

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DISERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Ondřej Jor

2021

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Doktorský studijní program
Chirurgie

Hypotenze po úvodu do celkové anestezie

Hypotension after general anesthesia induction

MUDr. Ondřej Jor

Školitel: prof. MUDr. Vladimír Černý PhD, FCCM

Hradec Králové, 2021

Obhajoba dne:

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval/a samostatně a že jsem uvedl/a všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 2021

podpis autora

Poděkování:

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Vladimírovi Černému Ph.D, FCCM nejen za odborné vedení, ale i za širší pohled na medicínu. Poděkování také patří ing. Martině Litschmannové Ph.D za statistické zpracování získaných dat. Přednostovi Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava prof. MUDr. Pavlu Ševčíkovi CSc. za možnost absolvovat doktorandské studium. Manželce Zuzaně, dceři Lucii a rodičům za trpělivost a podporu během studia.

OBSAH

Obsah	5
Zkratky	6
Přehled současného poznání	
1.1. Úvod	7
1.2. Fyziologie oběhového systému	8
1.3. Regulace oběhového systému	10
1.4. Měření krevního tlaku	12
1.5. Definice hypotenze	13
1.6. Farmaka užívána k úvodu do celkové anestezie	16
1.7. Oběhové změny po úvodu do celkové anestezie	23
1.8. Prevence hypotenze	25
1.9. Rizikové faktory hypotenze	26
1.10. Vliv hypotenze na ukazatele klinického výsledku	36
2. Cíle disertační práce	48
Klinická studie	
3. Soubor pacientů	49
4. Metodika	50
5. Statistická analýza	51
6. Výsledky	53
7. Diskuze	69
8. Závěr	73
9. Zdroje	74

Použité zkratky

ACEI – Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

ANS – Autonomní (vegetativní) nervový systém

ASA – American Society of Anesthesiologists physical status

AT₁ – Inhibitory receptoru pro angiotenzin II

BIS – Bispektrální index

CA – Celková anestezie

CNS – Centrální nervová soustava

CO₂ – Oxid uhličitý

CPP – Mozkovém perfuzní tlak

CVP – Centrální žilní tlak

DTK – Diastolický krevní tlak

EDV – Náplň srdečních komor na konci diastoly

GAIH – General anesthesia induction - related hypotension – Hypotenze po úvodu do celkové anestezie

IBP – Hodnota invazivně měřeného krevního tlaku

IV – Intravenózní podání

MAP – Střední krevní tlak

NIBP – Hodnota neinvazivně měřeného krevního tlaku

P – Počet pulzů za minutu

PASY – Parasympatická složka autonomního nervového systému

PEEP – Positive end-expiratory pressure

STK – Systolický krevní tlak

SV – Srdeční výdej

SVR – Systémová vaskulární rezistence

SY – Sympatická složka autonomního nervového systému

TF – Tepová frekvence

TK – Tlak krve

TO – Tepový objem

1. Úvod do problematiky

Celosvětově podstoupí každý rok přes 230 milionů pacientů velký operační výkon (1). Naprostá většina těchto výkonů je provedena v celkové anestezii (CA). Ve Spojeném království se počet CA pohybuje okolo 3 milionů ročně (2). V České Republice bylo v roce 2017 podáno 873 740 CA (3). Úmrtí v souvislosti s operačním výkonem (v intervalu 30 dnů) je třetí nejčastější příčina úmrtí v USA (po kardiovaskulárních a nádorových onemocněních) (4).

Perioperační období zahrnuje dobu před operací, během operace i pooperační období.

Pokud pacient prodělá některou ze závažných perioperačních komplikací má to přímý vliv na jeho dlouhodobé přežívání i kvalitu života (5–7).

Perioperační optimalizace pacientova zdravotního stavu je jednou z klíčových oblastí klinického výzkumu (8).

Hodnota perioperačního tlaku krve (TK) je jeden z mála faktorů, který můžeme ovlivnit a tím přímo snížit riziko komplikací. I velmi krátká epizoda hypotenze může vést k poškození orgánů (9–15).

Aktuální metaanalýza observačních kohortových studií ukazuje, že samotná přítomnost intraoperační hypotenze (IOH), zvyšuje riziko 30-ti denní mortality, závažných kardiovaskulárních příhod (*major adverse cardiac events* – MACEs) a akutního poškození ledvin u pacientů podstupující nekardiochirurgický operační zákrok (16).

Problematika hypotenze během anestezie se v posledních letech dostává stále více do popředí zájmu klinického výzkumu. Jen za posledních 5 let lze v databázi PubMed/Medline dohledat více než 50 prací, které ve svém názvu obsahují „*intraoperative hypotension*“.

Období úvodu do anestezie a bezprostředně po něm je často spojeno s oběhovou nestabilitou rezultující v hypotenzii (17–21).

Četnost výskytu a míra poklesu krevního tlaku po úvodu do CA, je ovlivněna mnoha faktory (17,19). Názory na prevenci a léčbu hypotenze vznikající po úvodu do CA se liší. I přes to, že se jedná o problém, který je potenciálně preventabilní, se jen malé množství aktuálních prací touto problematikou zabývá. Optimalizace hemodynamických parametrů během úvodu do CA může přispět k prevenci nedostatečného krevního zásobení orgánu a tkání, a tím výrazně ovlivnit průběh stonání pacientů podstupujících operační výkon.

Cílem této práce je poskytnout ucelený přehled významu hypotenze po úvodu do CA.

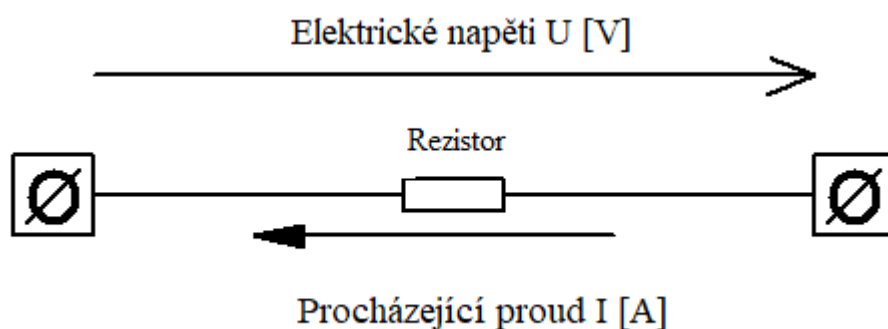
1.1 Fyziologie oběhového systému

Oběhový systém je tvořen srdcem, velkým a malým oběhem a cirkulující krví. Velký (systémový) krevní oběh je zodpovědný svou tepennou částí za zásobení tkání okysličenou krví s nezbytnými živinami. Žilní část oběhové systému odvádí z tkání odkysličenou krev bohatou na oxid uhličitý (CO_2) a odpadní produkty metabolismu. Žilní systém slouží jako rezervoár a svojí konstrikcí nebo dilatací ovlivňuje efektivní množství cirkulující tekutiny. Malý (plicní) oběh vede krev z pravé srdeční komory do plic, kde se okysličuje a je z ní eliminován CO_2 . Okysličená krev pak putuje do levé srdeční síně. Krevní tlak (TK) a tepová frekvence (TF) jsou základní parametry oběhového systému. TK je hybnou silou toku krve a umožňuje krvi překonávat odpor cévního řečiště. Mimo to je hodnota TK nejznámějším a nejpoužívanějším makrohemodynamickým parametrem.

Perfuzní TK je jedním z faktorů umožňujících zásobení tkání kyslíkem a živinami. Výchylka TK směrem nahoru (hypertenze) i směrem dolů (hypotenze) může mít závažné následky v podobě poškození zásobených orgánů.

Z krátkodobého hlediska je TK přímo úměrný krevnímu průtoku (Q) a odporu proudění krve v cévním řečišti (R). Jedná se o analogii Ohmova zákona kde tlak (P) = $Q \times R$ (22). Pro přehlednost je přiložen Obrázek č.1. Q lze odvodit z Hagen – Poiseuillova zákona, kde $Q = \Delta P \times \pi \times r^4 / 8 \times \eta \times l$, kde r určuje poloměr dané cévy, η je viskozita krve a l je délka dané cévy (23).

Obrázek č. 1.: Analogie Ohmova zákona



Vysvětlení:

Napětí (U) značí v případě krevního oběhu TK, procházející proud (I) je dán krevním průtokem (Q) a odpor rezistoru značí odpor cévního systému proti průtoku krve.

Srdce, svou funkcí pumpy, tvoří kinetickou energii, která také ovlivňuje průtok krve cirkulací. Q je tedy přímo závislé na srdečním výdeji, který je dán součinem tepového objemu (TO) a TF. Předtížení (preload), dotížení (afterload) a kontraktilita jsou základní determinanty TO.

Předtížení udává napětí svalových vláken myokardu na konci diastoly. Velikost je především dána end diastolickou náplní komor (EDV), tedy žilním návratem, roztažením a relaxací srdečních komor, předchozím vyprázdněním komor a přítomností kontrakce síní (24). Žilní návrat závisí na efektivním cirkulujícím objemu krve a napětí velkých kapacitních cév.

Dotížení je odpor, který musí srdeční komora překonat na začátku systoly, aby vypudila krev do oběhu. Determinanty dotížení jsou periferní a srdeční. Periferní determinanta je určena odporem velkých tepen a jejich náplní. Srdeční determinanta je určena rychlostí a silou kontrakce srdečních komor (24). Kontraktilita srdečního svalu je podobně jako u kosterního svalu dána napětím a možností zkrácení. Možnost zkrácení je dána metabolickým a energetickým stavem svalových vláken, a přítomností stimulačních nebo inhibičních faktorů (24). Napětí a výchozí délka svalu je dána EDV. Vztah EDV, výchozí délky svalu a síly stahu popisuje Frankův-Starlingův zákon (heterometrický mechanismus) viz dále.

TF zvyšuje SV, jen do jisté míry, protože s rostoucí frekvencí klesá diastolické plnění. Zvyšování TF je efektivní k zvýšení SV jen do tzv. fáze plato, okolo 170 pulzu/min (P), Ve fázi plato se SV zvyšuje jen minimálně. S rostoucí TF nad 170/min prudce klesá SV (24). Toto je jen základní popis fyziologie kardiovaskulárního systému, detailní popis je mimo rozsahové možnosti této práce.

1.2. Regulace krevního tlaku

Regulace TK je zcela zásadní pro balancování změn TK, a to jak náhle vzniklých, tak při dlouhodobých změnách oběhového systému.

Tyto mechanismy jsou také esenciální pro vyrovnávání poklesu TK po úvodu do CA.

Některá farmaka používaná při úvodu do CA tyto mechanismy narušují, viz dále.

Regulační mechanismy TK lze rozdělit na krátkodobé, střednědobé a dlouhodobé.

Krátkodobé regulaci dominuje nervová kontrola, která zajišťuje kontrolu cévního tonu a úpravy srdečního výdeje k aktuálním potřebám organismu. Dále umožňuje redistribuci krevního toku směrem k metabolicky aktivním tkáním nebo k tzv. privilegovaným orgánům v případě šokových stavů. Tato kontrola je umožněná díky autonomnímu (vegetativnímu) nervovému systému (ANS). ANS je součástí periferního nervového systému.

ANS dělíme na sympatickou (SY) a parasympatickou složku (PASY). SY má svá jádra v centrální nervové soustavě (CNS), kde tvoří *nukleus intermediolateralis* postranních míšních sloupců v rozsahu C8 – L3. Pregangliová vlákna vycházejí spolu s vlákny předních míšních kořenů a vstupují do ganglií, odkud pokračují jako jednotlivé SY nervy nebo se vracejí do míšních nervů a doprovázejí je. PASY má svá jádra také v CNS v okolí jader hlavových nervů a opouští mozkový kmen spolu s těmito nervy. Další jádra PASY tvoří *nukleus intermediolateralis* postranních míšních sloupců v rozsahu S2 – S4 (25). Z výše uvedeného vyplývá, že SY dominuje v hrudní a bederní oblasti, kdežto PASY v krční a sakrální oblasti. Téměř ve všech tkáních lidského těla jsou cévy SY inervované. Inervací malých arterií a arteriol SY ovlivňuje SVR. Kontrolou tonu vén pak SY reguluje množství krve v cirkulaci. SY nervy vedoucí k srdci přímo ovlivňují SV. Dřeň nadledvin je také inervována, čímž se přes sekreci adrenalinu a noradrenalinu SY podílí i na humorální kontrole TK. PASY působí na krevní oběh převážně kontrolou TF. ANS podléhá kontrole z vyšších etáží CNS, především z retikulární formace a hypotalamu. Některé oblasti mozkové kůry také mohou měnit tonus ANS.

Nejznámějším příkladem nervové kontroly TK je baroreflex, který představuje jakýsi „pufrovací systém“, vyrovnávající výkyvy TK. Má rychlý nástup a maximální účinnosti dosahuje v řádu vteřin.

Baroreceptory jsou mechanoreceptory v oblouku aorty a karotickém sinu. Malé množství baroreceptorů lze také nalézt ve velkých tepnách na krku a v hrudníku. Signál z karotických baroreceptorů je veden Heringovým nervem přes *nervus glossopharyngeus* do *tractus solitarius* mozkového kmene. Signál z baroreceptorů v aortě je veden cestou *nervus vagus*, také do *tractus solitarius*.

Pokud se náhle změní TK dojde k jejich podráždění. Následná odezva autonomního nervového systému vede k úpravě TK (26). Typickým příkladem využití baroreceptorového reflexu je změna polohy z lehu do stoje. Pokud tento reflex nefunguje správně může docházet k ortostatické hypotenzi. Pokud pokusnému zvířeti chirurgicky denervujeme baroreceptory, můžeme pozorovat významné

změny krevního tlaku při běžných činnostech, jako je například jídlo, defekace, změna polohy nebo stání. Vlivem chronické hypertenze dochází k přestavbě baroreceptorů, které se adaptují na novou vyšší hodnotu TK (26).

Nízkotlaké receptory v pravé síni a plicnici jsou mechanoreceptory podobné těm ve velkých tepnách (vysokotlaký systém). Jejich podrážděním také dochází k aktivaci baroreflexu s cílem úpravy krevního tlaku. Dalším důležitým faktem je spojení s hypotalamem. Podrážení nízkotlakých receptorů vede k snížení sekrece antidiuretického hormonu. Tyto nízkotlakové receptory představují důležitý obranný mechanismus proti objemovému přetížení oběhu. Například pokud pokusnému zvířeti podáme 300 ml infuze při zachovaných vysokotlakých i nízkotlakých reflexech MAP vzroste asi o 15 mm Hg. Pokud před tímto bolusem tekutin provedeme denervaci vysokotlakých receptorů vzroste MAP asi o 40 mm Hg. Když přidáme i denervaci nízkotlakých receptorů dojde k vzestupu MAP o 100 mm Hg.

Bainbridgův reflex vyvolává vzestup TF při zvýšení tlaku v pravé síni (26).

Chemoreceptory jsou asi 2 mm velké orgány citlivé chemické podněty (v tomto případě na tenzi kyslíku a CO₂). Většinou je jeden uložen na každé bifurkaci karotidy a jeden až tři v aortě.

Chemoreceptorový reflex funguje podobně jako baroreceptorový. Signál je přenášen Beringovým nervem přes nervus vagus do mozkového kmene. Impulzem pro aktivaci sympatiku je zde hypoxémie. Chemoreceptorový reflex není tak silný jako baroreceptorový. Tento reflex hraje významnou roli v řízení dýchání (26).

Ischemická odpověď CNS je nejpotentnější aktivátor sympatiku. Síla tohoto reflexu je tak obrovská, že dochází k vazokonstrikci téměř všech periferních cév a hodnota MAP může růst, až na 250 mmHg.

Ischemická odpověď CNS je fyziology nazývána poslední hradbou, která se snaží o perfuzi životně důležitých mozkových center. Mechanismus aktivace není zcela jasný, ale jako pravděpodobné vysvětlení se nabízí stimulace vazomotorických center v mozkovém kmeni při poruše odtoku krve bohaté na CO₂ vedoucí k extrémní aktivaci sympatiku.

Speciálním typem ischemické odpovědi CNS je Cushingův reflex, kde vzestup intrakraniálního tlaku vede také k aktivaci sympatiku s cílem zvýšení perfuzního tlaku a obnovy toku krve do CNS.

Frankův-Starlingův zákon (heterometrický mechanismus regulace/autoregulace) říká, že protažením vláken myokardu do jisté délky dochází k zvýšení síly jejich stahu. V našem případě to znamená, že zvýšení předtížení do jisté míry může vést k zvýšení TO. Jinak řečeno Frank-Starlingův zákon popisuje vztah mezi EDV a TO. O vlivu zvýšení předtížení na TO rozhoduje umístění na Frank-Starlingově křivce. Při nadměrném natažení vláken myokardu dochází (např. vlivem chronického objemového přetížení u srdečního selhávání) k poklesu TO. Mezi střednědobé regulační mechanismy řadíme relaxaci cévní stěny a přesuny tekutin mezi intravazálním a extravazálním prostorem. Dlouhodobé regulační mechanismy ovlivňují především množství objemu cirkulující krve.

1.3 Měření krevního tlaku

V klinické praxi používáme invazivní a neinvazivní měření TK. Při invazivním měření krevního tlaku (IBP) využíváme katetr, který je zaveden přímo do lumen tepny, nejčastěji *a. radialis*, *a. femoralis* nebo *a. axilaris*. Měření IBP využívá změnu tlakových vln přenášených katetrem pomocí sloupce kapaliny na tlakový snímač. Snímač po zpracování signálu generuje numerickou hodnotu (27).

Neinvazivní měření TK (NIBP) probíhá na základě sfygmometrického principu, který využívá registraci pulzu po uvolnění manžety uložené nad tepnou. Pro měření NIBP lze použít jednu ze tří běžně užívaných metod. Sfygmomanometrická metoda využívá nafukovací manžety napojené na tonometr a fonendoskop k auskultaci. Nad tepnu, nejčastěji na horní končetině, se uloží nafukovací manžeta. Auskultací fonendoskopem nad tepnou se určují takzvané Korotkovovy fenomény (ozvy), které odpovídají přeneseným srdečním ozvám. Při začátku měření se tlak v manžetě nastaví nad očekávanou hodnotu STK. Potom se ventilem vzduch z manžety pomalu vypouští, ve chvíli, kdy se auskultačně objeví ozvy, tlak na tonometru odpovídá STK. Dále tlak v manžetě snižujeme, až ozvy vymizí odpovídá tlak DTK. Další metody jsou oscilační a dopplerometrická, kde se snímá průtok krve tepnou pod manžetou (28). STK je nejvyšší TK, kterého je dosaženo během systoly. Podobně DTK je nejnižším tlakem během diastoly. V klinické praxi považujeme za nejdůležitější MAP, protože určuje perfuzní tlak (viz níže). MAP můžeme vypočítat jako součet jedné třetiny tlaku systolického a dvou třetin tlaku diastolického. Důvodem pro dvojnásobný poměr DTK je delší trvání diastoly vůči systole. Při klidné tepové frekvenci je diastola asi 2 krát delší než systola, ale při rostoucí frekvenci se diastola zkracuje (23). Pulzní tlak (neboli tlaková amplituda, tepový tlak) je rozdílem mezi STK a DTK. Zvyšuje se s rostoucím TO a tuhostí stěny aorty, naopak klesá s poklesem systémové vaskulární rezistence (SVR). Perfuzní tlak (PP) je rozdílem krevního tlaku na arteriální konci a venózním konci mikrocirkulace. Zjednodušeně se jedná o rozdíl MAP a centrálního žilního tlaku (CVP) (28).

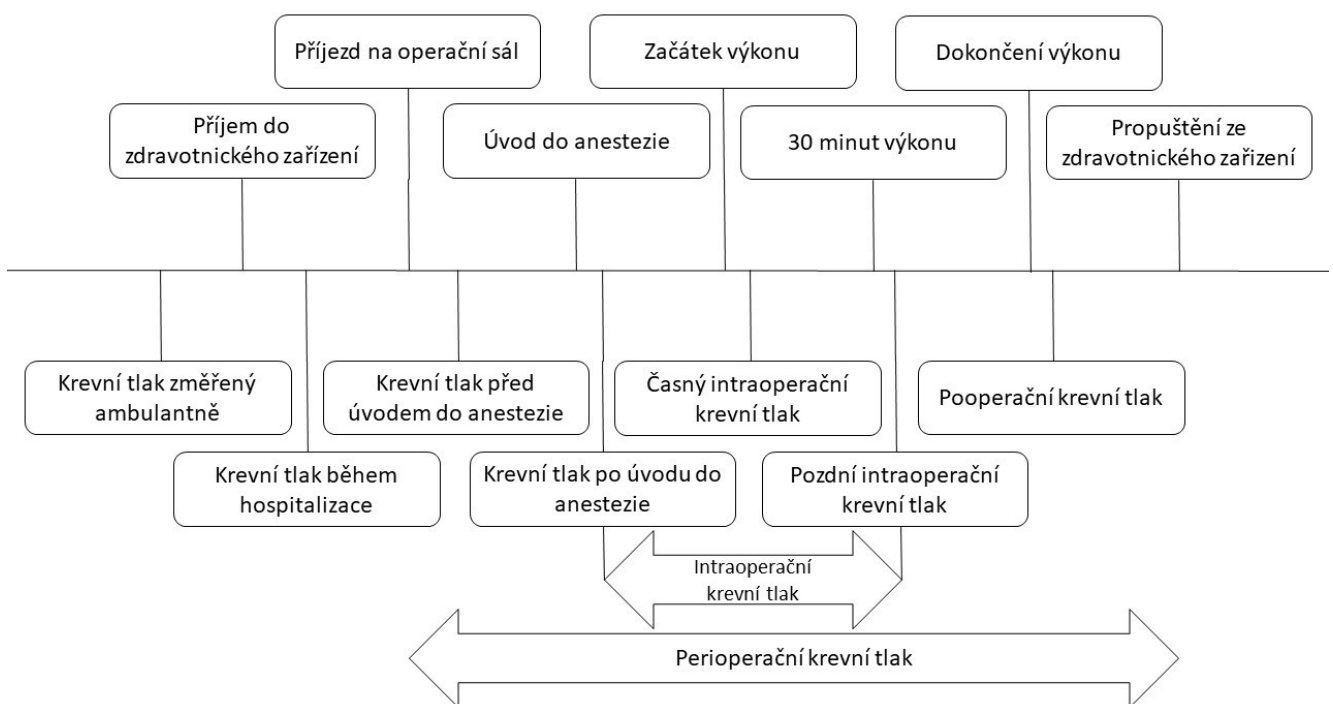
1.4 Definice IOH a GAIH

Hypotenze je pouze symptom, který může mít různou patogenezi. Hodnoty poklesu TK v jednotlivých částech perioperačního období mají odlišný klinický význam i management. Následující stať nabízí přehled na rozdělení hypotenze dle času, absolutních i relativních hodnot poklesu TK.

Perioperační TK zahrnuje TK před operací, během operace (intraoperační) a po operaci. Intraoperační TK lze rozdělit na TK po úvodu do CA, časný intraoperační TK a pozdní intraoperační TK (17).

Dělení TK v závislosti na čase zobrazuje Obrázek č. 2.

Obrázek č. 2.: Dělení TK v závislosti na čase



Zdroj: volně podle SÜDFELD, S., S. BRECHNITZ, J. Y. WAGNER, P. C. REESE, H. O.

PINNSCHMIDT, D. A. REUTER a B. SAUGEL. Post-induction hypotension and early intraoperative hypotension associated with general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2017, 119(1), 57–64. ISSN 14716771.

Na rozdíl od jasně definované hypertenze, není hypotenze přesně definovaná a lze najít až

50 různých definic (29). Bijker a kol. publikovali přehledový článek srovnávající definice IOH.

Nejčastěji se vyskytující jsou tyto: pokles STK o 20 % proti hodnotě před úvodem do celkové

anestezie, kombinace hodnoty STK pod 100 mmHg nebo pokles o 30 % hodnoty STK před úvodem do CA, hodnota STK pod 80 mmHg (29). Nejčastěji používané definice IOH zobrazuje

Tabulka č. 1.

Tabulka č. 1.: Nejčastější použité definice intraoperační hypotenze

Použitá definice intraoperační hypotenze	Výskyt použití v publikacích n (%)
Absolutní hodnota STK	
STK 100 mm Hg	2 (1,4)
STK 90 mm Hg	5 (3,6)
STK 85 mm Hg	1 (0,7)
STK 80 mm Hg	0 (7,1)
Středně závažná: STK 100 mm Hg, závažná: STK 80 mm Hg	2 (1,4)
Středně závažná: STK 85 mm Hg, závažná: STK 65 mm Hg	1 (0,7)
STK 70 mm Hg	1 (0,7)
Relativní hodnota poklesu STK	
Pokles in STK 10 % oproti hodnotě před úvodem do CA	3 (2,1)
Pokles in STK 20 % oproti hodnotě před úvodem do CA	18 (12,9)
Pokles in STK 25 % oproti hodnotě před úvodem do CA	3 (2,1)
Pokles in STK 30 % oproti hodnotě před úvodem do CA	7 (5,0)
Pokles in STK 40 % oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
Pokles in STK o 10 mm Hg oproti hodnotě před úvodem do CA, Středně závažná: 90 mm Hg	1 (0,7)
Pokles in STK o 30 mm Hg oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
Lehká hypotenze pokles 20 %, Středně závažná: 20–30 %, závažná: 30 % oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
Kombinace absolutní hodnoty STK a relativního poklesu STK	
STK 100 mm Hg nebo 30% pokles oproti hodnotě před úvodem do CA	11 (7,9)
STK 100 mm Hg nebo 25% pokles oproti hodnotě před úvodem do CA	3 (2,1)
STK 100 mm Hg nebo 20% pokles oproti hodnotě před úvodem do CA	8 (5,7)
STK 100 mm Hg and 10% pokles oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
STK 95 mm Hg nebo 25% pokles oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
STK 90 mm Hg nebo 30% pokles oproti hodnotě před úvodem do CA	8 (5,7)
STK 90 mm Hg nebo 20% pokles oproti hodnotě před úvodem do CA	3 (2,1)
STK 80 mm Hg nebo 30% pokles oproti hodnotě před úvodem do CA	4 (2,9)
STK 80 mm Hg nebo 20% pokles oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
STK 75 mm Hg nebo 40% pokles oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
STK 100 mm Hg, závažná: pokles STK 30 mm Hg oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
STK 90 mm Hg nebo pokles 30 mm Hg oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
STK 90 mm Hg nebo pokles 20 mm Hg oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
Absolutní hodnota MAP	
MAP 70 mm Hg	1 (0,7)
MAP 60 mm Hg	2 (1,4)
MAP 55 mm Hg	2 (1,4)
MAP 50 mm Hg	1 (0,7)
Relativní hodnota poklesu MAP	
Pokles in MAP 10 % oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
Pokles in MAP 15 % oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
Pokles in MAP 20 % oproti hodnotě před úvodem do CA	7 (5,0)

Pokles in MAP 25 % oproti hodnotě před úvodem do CA	5 (3,6)
Pokles in MAP 30 % oproti hodnotě před úvodem do CA	5 (3,6)

Kombinace absolutní hodnoty MAP a relativního poklesu MAP

MAP 60 mm Hg nebo pokles 30 % oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
MAP 65 mm Hg nebo pokles 30 % oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
MAP 70 mm Hg and pokles 40 % oproti hodnotě před úvodem do CA nebo MAP 60 mm Hg	1 (0,7)

Kombinace hodnoty STK a MAP

STK 100 mm Hg nebo pokles in MAP 30 % oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
STK 100 mm Hg nebo pokles in STK nebo MAP 20 % oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
STK 90 mm Hg nebo pokles in MAP 25 % oproti hodnotě před úvodem do CA	2 (1,4)
STK 80 mm Hg nebo MAP 55 mm Hg	1 (0,7)

Nespecifikovaný typ TK

Pokles in TK 30 % oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
Pokles in TK 25 % oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)
Pokles in TK 20 % oproti hodnotě před úvodem do CA	3 (2,1)
Pokles in TK 20 mm Hg oproti hodnotě před úvodem do CA	1 (0,7)

Pozn.: CA – Celková anestezie, STK - Systolický krevní tlak, MAP – Střední arteriální tlak, TK – Tlak krve, mm Hg – Milimetry rtuťového sloupce

Zdroj: Volně podle BIJKER JB, VAN KLEI WA, KAPPEN TH, VAN WOLFSWINKEL L, MOONS KG, Kalkman CJ. Incidence of Intraoperative Hypotension as a Function of the Chosen Definition. Survey of Anesthesiology [online]. 2008, 52(2), 237–238. ISSN 0039-6206

1.5 Farmaka používaná k úvodu do CA

1.5.1 Intravenózní anestetika

Smyslem této kapitoly zdůraznit důležité farmakokinetické a farmakodynamické informace nejčastěji užívaných i.v. anestetik v kontextu tématu disertační práce. Detailní rozbor všech vlastností pro veškerá i.v. anestetika je dostupný ve většině anesteziologických monografií. Základní farmakokinetické vlastnosti ukazuje Tabulka č. 2. Tabulka č. 3 nabízí srovnání průběhu úvodu do CA u těchto anestetik.

Tabulka č. 2.: Základní farmakokinetické vlastnosti vybraných i.v. anestetik

Název farmaka	Distribuční poločas (min)	Vazba na bílkoviny (%)	Distribuční objem (l/Kg)	Clearance (ml/kg/min)	Eliminační poločas(hod)
Thiopental	2–4	85	2.5	3.4	11
Propofol	2–4	98	2–10	20–30	4–23
Etomidát	2–4	75	2.5–4.5	18–25	2.9–5.3
Ketamin	11–16	12	2.5–3.5	12–17	2–4

Tabulka č. 3.: Srovnání průběhu úvodu do CA u vybraných i.v. anestetik

Název farmaka	Indukční dávka (mg / kg)	Začátek (s)	Trvání (min)	Excitační aktivita	Bolest při injekci	Srdeční frekvence	Krevní tlak
Thiopental	3–6	<30	5–10	+	–	↑	↓
Propofol	1.5–2.5	15–45	5–10	+	++	0 - ↑	↓↓
Etomidate	0.2–0.3	15–45	3–12	+++	+++	0	0
Ketamine	1–2	45–60	10–20	+	0	↑↑	↑↑

Intravenózní anestetika (kromě ketaminu a alfa-2-agonistů) účinkují především prostřednictvím interakce s inhibičním systémem receptorů kyseliny gamma-amino-máselné (GABA) (30). GABA je hlavní inhibiční neurotransmitter v CNS. Účinky GABA jsou v mozku vyvažovány excitačním adrenergním systémem. Receptory GABA lze zjednodušeně rozdělit na GABA-A a GABA-B. GABA-A jsou umístěny v celém CNS s převahou v mozku. GABA-B se vyskytují převážně v thalamu. Receptory GABA-A se skládají z 5 glykoproteinových jednotek. Aktivací GABA-A dochází k zvýšené propustnosti buněčné membrány s následným vstupem chloridových iontu do buňky, který vede k hyperpolarizaci buněčné membrány. Tato hyperpolarizace buněčné membrány způsobuje funkční inhibici postsynaptického neuronu (31).

Účinek ketaminu je umožněn antagonistickou aktivitou na N-metyl-D-aspartátové (NMDA) receptory. Dále je uplatněna i inhibice sodíkových a vápníkových kanálů v neuronech (32).

Alpha-2 adrenergní agonisté (dexmedetomidin, clonidin) působí sedativně, mírný analgeticky a snižují sympatickou aktivitu CNS (32).

Benzodiazepiny se vážou na specifická receptorová místa GABA-A, vazba benzodiazepinu na toto místo vede k zvýšení vstupu chloridových iontů do buňky. Barbituráty a propofol vedou k prodloužení doby otevření chloridových iontových kanálů. Oba tyto mechanismy vedou k inhibici postsynaptických neuronů s následným sedativně hypnotickým efektem na CNS(30).

Většina farmak této skupiny účinkuje velmi rychle, protože jsou dobře rozpustné v tucích. Typická je rychlá distribuce a redistribuce mezi jednotlivými kompartmenty. Vysoký průtok krve mozkem tak přispívá rychlému účinku (32).

Eliminace probíhá metabolismem v játrech a následným vylučováním ledvinami. Při bolusovém i.v. podání při úvodu do CA, není většinou kapacita jaterních enzymů saturována, plazmatická koncentrace léků a rychlost jejich eliminace se snižuje exponenciálně. Jedná se o kinetiku prvního řádu. Toto neplatí při kontinuálním podání, kdy je systém jaterních enzymů již nasycený. Rychlost eliminace již není závislá na koncentraci farmaka v plazmě, zde se jedná o kinetiku nultého řádu (32).

Všechna i.v. anestetika vykazují velkou interindividuální variabilitu účinku. Faktory, které přispívají farmakokinetické variabilitě jsou například (32):

- stupeň vazby na bílkoviny,
- účinnost mechanismů jaterní a ledvinné clearance,
- věk, množství svalové hmoty,
- lékové interakce,
- tělesná teplota.

Z pohledu farmakodynamiky působí i.v. anestetika na dávce závislý útlum činnosti CNS. Všechna kromě ketaminu snižují metabolismus mozkových buněk, průtok krve mozkem a snižují intrakraniální a oční tlak. Podobně kromě ketaminu vyvolávají na dávce závislý útlum dechového centra a snižují tonus horních dýchacích cest. Většina z nich různým mechanismem mění hemodynamické vlastnosti

oběhového systému, viz níže. Kromě typu a dávky anestetika je vliv účinku na hemodynamiku ovlivněn (32):

- chronickou medikací (především antihypertenziva),
- komorbiditami,
- tonem sympatického nervového systému,
- premedikací před anestezii,
- vlivem na kontraktilitu myokardu a periferního nervového systému.

1.5.1.1 Propofol

Propofol (2,6-di-isopropylfenol) je krátkodobě působící i.v. anestetikum s rychlým nástupem účinku. Po podání indukční dávky propofolu dochází asi za 30 až 40 vteřin ke ztrátě vědomí a vyhasnutí víčkového reflexu, ztráta vědomí trvá v průměru 4,4 – 8 minut. Není známo, že by propofol narušoval funkci jater nebo ledvin, dále na rozdíl od etomidátu nenarušuje syntézu kortizolu v kůře nadledvin. Nežádoucím účinkem podání propofolu v úvodu do CA bývá nejen hypotenze, ale i bradykardie.

U většiny dospělých pacientů mladších 55 let je potřebná dávka okolo 2,0 - 2,5 mg/kg celkově tělesné hmotnosti. Děti starší než 1 rok vyžadují větší dávku, až 4mg/kg. U starších pacientů a u pacientů s klasifikací dle ASA stupně III a IV je naopak nutno dávku redukovat až na 1-1,5 mg/kg. U těchto pacientů je vhodná velmi pomalá aplikace (33).

Přesný mechanismus působení propofolu není známý, předpokládá se celkový útlum činnosti centrální nervové soustavy (CNS) aktivací receptorů GABA v oblasti hypothalamu. Na rozdíl od ostatních sedativ nepůsobí přes locus coeruleus.

Propofol je z 97 % vázán na bílkoviny krevní plazmy. Propofol je metabolizován především v játrech na neaktivní glukoronidové konjugáty a příslušný chinol, a vznik 4-sulfát konjugátu, který je vylučován močí. Minimální část propofolu se vyloučí močí v nezměněné formě. Eliminační poločas je 55 min (30).

1.5.1.2 Barbituráty

Barbituráty jsou deriváty kyseliny barbiturové. Jedná se o neselektivní farmaka, která se vážou na velkou skupinu ligandy řízených iontových kanálů. Jedním z nich je výše zmíněný GABA-A receptor. Mimo to zde patří i receptory pro serotonin, receptory pro neuronální nikotinové acetylcholinové receptory, receptory pro glycin a další (34). Hlavním mechanismem sedativního a hypnotického účinku je prodloužení doby otevření chloridových kanálů s výsledným zvýšením inhibičního účinku GABA-A.

Podle molekuly navázané na druhém uhlíku (kyslík nebo síra) je lze barbituráty rozdělit na oxybarbituráty (metohexital) a thiobarbituráty (thiopental). Thiopental je nejrozšířenější barbiturát v klinické praxi. Jedná se o žlutou sůl sirného zápachu, kterou je nutno pro aplikaci naředit na 2,5 % roztok. Aby se zabránilo vzniku nerozpustné volné kyseliny, obsahuje firemní roztok pro ředění natriumbikarbonát. Výsledná směs je díky přítomnosti natriubikarbonátu výrazně alkalická (pH = 11,0). Po i.v. aplikaci se natriumbikarbonát rychle neutralizuje. Po jednorázové dávce thiopentalu nastává bezvědomí asi do 30 sekund, po 20 minutách nastává plný návrat vědomí. Subanestetická dávka thiopentalu vede k výraznému zvýšení citlivost na somatickou bolest, jedná se o tzv. hyperalgezi. Thiopental nelze použít v monoanestezii pro výrazný kardiodepresivní účinek vysokých dávek, které by poskytovaly dostatečnou hloubku anestezie (30).

Thiopental způsobuje přechodný pokles TK po úvodu do CA. U zdravých pacientů je pokles TK kompenzován vzestupem TF a SVR. Rychlá injekce vede k většímu poklesu TK v porovnání s pomalou injekcí. Důvodem je nedostatek času pro nástup kompenzačních mechanismů. U pacientů s kardiovaskulárními chorobami a pacientů s hypovolemii (mnohdy okultní), lze očekávat jak výrazný pokles TK tak další dobu trvání tohoto poklesu TK (30).

Thiopental způsobuje venodilataci kapacitních cév, což vede k poklesu žilního návratu. Dalším negativním vlivem na hemodynamiku je přímý negativně inotropní účinek thiopentalu. Malé dávky vedou k poklesu SV o 10–25 % velké dávky vedou k poklesu SV až o 50 %. Další nežádoucím účinkem je vzestup spotřeby kyslíku myokardem, který může dosahovat až 50 %. Po podání thiopentalu může docházet k dysrytmiím, nejčastěji se jedná o komorové extrasystoly (30).

Kontraindikace podání:

- dekompenzované srdeční selhávání,
- akutní ischemie myokardu,
- astma, CHOPN,
- akutní intermitentní porfýrie a porphyria variegata.

1.5.1.3 Benzodiazepiny

Použití benzodiazepinů před výkonem v CA je velmi časté. Jejich hlavním významem ve vztahu k úvodu do CA je anxiolýza v rámci premedikace. Společně s anxiolýzou dochází k uvolnění tonu SY. Pokud není anxiolýza dostatečná dochází k aktivaci SY, následně s úvodem do CA dochází k významnému poklesu TK. Vazba benzodiazepinů na jejich receptorové místo zvyšuje účinnost vazby mezi receptorem GABA-A a chloridovým iontovým kanálem. Stupeň modulace funkce receptoru GABA je omezený, což vysvětluje maximální stropový efekt benzodiazepinů.

Účinek benzodiazepinů na CNS způsobuje sedaci, anxiolýzu, amnézii a působí také antikonvulzivně (35). Benzodiazepiny by neměly být podány pacientům vyšších věkových skupin. Myastenia gravis je významná kontraindikace podání benzodiazepinů.

1.5.1.4 Ketamin

Na receptorové úrovni je primárním a zásadním místem působení ketaminu N-metyl-D-aspartátový receptor (NMDAR), neselektivní iontový kanál (především pro Ca^{2+} ionty) fyziologicky aktivován v CNS excitačními mediátory glutamát a glycinem. Vazebné místo pro glutamát a glycin se nachází vně buňky. Ketamin se váže na receptor uvnitř kanálu, čímž jednak přímo znemožňuje proudění kationů dovnitř buňky a také allosterickým mechanismem mění konformaci receptoru. Výsledkem je zkrácení doby otevření kanálu, respektive snížení frekvence otevírání. Výše uvedený účinek na NMDAR je zodpovědný za sedativně hypnotické působení (36).

Ketamin působí na oběhový systém stimulačně. TF a MAP se 2-4 minuty po podání zvyšují o 30 – 37 % následně tento efekt vymizí během 10 – 20 minut (30). SV se zvyšuje jen minimálně. Spotřeba kyslíku myokardem roste až o 70 %, proto je kontraindikován u pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

Ketamin netlumí funkci dechového centra, naopak za 2-3 minuty po podání zvyšuje DF. Nesnižuje tonus hrtanového svalstva ani netlumí ochranné reflexy DC. Nausea a zvracení jsou také typické nežádoucí účinky.

Ketamin jako jediné i.v. anestetikum nesnižuje krevní tlak po úvodu do CA, má však řadu nežádoucích účinků a kontraindikací, proto se používá spíše ve specifických situacích (závažná traumata, popáleniny).

Absolutní kontraindikace podání:

- ischemická choroba srdeční,
- hypertenze,
- manifestní srdeční selhávání,
- aortální a mitrální stenóza,
- feochromocytom,
- ruptura dělohy,

- Penetrující poranění oka.

Relativní kontraindikace podání:

- psychiatrické onemocnění,
- epilepsie,
- operační výkon v dutině ústní, hltanu, hrtanu a trecheobronchiálním stromu.

1.5.1.5 Etomidát

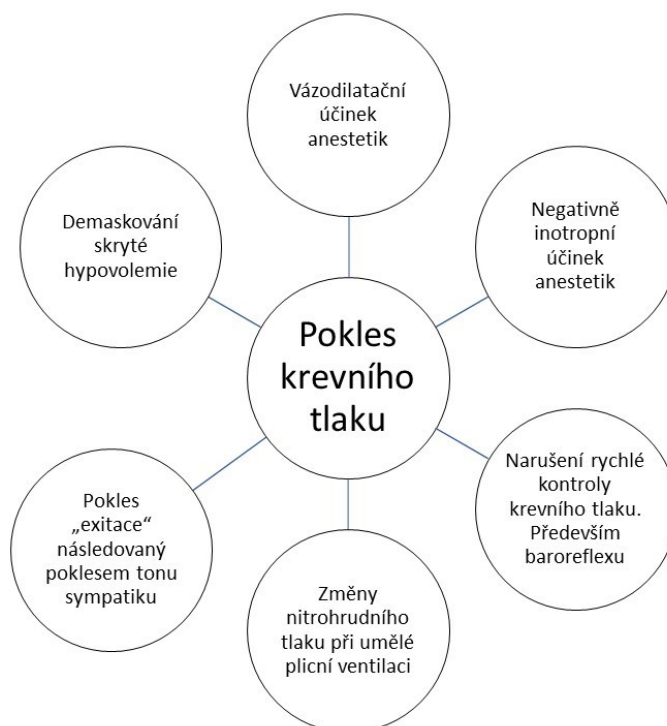
Jedná se o karboxylovaný derivát imidazolu. Přípravek pro klinické využití je ve formě tukové emulze.

Mechanismus účinku je pravděpodobně přes útlum v retikulární formaci mozkového kmene. Tento účinek je pravděpodobně také zprostředkován přes GABA-A. Hypnotický účinek nastupuje zhruba za 2-3 minuty po i.v. podání. Doba do návratu plného vědomí je kratší než u thiopentalu. Stejně jako ostatní i.v. anestetika (kromě ketaminu) nemá etomidát žádné analgetické účinky. Známým nežádoucím účinkem jsou myoklonie a dyskinezy.

1.6 Oběhové změny po úvodu do CA

Období před úvodem do CA a po úvodu je velmi náchylné na výkyvy TK. Jak již bylo uvedeno výše, bezprostředně po příjezdu na operační sál mají pacienti tendenci k hypertenzi. Důvodem je aktivace sympatiku vlivem úzkosti a stresu. Rozsah této hypertenzní reakce závisí i na tíži chronické hypertenze a úrovni její kompenzace (37). Úzkost a strach lze zmírnit vhodně zvolenou a načasovanou premedikací. Výkyvy TK po úvodu do CA, jak směrem k hypertenzi, tak směrem k hypotenzii jsou dány souhrou mnoha faktorů. Základní faktory vedoucí k poklesu TK znázorňuje Obrázek č.3.

Obrázek č. 3.: Faktory vedoucí k poklesu TK po úvodu do CA



Významný vliv na pokles tlaku mají intravenózní (IV) a inhalační anestetika. Propofol působí arteriální i venózní vazodilataci a tím pokles SVR. Propofol má přímý negativně inotropní účinek na myokard, který je dán útlumem beta adrenergní stimulace kardiomyocytů, pomocí blokace druhého posla (cyklický adenosinmonofosfát) (38). Byl zvažován přímý vliv propofolu na cévní stěnu s následkem vazodilatace. Tato hypotéza však nebyla potvrzena a za dominantní mechanismus je v současné době považován pokles SVR na podkladě snížení aktivity SY a narušení baroreflexu (39–41). Role baroreflexu je zásadní, protože představuje adaptační mechanismus na náhle vzniklou změnu TK. Inhalační anestetika v závislosti na dávce způsobují pokles systémové vaskulární rezistence a tím pokles krevního tlaku (32). Kontraktilita myokardu u běžně používaných anestetik (isofluran, sevofluran a desfluran) není zásadně ovlivněna (32).

Přechod ze spontánní podtlakové ventilace na řízenou přetlakovou ventilaci vede ke zvýšení nitrohruďního tlaku s následkem snížení žilního návratu a tím i snížení SV. Toto snížení žilního návratu

může vést k demaskování skryté hypovolémie. Předoperační hypovolémie je v anesteziologických učebnicích zmiňována jako významný rizikový faktor GAIH (30). Dle současných poznatků však předoperační lačnění nevede k poklesu objemu cirkulující krve (42). Tomu nasvědčuje i fakt že podání bolusu 20 ml/kg krystaloidu (43) těsně před plánovaným operačním výkonem nevede k snížení četnosti GAIH. Lačnění přes noc před plánovaným operačním výkonem vede k změně osmolarity moči, nebyl však prokázán vliv a výskyt hypotenze po úvodu do CA ani během CA (44). Je však nutno zmínit, že tyto publikace pochází z anglosaských zemí, které mají jiný perioperační management a doba lačnění se může i přes jasné doporučení významně lišit.

1.7 Prevence GAIH

Základem prevence GAIH je adekvátní hydratace pacienta a prevence vstupní hypovolémie. Názory na vysazení chronické medikace jsou nejednotné, obecně platí snaha o zachování dlouhodobě nastavené medikace.

Ponechání medikace betablokátory (metoprolol) vede na 1 000 léčených pacientů k předejití 15 pMI za cenu 8 úmrtí, 5 perioperačních cévních mozkových příhod a častějšímu výskytu bradykardie a hypotenze. Nejednotný je také názor na ponechání či vysazení inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). Vysazení ACEI v den operace nevede k nižšímu výskytu intraoperační hypotenze (18).

Potencionálních intervencí k prevenci vzniku GAIH se nabízí mnoho, část z nich bohužel nemá reálné klinické využití. Náhlému snížení tonu sympatiku, po úvodu do CA, lze účinně zabránit podáním malé dávky sympatomimetika. Nejběžněji to jsou efedrin a v anglosaských zemích fenylefrin. Preventivní podání 0,15 mg/kg efedrinu před úvodem do CA má významný efekt na snížení výskytu GAIH. Nižší dávky efedrinu k tomuto snížení nevedou. Podání 100 µg fenylefrinu před úvodem do CA efektivně snižuje četnost výskytu hypotenze. Nevýhodou fenylefrinu je, že snižuje oxygenaci v čelním mozko-
vém laloku, efedrin tento nežádoucí efekt nemá. Turner et al. ve své práci prokázali, že podání bolusu krystaloidů v dávce 20 ml/kg těsně před plánovaným výkonem u pacientek ASA I nebo II nevede ke snížení četnosti GAIH. Darvall et al. prokázali, že ohřev pacientů proudem teplého vzduchu hodinu před plánovaným neurochirurgickým výkonem nevedl ke snížení výskytu GAIH.

Dalšími teoretickými možnostmi prevence by mohla být pečlivá titrace indukčních anestetik zohledňující odhadovanou individuální variabilitu farmakodynamiky a farmakokinetiky. K tomuto lze využít pomalý úvod do CA za kontroly bispektrálního indexu (BIS) (45). Při pochybnosti o adekvátnosti volémie lze využít passive leg raising test. Trendelenburgerova poloha se nabízí jako další možná intervence k zvýšení žilního návratu. Studie prokazující účinnost těchto intervencí však chybí, a proto nelze jejich použití všeobecně doporučit.

1.8 Rizikové faktory vzniku GAIH

V práci publikované Südfeldem a kol. byly uvedeny jako rizikové faktory GAIH věk, akutní operační výkon a nízký STK před výkonem. Autoři provedli retrospektivní analýzu dat získaných z elektronických anesteziologických záznamů a dokumentace od 2037 pacientu podstupujících jak plánované, tak akutní výkony. Hypotenze byla v této práci definována jako pokles STK pod 90 mm Hg nebo dávka noradrenalinu vyšší než 6 ug/min. Tyto rizikové faktory byly identifikovány na základě multivariantní logistické regrese, viz níže (17).

V Reichově studii byly jako rizikové faktory vzniku GAIH identifikovány ASA status III a V, MAP před úvodem do CA nižší než 70 mm Hg, věk nad 50 let, použití propofolu a vysoké dávky fentanylu. Menší dávky propofolu, etomidátu a thiopentalu nebyly spojeny s nižším výskytem GAIH (19), viz níže.

1.8.1 Anestetika

1.8.1.1 Intravenózní anestetika

Použití propofolu v úvodu do CA je nezávislý rizikový faktor výskytu GAIH (19). Podání bolusu propofolu v dávce 2 - 2,5 mg/kg způsobuje častější a významnější poklesy tlaku u pacientů American Society of Anesthesiologists physical status (ASA I) než podání etomidátu v dávce 0,3 mg/kg (46). Indukce propofolem vykazuje také větší poklesy krevního tlaku ve srovnání s thiopentalem u méně rizikových pacientů (ASA I) i u rizikových pacientů (ASA III) (47). Hino a kol. provedli dvojité zaslepenou prospektivní analýzu u 66 pacientů, indukce CA byla provedena pomocí kontinuální infuze remifentanilu (0,3 µg/kg/min) v kombinaci buď s propofolem nebo thiopentalem. Dále byli pacienti rozděleni do 3 věkových kategorií (mladí 20-40, středního věku 41-70 let a staršího věku – 70 a více let) a každá tato kategorie byla analyzována zvlášť. Propofol vykazoval větší hodnoty poklesu TK než thiopental u pacientů středního věku a vyššího věku, ne však u mladých pacientů (48). Použití propofolu vede k častějšímu výskytu GAIH, než u ostatních anestetik (47,49–51), Žádná z těchto prací však nevyužila k identifikaci rizikových faktorů multivariantní logistickou regresi. Rizikové pro vznik GAIH je také užití vysoké dávky fentanylu (5 µg/kg a více) (19). Podobná studie s použitím nejčastěji užívaného opiátu při CA, sufentanilu, bohužel není k dispozici. Univariantní analýzu vlivu i.v. anestetik zobrazuje Tabulka č. 4 a č. 5

Tabulka č. 3.: Vliv anestetik na četnost GAIH v intervalu 0-5 min po úvodu do CA a 5-10 min po úvodu do CA u pacientů ASA I a II

Farmakum / dávka	ASA I–II (n 2962)	
	0–5 min	5–10 min
Propofol 2,4 mg/kg	41/1203 (3,4 %)	78/1215 (6,4 %)
Propofol 2,4 mg/kg	40/1480 (2,7 %)	81/1489 (5,4 %)
Etomidat 0,24 mg/kg	0/13 (0 %)	1/13 (7,7 %)
Etomidat 0,24 mg/kg	0/16 (0 %)	0/14 (0 %)
Thiopental 4,7 mg/kg	0/74 (0 %)	2/76 (2,6 %)
Thiopental 4,7 mg/kg	0/96 (0 %)	1/97 (1,0 %)
Fentanyl 0–1,5 mg/kg	12/573 (2,1 %)	25/568 (4,4 %)
Fentanyl 1,5–5,0 mg/kg	45/1499 (3 %)	80/1523 (5,3 %)
Fentanyl 5,0 mg/kg	24/810 (3 %)	58/813 (7,1 %)
Etomidat nebo Thiopental	0/199 (0 %)	4/200 (2 %)
Propofol	81/2683 (3,0 %)	159/2704 (5,9 %)

Zdroj: REICH, David L., Sabera HOSSAIN, Marina KROL, Bernard BAEZ, Puja PATEL, Ariel BERNSTEIN a Carol A. BODIAN. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 2005, **101**(3), 622–628.

Tabulka č. 4.: Vliv anestetik na četnost GAIH v intervalu 0-5 min po úvodu do CA a 5-10 min po úvodu do CA u pacientů ASA III a IV

Farmakum / dávka	ASA III–V (<i>n</i> 1134)	
	0–5 min	5–10 min
Propofol 2,4 mg/kg	19/509 (3,7 %)	68/511 (13,3 %)
Propofol 2,4 mg/kg	21/329 (6,4 %)	31/331 (9,4 %)
Etomidat 0,24 mg/kg	3/86 (3,5 %)	4/88 (4,6 %)
Etomidat 0,24 mg/kg	3/93 (3,2 %)	5/92 (5,4 %)
Thiopental 4,7 mg/kg	2/49 (4,1 %)	2/50 (4 %)
Thiopental 4,7 mg/kg	0/38 (0 %)	0/38 (0 %)
Fentanyl 0–1,5 mg/kg	10/195 (5,1 %)	19/195 (9,7 %)
Fentanyl 1,5–5,0 mg/kg	22/536 (4,1 %)	50/537 (9,3 %)
Fentanyl 5,0 mg/kg	16/373 (4,3 %)	41/378 (10,9 %)
Etomidat nebo Thiopental	8/266 (3,0 %)	11/268 (4,1 %)
Propofol	40/838 (4,8 %)	99/842 (11,8 %)

Zdroj: REICH, David L., Sabera HOSSAIN, Marina KROL, Bernard BAEZ, Puja PATEL, Ariel BERNSTEIN a Carol A. BODIAN. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 2005, **101**(3), 622–628.

1.8.1.2 Inhalační anestetika

Inhalační anestetika mohou mít vliv na výskyt GAIH, a to i přes fakt, že jsou ve většině případů používána až po zajištění dýchacích cest. Všechna inhalační anestetika způsobují pokles TK závislý na dávce. Rozdíly poklesu tlaku jsou pro různá inhalační anestetika (sevofluran, izofluran, enfluran, desfluran, halotan) zanedbatelné (52–54). Je nutné zmínit, že tyto studie byly provedeny na zdravých dobrovolnících. Mechanismus poklesu tlaku je dán relaxací hladké svaloviny cév s následným poklesem SVR. Vliv inhalačních anestetik na CO je obecně malý. U pacientů s poklesem ejekční frakce pod 40 % způsobují inhalační anestetika pokles kontraktility myokardu (55). Vliv většiny moderních inhalačních anestetik na myokard je tak především nepřímý, prostřednictvím útlumu sympatiku v závislosti na podané koncentraci. Pouze oxid dusný a desfluran zvyšují aktivitu sympatiku (32).

1.8.2 Komorbidity a chronická medikace

Hlavní komorbidity, které ovlivňují výskyt a tíži GAIH jsou hypertenze a diabetes mellitus 2. typu (DM). U obou těchto komorbidit může být přítomna dysfunkce ANS. Neschopnost ANS adekvátně reagovat na změny cévního tonu může vést k většímu a déle trvajícím poklesu TK. Vysoké riziko poklesu krevního tlaku po úvodu do CA je u pacientů s DM komplikovaným rozvinutou diabetickou neuropatií. Detekce dysfunkce ANS není v běžně v anesteziologické praxi prováděna, ale je možno ji provést na základě vyšetření variability tepové frekvence (56–59).

Pacienti užívající ACEI nebo inhibitory receptoru pro angiotenzin II, typ 1 (AT₁) mají vyšší riziko GAIH a IOH (19) , (60) . Vysazení ACEI a AT₁ den před výkonem však nevede k redukci GAIH (61). Nevysazení ACEI a AT₁ může vést k hypotenzi refrakterní na běžně podávané vazopresory, ovšem s dobrou reakcí na vazopresin nebo terlipresin (62). Vyšší výskyt GAIH byl rovněž popsán u pacientů léčených betablokátory (19). Přítomnost blokátorů kalciových kanálů v chronické medikaci snižuje četnost výskytu GAIH u pacientů ASA III – V (19).

Vliv chronické medikace na výskyt GAIH ukazuje Tabulka č. 5 a č. 6.

Tabulka č. 5.: Vliv chronické medikace na výskyt GAIH v intervalu 0-5 min po úvodu do CA a 5-10 min po úvodu do CA u pacientů ASA I a II

	ASA I–II (<i>n</i> 2962)	
	0–5 min	5–10 min
Neužívá diuretika	80/2851 (2,8%)	161/2872 (5,6%)
Užívá diuretika	1/31 (3%)	2/32 (6,3%)
Neužívá betablokátory	77/2789 (2,8%)	155/2812 (5,5%)
Užívá betablokátory	4/93 (4,3%)	8/92 (8,7%)
Neužívá Ca blokátory	80/2835 (2,8%)	160/2856 (5,6%)
Užívá Ca blokátory	1/47 (2,1%)	3/48 (6,3%)
Neužívá ACE inhibitory	81/2831 (2,9%)	158/2854 (5,5%)
Užívá ACE inhibitory	0/51 (0%)	5/50 (10%)
Neužívá antihypertenziva	75/2700 (2,8%)	149/2722 (5,5%)
Užívá antihypertenziva	6/182 (3,3%)	14/182 (7,7%)
Neužívá tyreostatika	79/2802 (2,8%)	158/2821 (5,6%)
Užívá tyreostatika	2/80 (2,5%)	5/83 (6,0%)
Neužívá glukokortikoidy	79/2824 (2,8%)	160/2847 (5,6%)
Užívá glukokortikoidy	2/58 (3,5%)	3/57 (5,3%)
Neužívá antidepresiva	81/2818 (2,9%)	160/2839 (5,6%)
Užívá antidepresiva	0/64 (0%)	3/65 (4,6%)
Bez terapie diabetu	81/2860 (2,8%)	163/2879 (5,7%)
S terapií diabetu	0/22 (0%)	0/25 (0%)

Zdroj: REICH, David L., Sabera HOSSAIN, Marina KROL, Bernard BAEZ, Puja PATEL, Ariel BERNSTEIN a Carol A. BODIAN. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 2005, **101**(3), 622–628.

Tabulka č. 6.: Vliv chronické medikace na výskyt GAIH v intervalu 0-5 min po úvodu do CA a 5-10 min po úvodu do CA u pacientů ASA III a IV

	ASA III–V (<i>n</i> 1134)	
	0–5 min	5–10 min
Neužívá diuretika	44/1033 (4,2%)	103/1039 (9,9%)
Užívá diuretika	4/71 (5,6%)	7/71 (9,9%)
Neužívá betablokátory	77/2789 (2,8%)	47/981 (4,8%)
Užívá betablokátory	1/123 (0,8%)	16/124 (12,9%)
Neužívá Ca blokátory	43/1001 (4,3%)	103/1008 (10,2%)
Užívá Ca blokátory	5/103 (4,9%)	7/102 (6,9%)
Neužívá ACE inhibitory	45/1022 (4,4%)	100/1029 (9,7%)
Užívá ACE inhibitory	3/82 (3,7%)	10/81 (12,4%)
Neužívá antihypertenziva	37/855 (4,3%)	83/861 (9,6%)
Užívá antihypertenziva	11/249 (4,4%)	27/249 (10,8%)
Neužívá tyreostatika	41/1062 (3,9%)	106/1070 (10%)
Užívá tyreostatika	7/42 (16,7%)	4/40 (10%)
Neužívá glukokortikoidy	46/1038 (4,4%)	106/1041 (10,2%)
Užívá glukokortikoidy	2/66 (3%)	4/69 (5,8%)
Neužívá antidepresiva	46/1056 (4,4%)	104/1061 (9,8%)
Užívá antidepresiva	2/48 (4,2%)	6/49 (12,2%)
Bez terapie diabetu	46/1043 (4,4%)	103/1050 (9,8%)
S terapií diabetu	2/61 (3,3%)	7/60 (11,7%)

Zdroj: REICH, David L., Sabera HOSSAIN, Marina KROL, Bernard BAEZ, Puja PATEL, Ariel BERNSTEIN a Carol A. BODIAN. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 2005, **101**(3), 622–628.

1.9 Vliv IOH a GAIH na perioperační výsledky pacientů

Studii zabývajících se čistě GAIH je velmi omezené množství. Z tohoto důvodu jsme část informací o vlivu hypotenze na ukazatele perioperačních výsledku nuceni přebírat ze studií zaměřených na IOH.

GAIH a IOH nejsou synonyma a nelze je zaměňovat. Mechanismus vzniku GAIH bývá dán převážně kombinací vlivu anestetik s nedostatečnou kompenzační odpovědí oběhového systému. Příčin intraoperační hypotenze může být daleko více (např. akutně vzniklé krvácení, chirurgická manipulace, embolizace, perioperační infarkt myokardu, srdeční selhání nebo rozvoj sekundární systémové zánětlivé odpovědi).

Extrapolace dat o vlivu IOH, na ukazatele klinického výsledku, na vliv GAIH na tyto ukazatele vyžaduje obezřetnost.

Přehled prací zabývajících se IOH (řazeno abecedně):

- Autor, rok: Babazade et al. 2016
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Kolorektální chirurgie
 - Počet zařazených subjektů: 2,521
 - Použitá definice IOH: STK <80 mmHg, MAP <55 mmHg
 - Typ analýzy IOH: Medián výskytu
 - Sledovaný výstup: Délka hospitalizace
 - Délka follow-upu : -
- Autor, rok: Barone et al. 2002
 - Design studie: Studie případů a kontrol
 - Sledovaná populace: Non-cardiac surgery
 - Počet zařazených subjektů: 25,501
 - Použitá definice IOH: STK < 100mmHg, > 10min
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Výskyt perioperačního infarktu myokardu
 - Délka follow-upu : během hospitalizace
- Autor, rok: Bijker et al. 2009
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Obecná nebo cévní chirurgie
 - Počet zařazených subjektů: 1,705
 - Použitá definice IOH: Délka trvání (1, 5 nebo 10 minut) pod:
 - STK < 70 mmHg; < 80 mmHg; < 90 mmHg; < 100 mmHg;
 - STK↓ > 10%; > 20%; > 30%; > 40%;
 - MAP < 40 mmHg; < 50 mmHg; < 60 mmHg; < 70 mmHg;
 - MAP↓ > 10%; > 20%; > 30%; > 40%
 - Typ analýzy IOH: Délka trvání
 - Sledovaný výstup: Mortalita
 - Délka follow-upu : 1 rok
- Autor, rok: Bijker et al. 2012
 - Design studie: Studie případů a kontrol
 - Sledovaná populace: Non-cardiac surgery, bez operací z neurologické indikace
 - Počet zařazených subjektů: 48,421 (42/252)
 - Použitá definice IOH:

- STK < 70 mmHg; < 80 mmHg < 90 mmHg; < 100 mmHg;
 - STK↓ >10%; >20%; >30%; >40%;
 - MAP < 40 mmHg; < 50 mmHg; < 60 mmHg; < 70 mmHg;
 - MAP↓ >10%; >20%; >30%; >40%
- Typ analýzy IOH: Délka trvání
- Sledovaný výstup: Výskyt perioperační cévní mozkové příhody
- Délka follow-upu : 10 dní
- Autor, rok: Brinkman et al. 2015
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Plánované otevřené operace aorty
 - Počet zařazených subjektů: 40
 - Použitá definice IOH: MAP ≤ 65 mmHg
 - Typ analýzy IOH: Délka trvání, plocha pod křivkou
 - Sledovaný výstup: Perioperační poškození ledvin
 - Délka follow-upu : 2 dny
- Autor,rok: Davidovic et al. 2017
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Plánované operace břišní aorty
 - Počet zařazených subjektů: 450
 - Použitá definice IOH: STK <100mmHg
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Mortalita
 - Délka follow-upu : 30 dní
- Autor, rok: Franck et al. 2011
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Obecná chirurgie
 - Počet zařazených subjektů: 2,350
 - Použitá definice IOH:
 - STK < 100 mmHg nebo ↓ > 30%
 - STK < 80 mmHg
 - STK ↓ > 20% a STK < 92mmHg
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Délka hospitalizace
 - Délka follow-upu : Během hospitalizace
- Autor, rok: Hallqvist et al. 2016
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Major noncardiac surgery (jen plánované výkony)
 - Počet zařazených subjektů: 300
 - Použitá definice IOH: STK↓ > 50% oproti baseline > 5 min
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Výskyt perioperačního infarktu myokardu
 - Délka follow-upu : 30 dní
- Autor, rok: Hirsch et al. 2015
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Major non-cardiac surgery
 - Počet zařazených subjektů: 594
 - Použitá definice IOH:
 - STK nebo MAP ↓ > 10 – 40 % oproti baseline
 - MAP < 50 mmHg
 - Typ analýzy IOH: Délka trvání

- Sledovaný výstup: Výskyt pooperačního deliria
- Délka follow-upu : 2 dny
- Autor, rok: House et al. 2016
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Non-cardiac, non-thoracic surgery
 - Počet zařazených subjektů: 46,799
 - Použitá definice IOH: Délka trvání MAP < 40 mmHg > 95tý percentil (>2 min)
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE, Surgical Apgar Score
 - Sledovaný výstup: Výskyt perioperačního infarktu myokardu
 - Délka follow-upu : 30 dní
- Autor, rok: Jiang et al. 2016
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Pátevní chirurgie
 - Počet zařazených subjektů: 451
 - Použitá definice IOH: STK < 80 mmHg
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Výskyt pooperačního deliria
 - Délka follow-upu : 30 dní
- Autor, rok: Kheterpal et al. 2009
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Obecná chirurgie, cévní chirurgie, urologie
 - Počet zařazených subjektů: 7,740
 - Použitá definice IOH:
 - STK < 80 mmHg nebo 70 mmHg
 - MAP < 60 mmHg nebo 50 mmHg
 - MAP nebo STK ↓ > 30% nebo 40% s délkou trvání > 10min
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Výskyt perioperačního infarktu myokardu
 - Délka follow-upu : 30 dní
- Autor, rok: Lima et al. 2003
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Transplatace jater
 - Počet zařazených subjektů: 92
 - Použitá definice IOH: MAP < 65mmHg
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Výskyt perioperačního poškození ledvin
 - Délka follow-upu : 30 dní
- Autor, rok: Marcantonio et al. 1998
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Major non-cardiac surgery (plánované výkony)
 - Počet zařazených subjektů: 1,341
 - Použitá definice IOH: STK ↓ to < 66% z baseline nebo < 90 mmHg s intervencí ke korekci hypotenze
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Výskyt pooperačního deliria
 - Délka follow-upu : 5 dní
- Autor, rok: Mascha et al. 2015
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Non-cardiac surgery, delší než 60 minut

- Počet zařazených subjektů: 104,401
- Použitá definice IOH: MAP < 70 mmHg
- Typ analýzy IOH: Kumulativní délka trvání
- Sledovaný výstup: Mortalita
- Délka follow-upu : 30 dní
- Autor, rok: Monk et al. 2005
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Non-cardiac surgery
 - Počet zařazených subjektů: 1,064
 - Použitá definice IOH: STK < 80 mmHg, MAP < 55 mmHg
 - Typ analýzy IOH: Délka trvání
 - Sledovaný výstup: Mortalita
 - Délka follow-upu : 1 rok
- Autor, rok: Monk et al. 2015
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Non-cardiac surgery
 - Počet zařazených subjektů: 18,756
 - Použitá definice IOH:
 - STK < 90 mmHg
 - MAP < 60 mmHg
 - DTK < 50 mmHg, STK ↓ > 30%, >40%, ≥ 50%
 - Typ analýzy IOH: Plocha pod křivkou, trvání 2 - 4.9 min nebo ≥ 5 min
 - Sledovaný výstup: Mortalita
 - Délka follow-upu : 30 dní
- Autor, rok: Nakamura et al. 2009
 - Design studie: Studie případů a kontrol
 - Sledovaná populace: Operace aorty
 - Počet zařazených subjektů: 72
 - Použitá definice IOH: STK < 70 mmHg
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Mortalita
 - Délka follow-upu : Během hospitalizace
- Autor, rok: Patti et al. 2011
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Otevřená plánovaná kolorektální chirurgie
 - Počet zařazených subjektů: 72
 - Použitá definice IOH: MAP ≤ 60 mmHg
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Výskyt pooperačního deliria
 - Délka follow-upu : Během hospitalizace
- Autor, rok: Petsiti et al. 2015
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Plánované břišní operace
 - Počet zařazených subjektů: 248
 - Použitá definice IOH:
 - MAP < 60 mmHg
 - MAP < 70 mmHg a > 30% ↓ oproti baseline
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Délka hospitalizace
 - Délka follow-upu : Během hospitalizace

- Autor, rok: Pipanmekaporn et al. 2014
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Hrudní chirurgie
 - Počet zařazených subjektů: 719
 - Použitá definice IOH: MAP < 60 mmHg nebo STK < 80 mmHg > 15 min
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Výskyt perioperačního infarktu myokardu
 - Délka follow-upu : 30 dní
- Autor, rok: Roshanov et al. 2017
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Cévní chirurgie
 - Počet zařazených subjektů: 14,687
 - Použitá definice IOH: STK < 90 mmHg, nebo jakákoliv intervence ke korekci hypotenze
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Výskyt MACCE -major adverse cardiac a cerebrovascular events
 - Délka follow-upu : 30 dní
- Autor, rok: Sabaté et al. 2011
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Operace u kardiovaskulárně vysoce rizikových pacientů
 - Počet zařazených subjektů: 3,519
 - Použitá definice IOH: MAP ↓ ≥ 20 mmHg nebo 20%, > 1 hodina
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Výskyt MACCE -major adverse cardiac a cerebrovascular events
 - Délka follow-upu : během hospitalizace
- Autor, rok: Salmasi et al. 2017
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Operace u kardiovaskulárně vysoce rizikových pacientů
 - Počet zařazených subjektů: 57,315
 - Použitá definice IOH:
 - MAP < 65 mmHg
 - MAP ↓ > 20% oproti baseline
 - Typ analýzy IOH: Délka trvání, plocha pod křivkou
 - Sledovaný výstup: Výskyt perioperačního poškození ledvin
 - Délka follow-upu : 7 dní
- Autor, rok: Sessler et al. 2012
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Obecná chirurgie
 - Počet zařazených subjektů: 24,120
 - Použitá definice IOH: Kumulativní délka trvání "triple low" (MAP < 75mmHg, BIS<45, MAC<0.80)
 - Typ analýzy IOH: Délka trvání
 - Sledovaný výstup: Mortalita
 - Délka follow-upu : 30 dní
- Autor, rok: Sharma et al. 2006
 - Design studie: Studie případů a kontrol
 - Sledovaná populace: Operace gastrického bypassu u morbidně obézních pacientů
 - Počet zařazených subjektů: 1,800
 - Použitá definice IOH: STK < 100mmHg, > 5 min

- Typ analýzy IOH: ANO/NE
- Sledovaný výstup: Výskyt perioperačního poškození ledvin
- Délka follow-upu : 7 dní
- Autor, rok: Schmid et al. 2016
 - Design studie: Randomizovaná kontrolovaná studie
 - Sledovaná populace: Břišní chirurgie
 - Počet zařazených subjektů: 180
 - Použitá definice IOH: MAP > 70 mmHg
 - Typ analýzy IOH: Četnost výskytu
 - Sledovaný výstup: Výskyt perioperačního poškození ledvin
 - Délka follow-upu : 7 dní
- Autor, rok: Sirivatanauksorn et al. 2014
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Transplantace jater
 - Počet zařazených subjektů: 81
 - Použitá definice IOH: MAP < 70 mmHg > 30min
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Výskyt perioperačního poškození ledvin
 - Délka follow-upu : 7 dní
- Autor, rok: Stapelfeldt et al. 2017
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Pacienti z Cleveland Clinic, Vanderbilt Medical Center and Saint Louis University Medical Center databases
 - Počet zařazených subjektů: 152,445
 - Použitá definice IOH: MAP < 75 - 45mmHg
 - Typ analýzy IOH: Délka trvání
 - Sledovaný výstup: Mortalita
 - Délka follow-upu : 30 dní
- Autor, rok: Sun et al. 2015
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Non-cardiac surgery, podmínkou invazivní měření krevního tlaku
 - Počet zařazených subjektů: 5,127
 - Použitá definice IOH: Celkový počet minut pod hranicí definovaného MAP < 55; < 60; < 65 mmHg
 - Typ analýzy IOH: Délka trvání
 - Sledovaný výstup: Výskyt perioperačního poškození ledvin
 - Délka follow-upu : 2 dny
- Autor, rok: Taffé et al. 2009
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Obecná chirurgická populace
 - Počet zařazených subjektů: 147,573
 - Použitá definice IOH: MAP ↓ > 30% z baseline MAP > 10min
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Mortalita
 - Délka follow-upu : -
- Autor, rok: Tallgren et al. 2007
 - Design studie: Randomizovaná kontrolovaná studie
 - Sledovaná populace: Plánované operace aorty
 - Počet zařazených subjektů: 69

- Použitá definice IOH: MAP <60 mmHg, > 15 minut intraoperačně nebo > 60 minut pooperačně
- Typ analýzy IOH: ANO/NE
- Sledovaný výstup: Výskyt perioperačního poškození ledvin
- Délka follow-upu : 1 den
- Autor, rok: Tassoudis et al. 2011
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Plánovaná abdominální chirurgie
 - Počet zařazených subjektů: 100
 - Použitá definice IOH:
 - MAP < 60 mmHg
 - MAP < 70 mmHg s MAP ↓ > 30% oproti baseline
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Délka hospitalizace
 - Délka follow-upu : -
- Autor, rok: Thakar et al. 2007
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Operace gastrického bypassu
 - Počet zařazených subjektů: 491
 - Použitá definice IOH: MAP < 60 mmHg
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Výskyt perioperačního poškození ledvin
 - Délka follow-upu : 3 dny
- Autor, rok: van Waes et al. 2016
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Cévní chirurgie
 - Počet zařazených subjektů: 890
 - Použitá definice IOH:
 - MAP < 60 mmHg
 - MAP < 50 mmHg
 - MAP ↓ > 30%, > 40% oproti baseline
 - Typ analýzy IOH: Délka trvání
 - Sledovaný výstup: Výskyt perioperačního infarktu myokardu
 - Délka follow-upu : 3 dny
- Autor, rok: Walsh et al. 2013
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Non-cardiac surgery
 - Počet zařazených subjektů: 33,330
 - Použitá definice IOH: MAP < 75 - 55 mmHg
 - Typ analýzy IOH: Délka trvání
 - Sledovaný výstup: Mortalita
 - Délka follow-upu : 30 dní
- Autor, rok: White et al. 2016
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Pacienti s frakturou krčku femuru
 - Počet zařazených subjektů: 11,085
 - Použitá definice IOH:
 - MAP < 75 mmHg
 - STK < 85 mmHg
 - Nejnižší zaznamenaný STK and MAP

- Typ analýzy IOH: ANO/NE
- Sledovaný výstup: Mortalita
- Délka follow-upu : 5 dní, 30 dní
- Autor, rok: Willingham et al. 2015
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Smíšená chirurgická populace
 - Počet zařazených subjektů: 13,198
 - Použitá definice IOH: MAP < 75 mmHg
 - Typ analýzy IOH: Délka trvání
 - Sledovaný výstup: Mortalita
 - Délka follow-upu : 30 dní, 90 dní
- Autor, rok: Yang et al. 2016
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Pacienti ≥ 75 roků (plánované výkony v totální intravenózní anestezii)
 - Počet zařazených subjektů: 480
 - Použitá definice IOH: MAP $\downarrow > 30\%$ oproti baseline
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Výskyt pooperačního deliria
 - Délka follow-upu : 3 dny
- Autor, rok: Yue et al. 2013
 - Design studie: Kohortová studie
 - Sledovaná populace: Operace břišních aneurysmat aorty
 - Počet zařazených subjektů: 71
 - Použitá definice IOH: MAP < 65 mmHg nebo STK $\downarrow > 30$ mmHg
 - Typ analýzy IOH: ANO/NE
 - Sledovaný výstup: Výskyt perioperačního poškození ledvin
 - Délka follow-upu : Během hospitalizace

1.9.1 Vliv IOH a GAIH na perioperační mortalitu

Reichem a kol. byl prokázali vliv GAIH na prodloužení dobu hospitalizace i mortalitu, jednalo se o retrospektivní analýzu zahrnující 4096 pacientů podstupujících plánovaný nebo akutní operační výkon (19).

Green a Butler retrospektivně analyzovali 1395 pacientů během plánovaných operací v cévní chirurgii. GAIH byla definovaná jako pokles STK pod 90 mm Hg, nebo nutnost aplikace vazomotorických látek. Ve skupině pacientů s GAIH byla signifikantně vyšší nutnost pooperační UPV a delší doba pobytu na JIP. Monk a kol. ve své retrospektivní analýze prokázali, že pokles STK pod 67 mm Hg na déle než 8,2 minuty, MAP pod 49 mm Hg na déle než 3,9 minuty nebo MAP o 50 % původní hodnoty na déle než 5 minut je spojen se zvýšeným rizikem 30-denní mortality (10).

Aronson a kol. ve své analýze 7500 pacientů podstupujících koronární bypass prokázali závislost mezi počtem epizod STK mimo 105 -130 mm Hg a 30denní mortalitou (63).

Mascha a kol. ve své práci pozorovali nelineární vztah mezi variabilitou MAP a 30denní mortalitou. V této práci bylo analyzováno 104 tisíc pacientů podstupujících nekardiochirurgický operační výkon (14).

Systematická review Wesselinkem a kol. pozoruje asociaci mezi zvýšeným rizikem poškození koncových orgánů a dobou delší než 10 min s hodnotou MAP <80 mm Hg. Při MAP <70 mm Hg je toto riziko i při kratší expozici (<10 min). Riziko se dále zvyšuje s dobou trvání hypotenze při MAP <65-60 mm Hg. Jako riziková se jeví i izolovaná hodnota MAP pod 55-50 mm Hg (64).

1.9.2 Vliv IOH a GAIH na vznik perioperační cévní příhody

Perioperační cévní příhoda (CMP) je definována jako mozkový infarkt ischemické nebo hemoragické etiologie, ke kterému dochází v průběhu chirurgického zákroku nebo do 30 dnů po operaci (65).

Jen 8 % CMP se projeví již na dospávacím pokoji. Asi 45 % je diagnostikováno v průběhu prvního pooperačního dne (66).

Míra poklesu a trvání poklesu tlaku nutné pro vznik ischemické cévní příhody nejsou známy, a jsou stále předmětem diskuzí. Mozkové cévy mají schopnost autoregulace v rozmezí 60 mm Hg - 140 mm Hg (32). Toto rozmezí však nemusí platit u pacientů s hypertenzí. V případě těchto pacientů se autoregulační křivka posouvá směrem doprava, mozek je tak chráněn před zvýšeným systémovým tlakem. Schopnost regulace průtoku mozkovou cirkulací při poklesu krevního tlaku je ale výrazně snižena (67), (68).

Chronická hyperkapnie výrazně snižuje schopnost regulace průtoku mozkovou cirkulací. Běžně používaná intravenózní anestetika nenarušují schopnost autoregulace, taktéž inhalační anestetika v běžně užívaných koncentracích tuto schopnost výrazně nenarušují (69).

Bijker a kol. ve své práci prokázali, že s délkou intervalu, kdy je pokles MAP o 30 % oproti hodnotě před úvodem do anestezie, signifikantně roste riziko perioperační cévní příhody (70). Na základě této práce lze doporučit nepodceňovat pokles tlaku po úvodu do CA. Specifickou skupinou jsou pacienti s již existujícím cerebrovaskulárním onemocněním. U pacientů s anamnézou již proběhlé ischemické cévní mozkové příhody je nutné striktně dodržovat normotenzi až lehkou hypertenzi, podobně jako u pacientů se stenózou karotid.

Průtok krve mozkovou cirkulací je závislý na mozkovém perfuzním tlaku (CPP), který je roven rozdílu MAP a intrakraniálního tlaku. Z tohoto vztahu vyplývá, že i „normální“ hodnoty MAP nemusí vést k dostatečnému průtoku krve mozkovou cirkulací při nitrolební hypertenzi. Téma nitrolební hypertenze je rozsáhlé, a není možno jej pojmout v rámci této práce.

1.9.3 Vliv IOH a GAIH na vznik perioperačního poškození myokardu

Poškození myokardu během nekardiochirurgické operace (MINS) a perioperační infarkt myokardu (pMI) jsou významné perioperační komplikace. Přesný mechanismus vzniku MINS a pMI není známý. Jako logická se jeví nedostatečná perioperační perfúze myokardu. IOH je známý rizikový faktor pMI (71). MINS, definované pooperačním vzestupem troponinu I, se objevuje u 19 % vysoce rizikových pacientů podstupujících nekardiochirurgický operační výkon, a je nezávislý prediktor 30-ti denní mortality (72). Van Waes a kol. prokázali u pacientů starších 60 let podstupujících cévní operační výkon, že pokles MAP o 40 % a více oproti hodnotě před úvodem do anestezie, při kumulativní délce nad 30 minut, je nezávislý rizikový faktor vzniku MINS (73). Při poklesu MAP o 30 % a více na 5 -10 minut roste riziko MINS až pětkrát (73). Z výše uvedeného vyplývá, že i GAIH vede ke zvýšení rizika těchto závažných perioperačních kardiovaskulárních komplikací.

1.9.4 Vliv IOH a GAIH na vznik perioperačního poškození ledvin

Krevní zásobení ledvin je závislé na systémovém perfuzním tlaku. Na podkladě autoregulačních mechanismů jsou schopny ledviny udržet stabilní průtok při MAP od 75 mm Hg do 170 mm Hg (32). Ledviny nepatří mezi tzv. privilegované orgány, které jsou přednostně zásobeny při centralizaci oběhu. Krevní zásobení ledvin při centralizaci oběhu klesá. Perioperační poškození ledvin (dle definice The Acute Kidney Injury Network) je popisováno u 7,5 % pacientů podstupujících nekardiochirurgický operační výkon (74). Sun a kol. publikovali retrospektivní studii zahrnující 5127 pacientů, u kterých při poklesu MAP pod 60mm Hg nad 20 minut nebo poklesu MAP pod 50mm Hg nad 10 minut významně rostlo riziko pooperačního poškození ledvin (12).

2. Cíle disertační práce

1. Poskytnout ucelený přehled úrovně současného poznání týkající se GAIH
2. Popsat epidemiologickou situaci výskytu GAIH
3. Kriticky zhodnotit získaná data a porovnat je s daty literárními

3. Soubor pacientů

Naše práce byla koncipována jako multicentrická prospektivní cross-sectional observační studie. Zařazování byli pacienti z pěti českých anesteziologických pracovišť různé velikosti. Různě velká pracoviště byla zahrnuta z důvodu minimalizace vlivu lokálních zvyklostí a tím zvýšení možnosti zobecnění (externí validity) naší práce.

3.1. Zahrnutá pracoviště

- Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava
- Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Olomouc
- Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Motol
- Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem o.z
- Oddělení anesteziologie a resuscitace, Nemocnice Nový Jičín a.s

3.2 Zařazovací kritéria

- Věk nad 18 let
- Plánovaný nekardiochirurgický výkon v CA s odhadovanou délkou alespoň 30 minut
- Výkon s ETI a řízenou umělou plicní ventilací
- Operační obory
 - Chirurgie
 - Urologie
 - Neurochirurgie
 - Otorinolaryngologie
 - Stomatochirurgie
 - Ortopedie
 - Traumatologie
 - Plastická chirurgie
 - Gynekologie

3.3. Vyřazovací kritéria

- Těhotenství
- Obtížné zajištění dýchacích cest – definované jako nemožnost zavedení endotracheální rourky do trachey při dvou a více pokusech
- ETI v lokální anestezii
- ASA IV a vyšší

4. Metodika

Studie byla schválena etickou komisí (EK) Fakultní nemocnice Ostrava (číslo 976 z roku 2014).

Souhlas EK byl akceptován i ostatními centry participujícími na studii. Vzhledem k prospektivnímu charakteru práce, byl vyžadován informovaný souhlas všech pacientů před jejich zařazením do studie.

Volba a dávkování premedikace, inhalačních i intravenózních anestetik byla zcela v režii anesteziologa a nebyla nijak standardizovaná.

Premedikace byla podávána v běžně užívaných schématech. Perorální (PO) premedikace byla podána 60 min před odjezdem na operační sál, intramuskulární (IM) byla podána 30 min před odjezdem na sál.

Všichni pacienti byli rutinně monitorováni dle národního standardu daného Českou společností anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (www.csarim.cz) a byli protektivně ventilováni do pásma normokapie.

Předoperačně byly zaznamenány: hmotnost, výška, body mass index (tělesná hmotnost (kg) / tělesná výška²), přepočítání na ideální váhu dle Verndocka : výška (cm) * 0,75 - 62,5, ASA, anamnéza chronického onemocnění (hypertenze, diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční, stav po infarktu myokardu, stav po cévní mozkové příhodě, renální insuficienci), chronická medikace (kategorie - betablokátory, blokátory kalciových kanálů, ACEI + AT₁, diuretika, centrální antihypertenziva, inzulin, perorální antidiabetika).

Po příjezdu na operační sál byly zaznamenávány: STK, DTK, MAP, TF v časech T₀ (hodnota před úvodem do CA), T_{ETI} (hodnota po endotracheální intubaci), T₅ (hodnota za 5 minut od ETI), T₁₀ (hodnota za 10 minut od ETI).

Předoperační data byla získávána z patientské dokumentace. Po napojení na monitor vitálních funkcí byly TK a P získávány z něj. Všechna získaná data byla vepsána do patientských záznamů (CRF)

Vyplněné CRF z jednotlivých pracovišť byly odeslány do Fakultní nemocnice Ostrava k analýze.

5. Statistická analýza

Před zahájením sběru dat byl vypracován podrobný plán studie. Na základě odhadu, že GAIH se vyskytuje u 25 % pacientů, byla minimální velikost studie stanovena použitím power analýzy (úroveň významnosti 0,05, testovací výkon s parametrem binomické distribuce 0,8) na 492 pacientů (75). Četnost GAIH byla odhadnuta na 25% na základě studie publikované Reichem a kol., ve které se GAIH vyskytla u 9 % pacientů(19). GAIH byla definována jako 40% snížení MAP ve pokles MAP ve srovnání s výchozí hodnotou. Naše definice GAIH použila mírnější hodnotu poklesu MAP (30 % a více), proto byl odhad četnosti GAIH vyšší.

Před analýzou bylo použito předběžného zpracování dat včetně čištění. Tukeyova metoda vnitřních hradeb a Grubbův test byly použity k odstranění odlehlých hodnot pro spojité proměnné. Souvislé proměnné (věk, BMI) byly charakterizovány středním, dolním a horním kvantilem. Kategorické proměnné byly popsány jako četnost a relativní četnost jednotlivých variant.

V univariální analýze byla normalita rozložení souvislých proměnných (věk, dávka propofolu a sufentanilu) ověřena pomocí Kolmogorovova-Smirnovova testu. Vzhledem k nenormálnímu rozložení byl pro porovnání některých souvislých proměnných pacientů s a bez GAIH použit Mann-Whitneyův test. Pro porovnání párových pozorování STK v čase T_0 a T_{ETI} , T_5 a T_{10} byl použit test Wilcoxon Signature Rank Test. Pro porovnání nominálních proměnných pacientů s a bez GAIH byl použit test Yatesův chi-kvadrát test.

Dále jsme použili multivariální logistickou regresi k identifikaci rizikových faktorů. Vzhledem k předpokládané převaze použití kombinace propofolu a sufentanilu jsme do modelu zahrnuli pouze pacienty s tímto typem úvodu do CA. Nulový model zahrnoval věk, hmotnost, výšku, BMI, preindukční STK, komorbidity a chronickou medikaci. Tento model byl redukován zpětným vyloučením na základě hodnoty informačního kritéria Akaike. Waldovův test byl použit k určení významu jednotlivých koeficientů v modelu.

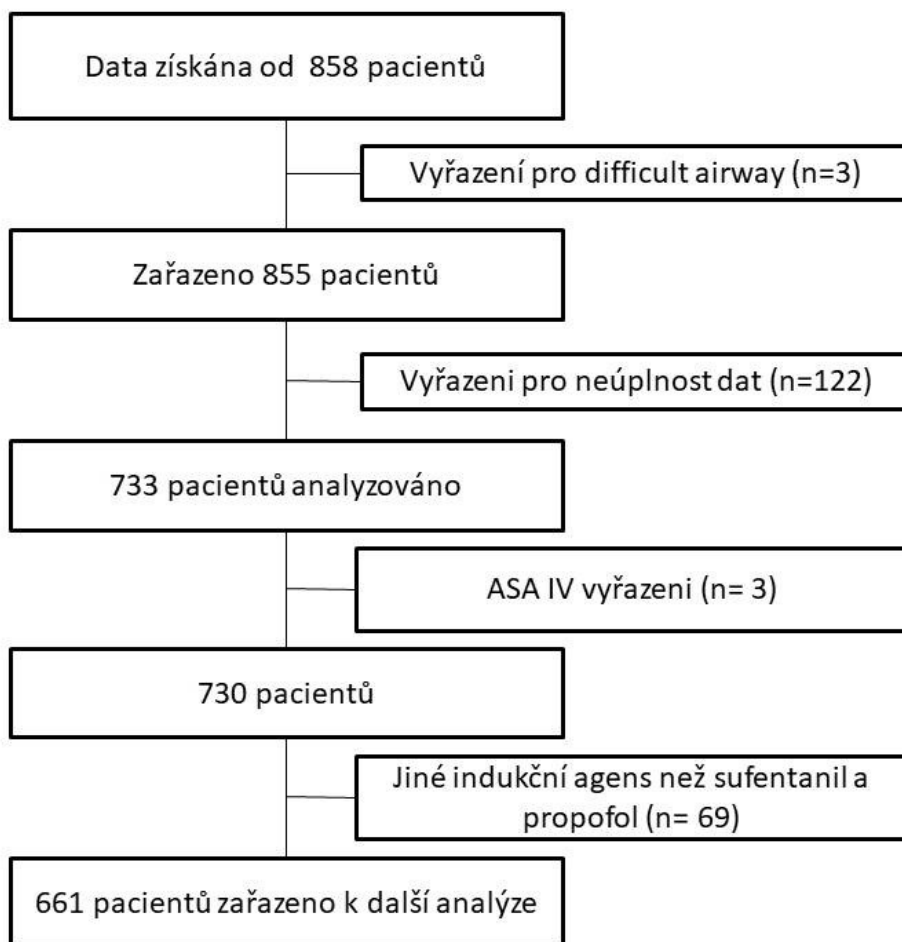
Pro analýzu vlivu volatilních anestetik jsme nejprve použili korekci na ekvivalentní dávky (EQD), na základě korekce na stejné minimální alveolární koncentrace (MAC) (76). Poté porovnávali tyto EQD pacientů s a bez GAIH Mann-Whitneyovým testem.

Všechny metody statistické inference byly vyhodnoceny na úrovni 5% významnosti. Výpočty byly provedeny pomocí R softwaru, verze 3.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

6. Výsledky

Vyplněné CRF jsme získali od 858 pacientů, z nichž bylo 733 (85 %) kompletních. Tři pacienti byli vyloučeni z důvodu obtížného zajištění dýchacích cest při úvodu do CA. Většina pacientů byla uvedena do CA kombinací sufentanilu a propofolu (n = 664, 90,6 %). Pro zvýšení homogenity souboru dále analyzujeme pouze skupinu s tímto typem úvodu. Ze stejného důvodu jsme vyloučili pacienty ASA IV (n = 3). Do podrobné analýzy bylo zařazeno celkem 661 pacientů. Detailní průběh náboru pacientů zobrazuje Obrázek č. 3. Soubor pacientů ukazuje Tabulka č. 7.

Obrázek č. 3.: Vývojový diagram náboru pacientů



Tabulka č. 7.: Soubor dále analyzovaných pacientů

n=661 (horní a dolní kvartil)

Věk (roky)	55 (41; 67)
Výška (kg)	170 (164; 178)
Hmotnost (cm)	80 (68; 90)
BMI (-)	27,3 (23,7; 30,9)

ASA

I	147 (22,2 %)
II	360 (54,5 %)
III	154 (23,3 %)

Chronická medikace

Beta blokátory	130 (19,7 %)
Blokátory vápníkových kanálů	84 (12,7 %)
ACE inhibitory a sartany	177 (26,8 %)
Perorální antidiabetika	47 (7,1 %)
Inzulín	20 (3,0 %)
Diuretika	62 (9,4 %)
Komorbidity	
Hypertenze	283 (42,8 %)
Diabetes mellitus 2, typ	88 (13,3 %)
Ischemická choroba srdeční	60 (9,1 %)
Chronické selhání ledvin	20 (3,0 %)

Systolický krevní tlak před úvodem do anestezie (mm Hg)

< 130	169 (25,6 %)
130- 139	106 (16,0 %)
140 – 159	230 (34,8%)
160 – 179	105 (15,9 %)
>179	51 ("7,7 " %)

Dávka propofolu a sufentanilu při úvodu do anestezie

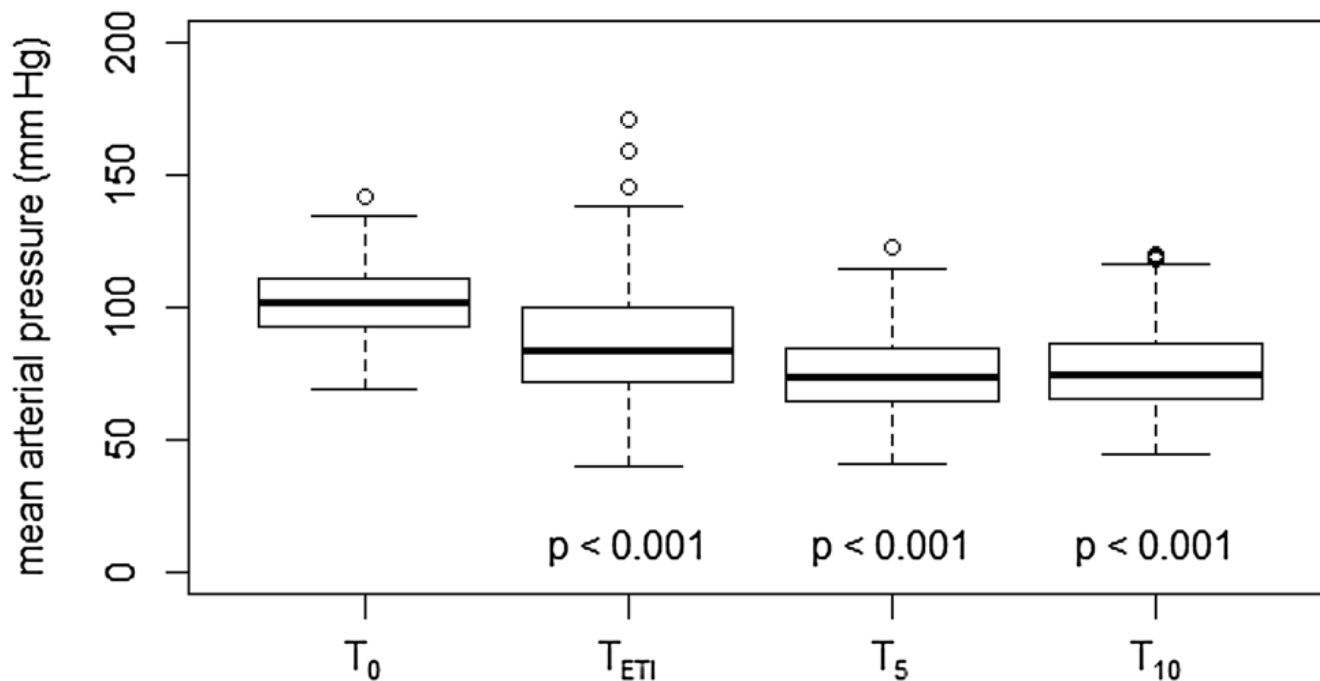
Propofol(mg/kg)	2,5 (2,1; 2,8)
Sufentanil (ug/kg)	0,22 (0,16; 0,29)

6.1 Četnosti výskytu hypotenze

GAIH byla pozorována u 9,4 % (n=62) pacientů v T_{ETI} , u 22,7 % (n=150) v T_5 a u 23,1 % (n=153) v T_{10}

U 36,5 % (n = 241) pacientů byla GAIH přítomna alespoň v jednom ze sledovaných časů. Ve všech sledovaných časech trvala GAIH u 2,9 % (n = 19) pacientů. Trend hodnot MAP ukazuje Graf č. 1.

Graf č. 1.: Vývoj středního arteriálního tlaku po úvodu do CA

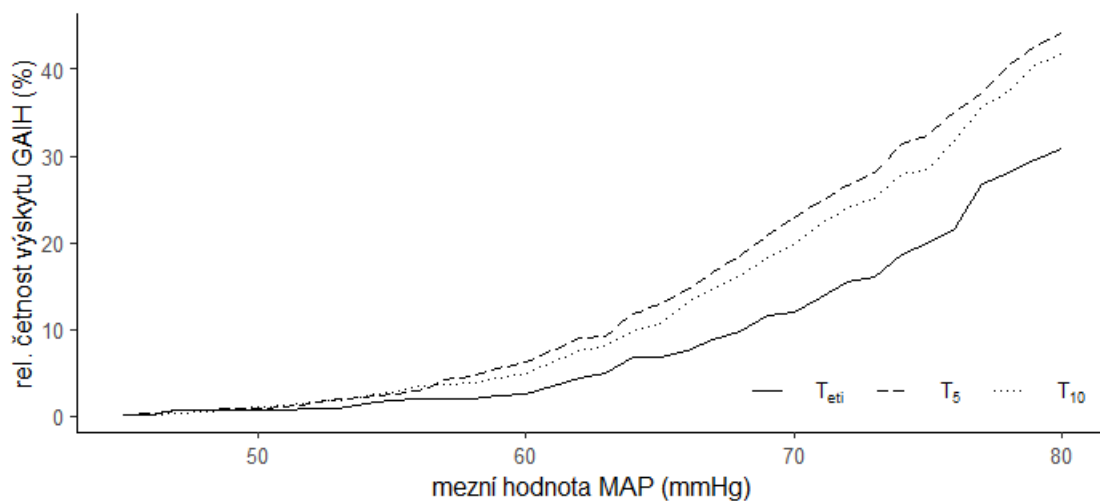


(T_0 – čas příjezdu na op. sál, T_{ETI} - čas po intubaci, T_5 – čas 5 minut po intubaci, T_{10} – čas 10 minut po intubaci)

6. 2. Četnost výskytu GAIH v závislosti na použité definici

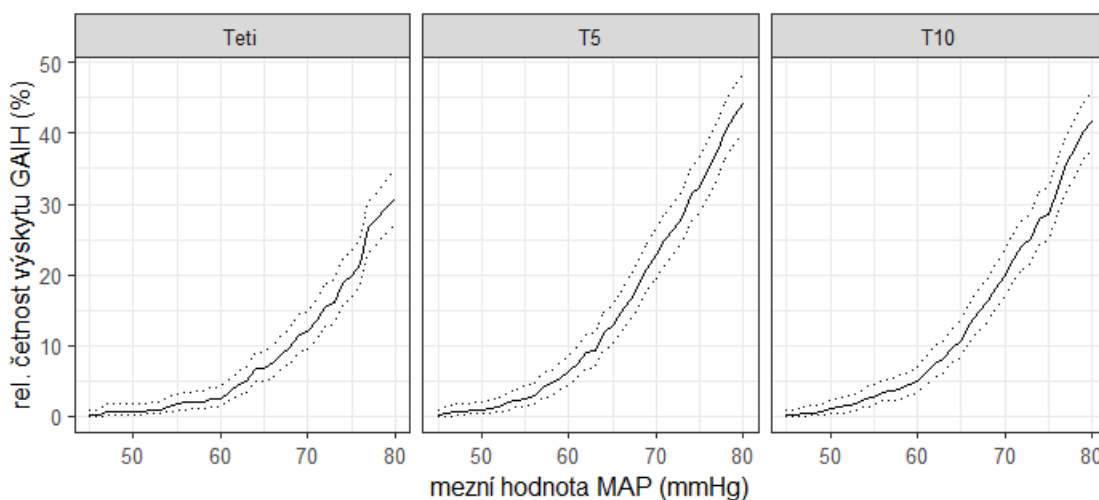
Vzhledem k výše diskutované problematice nejednotné definice GAIH a IOH. Jsme post-hoc provedli analýzu srovnávající četnost výskytu v závislosti na typu použité definice GAIH. Nejprve jsme použili definici na základě absolutní hodnoty TK. Není neočekávaným zjištěním, že čím nižší bude tato hranice, tím méně častěji se GAIH bude vyskytovat, tuto závislost popisuje Graf č. 2. a č. 3. zobrazuje totéž pro jednotlivé sledované časy odděleně. Relativní četnost výskytu GAIH dle zvolené mezní hodnoty MAP ($n = 589$) zobrazuje Tabulka č. 8.

Graf č. 2.: Vztah četnosti výskytu GAIH na základě použité mezní hodnoty MAP



(MAP – střední arteriální tlak, GAIH – hypotenze po úvodu do anestezie)

Graf č. 3.: Vztah četnosti výskytu GAIH zvláště pro jednotlivé sledované časy na základě použité mezní hodnoty MAP.



(MAP – střední arteriální tlak, GAIH – hypotenze po úvodu do anestezie, T_{ETI} - čas po intubaci, T₅ – čas 5 minut po intubaci, T₁₀ – čas 10 minut po intubaci, plná čára – relativní četnost GAIH ve výběrovém souboru, tečkované čáry – 95% intervalový odhad pravděpodobnosti výskytu GAIH při dané mezní hodnotě MAP)

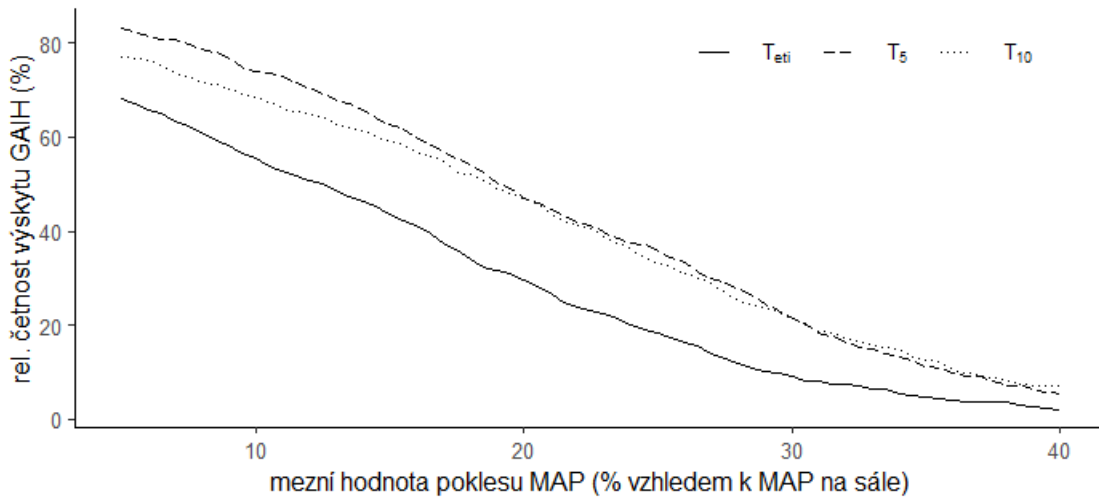
Tabulka č. 8.: Relativní četnost výskytu GAIH dle zvolené mezní hodnoty MAP (n = 589) v závorce je uveden 95 % Clopperův-Pearsonův intervalový odhad pravděpodobnosti výskytu GAIH.

MAP (mmHg)	T _{ETI}	T ₅	T ₁₀
< 45	0,2 % (0,0 %, 0,9 %)	0,2 % (0,0 %, 0,9 %)	0,2 % (0,0 %, 0,9 %)
< 50	0,7 % (0,2 %, 1,7 %)	0,8 % (0,3 %, 2 %)	1 % (0,4 %, 2,2 %)
< 55	1,7 % (0,8 %, 3,1 %)	2,5 % (1,4 %, 4,2 %)	2,7 % (1,6 %, 4,4 %)
< 60	2,5 % (1,4 %, 4,2 %)	6,3 % (4,5 %, 8,6 %)	4,9 % (3,3 %, 7 %)
< 65	6,8 % (4,9 %, 9,1 %)	12,9 % (10,3 %, 15,9 %)	10,7 % (8,3 %, 13,5 %)
< 70	11,9 % (9,4 %, 14,8 %)	22,8 % (19,4 %, 26,4 %)	20 % (16,9 %, 23,5 %)
< 75	20 % (16,9 %, 23,5 %)	32,4 % (28,7 %, 36,4 %)	28,5 % (24,9 %, 32,4 %)
< 80	30,9 % (27,2 %, 34,8 %)	44,1 % (40,1 %, 48,3 %)	41,8 % (37,7 %, 45,9 %)

(T_{ETI} - čas po intubaci, T₅ – čas 5 minut po intubaci, T₁₀ – čas 10 minut)

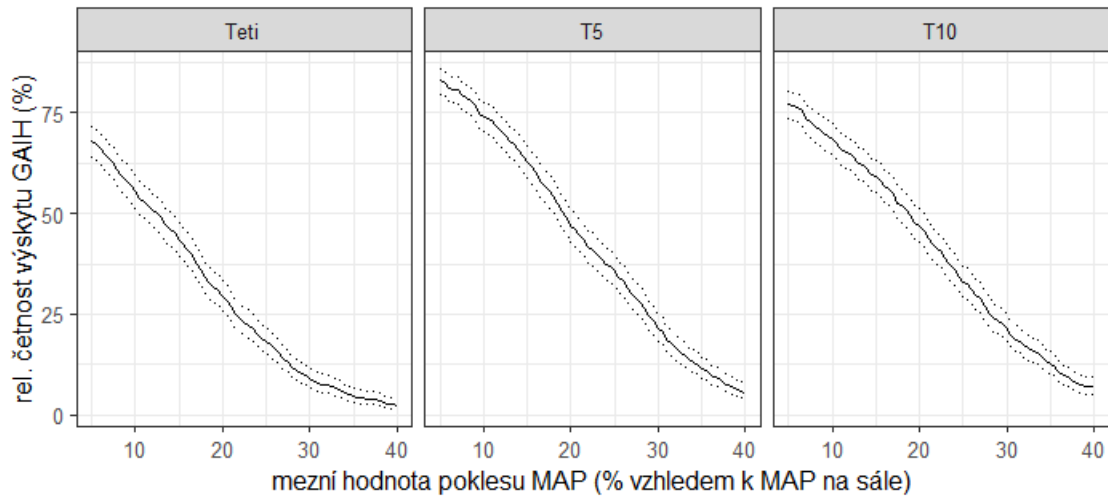
Dále jsme porovnávali relativní četnost výskytu GAIH na základě použité hodnoty poklesu MAP vůči hodnotě TK přes úvodem do CA. Tento vztah zobrazuje Graf č.4, č.5 a Tabulka č. 9.

Graf č. 4.: Vztah četnosti výskytu GAIH na základě použité mezní hodnoty poklesu MAP.



(MAP – střední arteriální tlak, GAIH – hypotenze po úvodu do anestezie)

Graf č. 5.: Vztah četnosti výskytu GAIH zvlášť pro jednotlivé sledované časy na základě použité mezní hodnoty poklesu MAP (mm Hg).



(MAP – střední arteriální tlak, GAIH – hypotenze po úvodu do anestezie, T_{ETI} – čas po intubaci, T₅ – čas 5 minut po intubaci, T₁₀ – čas 10 minut po intubaci, plná čára – relativní četnost GAIH ve výběrovém souboru, tečkované čáry – 95% intervalový odhad pravděpodobnosti výskytu GAIH při dané mezní % hodnotě MAP)

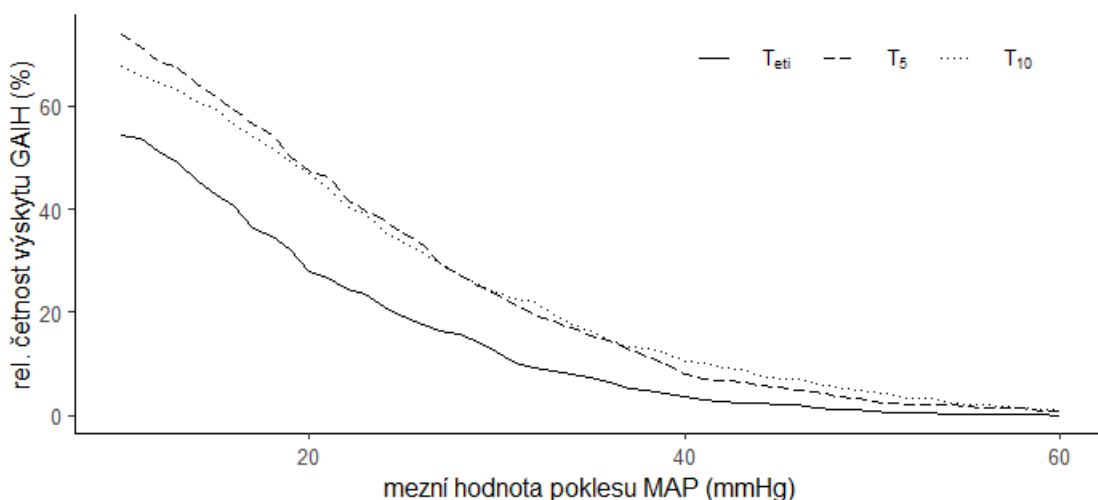
Tabulka č. 9.: Definice GAIH dle poklesu MAP v daném čase vůči MAP na sále: Relativní četnost výskytu GAIH dle zvolené mezní hodnoty poklesu MAP (n = 589), v závorce je uveden 95 % Clopperův-Pearsonův intervalový odhad pravděpodobnosti výskytu GAIH

Pokles MAP (mmHg)	T _{eti}	T ₅	T ₁₀
> 10	54,5 % (50,4 %, 58,6 %)	73,9 % (70,1 %, 77,4 %)	67,9 % (64 %, 71,7 %)
> 20	27,8 % (24,3 %, 31,7 %)	47,5 % (43,4 %, 51,7 %)	47 % (42,9 %, 51,2 %)
> 30	12,2 % (9,7 %, 15,1 %)	23,4 % (20,1 %, 27,1 %)	23,9 % (20,5 %, 27,6 %)
> 40	3,7 % (2,4 %, 5,6 %)	7,8 % (5,8 %, 10,3 %)	10,5 % (8,2 %, 13,3 %)
> 50	0,8 % (0,3 %, 2 %)	2,7 % (1,6 %, 4,4 %)	4,4 % (2,9 %, 6,4 %)
> 60	---	0,7 % (0,2 %, 1,7 %)	1,2 % (0,5 %, 2,4 %)

(T_{ETI} - čas po intubaci, T₅ – čas 5 minut po intubaci, T₁₀ – čas 10 minut)

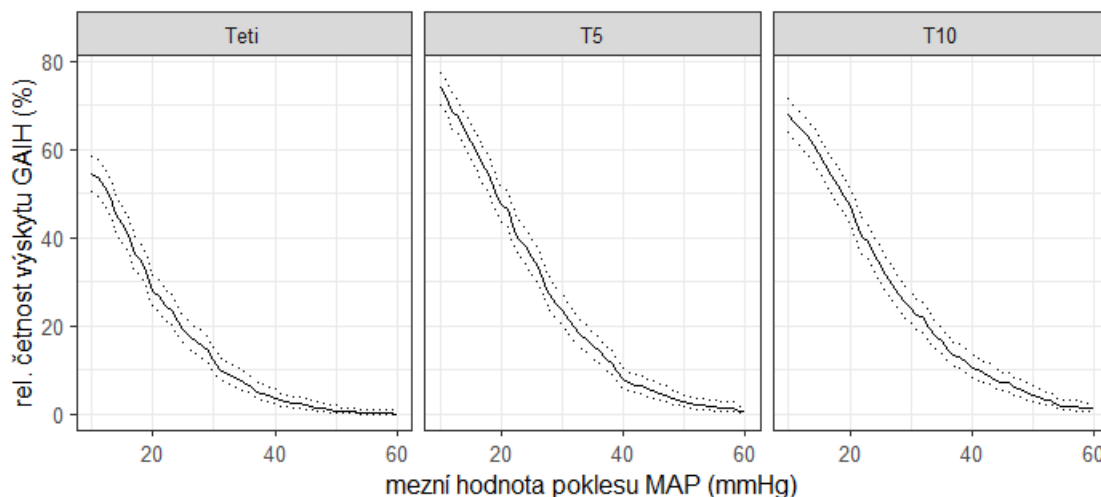
Relativní četnost výskytu GAIH na základě použité hodnoty poklesu relativní hodnoty poklesu MAP vůči hodnotě TK po příjezdu na operační sál. Tento vztah zobrazuje Graf č.6, č.7 a Tabulka č.10.

Graf č. 6.: Vztah četnosti výskytu GAIH na základě použité mezní relativní hodnoty poklesu MAP vůči hodnotě po příjezdu na operační sál



(MAP – střední arteriální tlak, GAIH – hypotenze po úvodu do anestezie, T_{ETI} - čas po intubaci, T₅ – čas 5 minut po intubaci, T₁₀ – čas 10 minut po intubaci)

Graf č. 7.: Vztah četnosti výskytu GAIH zvláště pro jednotlivé sledované časy na základě použité mezní relativní hodnoty poklesu MAP vůči hodnotě po příjezdu na operační sál



((MAP – střední arteriální tlak, GAIH – hypotenze po úvodu do anestezie, T_{ETI} – čas po intubaci, T₅ – čas 5 minut po intubaci, T₁₀ – čas 10 minut po intubaci, plná čára – relativní četnost GAIH ve výběrovém souboru, tečkované čáry – 95% intervalový odhad pravděpodobnosti výskytu GAIH při dané mezní hodnotě relativního poklesu MAP)

Tabulka č. 10: Definice GAIH dle relativního poklesu MAP v daném čase vůči MAP na sále:

Relativní četnost výskytu GAIH dle zvolené mezní hodnoty relativního poklesu MAP (n = 589),

v závorce je uveden 95 % Clopperův-Pearsonův intervalový odhad pravděpodobnosti výskytu GAIH

Rel. pokles MAP

(% vůči MAP na sále)	T _{eti}	T ₅	T ₁₀
> 5 %	68,1 % (64,1 %, 71,8 %)	83 % (79,7 %, 86 %)	77,1 % (73,5 %, 80,4 %)
> 10 %	55,5 % (51,4 %, 59,6 %)	74 % (70,3 %, 77,5 %)	68,6 % (64,7 %, 72,3 %)
> 15 %	43,5 % (39,4 %, 47,6 %)	62,8 % (58,8 %, 66,7 %)	59,3 % (55,2 %, 63,3 %)
> 20 %	29,5 % (25,9 %, 33,4 %)	46,9 % (42,8 %, 51 %)	47 % (42,9 %, 51,2 %)
> 25 %	18,3 % (15,3 %, 21,7 %)	35,8 % (31,9 %, 39,8 %)	33,1 % (29,3 %, 37,1 %)
> 30 %	9,2 % (7,0 %, 11,8 %)	21,6 % (18,3 %, 25,1 %)	21,4 % (18,1 %, 24,9 %)
> 35 %	4,8 % (3,2 %, 6,8 %)	11,4 % (8,9 %, 14,2 %)	12,7 % (10,1 %, 15,7 %)
> 40 %	2,2 % (1,2 %, 3,7 %)	5,4 % (3,7 %, 7,6 %)	7,0 % (5,0 %, 9,3 %)

6. 3. Rizikové faktory

Pro identifikaci rizikových faktorů jsme provedli nejprve univariální a pak multivariální logistickou regresi (viz výše). Srovnání skupin s GAIH a bez GAIH v T_{ETI}, T₅ a T₁₀ zobrazuje Tabulka č. 11 a č.12, č.14.

Tabulka č. 11.: Srovnání pacientů s GAIH a bez GAIH v T_{ETI}

	T _{ETI}		
	S GAIH	bez GAIH	p
Počet	n = 62 (9,4 %)	n = 599 (90,6 %)	
Věk (roky)	63 (54; 69)	54 (40; 66)	0,001
Hmotnost (kg)	170 (165; 176)	170 (164; 178)	0,905
Výška (cm)	81 (68; 93)	80 (68; 90)	0,646
BMI (-)	27,4 (23,7; 31,3)	27,3 (23,7; 30,9)	0,631
ASA			
I	7 (11,3 %)	140 (23,4 %)	0,044
II	38 (61,3 %)	322 (53,8 %)	0,317
III	17 (27,4 %)	137 (22,8 %)	0,517
Chronická Medikace			
Beta blokátory	18 (29,0 %)	112 (18,7 %)	0,075
Ca blokátory	6 (9,7 %)	78 (13,0 %)	0,581
ACE inhibitory a sartany	21 (33,9 %)	156 (25,9 %)	0,240
Perorální antidiabetika	5 (8,1 %)	42 (7,0 %)	0,962
Inzulín	2 (3,2 %)	18 (3,0 %)	>0,999
Diuretika	9 (14,5 %)	53 (8,8 %)	0,219
Komorbidity			
Hypertenze	31 (50,0 %)	252 (42,1 %)	0,286
Diabetes mellitus II, typu	10 (16,1 %)	78 (13,0 %)	0,625
Ischemická choroba srdeční	7 (11,3 %)	53 (8,8 %)	0,685
Chronická selhání ledvin	1 (1,6 %)	19 (3,2 %)	0,770
Systolický krevní tlak před úvodem do anestezie (mm Hg)			
< 130	14 (22,6 %)	155 (25,9 %)	0,679
130- 139	11 (17,7 %)	95 (15,9 %)	0,839
140 – 159	23 (37,1 %)	207 (34,6 %)	0,795

160 – 179	7 (11,3 %)	98 (16,4 %)	0,391
>179	7 (11,3 %)	44 (7,2 %)	0,391

Dávka propofolu a sufentanilu

Propofol(mg/kg)	2,6 (2,1; 3,0)	2,5 (2,1; 2,8)	0,575
Sufentanil (ug/kg)	0,23 (0,17; 0,29)	0,22 (0,16; 0,30)	0,241

Tabulka č. 12.: Srovnání pacientů s GAIH a bez GAIH v T₅

	T ₅		
	S GAIH	bez GAIH	p
Počet	n=150 (22,7 %)	n = 511 (77,3 %)	
Věk (roky)	63 (53; 69)	52 (39; 65)	<0,001
Hmotnost(kg)	170 (165; 176)	170 (164; 178)	0,225
Výška (cm)	84 (71; 93)	80 (66; 90)	0,033
BMI (-)	28,7 (24,9; 31,6)	26,9 (23,3; 30,4)	0,001
ASA			
I	12 (8,0 %)	135 (26,4 %)	<0,001
II	98 (65,3 %)	262 (51,3 %)	0,003
III	40 (26,7 %)	114 (22,3 %)	0,317
Chronická Medikace			
Beta blokátory	44 (29,3 %)	86 (16,8 %)	0,001
Ca blokátory	28 (18,7 %)	56 (11,0 %)	0,019
ACE inhibitory a			
Sartany	52 (34,7 %)	125 (24,5 %)	0,017
Perorální			
antidiabetika	13 (8,7 %)	34 (6,7 %)	0,507
Inzulín	6 (4,0 %)	14 (2,7 %)	0,602
Diuretika	18 (12,0 %)	44 (8,6 %)	0,275
Komorbidity			
Hypertenze	84 (56,0 %)	199 (38,9 %)	<0,001
Diabetes mellitus II,			
typu	30 (20,0 %)	58 (11,4 %)	0,009
Ischemická choroba			
srdeční	18 (12,0 %)	42 (8,2 %)	0,209
Chronická selhání			
ledvin	9 (6,0 %)	11 (2,2 %)	0,032
Systolický krevní tlak před úvodem do anestezie (mm Hg)			
<130	18 (12,0 %)	151 (29,5 %)	<0,001
130-139	24 (16,0 %)	82 (16,0 %)	>0,999
140–159	51 (34,0 %)	179 (35,0 %)	0,892
160–179	31 (20,7 %)	74 (14,5 %)	0,090
>179	26 (17,3 %)	25 (5,0 %)	<0,001

Dávka propofolu a sufentanilu

Propofol(mg/kg)	2,6 (2,2; 2,9)	2,5 (2,1; 2,8)	0,037
Sufentanil (ug/kg)	0,23 (0,17; 0,31)	0,22 (0,16; 0,29)	0,088

Tabulka č. 13. Srovnání pacientů s GAIH a bez GAIH v T₁₀

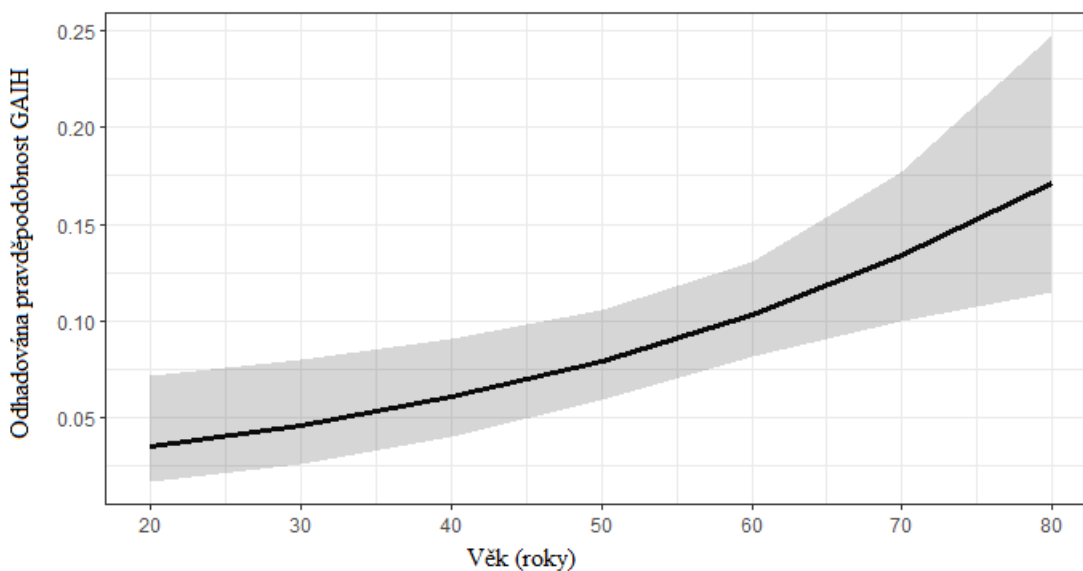
	T ₁₀		p
	S GAIH	bez GAIH	
Počet	n =153 (23,1%)	n = 508 (76,9 %)	
Věk (roky)	63(53; 70)	52 (39; 65)	<0,001
Hmotnost(kg)	171 (165; 178)	170 (164; 178)	0,826
Výška (cm)	83 (72; 90)	80 (65; 90)	0,061
BMI (-)	27,8 (24,9; 31,2)	27,0 (23,3; 30,7)	0,014
ASA			
I	16 (10,5 %)	131 (25,8 %)	<0,001
II	92 (60,1 %)	268 (52,8 %)	0,130
III	45 (29,4 %)	109 (21,4 %)	0,053
Chronická Medikace			
Beta blokátory	38 (24,8 %)	92 (18,1 %)	0,086
Ca blokátory	31 (20,3 %)	53 (10,4 %)	0,002
ACE inhibitory a Sartany	57 (37,3 %)	120 (23,6 %)	0,001
Perorální antidiabetika	18 (11,8 %)	29 (5,7 %)	0,018
Inzulín	6 (3,9 %)	14 (2,8 %)	0,639
Diuretika	26 (17,0 %)	36 (7,1 %)	<0,001
Komorbidity			
Hypertenze	84 (54,9 %)	199 (39,2 %)	0,001
Diabetes mellitus II, typu	39 (25,5 %)	49 (9,6 %)	<0,001
Ischemická choroba srdeční	23 (15,0 %)	37 (7,2 %)	0,006
Chronická selhání ledvin	6 (3,9 %)	14 (2,8 %)	0,639
Systolický krevní tlak před úvodem do anestezie (mm Hg)			
<130	14 (9,2 %)	155 (30,5 %)	<0,001
130-139	22 (14,4 %)	84 (16,5 %)	0,609
140–159	48 (31,4 %)	182 (35,8 %)	0,359
160–179	43 (28,1 %)	62 (12,2 %)	<0,001
>179	26 (16,9 %)	25 (5,0 %)	<0,001

Dávka propofolu a sufentanilu

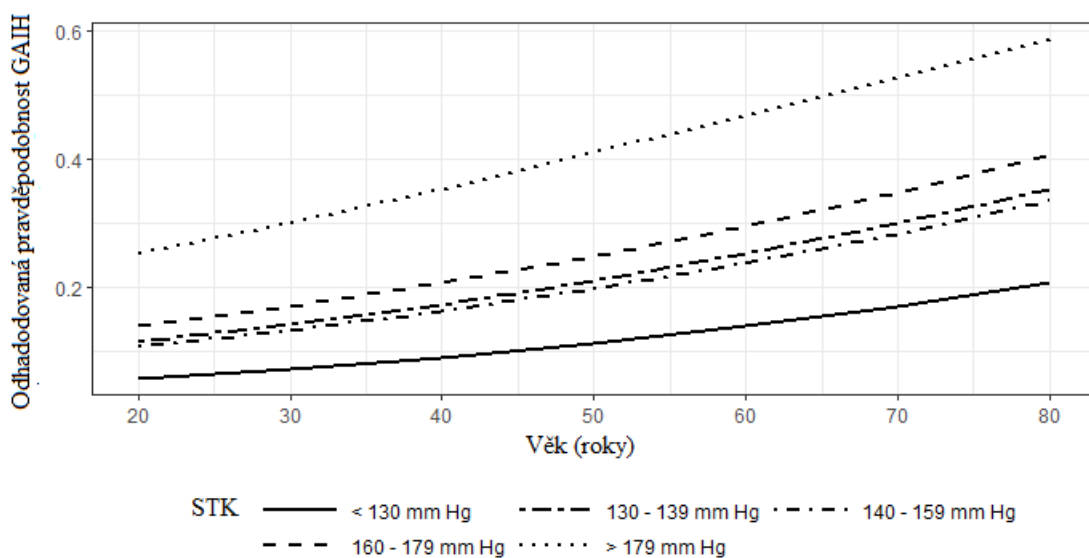
Propofol(mg/kg)	2,6 (2,2; 2,9)	2,5 (2,1; 2,8)	0,046
	0,23 (0,16;		
Sufentanil (ug/kg)	0,31)	0,22 (0,16; 0,29)	0,175

Na základě multivariantní logistické regrese jsme jako rizikový faktor pro vznik GAIH v T_{ETI} identifikovali pouze věk ($p = 0,002$), pro T₅ věk ($p = 0,001$) a stupeň dekompenzace hypertenze při příjezdu na operační sál ($p < 0,001$), pro T₁₀ věk ($p = 0,003$), stupeň kompenzace hypertenze ($p < 0,001$), a přítomnost diabetu ($p = 0,0012$). Rizikové faktory pro GAIH v jakémkoli sledovaném časovém bodě byly věk ($p < 0,001$) a stupeň kompenzace hypertenze ($p < 0,001$). Výsledky multivariantní logistické regrese ukazuje tabulka č.5. Pravděpodobnosti modely zobrazují Graf č.8, č.9 a č.10.

Graf č. 8.: Vliv věku na odhadovanou pravděpodobnost GAIH v T_{ETI}

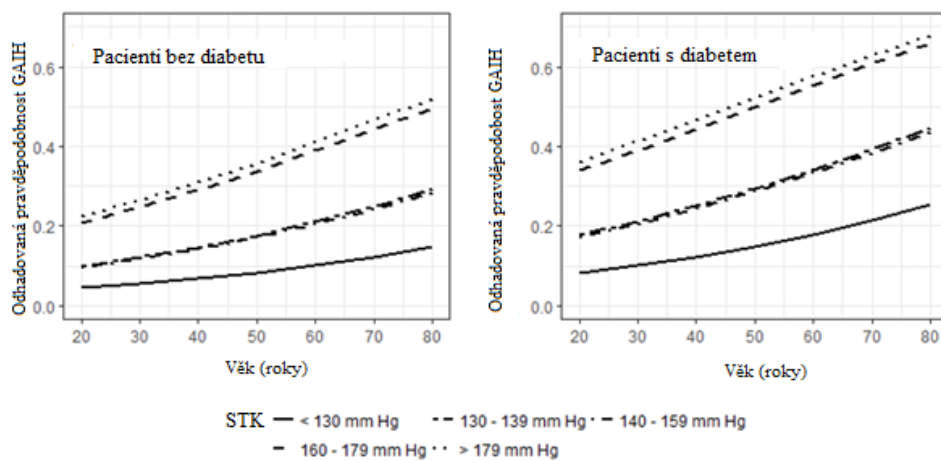


Graf č. 9.: Vliv věku a vstupního systolického tlaku na odhadovanou pravděpodobnost GAIH v T₅



(STK – Systolický krevní tlak po příjezdu na operační sál)

Graf č. 10.: Vliv věku, vstupního systolického tlaku a přítomnosti diabetes mellitus 2. typu na odhadovanou pravděpodobnost GAIH v T₁₀



7. Diskuze

7. 1. Hlavní výsledky práce

Naše výsledky ukazují na vysoký výskyt GAIH (36,5 %) v čase od podání hypnotik do času 10 minut po ETI. U části pacientů (2,9 %) došlo k hypotenzi v celém sledovaném intervalu GA. Nejvyšší výskyt GAIH byl pozorován v časech 5 a 10 minut po ETI. Riziko GAIH roste s věkem, stupněm dekompenzace hypertenze a přítomnosti diabetes mellitus II typu. Prokázali jsme, že se zvyšující se dávkou propofolu se zvyšuje riziko GAIH. Nenašli jsme žádný vztah mezi typem použitého inhalačního anestetika a výskytem GAIH. Naše práce ukazuje vysokou účinnost intervencí použitých ke korekci hypotenze.

7.2 Interpretace výsledků a srovnání s jinými pracemi

Studii zabývajících se výskytem hypotenze explicitně po úvodu do celkové anestezie je jen omezený počet. Výrazným problémem pro srovnání s jinými pracemi je variabilita použité definice GAIH. Reich a kol. ve své práci popisuje výskyt GAIH u 9 % pacientů. Kritéria hypotenze jsou v této práci definována jako pokles o 40 % a více současně s poklesem MAP o více než 70 mm Hg oproti hodnotě před úvodem do celkové anestezie nebo pokles MAP pod 60 mm Hg. Reichova práce jako hypotenzi definuje podstatně nižší hodnotu TK než byla použita v naší práci. Z tohoto důvodu je i četnost výskytu hypotenze rozdílná. Dalším rozdílem mezi těmito pracemi, je fakt, že Reich a kol. zařazovali jak plánované, tak akutní a urgentní výkony v CA. V naší práci byli zařazeni jen pacienti podstupující plánovaný výkon v CA. Jako rizikové faktory vzniku hypotenze byly identifikovány ASA statut III-IV, věk nad 50 let, MAP pod 70 mm Hg již předoperačně, použití propofolu v úvodu do anestezie a vysoké dávky fentanylu (nad 5.0 ug/Kg) (19). Rozdílné rizikové faktory výskytu GAIH lze zdůvodnit různým spektrem zařazených pacientů.

Ida a kol. ve své retrospektivní analýze 157 pacientů taktéž hodnotí přítomnost GAIH definovanou jako pokles krevního tlaku o 25 %. Výskyt GAIH v této práci byl 73,2 % pacientů v intervalu do tracheální intubace a u 96,8 % v intervalu od intubace do kožní incize (20). Tato studie zahrnuje jak kardiochirurgické, tak nekardiochirurgické pacienty. Srovnání těchto výsledků s naší prací je nemožné především z důvodu zcela rozdílně definovaných sledovaných časů. Limitací této práce je, že se jedno

pouze o retrospektivní analýzu anesteziologických záznamů

Naše práce podporuje existenci poklesu krevního tlaku po úvodu do anestezie jako reálný klinický problém. Vztah mezi hypotenzí po úvodu do celkové anestezie, mortalitou a prodlouženou délkou hospitalizace popisuje i Reich a kol. ve skupině hospitalizovaných pacientů (19). Monk a kol. ve své retrospektivní studii prokázali, že pokles SBP pod 67 mm Hg během anestezie na déle než 8.2 minuty, MAP pod 49 mm Hg na déle než 3.9 min a nebo MAP o 50% původní hodnoty na déle než 5 minut je spojeno se zvýšeným rizikem 30 denní mortality(10).

Intraoperační hypotenze je prokázána jako faktor ovlivňující morbiditu a mortalitu pacientů podstupujících jak kardiochirurgický, tak nekardiochirurgický výkon. Recentní data jasně ukazují vztah mezi intraoperační hypotenzí a poškozením myokardu (73), AKI (12) a ischemií CNS (70). Pravděpodobně rovněž existuje vztah mezi intraoperační hypotenzí a nepříznivým neurologickým výsledkem (77), (78) a mortalitou (10). Je však otázkou, nakolik je rozhodující absolutní hodnota krevního tlaku a doba trvání hypotenze, v poslední době se objevují práce upozorňující na roli tzv. variability krevního tlaku ve vztahu k pooperační 30 denní mortalitě(63). Navíc, zdá se, že i hodnota krevního tlaku, která může být považována řadou anesteziologů v průběhu anestezie jako tzv. normální okolo 70 MAP, se v kombinacemi s jinými faktory (nízká MAC a nízký bispektrální index (BIS)) může podílet na nepříznivém klinickém výsledku (79).

Naše práce potvrdila výsledky jiných prací: pacienti s hypertenzí, diabetes mellitus a po prodělaném infarktu myokardu mají častější výskyt hypotenze po úvodu do CA, stejně tak jako pacienti s ACEI(60),(80).

Naše práce nepotvrdila výsledky jiných studií a neprokázala žádný vliv použitého intravenózního anestetika na četnost výskytu GAIH.

Studie rovněž přináší údaje o použitých intervencích a jejich efektivitě z pohledu anesteziologa.

Srovnání účinnosti efektu všech námi sledovaných intervencí pro léčbu GAIH jsme rovněž nenašli.

Studie má řadu limitací, které ovlivňují interpretaci získaných údajů a jejich generalizaci. Klíčovým problémem studií sledujících intraoperační hypotenzi je vždy její definice. V literatuře existuje velké množství definic intraoperační hypotenze, včetně různých dob trvání, což zásadně ovlivňuje srovnání a

interpretaci všech studií, zabývajících se danou problematikou (29) . Bijker a kol. publikoval přehledový článek srovnávající definice hypotenze během anestezie. Nejčastěji se vyskytující jsou pokles systolického tlaku o 20 % proti hodnotě před úvodem do celkové anestezie, kombinace hodnoty systolického tlaku pod 100mm Hg a/nebo pokles o 30 % hodnoty systolického tlaku před úvodem do CA, hodnota systolického tlaku pod 80mm Hg. Námi zvolená hranice hypotenze jako pokles o 30 % a více MAP oproti hodnotě před anestézií byla zvolena na základě studie publikované Bijker a kol, ve které signifikantně roste riziko cévní mozkové příhody při poklesu MAP během anestezie o 30 % a více oproti původní hodnotě (70). Druhá část naší definice, tj. pokles MAP pod 65, byla zvolena na základě nejčastěji v klinické praxi používané hodnoty.

Dalším problémem je hodnota „baseline“ tlaku, kde opět neexistuje univerzálně akceptovaná definice. Jedná se o tlak změřený těsně před úvodem do CA, tlak bezprostředně po příjezdu na operační sál, nebo se jedná o hodnotu tlaku změřenou v anesteziologické ambulanci, či ambulanci praktického lékaře, nebo o hodnotu tlaku, kterou pacient získá doma v klidu měřením automatickým tonometrem? Při srovnání TK v předoperačním vyšetření a TK změřeném těsně před úvodem do CA byl TK před úvodem vyšší o více než 10 mm Hg zaznamenán u 61 % pacientů. Průměrný rozdíl mezi těmito TK byl 11 mm Hg (37).

I v tom se literatura velmi rozchází, a 50% studií nemá tuto „baseline“ hodnotu definovanou (29). Naše práce za výchozí hodnotu pro porovnávání poklesu TK použila první hodnotu TK naměřenou po příjezdu na operační sál.

Dále je nutno zvážit, zda lze izolovaně naměřenou hodnotu nízkého tlaku považovat za hypotenzi, jen 10% studií má definovanou délku trvání nízkého tlaku ,kterou lze považovat za hypotenzi (29). Je tedy zřejmé, že pro další studie sledující výskyt hypotenze, a sledování vztahu mezi poklesem tlaku a vybranými ukazateli klinického výsledku, by bylo vhodné mít obecně přijatou definici tak, aby výsledky studií byly srovnatelné. V naší práci sledujeme jednotlivé poklesy tlaku, ale za klíčový považujeme výskyt hypotenze trvající v celém období po úvodu do CA (tzn. do času 10 min od ETI). Neméně významná je časová hranice mezi GAIH a IOH. Studie zabývající se GAIH sledují většinou jen prvních 10 minut od podání anestetika nebo do doby kožního řezu (13), (20),(18). V recentní práci

publikované Südfeldem a kol. GAIH sledují v prvních 20 minutách od podání anestetika, nebo do začátku výkonu (definováno např. kožním řezem) (17). V literatuře se vyskytují synonyma pro GAIH, například post induction hypotension – PIH (17), post intubation hypotension (81), hypotension after induction of general anesthesia (19), (20).

Za další limitaci považujeme absenci sledování epizod poklesu tlaku v dalším průběhu po anestezii, a sledování pacientu v průběhu jejich dalšího pobytu v nemocnici, a tím nemožnost získání údajů o případných komplikacích, jejich četnosti nebo závažnosti. Limitem studie a zdrojem možného bias je dále technika měření krevního tlaku, která nebyla nijak standardizována. Hodnoty krevního tlaku byly získávány v průběhu rutinní anesteziologické péče, a mohly být ovlivněny řadou faktorů - poloha a šířka manžety, různé typy monitoru a variabilita v jejich přesnosti. Taktéž přítomnost komorbidit nebyla nijak standardizována ani ověřena, a byla jen získána z patientské dokumentace. K analýze byly použity hodnoty krevního tlaku v předdefinovaných intervalech, hodnoty mezi intervaly nebyly k dispozici. Délka sledovaného období 10 minut nemusí být v některých případech dostatečná k detekci poklesu tlaku související s úvodem do anestezie. Nicméně s ohledem na biologický poločas používaných indukčních anestetik, je podle našeho názoru vztah hypotenze po 10 minutách od indukce anestezie méně pravděpodobný. Studie dále nebyla nijak zaslepena a mohlo dojít k „falešně“ kvalitněji prováděnému postupu během CA, než kdyby se nejednalo o pacienta zařazeného do studie.

8. Závěr

Při současné úrovni poznání lze deklarovat následující závěry.

1. Výskyt hypotenze ovlivňuje průběh zotavování pacienta podstupujícího operační výkon v CA. Byl prokázán vliv na perioperační mortalitu i morbiditu. Riziko orgánového poškození roste s tíží a délkou trvání hypotenze.
2. Hypotenze po úvodu do CA je častý problém. Naše práce prokázala výskyt GAIH u 36,5 % pacientů podstupujících plánovaný operační výkon v CA. Riziko výskytu roste s věkem, přítomnosti diabetes mellitus 2. typu a úrovní dekompenzace chronické hypertenze.
3. V současné době je k dispozici jen omezený počet prací zabývajících se hypotenzí čistě po úvodu do CA. Výsledky studií zaměřených na IOH, lze na GAIH extrapolovat velmi omezeně. Při absenci těchto dat zůstávají klíčové otázky „Jaká je bezpečná hodnota poklesu TK“ a „Kdy a jak terapeuticky intervenovat“ nezodpovězeny. Optimalizace hodnot TK představují jeden z mála potenciálně ovlivnitelných rizikových faktorů v perioperačním období. Důsledná prevence (adekvátní volémie, vhodná optimalizace chronické medikace a snaha o maximální kompenzaci chronických onemocnění) a léčba GAIH může významně snížit riziko vážných perioperačních a potenciálně doživotně mutilujících komplikací jako jsou vznik CMP, MINS, AKI. Další výzkum v této oblasti je nutný.

9. Zdroje

1. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008 Jul 12;372(9633):139–44.
2. Cook TM, Woodall N, Frerk C. Major complications of airway management in the UK: Results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 1: Anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2011;106(5):617–31.
3. UZIS. Stručný přehled činnosti oboru anesteziologie a intenzivní medicína za období 2007–2017 [Internet]. 2007 Dostupné z: https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/nzis_rep_2018_K10_A025_anesteziologie_intenzivni_medicina_2017.pdf
4. Bartels K, Karhausen J, Clambey ET, Grenz A, Eltzschig HK. Perioperative organ injury. *Anesthesiology*. 2013 Dec;119(6):1474–89.
5. Derogar M, Orsini N, Sadr-Azodi O, Lagergren P. Influence of major postoperative complications on health-related quality of life among long-term survivors of esophageal cancer surgery. *J Clin Oncol*. 2012 May 10;30(14):1615–9.
6. Moonesinghe SR, Harris S, Mythen MG, Rowan KM, Haddad FS, Emberton M, et al. Survival after postoperative morbidity: a longitudinal observational cohort study. 2014 Dec;113(6):977-84.
7. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. In: *Annals of Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 326–43.
8. Kain ZN, Fitch JCK, Kirsch JR, Mets B, Pearl RG. Future of Anesthesiology Is Perioperative Medicine. *Anesthesiology*. 2015 Jun;122(6):1192–5.
9. Singh A, Antognini JF. Perioperative hypotension and myocardial ischemia: diagnostic and therapeutic approaches. *Ann Card Anaesth*. 2011;14(2):127–32.
10. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping STJ, Bentt DR, et al. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2015 Aug;123(2):307–19.
11. Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, Sands LP, Leung JM. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2015;115(3).
12. Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2015 Sep;123(3):515–23.
13. Reich DL, Bodian CA, Krol M, Kuroda M, Osinski T, Thys DM. Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery.

Anesth Analg. 1999 Oct;89(4):814–22.

14. Mascha EJ, Ph D, Yang D, Weiss S, Sessler DI. Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2015;(1):79–91.
15. Salmasi V, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, Kurz A. Thresholds , and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology*. 2017;126:47–65.
16. Gu WJ, Hou BL, Kwong JSW, Tian X, Qian Y, Cui Y, et al. Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol*. 2018; 258:68–73.
17. Südfeld S, Brechnitz S, Wagner JY, Reese PC, Pinnschmidt HO, Reuter DA, et al. Post-induction hypotension and early intraoperative hypotension associated with general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2017;119(1):57–64.
18. Jor O, Maca J, Koutna J, Gemrotova M, Vymazal T, Litschmannova M, et al. Hypotension after induction of general anesthesia: occurrence, risk factors, and therapy. A prospective multicentre observational study. *J Anesth*. 2018 Oct 19;32(5):673–80.
19. Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg*. 2005;101(3):622–8.
20. Ida M, Kimoto K, Iwata M, Nakayama K, Kamiya T, Kuzumoto N, et al. Retrospective evaluation of predictors and frequency of hypotension in hypertensive patients after induction of general anesthesia. *Masui*. 2014 Jun;63(6):614–8.
21. Green RS, Butler MB. Postintubation Hypotension in General Anesthesia: A Retrospective Analysis. *J Intensive Care Med*. 2016 Dec;31(10):667-675
22. Nečas E. Patologická fyziologie orgánových systémů 1. Praha: Karolinum; 2006.
23. Trojan S. Lékařská fyziologie. Praha: GRADA; 2003.
24. Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta. Srdeční výdej a jeho regulace; srdeční selhání [Internet]. 2010. Dostupné z: <http://pfyziolklin.upol.cz/?p=2293>
25. Čihák R, Druga R, Grim M. Anatomie 3. Praha: GRADA; 2004.
26. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. Elsevier Saunders; 2006.
27. Kasal E. Základy anesteziologie, resuscitace, neodkladné medicíny a intenzivní péče pro lékařské fakulty. Praha: Karolinum; 2003.
28. Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská Fakulta. Fyziologie a patofyziologie regulace krevního tlaku [Internet]. 2010. Dostupné z: <http://pfyziolklin.upol.cz/?p=2057>
29. Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KG KC. Incidence of Intraoperative Hypotension as a Function of the Chosen Definition. *Surv Anesthesiol*. 2008;52(2):237–8.

30. Larsen R. Intravenozní anestetika. In: Anestezie, 7 přepracované vydání. Praha: GRADA; 2004.
31. Kuriyama K, Hirouchi M, Nakayasu H. Structure and function of cerebral GABAA and GABAB receptors. Vol. 17, Neuroscience Research. 1993. p. 91–9.
32. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Klinická anestezie, Praha: Grada 2015, p. 176–232.
33. SPC PROPOFOL [Internet]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC17677.pdf>
34. Weber M, Motin L, Gaul S, Beker F, Fink RHA, Adams DJ. Intravenous anaesthetics inhibit nicotinic acetylcholine receptor-mediated currents and Ca²⁺ transients in rat intracardiac ganglion neurons. *Br J Pharmacol.* 2005;144(1):98–107.
35. Campo-Soria C, Chang Y, Weiss DS. Mechanism of action of benzodiazepines on GABA A receptors. *Br J Pharmacol.* 2006 Aug 12;148(7):984–90.
36. Lodge D, Anis NA, Burton NR. Effects of optical isomers of ketamine on excitation of cat and rat spinal neurones by amino acids and acetylcholine. *Neurosci Lett.* 1982 Apr 26;29(3):281–6.
37. Van Klei WA, Van Waes JAR, Pasma W, Kappen TH, Van Wolfswinkel L, Peelen LM, et al. Relationship between preoperative evaluation blood pressure and preinduction blood pressure: A cohort study in patients undergoing general anesthesia. *Anesth Analg.* 2017;124(2):431–7.
38. Kurokawa H, Murray PA, Damron DS. Propofol attenuates β -adrenoreceptor-mediated signal transduction via a protein kinase C-dependent pathway in cardiomyocytes. *Anesthesiology.* 2002;96(3):688–98.
39. Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ, Colincio MD, Muzi M. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology.* 1997 Jan;86(1):64–72.
40. Sellgren J, Ejnell H, Elam M, Pontén J, Wallin BG. Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. *Anesthesiology.* 1994 Mar;80(3):534–44.
41. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology.* 1992 May;76(5):725–33.
42. JACOB M, CHAPPELL D, CONZEN P, FINSTERER U, REHM M. Blood volume is normal after pre-operative overnight fasting. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(4):522–9.
43. Turner RJ, Gatt SP, Kam PC, Ramzan I, Daley M. Administration of a crystalloid fluid preload does not prevent the decrease in arterial blood pressure after induction of anaesthesia with propofol and fentanyl. *Br J Anaesth.* 1998;80:737–41.
44. Osugi T, Tatara T, Yada S, Tashiro C. Hydration status after overnight fasting as measured by urine osmolality does not alter the magnitude of hypotension during general anesthesia in low risk patients. *Anesth Analg.* 2011 Jun;112(6):1307–13.
45. Rüsç D, Arndt C, Eberhart L, Tappert S, Nageldick D, Wulf H. Bispectral index to guide induction of anesthesia: A randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1).

46. Mehrdad Masoudifar EB. Comparison of cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation after induction of anesthesia by Propofol and Etomidate. *J Res Med Sci.* 2013;18(10):870.
47. Coley S, Mobley KA, Bone ME, Fell D. Haemodynamic changes after induction of anaesthesia and tracheal intubation following propofol or thiopentone in patients of ASA grade I and III. *Br J Anaesth.* 1989 Oct;63(4):423–8.
48. Hino H, Matsuura T, Kihara Y, Tsujikawa S, Mori T, Nishikawa K. Comparison between hemodynamic effects of propofol and thiopental during general anesthesia induction with remifentanyl infusion: a double-blind, age-stratified, randomized study. *J Anesth.* 2019;33(4):509–15.
49. GROUNDS RM, TWIGLEY AJ, CARLI F, WHITWAM JG, MORGAN M. The haemodynamic effects of intravenous induction: Comparison of the effects of thiopentone and propofol. *Anaesthesia.* 1985;40(8):735–40.
50. Vohra A, Thomas AN, Harper NJN, Pollard BJ. Non-invasive measurement of cardiac output during induction of anaesthesia and tracheal intubation: Thiopentone and propofol compared. *Br J Anaesth.* 1991 Jul;67(1):64–8.
51. Sørensen MK, Dolven TL, Rasmussen LS. Onset time and haemodynamic response after thiopental vs. propofol in the elderly: A randomized trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011 Apr;55(4):429–34.
52. Malan TP, DiNardo JA, Isner RJ, Frink EJ, Goldberg M, Fenster PE, et al. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology.* 1995 Nov ;83(5):918–28.
53. Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger EI, Yasuda N, Rampil IJ, Ionescu P, et al. Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth Analg.* 1991 Aug ;73(2):143–56.
54. Bennett GM, Stanley TH. Cardiovascular effects of fentanyl during enflurane anesthesia in man. *Anesth Analg.* Nov ;58(3):179–82.
55. De Hert SG, Van der Linden PJ, Ten Broecke PW, Vermeulen KT, Rodrigus IE, Stockman BA. Effects of desflurane and sevoflurane on length-dependent regulation of myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology.* 2001;95(2):357–63.
56. Reimer P, Máca J, Szturz P, Kula R, Ševčík P, Burda M, et al. Role of heart-rate variability in preoperative assessment of physiological reserves in patients undergoing major abdominal surgery. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:1223–31.
57. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology.* 1989 Apr;70(4):591–7.
58. Knüttgen D, Trojan S, Weber M, Wolf M, Wappler F. [Pre-operative measurement of heart rate

- variability in diabetics: a method to estimate blood pressure stability during anaesthesia induction]. *Anaesthesist* [. 2005 May;54(5):442–9.
59. Huang C-J, Kuok C-H, Kuo TBJ, Hsu Y-W, Tsai P-S. Pre-operative measurement of heart rate variability predicts hypotension during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* . 2006 May ;50(5):542–8.
 60. Schirmer U, Schürmann W. [Preoperative administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors]. *Anaesthesist*. 2007 Jun;56(6):557–61.
 61. Rajgopal R, Rajan S, Sapru K, Paul J. Effect of pre-operative discontinuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor antagonists on intra-operative arterial pressures after induction of general anesthesia. *Anesth Essays Res*. Jan-Apr 2014;8(1):32-5
 62. Trotter J. Catecholamine-resistant hypotension following induction for spinal exploration. *AANA J*. 2012 Feb ;80(1):55–60.
 63. Aronson S, Stafford-Smith M, Phillips-Bute B, Shaw A, Gaca J, Newman M, et al. Intraoperative systolic blood pressure variability predicts 30-day mortality in aortocoronary bypass surgery patients. *Anesthesiology*. 2010 Aug;113(2):305–12.
 64. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2018;121(4):706–21.
 65. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89.
 66. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Onnasch JF, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2003 Feb;75(2):472–8.
 67. Baumbach GL, Heistad DD. Effects of sympathetic stimulation and changes in arterial pressure on segmental resistance of cerebral vessels in rabbits and cats. *Circ Res*. 1983;52:527–33.
 68. Werber a. H, Heistad DD. Effects of chronic hypertension and sympathetic nerves on the cerebral microvasculature of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Circ Res*. 1984;55(3):286–94.
 69. Tyll Tomáš, Dostálová Vlasta ND a kolektiv. *Neuroanestezie a základy neurointenzivní péče*. Praha: Mladá Fronta; 2014.
 70. Bijker JB, Persoon S, Peelen L, Moons K, Kalkman C, Kappelle L, et al. Intraoperative Hypotension and Perioperative Ischemic Stroke after General Surgery. *Anesthesiology*. 2012;116(3):658–64.
 71. Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology* . 2006 Dec;105(6):1087–97.

72. van Waes JAR, Nathoe HM, de Graaff JC, Kemperman H, de Borst GJ, Peelen LM, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation*. 2013 Jun 11;127(23):2264–71.
73. van Waes JAR, van Klei WA, Wijeyesundera DN, van Wolfswinkel L, Lindsay TF, Beattie WS. Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery. *Anesthesiology*. 2016 Jan;124(1):35–44.
74. Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Determinants of postoperative acute kidney injury. *Crit Care*. 2009;13(3):R79.
75. John H. McDonald. *Handbook of Biological Statistics*. 3rd ed. Baltimore, Maryland: Sparky House Publishing; 2014.
76. Nickalls RWD, Mapleson WW. Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. *Br J Anaesth*. 2003;91(2):170–4.
77. Lam AM, Baldwin G. Blood pressure and adverse perioperative neurologic outcomes: an uncomfortable position. *Anesth Analg*. 2012 Jun;114(6):1156–9.
78. Bijker JB, Gelb AW. Review article: The role of hypotension in perioperative stroke. *Can J Anesth*. 2013;60(2):159–67.
79. Willingham MD, Karren E, Shanks AM, O'Connor MF, Jacobsohn E, Kheterpal S, et al. Concurrence of intraoperative hypotension, low minimum alveolar concentration, and low bispectral index is associated with postoperative death. *Anesthesiology*. 2015;123(4):775–85.
80. Comfere T, Sprung J, Kumar MM, Draper M, Wilson DP, Williams BA, et al. Angiotensin system inhibitors in a general surgical population. *Anesth Analg*. 2005 Mar;100(3):636–44, table of contents. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728043>
81. Smischney NJ, Demirci O, Diedrich DA, Barbara DW, Sandefur BJ, Trivedi S, et al. Incidence of and Risk Factors For Post-Intubation Hypotension in the Critically Ill. *Med Sci Monit*. 2016;22:346–55.