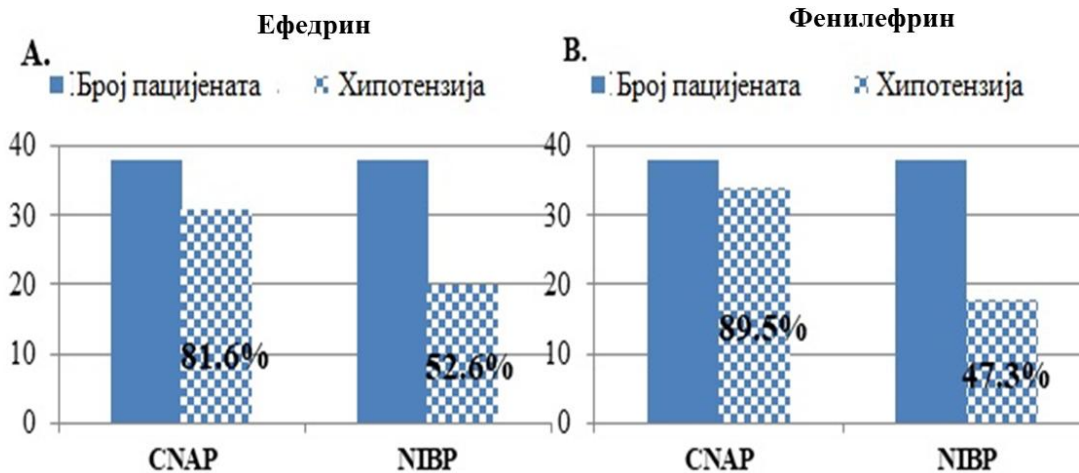


**Графикон 4.8** Упоредивање просечног систолног артеријског притиска између група испитаница третираних ефедрином (Е) и фенилефрином (Ф) помоћу CNAP и NIBP монитора.



**Графикон 4.9** показује број хипотензивних пацијенткиња детектованих CNAP и NIBP монитором у Е и Ф групи и подразумева да је пацијенткиња хипотензивна ако има макар један резултат систолног артеријског притиска који је показао хипотензију.

Од 38 пацијенткиња у Е групи, хипотензија је детектована код 31 (81.6%) пацијенткиње мерено CNAP монитором и код 20 (52.6%) пацијенткиња мерено NIBP монитором ( $p=0.001$ ). Слично, од 38 пацијенткиња у Ф групи хипотензија је детектована код 34 (89.5%) пацијенткиње мерено CNAP монитором и код 18 (47.3%) мерено NIBP монитором ( $p=0.001$ ).

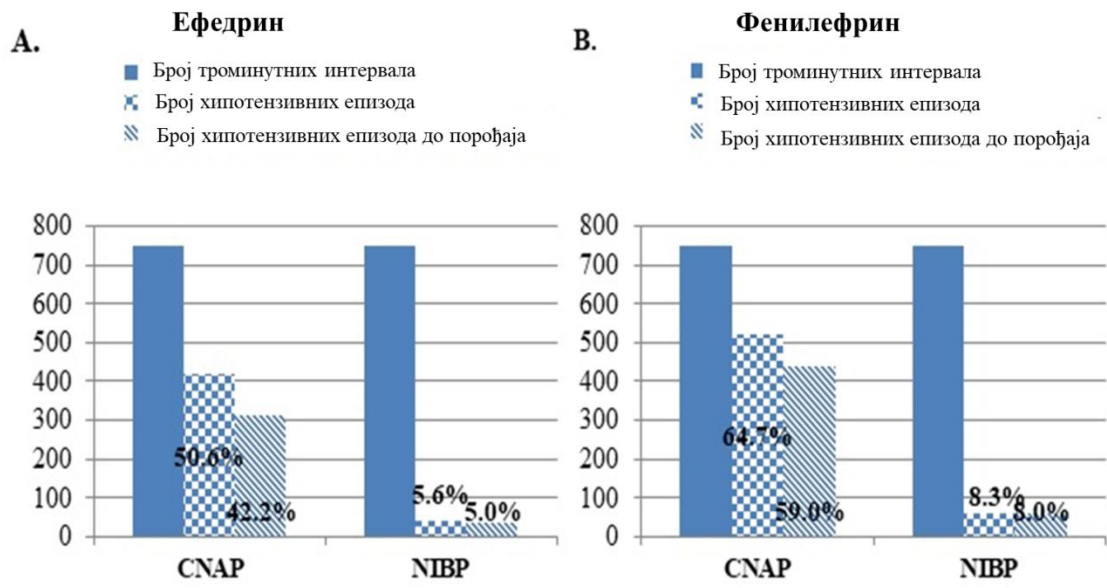


**Графикон 4.9** Инциденца хипотензије по броју пацијенткиња у Е и Ф групи при CNAP и NIBP мониторингу

Из 750 троминутних циклуса мерења систолног артеријског притиска, хипотензија је детектована у Е групи у 420 (50.6%) циклуса мерењем CNAP монитором и 42(5.6%) циклуса мерењем NIBP монитором ( $p<0.001$ ). Слично, из 750 троминутних циклуса мерења систолног артеријског притиска у Ф групи хипотензија је детектована у 521 (64.7%) циклусу помоћу CNAP монитора и 62(8.3%) помоћу NIBP монитора ( $p<0.001$ ) (**Графикон 4.10**).

У значајно великом броју случајева хипотензивне епизоде су се десиле до тренутка рођања бебе – порођаја. Као што се види на **Графикону 4.10** у 42.2% од укупно 50.6% хипотензивних епизода у Е групи и у 59% од укупно 64.7% хипотензивних епизода у Ф групи при CNAP мерењу (у 83.3% до 91.2% случајева).

Такође, приликом NIBP мерења највећи број хипотензивних епизода је детектован до момента порођаја при примени обе врсте симпатикомиметика, без значајне разлике (5% од укупно 5.6% у Е групи и 8% од укупно 8.3% хипотензивних епизода у Ф групи или у 89%-96% случајева).



**Графикон 4.10** Инциденца хипотензивних епизода у односу на број 3-минутних интервала у Е (А) и Ф (В) групи према CNAP и NIBP мониторингу.

## 4.5 Неонатални исход

### 4.5.1 Утицај испитиваних симпатикомиметика на статус утеро-плацентарне циркулације

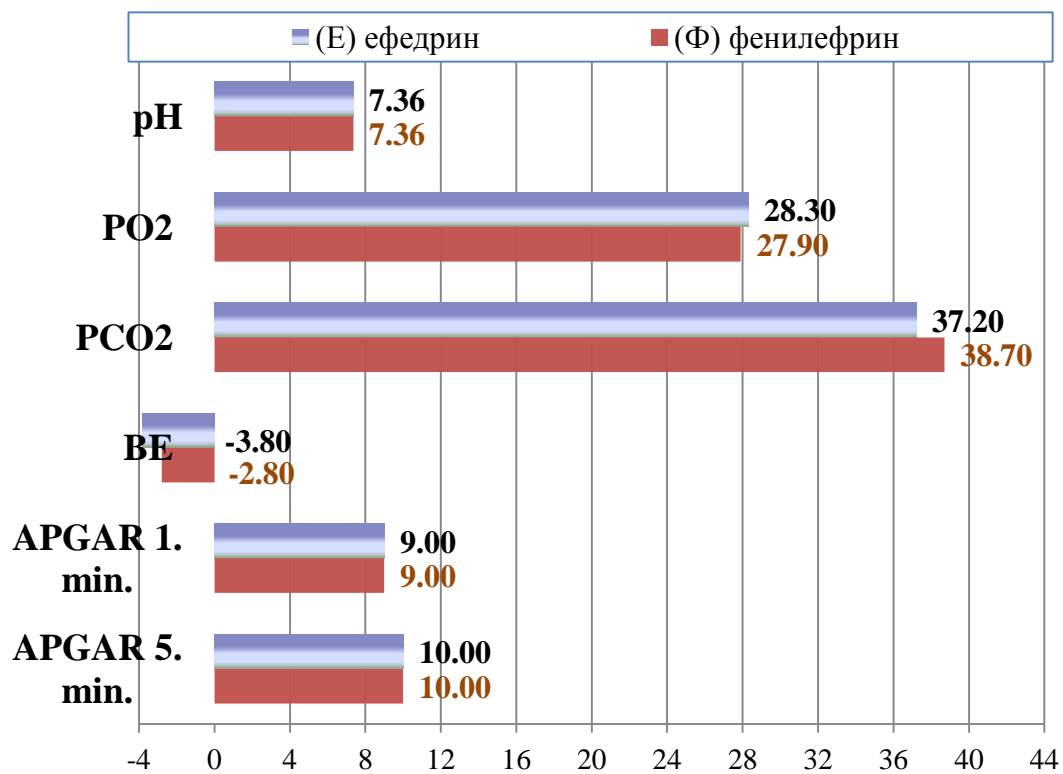
Неонатални исход представљен је на **Табели 4.11** рН умбиликалне вене само је у једном случају био нижи од 7.2 и то у Е групи. Међутим, просечне вредности ових параметара у упоређиваним групама биле су без разлике (7.36).

Апгар скор у 1. и 5. минути такође су компарирани између група. Ниједно новорођенче није имало Апгар скор испод 8 у било ком од два термина, у било којој од група. Медиани Апгар скор у 1. и 5. минути били су идентични између група. Остали параметри гасних анализа из умбиликалне вене (PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> и BE) такође се нису значајно разликовали између упоређиваних група новорођенчади и били су у оквиру нормалних вредности, након примене ефедрина или фенилефрина (**Табела 4.11, Графикон 4.11**).

**Табела 4.11** Гасне анализе умбиликалне вене у Е и Ф групи, Аpgar scor

Варијабле	Е (n=38)	Ф (n=38)	р
рН	7.36 (0.06)	7.36 (0.04)	0.869
PO <sub>2</sub>	28.6 (6.1)	27.9 (4.6)	0.529
PCO <sub>2</sub>	37.2 (6.7)	38.7 (6.7)	0.332
BE (mEq/l)	-3.8 (2.9)	-2.8 (2.4)	0.124
APGAR 1. min.	9 (8-9)	9 (8-9)	
APGAR 5. min.	10 (9-10)	10 (9-10)	

средња вредност (сд), Студент-ов т-тест, медиан(мин-макс).



Графикон 4.11 Гасне анализе умбиликалне вене у Е и Ф групи, Аргар scor

**Табела 4.12** приказује карактеристике исхода царског реза за 76 новорођених беба, (рН и Апгар скор у 1. и 5. мин након порођаја), а такође и губитке крви мајке у односу на просечне вредности систолног артеријског притиска ( хипотензивне – дефинисане као вредности систолног притиска <80% у односу на базалне вредности и нормотензивне где је систолни притисак у просеку био у интервалу +/- 20% у односу на базалне вредности).

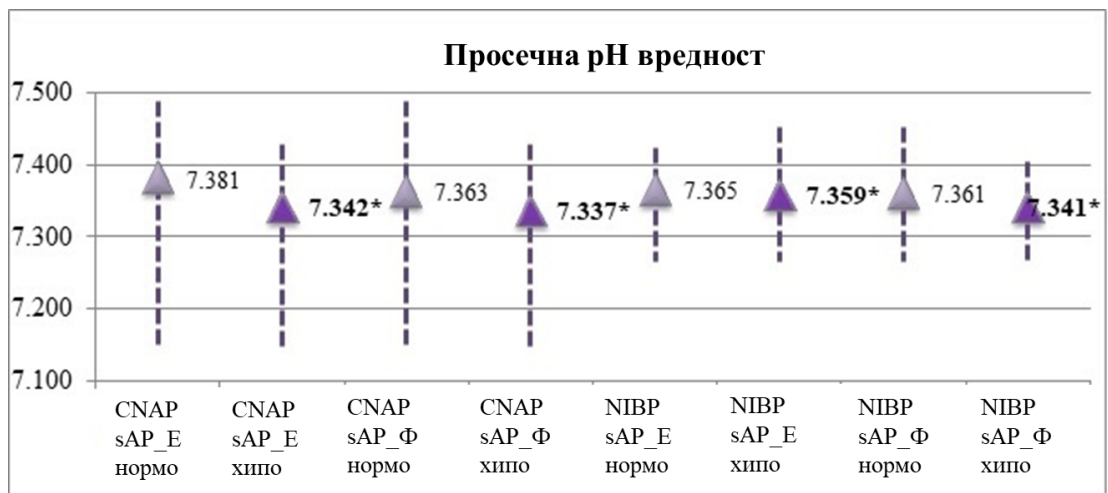
рН вредности умбиликалне вене биле су статистички значајно ниже код хипотензивних у односу на групу нормотензивних испитаница у свим испитиваним групама и при коришћењу оба монитора. У обе групе, Е и Ф просечан Апгар скор у 1. и 5. минути није се статистички значајно разликовао између хипотензивних и нормотензивних мајки без обзира на коришћени мониторинг крвног притиска. Такође, просечан губитак крви мајки током царског реза се није значајно разликовао у односу на присуство хипотензије и примењени мониторинг хемодинамских параметара (**Табела 4.12**).

**Табела 4.12** Неонатални исход (рН и Апгар скор) и губици крви мајке по групама Е и Ф код нормотензивних и хипотензивних

Група	CNAР			NBP		
	нормотензивне	хипотензивне	р	нормотензивне	хипотензивне	р
Е						
рН	7.381(0.055)	7.342*(0.065)	< <b>0.001</b>	7.365 (0.030)	7.359* (0.040)	<b>0.027</b>
Апгар 1 мин.	9 (8-9)	9 (8-9)	-	9 (8-9)	9 (8-9)	-
Апгар 5 мин.	10 (9 - 10)	10 (9 - 10)	-	10 (9 - 10)	10 (9 - 10)	-
Губитак крви мајке (мл)	337.1 (89.9)	347.7 (98.5)	0.114	286.8 (107.7)	290.4 (122.1)	0.686
Група	CNAР			NBP		
Ф						
рН	7.363 (0.063)	7.337* (0.067)	0.009	7.361 (0.036)	7.341* (0.036)	< <b>0.001</b>
Апгар 1 мин.	9 (8-9)	9 (8-9)	-	9 (8-9)	9 (8-9)	-
Апгар 5 мин.	10 (9 - 10)	10 (9 - 10)	-	10 (9 - 10)	10 (9 - 10)	-
Губитак крви мајке (мл)	343.7 (93.8)	339.5 (100.3)	0.777	293.9 (118.6)	310.5 (118.1)	0.292

\*Статистички значајне разлике, при  $p < 0.05$ , средња вредност (стандардна девијација), медиан (min.-max.).

Просечне рН вредности умбиликалне вене показују значајно ниже вредности код хипотензивних група у односу на нормотензивне (**Графикон 4.12**), без обзира на коришћени мониторинг крвног притиска и примењени симпатикомиметик.



**Графикон 4.12** рН умбиликалне вене код хипотензивних и нормотензивних група у односу на начин мерења крвног притиска и примењени симпатикомиметик \* значајно  $p < 0.05$

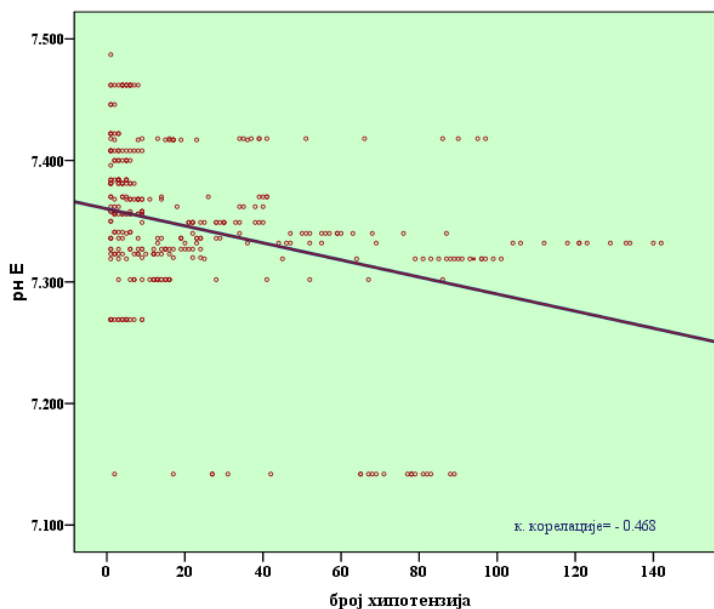
Корелациона анализа са **Табеле 4.13** допуњује анализу рН вредности умбиликалне вене која је претходно приказана. Доказане ниже рН вредности код хипотензивних случајева, потврђују се у корелационој анализи. Високо сигнификантна корелација дефинисана умереним негативним коефицијентом од -0.468 постоји између рН вредности и броја хипотензивних епизода, нарочито у Е групи. Значи, да се при већем броју хипотензивних епизода смањује рН вредност и обрнуто.

**Табела 4.13** Корелација – ефедрин/фенилефри група (N=750)

Варијабла	рН Е	рН Ф
sAP	<b>rho = 0.161**</b> <b>p &lt; 0.001</b>	<b>rho = -0.116**</b> <b>p = 0.002</b>
Промена sAP	<b>rho = -0.236**</b> <b>p &lt; 0.001</b>	rho = -0.035 p = 0.358
Број хипотензија	<b>rho = -0.468**</b> <b>p &lt; 0.001</b>	<b>rho = -0.108**</b> <b>p = 0.004</b>
Број хипертензија	<b>rho = -0.100**</b> <b>p = 0.006</b>	rho = 0.046 p = 0.216

\*\*Значајне корелације на 0.01 нивоу

Применом регресионе анализе добијена је регресиона једначина (линија регресије на **Графикону 4.13**). Она показује значајну линеарну повезаност, која је претходно доказана и корелационим коефицијентом, односно да се са повећањем броја хипотензивних епизода смањује рН вредност и обрнуто (**Графикон 4.13**).



**Графикон 4.13** Линија регресије : рН умбиликалне вене у Е групи у зависности од броја хипотензија



#### 4.6 Интраоперативне карактеристике испитаница

Просечне дозе инфузија симпатикомиметика, као и број болус доза ефедрина и фенилефрина приказане су информативно (Табела 4.14) Због различитих јединица – доза, упоредивост у количини и броју болуса није могућа.

Значајно већи број болус доза ефедрина (69%) и фенилефрина (67%) су пацијенткиње добиле у периоду пре рођења бебе него након рођења бебе (Табела 4.14).

Просечна количина кристалоида који су пацијенткиње добиле током анестезије била је значајно већа у Е групи 1644.74 ml према 1473.70 ml у групи Ф,  $p=0.014$ .

Карактеристике у интраоперативном периоду односиле су се на нежељене појаве и примену метоклопрамида и атропина. Иако је инциденца појаве нежељених ефеката, углавном у виду мучнине и/или повраћања била већа у Е групи, није доказано да је то и статистички значајна разлика у односу на групу Ф.

Када се упореде расподеле врста примењених лекова, види се да постоји сигнификантна разлика између група. Док је у групи Е била најзаступљенија примена метоклопрамида (21.1%), у групи Ф са највећом учесталошћу примењиван је атропин (26.3%).

Разлика постоји и у времену дозирања лекова у односу на термин рођења бебе. Тако је атропин дозиран у статистички значајно већем броју случајева пре рођења бебе, у групи Ф. У Е групи једна пацијенткиња је добила атропин у периоду пре рођења бебе.

Метоклопрамид је у групи Е дозиран у већем броју случајева пре рођења бебе, али не значајно већем у односу на број случајева дозирања након рођења бебе. У Ф групи четири пацијенткиње су добиле метоклопрамид у периоду након рођења бебе.

Табела 4.14 Интраоперативне карактеристике испитаница

Варијабле	Е (n=38)	Ф (n=38)	p
Просечне дозе инф. Е и Ф (mg)	49.4 (8.1)	1.2 (0.3)	-
Број болус доза Е и Ф	13 dose 5-15mg	12 dose 0.05-0.15mg	-
Трајање инфузије Е и Ф	<b>13.9</b> ±10.6 min	<b>47.3</b> ±14.4 min	<0.001*
Број пацијенткиња које су добиле болус дозе Е и Ф (%)	7 (18,4%)	8 (21%)	0.773
<b>Број болуса (%)</b>			
пре порођаја	10 ( <b>76.9%</b> )	8 (66.7%)	0.568
после порођаја	3 (23.0%)	4 ( <b>33.3%</b> )	
Укупна количина кристалоида дозирана током анестезије (ml)	<b>1644.74</b> (282.6)	1473.70 (306.4)	0.014*
<b>Нежељене појаве (%)</b>			
мучнина	8 (21.1%)	5 (13.2%)	0.361
повраћање	1 (2.6%)	-	-
дрхтавица	-	1 (2.6%)	-
<b>Медикаменти (%)</b>			
атропин	1 (2.6%)	10 (26.3%)	0.003*
метоклопрамид	8 (21.1%)	4 (10.5%)	0.208
<b>Дозирање (%)</b>			
атропин			
пре порођаја	1 (2.6%)	8 (21.1%)	0.013*
после порођаја	-	2 (5.2%)	
метоклопрамид			
пре порођаја	5 (13.2%)	-	
после порођаја	3 (7.8%)	4 (10.5%)	0.745
ниво сензорног блока пре реза коже	T5 (T4-T6)	T5 (T4-T6)	-
моторни блок (модификовани Бромаж скор)	3 (3-4)	3 (3-4)	-

\*сигнификантно p<0.05 Студентов t- тест,  $\chi^2$ - тест, просек(сд), n(%), Fisher's exact тест

Током царског реза у спиналној анестезији трајање појединих фаза процедуре било је слично, по већини фаза, у групама са примењеним врстама симпатикомиметика. Једино се трајање инфузије упоређиваних симпатомиметика ефедрина и фенилефрина значајно разликовало. Тако су средње вредности дужине давања инфузије фенилефрина биле статистички значајно дуже у односу на време давања ефедрина (47.3 мин према 13.9 мин,  $p < 0.001$ ), Табела 4.15.

**Табела 4.15 Трајање (мин.) појединих фаза оперативне процедуре**

варијабле	Е (n=38)	Ф (n=38)	Р
спинал-рез коже	7.0	6.9	0.896
спинал-инцизија утеруса	11.6	11.6	0.986
инцизија утеруса-рађање бебе	1.1	1.0	0.220
спинал –рађање бебе	13.1	12.6	0.539
инфузија Е	13.9	-	<0.001*
инфузија Ф	-	47.3	
спинал-крај СЦ	50.4	51.0	0.492

\*Статистички значајне разлике  $p < 0.05$  Студентов т- тест, средња вредност исказана у минутима

Само трајање хируршког захвата, које је одређено као временски период од реза коже до краја царског реза трајао је приближно око 45 мин. у обе групе. Временски период од спиналне анестезије до краја царског реза трајао је у просеку око 50 минута.

Од спиналне анестезије до порођаја протекло је 12-13 минута, без значајне разлике између упоређиваних група. Остале фазе оперативне процедуре такође су биле сличног трајања између испитиваних група (Табела 4.15).

#### 4.7 Задовољство пацијенткиња након оперативне процедуре

На Табели 4.16 и Графикону 4.14 приказана је расподела пацијенткиња према израженом задовољству 2 сата након оперативне процедуре у испитиваним групама.

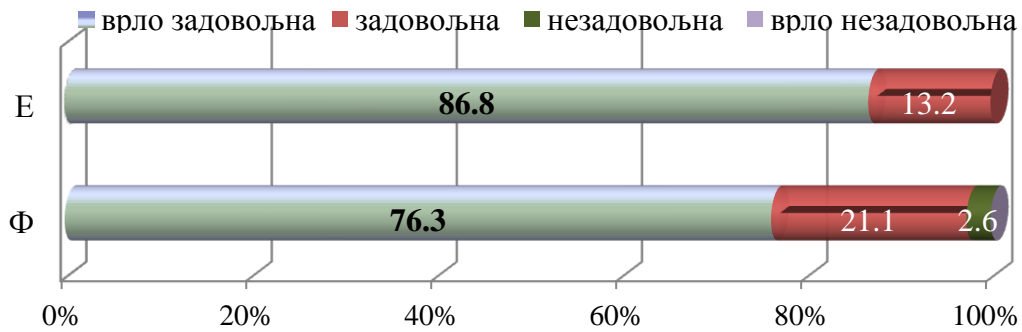
Приказане расподеле не разликују се значајно између група, односно, у зависности од врсте симпатикомиметика који је примењен ( $p = 0.377$ ).

Унутар групе Е, 33 пацијенткиње или 86.9% се изјаснило да су врло задовољне након 2 сата од оперативне процедуре. Ово су сигнификантно веће учесталости у односу на број пацијенткиња које су у истом периоду након операције изјавиле да су задовољне (5 пацијенткиња или 13.2% ),  $p < 0.001$ . Слично у групи Ф се 76,3% изјаснило као врло задовољне у односу на 21.1% које су се изјасниле као задовољне,  $p = 0.001$ . У групи Ф је једна пацијенткиња била и незадовољна 2.6%.

Табела 4.16 Задовољство пацијената 2 сата након оперативне процедуре

Опис:	Е (n=38)	Ф (n=38)	p
врло задовољна	(33) 86.8%	(29) 76.3%	0.377
задовољна	(5) 13.2%	(8) 21.1%	
незадовољна	(0)	(1) 2.6%	
врло незадовољна	(0)	(0)	

$\chi^2$ - тест, n (%)



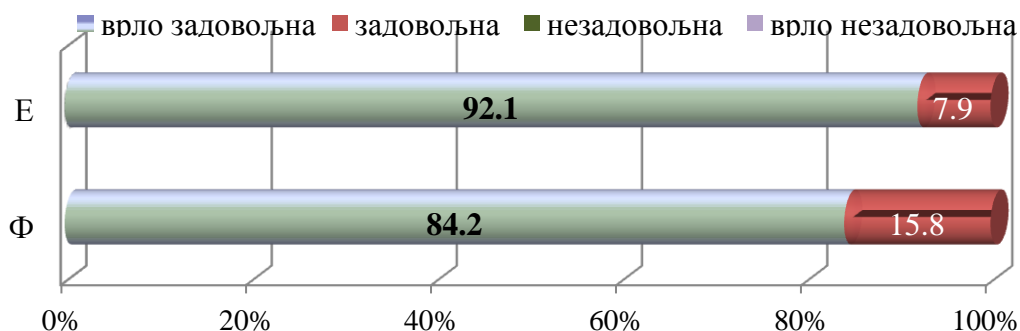
**Графикон 4.14** Задовољство пацијенткиња након 2 сата од оперативне процедуре

Након 24 сата од оперативне процедуре, број пацијенткиња које су се изјасниле као врло задовољне повећао се у обе испитиване групе. (92.1% пацијенткиња у групи Е и 84.2% у групи Ф). Тиме се статистичка значајност разлике између броја врло задовољних и задовољних пацијенткиња још више повећала ( $p < 0.001$ ). Већи број задовољних пацијенткиња у групи Ф у односу на Е (15.8 % према 7.9 %), није статистички значајна, (Табела 4.17, Графикон 4.15).

Табела 4.17 Задовољство пацијената 24 сата након оперативне процедуре

Опис:	Е (n=38)	Ф (n=38)	p
врло задовољна	(35) 92.1%	(32) 84.2%	0.287
задовољна	(3) 7.9%	(6) 15.8%	
незадовољна	(0)	(0)	
врло незадовољна	(0)	(0)	

$\chi^2$ -тест, n (%)



Графикон 4.15 Задовољство пацијенткиња након 24 сата од оперативне процедуре

## 5 ДИСКУСИЈА

Ова докторска дисертација је резултат оригиналног рада који је имао за циљ да испита ефикасност и безбедност коришћења задатих протокола симпатикомиметика, ефедрина и фенилефрина код планираног царског реза у спиналној анестезији. У раду су анализирани хемодинамске промене као што су крвни притисак, пулс, CO, SV, SVR код 76 пацијенткиња. С обзиром да је коришћен CNAP и NIBP монитор направљено је поређење та два монитора у детекцији хипотензије. Неонатални исход је значајни део овог рада, као и исход породиље праћен кроз хемодинамске промене и интраоперативна дешавања, као и њихово задовољство након операције. Све пацијенткиње су желеле спиналну анестезију и то потврдиле у писаној форми. Најчешћи мотив је био да виде бебу на рођењу, а неке су имале страх од опште анестезије. Без обзира на жељу и мотив већина пацијенткиња, поготову оне које нису имале искуство са спиналном анестезијом су имале дозу страха. Тако, врло битан део овог рада је био психолошка припрема за анестезију. То је значило да су пацијенткињама све незнанице везане за спиналну анестезију разјашњене и да су оне биле сасвим спремне за анестезију. Познато је да страх може да изазове вазовагалну реакцију, да дође до синкопе, па чак и до срчаног застоја(36). Описан је случај где је пацијенткиња која је преоперативно била јако уплашена, одмах након спиналне анестезије добила конвулзивне нападе који су били удружени са хипотензијом (100). Аутор рада је као најбитнији разлог за настанак конвулзија навео страх, који је довео до хипервентилације, односно респираторне алкалозе, која може да индукује настанак конвулзија.

Трудноћа је стање које се карактерише значајним физиолошким променама, као што је пораст циркулаторног волумена, CO, HR, смањење SVR (64,66,67). Код царског реза у спиналној анестезији долази до хемодинамских промена које су резултат наведених физиолошких промена удружених са механизмом дејства спиналне анестезије, а често и ефектима аорто-кавалне компресије (93). За безбедно и успешно вођење анестезије и добар исход мајке и новорођенчета неопходна је хемодинамска оптимизација, која подразумева потпуно разумевање физиолошких и патофизиолошких механизма током царског реза, као и спровођење превенције настанка нежељених појава. Истраживања физиолошких и патофизиолошких механизма су и даље предмет расправе међу стручњацима па је тако теорија смањења *preload*-а замењена теоријом смањења *afterload*-а што је значајно утицало на терапијски приступ лечења хипотензије код царског реза у спиналној анестезији, тако да су према Edwardsu течности потребне једино код хиповолемичних пацијената а препоручује се укључивање алфа агониста попут фенилефрина као најбоља опција за хемодинамску оптимизацију (131). За превенцију настанка аорто-кавалног синдрома постоји препорука да пацијенткиње на операционом столу леже са нагибом на леву страну, не мањим од 15° (132) што је спроведено у овом раду.

Брзо и нагло после давања спиналне анестезије, услед симпатичке блокаде долази до пада SVR. Као последица пада SVR јавља се хипотензија коју прати пораст HR, а некад и SV (11,133), смањење *afterload*-а, затим долази до активације барорецептора, долази до повећања срчане фреквенце и компензаторно расте CO (133,134). Какав ће тренд вредности ових параметара бити зависи и од начина вођења анестезије, односно од хемодинамске оптимизације. У циљу одржавања хемодинамске стабилности у овој студији 38 пацијенткиња је добијало превентивну инфузију ефедрина 5mg/min од момента

давања спиналне анестезије и 38 пацијенткиња је добијало превентивну инфузију фенилефрина 25µg/min, са почетком 2мин пре давања спиналне анестезије. Истраживањем стручне литературе дошло се до закључка да неки истраживачи дају предност ефедрину (15) други фенилефрину (9), а има и стручних радова који подржавају оба симпатикомиметика као ефикасне у одржавању хемодинамске стабилности (135), што је показала и ова студија. У раду су код свих пацијенткиња истовремено коришћена два монитора, LIDCO Rapid<sup>V2</sup>CNAP и NIBP монитор.

Прелиминарна студија докторске дисертације, у којој је испитивано 60 пацијенткиња, у Е групи 29 и у Ф групи 31, је показала да су просечне вредности sAP, dAP, HR, CO, SV у Е групи биле значајно веће у односу на Ф групу, а да је SVR био значајно нижи у Е групи. Такође, у Е групи се просечне вредности sAP, HR нису значајно разликовале у односу на базалне вредности, за разлику од Ф групе где се просечне вредности CO и SVR нису значајно разликовале у односу на базалне вредности (134). Са повећањем броја испитиваних пацијенткиња на 76 резултати између група, као и унутар Е групе су били слични као и у прелиминарној студији, међутим, у Ф групи једино просечне вредности SVR се нису значајно разликовале у односу на базалне.

Коришћење LIDCO Rapid<sup>V2</sup>CNAP монитора је омогућило анализу свих параметара beat to beat, па су у овом раду анализирани просечне минутне вредности током целе оперативне процедуре, са акцентом на одређене значајне термине.

Анализом sAP види се да је у Е групи највећа просечна минутна вредност била у 20.мин., а најмања у 5.мин. од СА, -5.4% од базалне вредности. За разлику од Е групе, у Ф групи је највећа просечна минутна вредност била у 1.мин. што се може објаснити укључивањем инфузије фенилефина 2мин пре СА. Најмања просечна минутна вредност sAP је била у 8.мин. од СА, -10.3% од базалне вредности. Иако су вредности sAP током целе оперативне процедуре биле веће у Е групи, може се закључити да је просечна минутна вредност sAP одржавана у планираном опсегу у обе групе. Нешто већи пад просечне минутне вредности mAP је забележен у обе групе, у Е групи у 3.мин., -15.5% и у Ф групи у 8.мин. -16.8% што је у складу са падом SVR. Испитивањем просечних минутних вредности CO дошло се до закључка да је у обе групе дошло до значајног пораста CO одмах након спиналне анестезије и то више у Е групи. У терминима реза коже, инцизије утеруса и укључивања инфузије окситоцина, односно непосредно пре рађања бебе и одмах након порођаја вредности CO се нису статистички значајно разликовале између група, иако су биле веће од базалних. У осталим терминима вредност CO је била значајно већа у Е групи. Максимални пораст CO у Е групи је био у 26.мин., и то +29.2% у односу на базалне вредности. Током целе оперативне процедуре у Е групи вредности CO су биле значајно веће од базалних. У Ф групи максимални пораст CO је био у 15.мин., +25.1%, али од 37.мин је регистрован пад испод базалних вредности, максимално у 45.мин., -10.7%. Измерене вредности SV у обе групе показују скок након СА и даље током оперативне процедуре су просечне минутне вредности значајно веће у обе групе у односу на базалне вредности, осим у термину реза коже у Е групи када SV има вредности приближне базалним. Највећи пораст SV у Е групи је у 48.мин., 29.1%, а у Ф групи у 15.мин., 30.3% што се подудара са максималним порастом CO у термину непосредно после укључивања инфузије окситоцина. Срчана фреквенца је у првих 5минута благо варијала у односу на базалне вредности у обе групе, иако је готово током целе оперативне процедуре



била већа у Е групи. Од 5.мин. када је sAP био минималан у Е групи долази до значајног пораста HR, са максималним вредностима у 8.мин., +17.3%. Минимална просечна минутна вредност HR у Е групи је била на крају оперативне процедуре, у 50.мин., -14.0%, управо када је био и најмањи CO у Е групи. У Ф групи, максималне вредности HR су забележене у 2.мин. после СА, а након тога је следио пад до 49.мин. -23%. Анализа SVR показује да је у Е групи одмах након СА дошло до пада SVR, максимално у 3.мин. -34.1%, праћено падом mAP, и sAP. У Ф групи резултати показују да је просечна минутна вредност SVR била у 1.мин. за 5% већа од базалне, што је уједно и максимална вредност SVR, а да након тога долази до наглог пада до 7.мин., -25.2%. Може се закључити да sAP и mAP у Ф групи прате SVR, односно да је максимални пад sAP и mAP се десио 1минут након максималног пада SVR. У терминима од реза коже до укључивања инфузије окситоцина просечне минутне вредности SVR у обе групе су биле најприближније, иако значајно испод базалних вредности. У даљем току SVR у Ф групи је био значајно већи, да би у 45.мин. достигао базалну вредност. Истраживањем доступне стручне литературе може се уочити различитост добијених резултата. За адекватну компарабилност између студија и већи значај упоређиваних резултата неопходан је сличан узорак пацијенткиња, односно слична ASA класификација, сличне демографске и клиничке карактеристике (11,117,136).

Kuhn и сар. су у својој студији користили LiDCOplus монитор за мерење sAP, HR, SV, CO, SVR код 38 пацијенткиња (133). То је захтевало пласирање артеријске линије. Од вазопресора користили су фенилефрин у почетној дози 0.25 $\mu$ /kg одмах након СА и наставили инфузију 0.25 $\mu$ /kg/min. Као и у нашој студији дошло је до пада SVR и sAP, пораста SV, CO. HR је и у нашој студији имала пораст у 2.мин., али је у даљем току падала. Интересантно је да су се све максималне промене дешавале у много краћем периоду од СА него у нашој студији. Треба нагласити да је коришћена доза фенилефрина мања него у нашој студији и да је у нашој студији инфузија фенилефрина започета 2мин пре СА.

Користећи неинвазивни континуирани мониторинг NICO и фенилефрин или норадреналин за стабилизацију крвног притиска, Ram и сарадници (137) су закључили да одмах после СА код царског реза долази до пораста CO за 13% и HR за 12%, а након порођаја и вађења постељице CO порасте за 24%, SV 15%, али у том термину долази до значајног пада SVR за 26% и mAP за 8%. У нашој студији такође су максималне вредности CO након порођаја +25.1%, као резултат пораста SV за 30.3%. Неки аутори сматрају да до пораста SV након вађења бебе и постељице долази услед губитка аортокавалне компресије и повећања венског прилива у срце, као и услед аутоотрансфузије крви.

Mon и сар. (12) су такође испитивали ефекте Е и Р инфузије на хемодинамске параметре током спиналне анестезије за царски рез. Задата доза инфузије ефедрин је била као у нашој студији, а фенилефрина четири пута већа. Резултати су показали да су у Ф групи CO вредности биле значајно ниже у 10. и 15. минути након СА, за разлику од Е групе, у којој вредности CO нису биле значајно промењене у односу на почетне вредности, али су биле значајно веће у односу на Ф групу у 10., 15., 20.мин од СА. Упркос доброј контроли и одржавању sAP и повећању CO ефедрином, у тој групи забележена је већа учесталост случајева феталне ацидозе. Наша студија је такође показала веће вредности CO у Е групи, осим у 7., 11. и 14. минути од СА када су просечне минутне вредности CO у обе групе биле без значајне разлике. Четири пута мања доза инфузије фенилефрина је разлог

да CO не пада испод базалних вредности до 37.минуте, како се десило у нашој студији. Пад срчане фреквенце испод 50/мин је у наведеној студији у Ф групи регистрован у 7 од 20 пацијенткиња, што је процентуално много више него у нашој студији где је брадикардија дефинисана као пад срчане фреквенце испод 60/мин. Мон и сар. нису уочили значајне промене у вредностима SV, у нашем истраживању је постојао значајан пораст вредности SV у обе испитиване групе, и Е и Ф (12).

Orbach са сарадницима (15) је утврдио да при инфузији фенилефрина у дози од 50µg/min током царског реза у СА долази до значајног пораста средњег артеријског притисак и пада HR и CO у односу на базалне вредности током целе оперативне процедуре. SV се није мењао до порођаја и укључивања окситоцина, када је порастао.

У поређењу претходне две студије са нашом студијом евидентне су разлике у вредностима и трендовима испитиваних параметара, на шта очигледно утиче доза примењеног симпатикомиметика.

Континуираним, неинвазивним праћењем хемодинамских параметара током спиналне анестезије за царски рез бавили су се Liu и сар. (138) користећи ICON монитор. За третман хипотензије користили су фенилефрин у болус дозама. Резултати су показали, слично нашим резултатима у Ф групи, значајно смањење средњег артеријског притиска и SVR одмах након СА, као и значајан пораст CO после порођаја и укључивања окситоцина, 23.6%. Они сматрају да је пораст CO после СА резултат пада SVR услед вазодилатације и компензаторног пораста HR и да је од клиничког значаја започети са третманом редукције SVR пре настанка хипотензије. Фенилефрин венoкoнстрикцијом, уз инфузионе растворе повећава венски прилив у десно срце и на тај начин повећава и одржава SV. Упркос одржавању SV, долази до пада CO због рефлексног смањења HR (138).

Континуираним праћењем хемодинамских параметара током спиналне анестезије за царски рез код пацијенткиња третираних фенилефрином може се рећи да HR представља сурогат за CO (14,48,117). Слично и у нашој студији пад вредности HR у Ф групи је пратио смањење CO. Langesaeter и Dyer препоручују ниске дозе профилактичке инфузије фенилефрина (0.25 µg/kg у минути) као најоптималније у смислу одржавања хемодинамске равнотеже (14). Током наше студије, пацијенткиње из Ф групе добијале су профилактичку инфузију од 25 µg/min фенилефрина и то са почетком 2 минута пре спиналне анестезије, што је такође било ефикасно у одржавању хемодинамске стабилности пацијенткиња (134). Слично томе, Allen и сар. (139) су испитивали четири групе пацијенткиња третираних различитим профилактичким дозама фенилефрина. У групама које су добијале 25 µg/min или 50 µg/min фенилефрина, sAP је био виши од 80% од почетне вредности, док у групама које су примале 75 µg/min или 100 µg/min учесталост хипертензије је повећана (139). У нашој студији (134) пацијенткиње које су примале 25 µg/min фенилефрина, sAP је остајао у опсегу +/- 20% од почетних вредности, указујући на то да су и претходно наведена и наша студија показале да је доза од 25 µg/min фенилефрина оптимална да одржи нивое притиска изнад 80% од почетних, дакле да спречи хипотензију, али да са друге стране не доведе до хипертензије, као што је показано за више концентрације овог вазопресора. Warwick D. Ngan Kee и сар. (95) су показали да је профилактичка инфузија фенилефрина од 100 µg/min смањила учесталост појаве хипотензије као последице СА током царског реза у поређењу са контролном групом која је добијала bolus дозу фенилефрина од 100 µg након сваког детектованог хипотензивног

догађаја ( $sAP < 80\%$  од почетних вредности). Gunda и сар. (135) су у својој студији користили ефедрин болус дозу од 5 mg или фенилефрин 100  $\mu$ g терапијски након уочене хипотензије код царског реза у СА и пратили њихов утицај на крвни притисак, срчану фреквенцу и исход новорођенчета. Наведени аутори нису уочили значајне разлике у вредностима  $sAP$  између група (135), али наглашено је да су вредности HR биле значајно више у Е групи у поређењу са Ф групом. За разлику од њихове студије, у нашој студији која је имала другачији протокол давања истих симпатикомиметика разлика у  $sAP$  је статистички значајна.

Истраживање Atashkhoie и сар. (106) је показало да профилактичка инфузија два комбинована вазопресора, ефедрина и фенилефрина има ефекат на значајно смањење инциденце хипотензије и брже и ефикасније превазилажење брадикардије у поређењу са контролном групом која није добијала инфузију два вазопресора. Иако су бројне студије показале да комбинована инфузија ефедрина и фенилефрином одмах након спиналне анестезије за планирани царски рез може значајно самњити појаву хипотензивних епизода мајки, треба имати на уму да постоје и друге студије које наводе да наведени комбиновани протокол није супериоран у односу на појединачно даване вазопресоре (25,116).

Претходно наведене и описане студије дају веома значајне информације о могућим протоколима дозирања фенилефрина и ефедрина у односу на постигнуте ефекте хемодинамске оптимизације. Међутим, без обзира на медицинске протоколе који су стриктног карактера, на уму треба имати индивидуални одговор пацијенткиња, те се с тога протоколи могу мењати током процедуре давања спиналне анестезије, при чему се препоручује да се анестезиолози руководе како препорученим протоколима, тако и самим индивидуалним одговором пацијенткиња, који може значајно да варира, са јасним циљем одржавања  $sAP$ , HR и CO у оптималном опсегу, како би се избегли нежељени ефекти (94).

Иако континуирани хемодинамски мониторинг омогућава рано и благовремено детектовање хемодинамских промена током спиналне анестезије за царски рез, у рутинској пракси се користи интермитентни, осцилометријски монитор који смањује шансу да се понављајуће и краткотрајне хипотензивне епизоде уоче и избегну.

Током царског реза у спиналној анестезији хипотензија је једна од најчешћих компликација (8-12). Како је хипотензија која се благовремено не третира повезана са већом инциденцом морбидитета и морталитета трудница и новорођенчади, примењивано је много различитих метода појединачно или у комбинацији у циљу превенције и лечења (140). Као што је већ напоменуто, у стручној литератури није јасно дефинисан појам хипотензије у спиналној анестезији за царски рез. То је важно напоменути, јер чак и мале разлике у дефинисању хипотензије могу да доведу до великих разлика у тумачењу резултата (22). Klohг и сар. су приказали да се појам "хипотензија" најчешће користи за систолни артеријски притисак нижи од 100 mmHg, ( $sAP$ ) < 100 mmHg, или мањи од 80% од почетног, мада се у неким истраживањима спомиње и пад  $sAP$  испод 90 mmHg (11,17,22,23). Stenglova и Venes (123) су у свом прегледном чланку истакли да чак и веома кратак период хипотензивне епизоде, нарочито ако је веће учесталости, може значајно да утиче на постоперативни опоравак, а самим тим и исход новорођенчета и мајке.

У овој докторској дисертацији су упоређивана два монитора, континуирани, неинвазивни хемодинамски монитор LIDCO Rapid<sup>V2</sup>CNAP и класични, NIBP монитор

DASH® 4000 у смислу детекције хипотензије. Међу првима, Pies и сар. (11) су указали на значај CNAP монитора у њиховом истраживању, где су користили CNAP TM Monitor 500, CNSystems Medizintechnik AG, и показали да континуирани мониторинг има много боље могућности детекције хипотензије, за разлику од класичног интермитентног монитора који је пропустио велики број хипотензивних епизода.

У нашем истраживању анализирани су вредности sAP истовременим мерењем CNAP и NIBP монитором. Занимљиво, открили смо значајно ниже средње вредности sAP мерене CNAP монитором у поређењу са мерењем на NIBP монитору у Е групи, али не и у Ф групи. Процент хипотензивних пацијенткиња значајно се разликовао између CNAP и NIBP мерења у обе групе. У Е групи, према CNAP монитору, 81,6% пацијенткиња је имало хипотензију, а према подацима са NIBP монитора 52,6%. У Ф групи, CNAP је детектовао 89,5%, а NIBP само 47,3% хипотензивних пацијенткиња. Слично, Pies и сар. (11), су CNAP монитором регистровали хипотензију код 91% пацијенткиња, а NIBP монитором код 55% пацијенткиња. Такође, анализирана је учесталост броја хипотензивних епизода у односу на број троминутних интервала, којих је било по 750 у свакој групи. Резултати су показали да је у Е групи било 420 хипотензивних епизода(50.6%) регистрованих CNAP монитором и 42(5.6%) NIBP монитором. У Ф групи CNAP монитор је регистровао 521(64.5%) хипотензивну епизоду, а NIBP монитор 62(8.3%). Pies и сар. (11) су при CNAP мерењу регистровали 39% хипотензивних епизода, а при NIBP мерењу 9%, али у краћем временском периоду. Треба нагласити да је највећи проценат хипотензивних епизода у нашој студији регистрован у периоду од СА до рађања бебе.

Juri и сар. (141) су испитивали ефикасност ClearSight™ system (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) у смислу смањења појаве хипотензије у односу на класични интермитентни монитор и описали да су пацијенткиње које су третиране према параметрима на ClearSight™ system имале нижи проценат хипотензије и мучнине, што указује на значај коришћења континуираног монитора у превенцији хипотензије.

McCarthy и сар. (142) су указали на то да су NIBP и CNAP монитори компарабилни и веома слични што се тиче поузданости и тачности мерења хемодинамских параметара током царског реза у спиналној анестезији.

Hanss и сар. (143) су упоређивали два начина праћења хемодинамских параметара, CNAP и NIBP монитором код 30 пацијенткиња, код којих је хипотензија била дефинисна као систолни крвни притисак нижи од 80 mmHg. CNAP монитором су детектовали значајно већи број хипотензивних епизода и ниже апсолутне вредности крвног притиска, при чему су навели да је CNAP монитор прецизнији и поузданији од NIBP, што је и наша студија показала.

Han и сар. (144) такође дају предност CNAP монитору у односу на NIBP у смислу омогућавања бољег одржавања хемодинамске равнотеже, и бољег исхода новорођенчета и мајке. Исти аутори су показали сличну учесталост детектованих хипотензивних епизода у NIBP и CNAP групама. Међутим, оно што је важно истаћи, у CNAP групи је откривен значајно мањи број текшких хипотензија, јер су раније уочене и третиране .

Gupta и сар. (145) указују да пацијенткиње код којих је рађен царски рез у спиналној анестезији и које су третиране према CNAP монитору су имале мање процењене губитке крви и добиле су мање дозе окситоцина.

Праћење церебралне сатурације кисеоником (SCO<sub>2</sub>) такође омогућава рано откривање хипотензије индуковане спиналном анестезијом за царски рез. Sun и сар.(146) су показали да је пад SCO<sub>2</sub> за 5% или више добар предиктор хипотензије. Са друге стране, Hiroso и Kondo (147) су показали да превентивна доза фенилефрина од 25 микрограма у минути спречава опадање церебралног крвног волумена, као и опадање церебралне оксигенације.

У складу са циљем доктората истраживан је и утицај изабраних симпатикомиметика на утероплацентарну циркулацију и исход новорођенчета.

Хипотензија је значајан фактор који може да поремети утероплацентарну циркулацију и услед смањеног протока крви кроз материцу доведе до пада нивоа кисеоника у крви фетуса, тј. до феталне ацидозе и неповољног Апгар скорa (114). Проток крви кроз материцу и снабдевање фетуса кисеоником зависи од CO мајке (70). Можемо рећи, да би фетус имао нормалне вредности DO<sub>2</sub> неопходно је да крвни притисак и CO буду у оптималним вредностима. Сматра се да је CO предиктор утероплацентарне циркулације(70). Пад CO током синалне анестезије често је повезан са употребом већих доза фенилефрина(96), што доводи до редукције утероплацентарног протока. Вазоконстрикторни ефекат фенилефрина на утероплацентарне крвне судове доводи до смањења екстракције кисеоника фетусу, што се може показати кроз вредности PO<sub>2</sub> у гасним анализама умбиликалне вене (25,116). Са друге стране, ефедрин повећава HR и CO, пролази кроз плаценту и повећава ризик за феталну ацидозу (25,115). Сматра се да је пад рН и повећан BE резултат повећаног метаболизма фетуса услед β адренергичке стимулације ефедрином (116).

У овој студији, испитиван је и утицај коришћених симпатомиметика на статус утеро-плацентарне циркулације анализом рН вредности умбиликалне крви и гасних анализа PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, BE и анализом Апгар скорa у 1. и 5. минути након рођења бебе, при чему је примећено да ни ефедрин ни фенилефрин нису значајно утицали на промене наведених параметара, и да између Е и Ф групе не постоји значајна разлика у параметрима гасних анализа. Слични резултати су били и у студији Jain и сар. (21) где се учесталост појаве феталне ацидозе није значајно разликовала између групе која је третирана ефедрином и групе која је третирана фенилефрином. Vakili и сар. (148) су испитивали четири групе пацијенткиња-третиране са 5 мг ефедрина, 10 мг ефедрина, 50 микрограма и 100 микрограма фенилефрина где су показали да није постојала разлика између група пацијенткиња третираних различитим дозама истог вазопресора, али је постојала разлика између група третираних различитим вазопресорима. Тако је базни ексцес био значајно нижи код пацијенткиња третираних ефедрином него фенилефрином, као и рН вредности умбиликалне крви, док је Апгар скор у 1. и 5. минути био сличан између Е и Ф група (148), што се у случају базног ексцеса и рН вредности умбиликалне крви разликовало у односу на резултате наше студије. Истраживање Aragão и сар.(149) је показало да су рН вредности умбиликалне крви биле ниже у Е групи у односу на Ф групу и групу третирану метарминолом, док се вредности PO<sub>2</sub> и PCO<sub>2</sub> нису значајно разликовале међу групама

третираним различитим вазопресорима, као и у нашој студији. Ни у овој студији Апгар скор мерен у 1. и 5. минути се није значајно разликовао међу наведеним групама (149) .

Средње вредности рН крви умбиликалне вене су у обе групе, Е и Ф биле значајно ниже код хипотензивних пацијенткиња у односу на нормотензивне без обзира на коришћени мониторинг крвног притиска. Међутим вредности Апгар скор у првој и петој минути се нису разликовале између Е и Ф групе, а такође се нису разликовале између хипотензивних и нормотензивних мајки. Слично нашој студији Pies и сар. (11) су нашли значајне разлике између рН вредности умбиликалне крви новорођенчади хипотензивних и нормотензивних мајки праћених и на CNAP, и на NIBP мониторима. Апгар скор у 1.и 5.мин. се није разликовао између хипотензивних и нормотензивних група.

Додатном анализом корелације у нашој студији показано је да се са повећањем броја детектованих хипотензивних епизода средња вредност рН умбиликалне крви смањивала и обрнуто. Негативан предзнак повезаности ова два параметра наглашава значај коришћења континуираног мониторинга за праћење хемодинамских промена током царског реза у спиналној анестезији. Током оперативне процедуре пацијенткиње су осим инфузије Е и Ф добијале и болус дозе Е и Ф и то значајно више у периоду од СА до рођења бебе него након рођења бебе, што потврђује да се најзначајније хемодинамске промене и дешавају у том периоду, па са хемодинамском оптимизацијом пацијенткиња треба започети благовремено употребом превентивних протокола оптимизације. Десет пацијенткиња из Ф групе је имало вредности  $HR < 60$  и добијале су атропин (од њих десет, осам је добијало пре рођења бебе), што може бити повезано са давањем 8 *rescue* доза фенилефрина у периоду пре рођења бебе. Фенилефрин је симпатикомиметик који доводи до пада срчане фреквенце, а то је у корелацији са минутним волуменом срца. Наведени резултати представљају информације од значаја за будуће приступе у лечењу хипотензије пацијенткиња у спиналној анестезији за планирани царски рез, као и за стандардизацију протокола вођења СА. Такође, други аутори су детектовали значајну редукцију HR вредности и већу учесталост брадикардије код пацијенткиња које су примале фенилефрин у односу на оне које су примале ефедрин (21,150). Мучнина, која се јавља као последица хипотензије или активације вагуса била је забележена и у нашој студији, али не статистички значајна између група и то код 8 пацијенткиња(20,9%) у Е групи, и 4 у Ф групи (10.5%). Све пацијенткиње из Ф групе су имале мучнину у периоду након рођења бебе, а већина пацијенткиња из Е групе (13.1%) у периоду до рођања бебе. У складу са тим употреба метоклопрамида је била већа у Е групи што сугерише употребу антиеметика у премедијацији за царски рез у спиналној анестезији. Многе студије су показале да су пацијенткиње из Е групе имале учесталију појаву мучнине и повраћања у поређењу са Ф групом (106,114,139). Atashkhole и сар. (106) су упоређивали пацијенткиње третиране профилактоичком инфузијом комбинације ефедрин и фенилефрин са контролном групом која није добијала вазопресоре пре спиналне анестезије и показали да је комбинација вазопресора била повезана са мањом учесталошћу појаве мучнине и повраћања него контролна група.

На основу наведеног може се закључити да одабир симпатикомиметика, доза и време укључивања могу утицати на интраоперативна дешавања.

Што се тиче испитивања задовољства пацијенткиња 2 сата након оперативне процедуре, примећено је да се у обе испитиване групе, Е и Ф, значајно већи број

пацијенткиња изјаснио као врло задовољне, у односу на пацијенткиња које су се изјасниле као задовољне и незадовољне (од којих се само једна изјаснила на овај начин). Врло незадовољних пацијенткиња у студији није било. Такође, овај тренд је примећен и након 24 сата од завршетка оперативне процедуре. Наведени резултати говоре у прилог томе да је протокол коришћен током реализације ове студије веома ефикасан.

За одржавање хемодинамске равнотеже, превенцију и лечење хипотензије, током планираног царског реза у спиналној анестезији, осим типа мониторинг система, од значаја је и тип симпатикомиметика који се користи.

Према нашим сазнањима, ово је прва студија која је упоређивала ова два типа монитора у две групе пацијенткиња третираних фенилефрином или ефедриним, која је на основу резултата дала значајну предност коришћења континуираног LIDCO Rapid<sup>V2</sup>CNAP (LIDCO Ltd, London, UK) монитора и која представља још један корак ближе ка будућем стандардизовању протокола давања симпатикомиметика у циљу постизања и одржавања хемодинамске стабилности породиља.

## 6 ЗАКЉУЧАК

1. Према датим протоколима у нашој студији, ефедрин и фенилефрин су подједнако ефикасни и безбедни у одржавању хемодинамске равнотеже код царског реза у спиналној анестезији.
2. Вредности минутног волумена срца су одржаване у опсегу који је омогућио адекватну перфузију ткива мајке, као и адекватну утероплацентарну перфузију што се показало кроз вредности гасних анализа умбиликалне венске крви и Апгар скорa.
3. Према датим протоколима у нашој студији, ефедрин и фенилефрин су подједнако ефикасни у превенцији и лечењу хипотензије код царског реза у спиналној анестезији. sAP се кретао у опсегу +/-20% од базалних вредности.
4. Не постоји значајна разлика у инциденци мучнине и повраћања између група пацијенткиња које су примале ефедрин, односно фенилефрин. Већина пацијенткиња у Е групи је имала мучнину у периоду до рађања бебе, а у Ф групи након рађања бебе.
5. Континуирани CNAP монитор омогућава прецизније и ефикасније детектовање хипотензије него NIBP монитор код пацијенткиња подвргнутих планираном царском резу у спиналној анестезији.
6. Средње вредности рН крви умбиликалне вене су биле значајно ниже код хипотензивних пацијенткиња у односу на нормотензивне и на CNAP и NIBP монитору и у Е и у Ф групи.
7. Примећена је негативна корелација између броја детектованих хипотензивних епизода и средња вредност рН умбиликалне крви.
8. Апгар скор није био промењен у 1. и 5. минути након порођаја у обе Е и Ф групе пацијенткиња, ни код хипотензивних ни код нормотензивних, мерено и на CNAP и NIBP мониторима.
9. Обе групе пацијенткиња, Е и Ф, болус дозе ефедрина, односно фенилефрина су добијале у значајно већем броју случајева пре рођења бебе, него у периоду након тога.
10. Пацијенткиње третиране ефедрином добиле су значајно веће дозе кристалоида у односу на пацијенткиње третиране фенилефрином.
11. Средње вредности гасних анализа умбиликалне венске крви рН, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> и BE се нису значајно разликовале између Е и Ф групе, није било феталне ацидозе.
12. Одабир симпатикомиметика, протокола администрације, као и врсте монитора од великог је значаја за постизање хемодинамске оптимизације и побољшање исхода мајке и новорођенчета.



## 7 ЛІТЕРАТУРА

1. Betran AP, Torloni MR, Zhang JJ, Gülmezoglu AM; WHO Working Group on Caesarean Section. WHO Statement on Caesarean Section Rates. *BJOG*. 2016;123(5):667-670.
2. Ghaffari S, Dehghanpisheh L, Tavakkoli F, Mahmoudi H. The Effect of Spinal versus General Anesthesia on Quality of Life in Women Undergoing Cesarean Delivery on Maternal Request. *Cureus*. 2018;10(12):e3715.
3. Richez B, Ouchchane L, Guttmann A, et al. The Role of Psychological Factors in Persistent Pain After Cesarean Delivery. *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*. 2015 Nov;16(11):1136-1146.
4. Allan M Cyna, and Jodie Dodd. 2015. "Clinical Update: Obstetric Anaesthesia." *The Journal of Pain* 16 (11): 1136–46.
5. Stourac P, Blaha J, Klozova R, et al. Anesthesia for cesarean delivery in the Czech Republic: a 2011 national survey. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1303-1308.
6. Rollins M, Lucero J. Overview of anesthetic considerations for Cesarean delivery. *Br Med Bull*. 2012;101:105-125.
7. Wee MY, Brown H, Reynolds F. The National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean sections: implications for the anaesthetist. *Int J Obstet Anesth*. 2005;14(2):147-158.
8. Butwick AJ, Columb MO, Carvalho B. Preventing spinal hypotension during Cesarean delivery: what is the latest?. *Br J Anaesth*. 2015;114(2):183-186.
9. Moslemi F, Rasooli S. Comparison of Prophylactic Infusion of Phenylephrine with Ephedrine for Prevention of Hypotension in Elective Cesarean Section under Spinal Anesthesia: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Med Sci*. 2015;40(1):19-26.
10. Lato K, Bekes I, Widschwendter P, et al. Hypotension due to spinal anesthesia influences fetal circulation in primary caesarean sections. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(3):667-674.
11. Ilies C, Kiskalt H, Siedenhans D, et al. Detection of hypotension during Cesarean section with continuous non-invasive arterial pressure device or intermittent oscillometric arterial pressure measurement. *Br J Anaesth*. 2012;109(3):413-419.
12. Mon W, Stewart A, Fernando R, et al. Cardiac output changes with phenylephrine and ephedrine infusions during spinal anesthesia for cesarean section: A randomized, double-blind trial. *J Clin Anesth*. 2017;37:43-48.
13. Guedes-Martins L, Graça H, Saraiva JP, et al. The effects of spinal anaesthesia for elective caesarean section on uterine and umbilical arterial pulsatility indexes in normotensive and chronic hypertensive pregnant women: a prospective, longitudinal study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:291.
14. Langesæter E, Dyer RA. Maternal haemodynamic changes during spinal anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(3):242-248.
15. Orbach-Zinger S, Bizman I, Firman S, et al. Perioperative noninvasive cardiac output monitoring in parturients undergoing cesarean delivery with spinal anesthesia and prophylactic phenylephrine drip: a prospective observational cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(19):3153-3159.
16. Hirose N, Kondo Y, Maeda T, Suzuki T, Yoshino A. Relationship between regional cerebral blood volume and oxygenation and blood pressure during spinal anesthesia in women undergoing cesarean section. *J Anesth*. 2016;30(4):603-609.

17. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2018;73(1):71-92.
18. Wolf CB. Colloid Supplementation during Induction of Anesthesia.” *Emerg Med*.2015, 1 (2): 34–38.
19. Wolff CB, Green DW. Clarification of the circulatory patho-physiology of anaesthesia - implications for high-risk surgical patients. *Int J Surg*. 2014;12(12):1348-1356.
20. Tánčzos K, Németh M, Molnár Z. The multimodal concept of hemodynamic stabilization. *Front Public Health*. 2014;2:34.
21. Jain K, Makkar JK, Subramani Vp S, Gander S, Kumar P. A randomized trial comparing prophylactic phenylephrine and ephedrine infusion during spinal anesthesia for emergency cesarean delivery in cases of acute fetal compromise. *J Clin Anesth*. 2016;34:208-215.
22. Klöhr S, Roth R, Hofmann T, Rossaint R, Heesen M. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(8):909-921.
23. Burns SM, Cowan CM, and Wilkes RG. 2001. Prevention and Management of Hypotension during Spinal Anaesthesia for Elective Caesarean Section: A Survey of Practice. *Anaesthesia* 56(8):794–98.
24. Wee MY, Brown H, Reynolds F. The National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean sections: implications for the anaesthetist. *Int J Obstet Anesth*. 2005;14(2):147-158.
25. Ngan Kee WD, Lee A, Khaw KS, Ng FF, Karmakar MK, Gin T. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. *Anesth Analg*. 2008;107(4):1295-1302.
26. Ngan Kee WD. Phenylephrine infusions for maintaining blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: finding the shoe that fits. *Anesth Analg*. 2014;118(3):496-498.
27. Wulf HF. The centennial of spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1998;89(2):500-506.
28. Bier A. 1899. Versuche Uber Cocainisirung Des Ruckenmarkes. (Experiments on the Cocainization of the Spinal Cord). *Deutsche Zeitschrift Fur Chirurgie*. 1899;51: 361–69.
29. Agasti, TK. 2010. Textbook of Anesthesia for Postgraduates. G - Reference, Information and Interdisciplinary Subjects Series. Jaypee Brothers, Medical Publishers Pvt. Limited. <https://books.google.rs/books?id=f2YOpCMNFD4C>.
30. Hadžić A. 2017. Textbook of Regional Anaesthesia and Acute Pain Management. Te New York School of Regional Anaesthesia. Te McGraw-Hill Companies.
31. Frost BA, Camarero-Espinosa S, Foster EJ. Materials for the Spine: Anatomy, Problems, and Solutions. *Materials (Basel)*. 2019;12(2):253.
32. Jankovic D, Peng Ph. Regional Nerve Blocks in Anesthesia and Pain Therapy. Fourth Edition. Springer, 2015.
33. Kim SH, Kim DY, Han JI, et al. Vertebral level of Tuffier's line measured by ultrasonography in parturients in the lateral decubitus position. *Korean J Anesthesiol*. 2014;67(3):181-185.
34. Olawin AM, M Das J. Spinal Anesthesia. [Updated 2019 Dec 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2020.
35. Chestnut D, Wong C, Tsen L, Ngan Kee WD, Beilin Y, Mhyre J, et al. *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*. 6th ed. Elsevier, 2019.

36. Comito C, Bechi L, Serena C, et al. Cardiac arrest in the delivery room after spinal anesthesia for cesarean section: a case report and review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(8):1456-1458.
37. Barash P, Cullen B, and Stoelting R. *Clinical Anesthesia.* 8 th. Philadelphia: Lippincott, 2017.
38. O'Dowd M, and Philipp EE. *The History of Obstetrics and Gynaecology.* New York: Parthenon Publishing, 1994.
39. Gibbons, Luz, José M. Belizan, Jeremy A. Lauer, Ana P. Betran, Mario Merialdi, and Fernando Althabe. Inequities in the Use of Cesarean Section Deliveries in the World. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2012;206(4):331.e1-331.e19.
40. Butterworth IV JF, Mackey DC, Wasnick JD. *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology.* 6th edition. Mc Graw-Hill Education Medical, 2018.
41. Ecker J. Elective cesarean delivery on maternal request. *JAMA.* 2013;309(18):1930-1936.
42. Nacional Institute for Health and Care Excellence, Caesarean section; Clinical guideline(CG132), Published date: November 2011 Last updated: September 2019. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg132>
43. National institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Cesarean Delivery on Maternal Request. *Obstet Gynecol.*2006;107(6):1386-97.
44. Ahmed AE, Mohammad RS. Motives for - and prevalence of - cesarean delivery on maternal request: A survey in Saudi Arabia. *Qatar Med J.* 2019;2019(1):2.
45. Vrachnis N, Malamas FM, Sifakis S, Deligeoroglou E, Iliodromiti Z. The oxytocin-oxytocin receptor system and its antagonists as tocolytic agents. *Int J Endocrinol.* 2011;2011:350546.
46. Yamaguchi ET, Siaulyis MM, Abramides Torres ML. Oxytocin in Cesarean-Sections. What's New?" *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition).* 2016; 66 (4): 402–7.
47. Lavoie A, McCarthy RJ, Wong CA. The ED90 of prophylactic oxytocin infusion after delivery of the placenta during cesarean delivery in laboring compared with nonlaboring women: an up-down sequential allocation dose-response study. *Anesth Analg.* 2015;121(1):159-164.
48. Dyer RA, van Dyk D, Dresner A. The use of uterotonic drugs during caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19(3):313-319.
49. Roach MK, Abramovici A, Tita AT. Dose and duration of oxytocin to prevent postpartum hemorrhage: a review. *Am J Perinatol.* 2013;30(7):523-528. doi:10.1055/s-0032-1329184
50. Takmaz T, Ozcan P, Sevket O, Karasu AFG, Islek SH, Halici BNA. Less Blood Loss by Earlier Oxytocin Infusion in Cesarean Sections? A Randomized Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Mar 2]. Weniger Blutverlust durch frühere Oxytocin-Infusion bei Kaiserschnitten? Eine randomisierte kontrollierte Studie [published online ahead of print, 2020 Mar 2]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2020;10.1055/a-1108-2017.
51. Balki M, Ronayne M, Davies S, et al. Minimum oxytocin dose requirement after cesarean delivery for labor arrest. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):45-50.
52. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, Plesnicher CL, Dweik RA, Erzurum SC. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology.* 1999;140(3):1301-1309.
53. Mannaerts D, Van der Veecken L, Coppejans H, Jacquemyn Y. Adverse Effects of Carbetocin versus Oxytocin in the Prevention of Postpartum Haemorrhage after Caesarean Section: A Randomized Controlled Trial. *J Pregnancy.* 2018;2018:1374150.

54. Sia AT, Tan KH, Sng BL, Lim Y, Chan ES, Siddiqui FJ. Use of hyperbaric versus isobaric bupivacaine for spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013.
55. Braga AA, Frias JAF, Braga FS, Potério GB, Hirata ES, Torres NA. Raquianestesia Em Operação Cesariana. Emprego Da Associação de Bupivacaína Hiperbárica (10 Mg) a Diferentes Adjuvantes.” *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2012; 62: 781–87.
56. Huang B, Huang Q, Hai C, Zheng Z, Li Y, Zhang Z. Height-based dosing algorithm of bupivacaine in spinal anaesthesia for decreasing maternal hypotension in caesarean section without prophylactic fluid preloading and vasopressors: study protocol for a randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ Open*. 2019;9(5):e024912.
57. Dyer RA, Joubert IA. Low-dose spinal anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2004;17(4):301-308.
58. Chibueze CE, Nabhan AF, Sato M, Usama N, Mori Y, Elfaramawy A, Ota E. Spinal Anaesthesia Drugs for Caesarean Section.” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, 2016.
59. Ni TT, Zhou Y, Yong AC, Wang L, Zhou QH. Intra-abdominal pressure, vertebral column length, and spread of spinal anesthesia in parturients undergoing cesarean section: An observational study. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195137.
60. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial Study of Factors Influencing Changes in Cardiac Output during Human Pregnancy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1989; 256 (4): H1060–65.
61. Kuhn JC, Falk RS, Langesæter E. Haemodynamic changes during labour: continuous minimally invasive monitoring in 20 healthy parturients. *Int J Obstet Anesth*. 2017;31:74-83.
62. Russell R. *Anaesthesia for Obstetrics and Gynaecology. Fundamentals of Anaesthesia and Acute Medicine*. Wiley. 1<sup>st</sup> Edition, 2008. Dostupno na: <https://books.google.rs/books?id=ePmfb31G4TgC>.
63. Betts JG, Desaix P, Johnson EW, Johnson JE, Korol O, Kruse D, Poe B, et al. *Anatomy & Physiology*. Open Textbook Library. OpenStax College, Rice University, 2013. Dostupno na: <https://books.google.rs/books?id=dvVgngEACAAJ>.
64. Troiano NH. Physiologic and Hemodynamic Changes During Pregnancy. *AACN Adv Crit Care*. 2018;29(3):273-283.
65. Vincent JL. Understanding cardiac output. *Crit Care*. 2008;12(4):174.
66. Hall ME, George EM, Granger JP. El corazón durante el embarazo [The heart during pregnancy]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(11):1045-1050.
67. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014;130(12):1003-1008.
68. Dyer RA, Els I, Farbas J, Torr GJ, Schoeman LK, James MF. Prospective, randomized trial comparing general with spinal anesthesia for cesarean delivery in preeclamptic patients with a nonreassuring fetal heart trace. *Anesthesiology*. 2003;99(3):561-6A.
69. Dyer RA, Piercy JL, Reed AR, Lombard CJ, Schoeman LK, James MF. Hemodynamic changes associated with spinal anesthesia for cesarean delivery in severe preeclampsia. *Anesthesiology*. 2008;108(5):802-811.
70. Robson SC, Boys RJ, Rodeck C, Morgan B. Maternal and fetal haemodynamic effects of spinal and extradural anaesthesia for elective caesarean section. *British Journal of Anaesthesia*. 1992;68 (1): 54–59.

71. Arendt KW, Muehlschlegel JD, Tsen LC Cardiovascular alterations in the parturient undergoing cesarean delivery with neuraxial anesthesia, *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*.2012;7:1, 59-75.
72. Robson SC, Dunlop W, Boys RJ, Hunter S. Cardiac output during labour. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6607):1169-1172.
73. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens*. 2014;32(4):849-856.
74. Fu Q. Hemodynamic and Electrocardiographic Aspects of Uncomplicated Singleton Pregnancy. In: Kerkhof P., Miller V. (eds) *Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function. Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2018;1065. Springer, Cham.
75. Jarvis SS, Shibata S, Bivens TB, et al. Sympathetic activation during early pregnancy in humans. *J Physiol*. 2012;590(15):3535-3543
76. Bedson Ruth, Riccoboni A. *Physiology of Pregnancy: Clinical Anaesthetic Implications*. BJA Education.2013; 14 (2): 69–72.
77. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish AK. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2012;28(3):144-146.
78. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):209-214.
79. Lumbers ER, Pringle KG. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;306(2):R91-R101.
80. Mirbod P. Analytical model of the feto-placental vascular system: consideration of placental oxygen transport. *R Soc Open Sci*. 2018;5(4):180219.
81. Tuchmann-Duplessis H, David G, Haegel P. 1971. The Placenta: Morphology. In *Embryogenesis*, edited by H. Tuchmann-Duplessis, G. David, and P. Haegel, 62–73. New York, NY: Springer New York.
82. Thaler I, Manor D, Itskovitz J, et al. Changes in uterine blood flow during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(1):121-125.
83. Assali NS, Douglass RA Jr, Baird WW, Nicholson DB, Suyemoto R. Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. IV. Results in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1953;66(2):248-253.
84. Kliman HJ. Uteroplacental blood flow. The story of decidualization, menstruation, and trophoblast invasion. *Am J Pathol*. 2000;157(6):1759-1768.
85. Hansen V, Maigaard S, Allen J, Forman A. Effects of vasoactive intestinal polypeptide and substance P on human intramyometrial arteries and stem villous arteries in term pregnancy. *Placenta*. 1988;9(5):501-506.
86. Skajaa KA, Forman KA, Andersson KE. Effects of Magnesium on Isolated Human Fetal and Maternal Uteroplacental Vessels.” *Acta Physiologica Scandinavica*.1990; 139 (4): 551–59.
87. Wolff K, Nisell H, Modin A, Lundberg JM, Lunell NO, Lindblom B. Contractile effects of endothelin 1 and endothelin 3 on myometrium and small intramyometrial arteries of pregnant women at term. *Gynecol Obstet Invest*. 1993;36(3):166-171.
88. Longo LD. Maternal blood volume and cardiac output during pregnancy: a hypothesis of endocrinologic control. *Am J Physiol*. 1983;245(5 Pt 1):R720-R729.
89. Serov AS, Salafia C, Grebenkov DS, Filoche M. The role of morphology in mathematical models of placental gas exchange. *J Appl Physiol* (1985). 2016;120(1):17-28.

90. Chestnut D, Wong C, Tsen L, Ngan Kee WD, Beilin Y, Mhyre J, Bateman BT, Nathan N. Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice. 6th ed. Elsevier, 2019.
91. Skelton VA. Shnider and Levinson's Anesthesia for Obstetrics, 4th Edition: S. C. Hughes, G. Levinson, M. A. Rosen (Eds). Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, USA, 2001, 864 Pp; *European Journal of Anaesthesiology*.2003;20 (1): 79–80.
92. Hasanin A, Soryal R, Kaddah T, et al. Hemodynamic effects of lateral tilt before and after spinal anesthesia during cesarean delivery: an observational study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):8.
93. Mavridou I, Stewart A, Fernando R. Maternal Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery." *Current Anesthesiology Reports*.2013;3 (4): 282–91.
94. Chowdhury T, Schaller B. Key to Prevention of Bradycardia: Be Relax Postoperatively: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(22):e3733.
95. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF, Lee BB. Prophylactic phenylephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2004;98(3)
96. Stewart A, Fernando R, McDonald S, Hignett R, Jones T, Columb M. The dose-dependent effects of phenylephrine for elective cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2010;111(5):1230-1237.
97. Shawana J, Shareen H, Fatima A, and Tahir MK. Spinal Anesthesia Induced Complications in Caesarean Section - A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*.2010;3 (10): 1530–38.
98. Frank SM, El-Rahmany HK, Cattaneo CG, Barnes RA. Predictors of hypothermia during spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 2000;92(5):1330-1334.
99. Lamacraft G. Complications Associated with Regional Anaesthesia for Caesarean Section." *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*.2004;10 (1): 15–20.
100. Moon EJ, Go Y, Woo G, Seo H, Lee BJ. Preoperative anxiety can cause convulsion and severe hypotension immediately after spinal anaesthesia for caesarean delivery: a case report. *J Int Med Res*. 2019;47(10):5323-5327.
101. Lambert, Donald H. 1989. "Complications of Spinal Anesthesia." *International Anesthesiology Clinics* 27 (1).
102. Kondo Y, Hirose N, Maeda T, Yoshino A, Suzuki T. Relationship between changes in regional cerebral blood volume and oxygenation and changes in cardiac output and systemic vascular resistance during spinal anesthesia in women undergoing cesarean section. *J Anesth*. 2019;33(5):579-586.
103. Wolff C. Colloid Supplementation during Induction of Anesthesia. *Emerg Med*.2015;1 (2): 34–38.
104. Bidd H, Tan A, Green D. Using bispectral index and cerebral oximetry to guide hemodynamic therapy in high-risk surgical patients. *Perioper Med (Lond)*. 2013;2(1):11.
105. Omo-Aghoja L. Maternal and fetal Acid-base chemistry: a major determinant of perinatal outcome. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(1):8-17.
106. Atashkhoie S, Pourfathi H, Naghipour B, Meshgi S. The Effect of Prophylactic Infusion of Combined Ephedrin and Phenylephrine on Maternal Hemodynamic after Spinal Anesthesia for Cesarean Section: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Med Sci*. 2018;43(1):70-74.
107. Gibbs MW, Dyk DV, Dyer RA. Managing Spinal Hypotension during Caesarean Section: An Update. *SAMJ: South African Medical Journal*.2018;108:460–63.

108. Wang X, Mao M, Liu S, Xu S, Yang J. A Comparative Study of Bolus Norepinephrine, Phenylephrine, and Ephedrine for the Treatment of Maternal Hypotension in Parturients with Preeclampsia During Cesarean Delivery Under Spinal Anesthesia. *Med Sci Monit.* 2019;25:1093-1101.
109. Weiner CP, Martinez E, Chestnut DH, Ghodsi A. Effect of pregnancy on uterine and carotid artery response to norepinephrine, epinephrine, and phenylephrine in vessels with documented functional endothelium. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Pt 1):1605-1610.
110. Ngan Kee WD. The use of vasopressors during spinal anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30(3):319-325.
111. Chappell D, Helf A, Gayer J, Eberhart L, Kranke P. Antihypotensiva bei Kaiserschnittentbindungen : Behandlung der arteriellen Hypotension mit Ephedrin, Phenylephrin und Akrinor® (Cafedrin/Theodrenalin) im Rahmen von Kaiserschnittentbindungen in Spinalanästhesie [Antihypotensive drugs in cesarean sections : Treatment of arterial hypotension with ephedrine, phenylephrine and Akrinor® (cafedrine/theodrenaline) during cesarean sections with spinal anesthesia]. *Anaesthesist.* 2019;68(4):228-238.
112. Ryu C, Choi GJ, Park YH, Kang H. Vasopressors for the management of maternal hypotension during cesarean section under spinal anesthesia: A Systematic review and network meta-analysis protocol. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(1):e13947.
113. Adefurin A, Ghimire LV, Kohli U, et al. Genetic variation in the alpha<sub>1B</sub>-adrenergic receptor and vascular response. *Pharmacogenomics J.* 2017;17(4):366-371.
114. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, Desira WR, Ryall DM, Kokri MS. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2002;97(6):1582-1590.
115. Veesser M, Hofmann T, Roth R, Klöhr S, Rossaint R, Heesen M. Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(7):810-816.
116. Ngan Kee WD, Khaw KS, Tan PE, Ng FF, Karmakar MK. Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2009;111(3):506-512.
117. Habib AS. A review of the impact of phenylephrine administration on maternal hemodynamics and maternal and neonatal outcomes in women undergoing cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg.* 2012;114(2):377-390.
118. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2002;94(4):920-6.
119. Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2009;111(4):753-765.
120. Ngan Kee WD, Lee SW, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2015;122(4):736-745.
121. Xu C, Liu S, Qian D, et al. Preventive intramuscular phenylephrine in elective cesarean section under spinal anesthesia: A randomized controlled trial. *Int J Surg.* 2019;62:5-11.

122. Ranjbar MS, Sheybani S, Jahanbin F. Prophylactic Effects of Ephedrine, Ondansetron and Ringer on Hemodynamic Changes during Cesarean Section under Spinal Anesthesia - a randomized clinical trial. *Ginekol Pol.* 2018;89(8):453-458.
123. Stenglóva A, Benes J. Continuous Non-Invasive Arterial Pressure Assessment during Surgery to Improve Outcome. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:202.
124. Langesæter E, Gibbs M, Dyer RA. The role of cardiac output monitoring in obstetric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(3):247-253.
125. Armstrong S, Fernando R, Columb M. Minimally- and Non-Invasive Assessment of Maternal Cardiac Output: Go with the Flow! *International Journal of Obstetric Anesthesia.* 2011;20 (4): 330–40.
126. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology.* 2017;126(1):47-65.
127. Sun LY, Wijesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015;123(3):515-523.
128. Lidco rapid, priručnik. Dostupno na: <http://manualzilla.com/doc/6884016/1029-lidco-rapid-user-manual?page=10>
129. Shawana J, Shareen H, Fatima A, and Tahir MK. Spinal Anesthesia Induced Complications in Caesarean Section - A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2010;3(10):1530–38.
130. Altman DG. Statistics and ethics in medical research: III How large a sample?. *Br Med J.* 1980;281(6251):1336-1338.
131. Johnson E. 'Advances in understanding and management in obstetric anaesthesia': The great myth of our times. *Indian J Anaesth.* 2017;61(4):285-288.
132. Lee SW, Khaw KS, Ngan Kee WD, Leung TY, Critchley LA. Haemodynamic effects from aortocaval compression at different angles of lateral tilt in non-labouring term pregnant women. *Br J Anaesth.* 2012;109(6):950-956.
133. Kuhn JC, Hauge TH, Rosseland LA, Dahl V, Langesæter E. Hemodynamics of Phenylephrine Infusion Versus Lower Extremity Compression During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Anesth Analg.* 2016;122(4):1120-1129.
134. Vukotic A, Green D, Jevdjic J, Vukotic M, Petrovic N, and Stevanovic P. Comparison of Efficacy and Safety of Preemptive Infusion Protocols of Ephedrine and Phenylephrine - Prevention of Hypotension and Effects on Hemodynamic Parameters during Spinal Anesthesia for Caesarean Section. *Serbian Archives of Medicine.* 2020;148 (3–4): 173–79.
135. Gunda CP, Malinowski J, Tegginmath A, Suryanarayana VG, Chandra SB. Vasopressor choice for hypotension in elective Cesarean section: ephedrine or phenylephrine?. *Arch Med Sci.* 2010;6(2):257-263. doi:10.5114/aoms.2010.13905
136. Chan WS, Irwin MG, Tong WN, Lam YH. Prevention of Hypotension during Spinal Anaesthesia for Caesarean Section: Ephedrine Infusion versus Fluid Preload. *Anaesthesia.* 2008 52 (9): 908–13.
137. Ram M, Lavie A, Lev S, et al. Cardiac hemodynamics before, during and after elective cesarean section under spinal anesthesia in low-risk women. *J Perinatol.* 2017;37(7):793-799.



138. Liu Y, Pian-Smith MC, Leffert LR, et al. Continuous measurement of cardiac output with the electrical velocimetry method in patients under spinal anesthesia for cesarean delivery. *J Clin Monit Comput.* 2015;29(5):627-634.
139. Allen TK, George RB, White WD, Muir HA, Habib AS. A double-blind, placebo-controlled trial of four fixed rate infusion regimens of phenylephrine for hemodynamic support during spinal anesthesia for cesarean delivery [published correction appears in *Anesth Analg.* 2011 Oct;113(4):800]. *Anesth Analg.* 2010;111(5):1221-1229.
140. Chooi C, Cox JJ, Lumb RS, et al. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section [published online ahead of print, 2017 Aug 4]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):CD002251.
141. Juri T, Suehiro K, Kimura A, et al. Impact of non-invasive continuous blood pressure monitoring on maternal hypotension during cesarean delivery: a randomized-controlled study. *J Anesth.* 2018;32(6):822-830.
142. McCarthy T, Telec N, Dennis A, Griffiths J, Buettner A. Ability of non-invasive intermittent blood pressure monitoring and a continuous non-invasive arterial pressure monitor (CNAP™) to provide new readings in each 1-min interval during elective caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia.* 2012;67(3):274-279.
143. Hanss R, Ilies C, Missala H, Steinfath M, Bein B. Continuous Noninvasive Blood Pressure Monitoring during Spinal Anaesthesia for Cesarean Section: 11AP2–3. *European Journal of Anaesthesiology.* 2010;(EJA) 27 (47).
144. Han C, Huang S, Lu Y, Li N. Monitoring of Hypotension after Spinal Anesthesia in Cesarean Section with Continuous Non-Invasive Arterial Pressure Measurement. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(9):18300–307.
145. Gupta D, Soskin V, Marjanovic M, Amhaz H, Mazumdar A. CONTINUOUS NON-INVASIVE ARTERIAL PRESSURE DEVICE AS AN ADJUNCT TO RECOGNIZE FLUCTUATING BLOOD PRESSURES DURING ELECTIVE CESAREAN SECTION UNDER SUBARACHNOID BLOCKADE (SAB). *Middle East J Anaesthesiol.* 2016;23(4):385-400.
146. Sun S, Liu NH, Huang SQ. Role of cerebral oxygenation for prediction of hypotension after spinal anesthesia for caesarean section. *J Clin Monit Comput.* 2016;30(4):417-421.
147. Hirose N, Kondo Y, Maeda T, Matsui M, Matsuda M, Suzuki T. Prophylactic infusion of phenylephrine is effective in attenuating the decrease in regional cerebral blood volume and oxygenation during spinal anesthesia for cesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2019;37:36-44.
148. Vakili H, Enayati H, and Dashipour A. Comparing Intravenous Phenylephrine and Ephedrine for Hypotension During Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Section: A Randomized Double-Blind Clinical Trial.” *Iran Red Crescent Med J.* 2017;19(10):e13978.
149. Aragão FF, Aragão PW, Martins CA, Salgado Filho N, Barroqueiro Ede S. Avaliação comparativa entre metaraminol, fenilefrina e efedrina na profilaxia e no tratamento da hipotensão em cesarianas sob raqui-anestesia [Comparison of metaraminol, phenylephrine and ephedrine in prophylaxis and treatment of hypotension in cesarean section under spinal anesthesia]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2014;64(5):299-306.
150. Fitzgerald JP, Fedoruk KA, Jadin SM, Carvalho B, Halpern SH. Prevention of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia.* 2020;75(1):109-121.

## БИОГРАФИЈА

Александра Вукотић рођена је 29.11.1968.год. у Приштини. Медицински факултет Универзитета у Нишу је завршила 1993.год. Специјалистички испит из анестезиологије и реаниматологије је положила 1999.год на Војно-медицинској академији са одличним успехом. Од 2009.год. је запослена у КБЦ“Др Драгиша Мишовић-Дедиње“ Београд на Клиници за анестезиологију, реаниматологију и интензивну терапију. Од 1994-2000.год. је радила на Клиници за ОРЛ-КБЦ Приштина, у Служби за анестезиологију и реаниматологију. Од 2000-2009.год. је била у радном односу у КЦ Крагујевац-Центар за анестезиологију и интензивну терапију.

2008. год. је уписала трећу годину Академских докторских студија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, из области клиничке и експерименталне хирургије. Претходно је положила усмени магистарски испит на последипломским магистарским студијама које је уписала на Медицинском факултету у Приштини. Усмени испит на докторским студијама је положила 2013.године.

У оквиру научно истраживачке активности учествовала је на бројним међународним скуповима и едукацијама из области анестезиологије, реаниматологије и интензивног лечења. Члан је СЛД, ЛК, европског удружења анестезиолога (ESA).

### Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Vukotić D.Aleksandra**, David Green , Jevđić D.Jasna, Vukotić R Milovan , Petrović Nina, Stevanović Predrag: Comparison of efficacy and safety of preemptive infusion protocols of ephedrine and phenylephrine – prevention of hypotension and effects on hemodynamic parameters during spinal anesthesia for caesarean section, Srp Arh Cel Lek, 2020, DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH190607009V> **M23**

2. **Vukotić D. Aleksandra**, Vukotić R. Milovan: Epidural anesthesia for caesarean section in a patient with risk of malignant hyperthermia, Ser J Exp Clin Res 2018; 19 (4): 393-398 DOI: 10.1515/SJECR-2017-0012, **M51**

3. Vukotić Milovan, **Vukotić Aleksandra**, Baščarević Zoran, Videnović Nebojša: Peripheral nerve block versus spinal anesthesia for total knee replacement in elderly patients, Ser J Exp Clin Res, 2020, Prihvaćeno za štampu, DOI: 10.2478/sjecr-2020-0002, **M51**

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Александра Вукотић, изјављујем да докторска дисертација под насловом: **Хемодинамски ефекти примене различитих симпатикомиметика током планираног царског реза у спиналној анестезији**

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу представља оригинално ауторско дело настало као резултат

*сопственог истраживачког рада.*

*Овом Изјавом такође потврђујем:*

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити

другог права интелектуалне својине других лица,

- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми

у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну

одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 2020. године,

---

потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Александра Вукотић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

**Хемодинамски ефекти примене различитих симпатикомиметика током планираног царског реза у спиналној анестезији**

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално

5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима

6) Ауторство - некомерцијално - без прерада

У Крагујевцу, 2020. године,

---

потпис аутора