

**UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Doktorský studijní program

Chirurgie

Vliv analgosedace na srdeční funkce

The Impact of Analgosedation on Heart Function

MUDr. Nedal Omran

Školitel: prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D.

Školitel konzultant: prof. MUDr. Jiří Mand'ák, Ph.D.

Hradec Králové, 2021

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty 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.

Hradec Králové, 2021

MUDr. Nedal Omran

PODĚKOVÁNÍ AUTORA:

Na prvním místě bych rád poděkoval svému školiteli prof. MUDr. Vladimírovi Černému, Ph.D., FCCM a svému školiteli konzultantovi prof. MUDr. Jiřímu Mandřákovi, Ph.D. za odborné vedení celým postgraduálním studiem.

Děkuji i celému kolektivu Kardiologické a Radiodiagnostické kliniky Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem za pomoc při provedení studie a získání dat pomoci magnetické rezonance.

Velké poděkování patří RNDr. Evě Čermákové z Oddělení výpočetní techniky Lékařské fakulty UK v Hradci Králové za pomoc při statistickém zpracování získaných dat. Veliký dík patří i všem, kteří mě v průběhu postgraduálního studia, jakkoliv podpořili, ať už psychicky nebo pracovně a umožnili mi tak zdárné dokončení mé práce.

V neposlední řadě bych rád poděkoval své rodině za podporu, a především za trpělivost při sepisování této disertační práce.

Obsah

Použité zkratky	6
Souhrn.....	8
Summary.....	10
1. Úvod	12
1.1 Midazolam	12
1.1.1 Vliv midazolamu na srdeční frekvenci a krevní tlak.....	12
1.1.2 Vliv midazolamu na srdeční funkci.....	13
1.1.3 Vliv midazolamu na krevní průtok koronárním řečištěm	14
1.1.4 Midazolam a dysrytmie.....	15
1.1.5 Midazolam a pooperační delirium	15
1.2 Propofol	15
1.2.1 Vliv propofolu na srdeční frekvenci a krevní tlak	16
1.2.2 Vliv propofolu na srdeční funkci	16
1.2.3 Vliv propofolu na krevní průtok koronárním řečištěm	18
1.2.4 Propofol a dysrytmie	18
1.2.5 Propofol a pooperační delirium	19
1.3 Dexmedetomidin	19
1.3.1 Vliv dexmedetomidinu na srdeční frekvenci a krevní tlak	20
1.3.2 Vliv dexmedetomidinu na srdeční funkci	22
1.3.3 Vliv dexmedetomidinu na krevní průtok koronárním řečištěm.....	22
1.3.4 Dexmedetomidin a dysrytmie	23
1.3.5 Kardioprotektivní efekt dexmedetomidinu.....	24
1.3.6 Dexmedetomidin a pooperační delirium	24
1.4 Inhalační anestetika	25
1.4.1 Vliv inhalačních anestetik na srdeční frekvenci a krevní tlak	25
1.4.2 Vliv inhalačních anestetik na srdeční funkci	26
1.4.3 Vliv inhalačních anestetik na krevní průtok koronárním řečištěm.....	27
1.4.4 Inhalační anestetika a srdeční „trénování“ (conditioning)	28
1.4.5 Inhalační anestetika a pooperační delirium	28
1.5 Opioidy	29
1.5.1 Vliv opioidů na srdeční frekvenci a krevní tlak	29

1.5.2 Vliv interakce opioidů a γ -mimetik na hemodynamické parametry.....	31
1.5.3 Vliv opioidů na srdeční funkci	31
1.5.4 Vliv opioidů na krevní průtok koronárním řečištěm.....	32
1.5.5 Opioidy a pooperační delirium	32
2. Cíle disertační práce	36
3. Soubor a metodika	37
3.1. Charakteristika studie	37
3.2. Technika sedace.....	40
3.3. MRI srdce	41
3.4. Hemodynamické monitorování	50
3.5. Statistická analýza	51
4. Výsledky.....	53
5. Diskuse	65
6. Závěry.....	68
7. Použitá literatura.....	69

Použité zkratky

2CH	Dvoudutinová projekce (2 chamber)
3T	3 Tesla
4CH	Čtyřdutinová projekce (4 chamber)
Ao-vol	Tepový objem levé komory (neoficiální zkratka použita autorem)
ASA	Americká společnost anesteziologů (The American Society of Anesthesiologists)
BMI	Body mass index
BTFE	Balancované turbo-field echo sekvence (balanced turbo field echo)
CABG	Chirurgická revaskularizace myokardu (coronary artery bypass grafting)
CI	Srdeční index (cardiac index)
CNS	Centrální nervový systém
DEX	Dexmedetomidin
E	Rychlost krevního proudu během časně fáze diastoly (early)
E/A	Poměr rychlosti krevního proudu během časně (E) a pozdní (A) fáze diastoly
E-diast	Maximální rychlost krevního proudu přes mitrální chlopeč v časně fázi diastoly
EF	Ejekční frakce
EKG	Elektrokardiogram
Em/Am	Poměr rychlosti pohybu mediálního mitrálního anulu během časně a pozdní fáze diastoly
GABA	Kyselina gama-aminomaselná (gamma aminobutyric acid)
HR	Srdeční frekvence (heart rate)
ICHS	Ischemická choroba srdeční
IL-1	Interleukin 1
INH	Inhalačně
IV	Intravenózně
JIP	Jednotka intenzivní péče
L-diast	Maximální rychlost krevního proudu přes mitrální chlopeč v pozdní fázi diastoly (neoficiální zkratka použita autorem)
LSD test	Modifikovaný dvouvýběrový t-test (Least significant difference test)

LVSWI	Indexovaná tepová práce levé komory (left ventricular stroke work index)
MAC	Minimální alveolární koncentrace (minimum alveolar concentration)
MAP	Střední arteriální tlak (mean arterial pressure)
MID	Midazolam
MRI	Magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)
N/A	Nelze aplikovat
Non-REM	Spánek bez rychlého pohybu očí (non rapid eye movement)
PASS	Program k hodnocení statistické síly dat a velikost výběrového souboru (power analysis and sample size software)
PAWP	Tlak v zaklínění plicnice (pulmonary artery wedge pressure)
PCI	Perkutánní koronární intervence (percutaneous coronary intervention)
PEEP	Pozitivní tlak na konci výdechu (positive end-expiratory pressure)
Pul-vol	Tepový objem pravé komory (neoficiální zkratka použita autorem)
Q-flow	Kvantitativní metoda měření průtoku krve přes srdeční chlopně (Quantitative flow measurement)
RASS	Richmondské agitačně-sedační skóre (Richmond agitation and sedation scale)
SA	Sagitální
SAT	Saturace krve kyslíkem (neoficiální zkratka použita autorem)
SD	Standardní odchylka (standard deviation)
SpO ₂	Saturace krve kyslíkem
SVI	Indexovaný tepový objem (stroke volume index)
TNF α	Tumor nekrotizující faktor α
UPV	Umělá plicní ventilace

Souhrn

Úvod

V dnešní době se sedace stala nezbytnou součástí klinické praxe. Navzdory této skutečnosti nám stále chybí data popisující přesný dopad sedace na srdeční funkci.

Cíl práce

Studie v disertační práci si klade za cíl porovnat změny srdeční funkce, indukované po sedaci midazolamem nebo dexmedetomidinem, pomocí magnetické rezonance (MRI).

Celkový počet 30 dobrovolníků byl randomizován do dvou skupin: 15 pacientů ve skupině midazolamu (MID) a 15 pacientů ve skupině dexmedetomidinu (DEX). Každý účastník podstoupil během jednoho sezení vyšetření srdce pomocí MRI, a to před a po podání sedace. Byly zaznamenány následující parametry: tepový objem pravé (Pul-vol) a levé komory (Ao-vol), maximální rychlost krevního proudu přes aortální (Ao-flow) a pulmonální chlopeň (Pul-flow) během systoly a maximální rychlost krevního průtoku přes mitrální chlopeň během časně (E-diastr) a pozdní fáze diastoly (L-diastr). Monitor zaznamenával hodnoty středního krevního tlaku (MAP), pulsu (P) a saturace krve kyslíkem (SpO₂) v 5minutových intervalech.

Výsledky

Parametry systolické funkce komor byly u dobrovolníků s dexmedetomidinem významně sníženy: Ao-vol ($p = 0,006$), Pul-vol ($p = 0,003$), Ao-flow ($p = 0,048$), Pul-flow ($p = 0,007$). Midazolam stejně významně snížil Ao-vol ($p = 0,001$), Pul-vol ($p = 0,01$), a Ao-flow ($p = 0,04$). Hodnota Pul-flow ve skupině midazolamu byla bez statisticky významné změny ($p = 0,23$).

Parametry diastolické funkce levé komory byly podáním midazolamu zhoršeny E-diastr ($p = 0,019$). Hodnota E-diastr ve skupině dexmedetomidinu byla bez statisticky významné změny. Hodnota L-diastr nebyla sedativní látkou ovlivněna.

Závěr

Oba režimy sedace vedly k poklesu tepového objemu jak levé, tak pravé komory. Dexmedetomidin navíc snížil srdeční výdej obou komor snížením kontraktility srdečních

komor hodnocené pomoci rychlosti toku krve přes aortální a pulmonální chlopeč. Tento negativní inotropní efekt byl mírně pozorován i ve skupině midazolamu, který v našem souboru negativně ovlivnil kontraktilitu levé a nikoli pravé komory. Midazolam, na rozdíl od dexmedetomidinu snížil relaxaci levé komory. Systolická funkce levé síně nebyla technikou sedace ovlivněna.

Summary

Introduction

Nowadays, sedation has become an essential part of clinical practice. Despite this fact, we still lack data describing the exact impact of sedation on cardiac function.

Objective

The aim of this work is to compare the changes in cardiac function induced after sedation with midazolam or dexmedetomidine by magnetic resonance imaging (MRI).

A total of 30 volunteers were randomized into two groups: 15 patients in the midazolam (MID) group and 15 patients in the dexmedetomidine (DEX) group. Each participant underwent a one session MRI imaging of the heart during and after sedation administration. The following parameters were recorded: right ventricular (Pul-vol) and left ventricular (Ao-vol) stroke volume, maximal blood flow velocity through the aortic (Ao-flow) and through the pulmonary valve (Pul-flow) during systole, and maximal blood flow velocity through the mitral valve during early (E-diast) and late diastole (L-diast). The monitor recorded mean blood pressure (MAP), pulse (P), and blood oxygen saturation (SpO₂) at 5minute intervals.

Results

As for the parameters of ventricular systolic function dexmedetomidine decreased significantly Ao-vol ($p = 0.006$), Pul-vol ($p = 0.003$), Ao-flow ($p = 0.048$) and Pul-flow ($p = 0.007$). Midazolam also significantly decreased Ao-vol ($p = 0.001$), Pul-vol ($p = 0.01$), and Ao-flow ($p = 0.04$). Pul-flow value in the midazolam group was without statistically significant change ($p = 0.23$). Regarding the parameters of left ventricular diastolic function, midazolam sedation worsened E-diast ($p = 0.019$). E-diast value in the dexmedetomidine group was without statistically significant change. The value of L-diast was not affected by the sedation technique.

Conclusion

Both sedation modes lead to a decrease in stroke volume of both the left and right ventricles. In addition, dexmedetomidine worsened cardiac output of both ventricles because of the deterioration in ventricular contractility as assessed by blood flow velocity through the aortic and pulmonary valves. This negative inotropic effect was slightly observed in the midazolam group, which in our cohort negatively affected the contraction of the left but not the right ventricle. Midazolam and not dexmedetomidine adversely affected left ventricular relaxation. The systolic function of the left atrium was not affected by the sedation technique.

1. Úvod

Ve 21. století se sedace stala základním pilířem a nezbytnou součástí moderní klinické praxe jak u hospitalizovaných pacientů tak u pacientů v ambulantní sféře. Hlavním cílem sedace je zajistit celkový stav klidu a pohody během provádění diagnostických a léčebných výkonů a během pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP). Tímto se zvyšuje tolerance k umělé plicní ventilaci (UPV) a denně prováděným diagnostickým a léčebným úkonům, což má vést ke snížení stresové reakce pacienta s následnou nepříznivou hemodynamickou odpovědí (1,2). Současná doba moderní medicíny klade velký důraz na použití vhodných sedativ s ohledem na stav pacienta, jeho komorbidity a předpokládanou dobu pobytu na JIP. Terapie by tedy měla být „šitá na míru“, aby se minimalizovaly nežádoucí účinky spojené s nadměrnou anebo nedostatečnou sedací.

V této části naše práce uvádíme nejčastěji využívaná sedativa/anestetika a jejich dopad na hemodynamické parametry. Tabulka 1 uvádí běžně užívaná sedativa/anestetika pro dospělé pacienty a tabulka 2 ukazuje vliv na hemodynamické parametry.

1.1 Midazolam

Midazolam patří do skupiny benzodiazepinů. Při jeho interakci s receptory pro kyselinu gama-aminomáselnou (GABA: gamma aminobutyric acid) v centrální nervové soustavě dochází ke zvýšení afinity těchto receptorů ke GABA (3), který představuje hlavní inhibiční neurotransmitter v centrálním nervovém systému.

Benzodiazepiny mají účinek závislý na dávce (4), obsazení 20 % navazuje anxiolýzu, 30–50 % vede k sedaci a více než 60 % GABA receptorů indukuje hypnózu (5).

1.1.1 Vliv midazolamu na srdeční frekvenci a krevní tlak

Hemodynamické změny navozené podáním midazolamu jsou závislé na dávce a jsou zprostředkovány ovlivněním rovnováhy mezi sympatickým a parasympatickým autonomním nervovým systémem. Win et al. pozorovali změny v autonomním nervovém systému a následné změny v hemodynamických parametrech po podání midazolamu u spontánně ventilujících pacientů. Podle jejich závěru došlo k poklesu krevního tlaku a zvýšení srdeční frekvence jako následek relativní převahy tonu sympatiku způsobenou útlumem parasympatku (6). Podobné výsledky ukazují Galletly et al. ve dříve publikované studii, kde zkoumali dopad

podávání midazolamu v dávce $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ u osmi zdravých spontánně ventilujících dobrovolníků. V této studii byl zaznamenán „vagolytický“ účinek midazolamu, který vedl ke kompenzační tachykardii jako reakci na snížení vaskulární rezistence a krevního tlaku (7). Vyšší dávky midazolamu ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$) (8), nebo současné podávání s jinými GABA mimetiky (9), však vedou k převaze tonu parasympatiku, poklesu plazmatické koncentrace katecholaminu s následnou hypotenzí a bradykardií.

Singh et al. ve své studii srovnávali hemodynamické změny navozené po podání etomidátu, thiopentalu, midazolamu a propofolu při indukci anestézie u pacientů s dysfunkcí levé komory podstupujících srdeční operaci. Ve studii byl midazolam nejúčinnějším prostředkem při prevenci stresu (tachykardie a hypertenze) spojeného s tracheální intubací (10).

Randomizovaná placebem kontrolovaná studie porovnávala hemodynamický dopad podání úvodní dávky midazolamu $0,04 \text{ mg.kg}^{-1}$, $0,08 \text{ mg.kg}^{-1}$ nebo placebo u pediatrických pacientů po operaci srdce. Po podání midazolamu bylo zaznamenáno 10 % snížení krevního tlaku ale bez významné změny srdeční frekvence (11).

Podle výše zmíněných studií se účinek podávání midazolamu zdá být výsledkem modulace autonomního nervového systému vedoucí k hypotenzii jako následku vazodilatace. Změny krevního tlaku však bez ohledu na aplikovanou dávku zůstávají mírné kvůli zachování aktivity baroreceptorů (12).

Větší opatrnost je nutná v případě bolusového podání midazolamu, u pacientů s hypovolémií nebo v případě současného podávání opiátů. Menší fluktuace hemodynamických parametrů je pozorována během kontinuálního podávání midazolamu (11,13).

1.1.2 Vliv midazolamu na srdeční funkci

Informace týkající se vlivu midazolamu na srdeční funkce jsou do jisté míry kontroverzní. Některé zprávy popisují negativní vliv (14,15) a jiné podporují pozitivní dopad na srdeční funkci (16,17).

Messina et al. popsali změny srdeční funkce po podání midazolamu u pacientů podstupujících chirurgickou revaskularizaci myokardu (CABG – Coronary Artery Bypass Grafting) se zachovanou nebo se sníženou systolickou funkcí levé komory. Pokles srdeční frekvence a vaskulární rezistence byl zaznamenán po dávce $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$. Pokud jde o srdeční výdej, pokles

kontraktility levé komory byl kompenzován poklesem dotížení (afterload), což vedlo k zachování srdečního indexu v celé studované skupině (18).

Raza et al. použili k premedikaci pacientů před kardiochirurgickými výkony midazolam v dávce $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ při rozšířené hemodynamické monitoraci včetně měření srdečního výdeje thermodiluční metodou pomocí Swan-Ganzova katétru. Dle jejich práce byl zaznamenán pokles systolického a diastolického tlaku, pokles periferní vaskulární resistance a pokles indexované tepové práce levé komory (Left Ventricular Stroke Work Index (LVSWI) = $\text{SVI} \times (\text{MAP} - \text{PAWP}) \times 0,0136$) bez poklesu srdečního výdeje, což svědčí pro kardioprotektivní roli midazolamu (17).

Kubota et al. používali midazolam a fentanyl v dávce $0,1 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, respektive 25 ug.kg^{-1} k indukci anestézie u populace pacientů před CABG. Na rozdíl od předchozích zpráv popisují pokles srdečního indexu až o 30 % s významným poklesem indexované tepové práce levé komory (19). V souladu s tím Singh et al. také prokázali pokles srdečního indexu až o 30 % po indukci anestézie pomocí midazolamu (10).

Couture et al. studovali skupinu pacientů s prokázanou diastolickou dysfunkcí levé komory indikovaných ke kardiochirurgickým výkonům. Pacienti v této studii byli zařazeni do několika skupin, které dostávaly různá anestetika k indukci. Ve skupině pacientů s midazolamem došlo ke zlepšení diastolické funkce levé komory velice pravděpodobně jako výsledek snížení předtížení (preloadu) levé komory, jako následek vazodilatace při útlumu sympatického tonu a snížení afterloadu způsobeného poklesem systémové vaskulární rezistence (20).

Dle dostupných poznatků se zdá že, podávání midazolamu u pacientů, bez ohledu na výchozí stav kardiální rezervy, vede ke snížení systolické funkce srdce, která je na druhé straně kompenzována díky příznivé modulaci afterloadu a preloadu, což vede k zachování srdečního výdeje (18).

1.1.3 Vliv midazolamu na krevní průtok koronárním řečištěm

Studie zkoumající změny krevního průtoku koronárním řečištěm po podání midazolamu v klinickém prostředí jsou vzácné.

V jedné studii byl midazolam v dávce $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ použit k sedaci u pacientů se stabilní formou ischemické choroby srdeční (ICHS) podstupující srdeční katetrizaci. Bylo zaznamenáno očekávané snížení end-diastolického tlaku levé komory, středního krevního

tlaku a srdečního indexu. Midazolam však vedl ke snížení průtoku krve koronárním sinem a myokardiální extrakce kyslíku až o 24 % respektive 26 %. Nebyly zaznamenány žádné EKG známky ischemie nebo detekce nadprodukce laktátu ze vzorků krve získaných z koronárního sinu (21).

1.1.4 Midazolam a dysrytmie

Midazolam v kombinaci s fentanylem byl použit u populace pacientů podstupující ablaci úzkokomplexové supraventrikulární arytmie. Sedace midazolamem nevedla ke změně indukce supraventrikulární tachykardie (22).

Midazolam navíc v další studii provedené u pacientů indikovaných k elektrofyziologickému vyšetření nevedl ke změně parametrů funkce sinusového ani atrioventrikulárního uzlu a neovlivnil vedení přes akcesorní dráhy u pacientů s preexcitačním syndromem (23,24).

Dvě studie, které hodnotily četnost srdečních dysrytmií při sedaci midazolamem během oromaxilární chirurgie u pacientů ASA I (American Society of Anesthesiologists) potvrdily větší incidenci fokálních komorových ektopických stahů (25,26).

1.1.5 Midazolam a pooperační delirium

Etiopatogeneze deliria a jeho vyvolávající faktory jsou a budou v intenzivní péči živými tématy s ohledem na negativní dopad na pobyt na JIP, čas na UPV a úmrtnost.

Benzodiazepiny jsou asociovány s vyšším výskytem deliria u pacientů na JIP v závislosti na dávce (27). Užívání benzodiazepinů zvyšuje nezávisle až trojnásobně riziko deliria u kardiovaskulárních pacientů (27).

1.2 Propofol

Propofol (2,6-di-isopropylfenol) je alkylfenol, který zprostředkuje sedaci a hypnózu pomocí selektivní modulace receptorů GABA (28). Propofol byl poprvé uveden do klinické praxe koncem 80. let. Díky rychlému nástupu účinku, absenci akumulace a spolehlivému řízení dávky (29–31) se propofol stal jedním z nejčastěji používaných sedativ/anestetik používaných nejen k navození a udržení anestézie, ale také k sedaci na JIP.

1.2.1 Vliv propofolu na srdeční frekvenci a krevní tlak

Hlavním účinkem propofolu na kardiovaskulární systém je hypotenze způsobená snížením vaskulární rezistence v důsledku snížení tonu sympatického nervového systému (32–34).

Ebert studoval hemodynamické změny po mírné a hluboké sedaci vyvolané propofolem ve skupině 10 zdravých dobrovolníků. Uváděli pokles plazmatické hladiny noradrenalinu o 18 % a 44 %, pokles vaskulární rezistence předloktí o 6 % a 38 % a pokles středního krevního tlaku o 9 % a 18 % během mírné, respektive hluboké sedace (32). Jeho nálezy se shodovaly s předchozími nálezy uváděnými Robinsinem et al. a Sellgren et al., ve kterých dokázali, že mechanismus poklesu krevního tlaku je způsoben spíše snížením odtoku sympatiku než přímým vazodilatačním účinkem na periferní cévní systém (33,34).

Podávání propofolu interaguje s regulačními kardio-vagálními reflexy, které jsou odpovědné za udržování stabilního kardiovaskulárního systému. Zprávy týkající se účinku podávání propofolu na tyto regulační reflexy jsou však opět nekonzistentní a spíše se jeví jako závislé na dávce (35).

Cullen et al. ukázaly, že propofol v rychlosti infuze až $110 \text{ ug.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ neinterferoval s baroreflexy spouštějícími v reakci na podněty presoru a depresoru (35). Jejich výsledky byly podobné pozdější studii provedené Samainem et al., ve které dospěli k závěru, že propofol, pokud byl podáván v dávce do $200 \text{ ug.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, neoslabil presorický test fenylefrinu (36). Na druhé straně podle Sato et al. a Eberta vyšší dávky propofolu významně inhibovaly kardio-vagální reflexy (32,37).

Závěrem lze říct, že propofol moduluje kardio-vagální reflexy způsobem závislým na dávce. Z publikovaných dat je patrné, že pokles krevního tlaku bez změny srdeční frekvence po podání propofolu naznačuje zmírnění odpovědi regulačních baroreceptorů na hypotenzi, která je vyvolána v důsledku potlačení tonu sympatického autonomního nervového systému (6,32).

1.2.2 Vliv propofolu na srdeční funkci

Z přehledu literatury je k dispozici jen málo kontroverzních zpráv popisujících dopad propofolu na výkon srdce při podávání pacientům podstupujícím srdeční operaci.

Pokud jde o pacienty bez anamnézy srdečního selhání plánované na elektivní CABG, podávání propofolu v dávce $4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ snížilo srdeční index, srdeční frekvenci, průměrný arteriální tlak o 30 %, 20 % a 15 %. S výjimkou středního arteriálního tlaku byly tyto

hemodynamické proměnné srovnatelné s hodnotami pozorovanými u pacientů užívajících midazolam (19).

Collard et al. porovnávali propofol–alfentanil a midazolam–fentanyl pro indukci anestézie před bypassesem koronární arterie u pacientů se zhoršenou nebo zachovalou ejekční frakcí levé komory bez podání úvodní dávky. Pozorovali pokles srdečního indexu v obou skupinách až o 8 %. Skupina propofolu však vyžadovala méně inotropní podpory ve srovnání se skupinou midazolamu. Pokles středního arteriálního tlaku byl významnější ve skupině s propofolem po intubaci, což naznačuje roli propofolu v modulaci reakce na stresové podněty, která by mohla být příznivá u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (38).

Další studie hodnotící hemodynamické změny vyvolané infuzí propofolu ($8 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ následované $4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) a fentanylu 15 ug.kg^{-1} u pacientů s nízkým srdečním výdejem podstupujících kardiologický zákrok ukázal, že ejekční frakce pravé komory hodnocená metodou termodiluce se nezměnila ve srovnání s výchozími hodnotami a bylo pozorováno snížení srdeční frekvence a arteriálního tlaku bez negativního ovlivnění kontraktility srdce (39).

Ve své zprávě Singh et al. uvádějí významné snížení srdečního indexu. Porovnávali několik anestetických režimů používaných k indukci anestézie (včetně propofolu a midazolamu) před bypassesem koronární arterie u pacientů s dysfunkcí levé komory ($\text{EF} < 45 \%$). Propofol, podobně jako midazolam, podávaný jako nasycovací dávka (propofol $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$, midazolam $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$), snížil srdeční index až o 40 % a index tepového objemu až o 35 % ve srovnání s výchozími hodnotami (10).

Na rozdíl od předchozí studie uváděné Collardem a spol. (38) významnější pokles srdečního indexu může být způsoben podáváním nasycovací dávky sedativ u pacientů se zhoršenou systolickou funkcí levé komory.

Vzhledem k tomuto negativnímu dopadu na srdeční index je třeba očekávat, že menší fluktuace koncentrace propofolu v plazmě povede k menšímu negativnímu dopadu na srdeční výdej. Lehmann et al. provedli studii u populace pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory plánovaných k implantaci kardioverter-defibrilátoru. V jejich kohortě byly porovnány dva režimy dávkování propofolu: cílovou koncentrací řízená infuze s cílovou plazmatickou koncentrací propofolu $2\text{--}3 \text{ ug.ml}^{-1}$ a konvenční infuze v dávce $2,5\text{--}3,5 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$. Spotřeba propofolu byla v 1. skupině 2krát vyšší než ve 2. skupině. Kromě toho byla potřeba

dobutaminu k udržení indexovaného srdečního výdeje nad $2 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ v 1. skupině významně vyšší než ve 2. skupině (40). Podobně pacienti, kteří dostávali anestezii propofol–sufentanil v cílově řízeném infuzním režimu, vyžadovali více tekutin, větší vazoaktivní a inotropní podporu ve srovnání s pacienty, kteří dostávali sufentanil–midazolam (41).

Studie hodnotící změny diastolických proměnných po podání propofolu jsou vzácné.

Gare et al. a Filipovic et al. prokázali, že propofol při sedaci při vědomí nevykazoval negativní dopad na diastolickou funkci levé komory (16,42). Na druhé straně Couture a spol. prokázali, že infuze s propofolem pro celkovou intravenózní anestézii vedla ke snížení systolické funkce síní a zlepšení časného plnění levé komory u pacientů s již existující diastolickou dysfunkcí levé komory (20). Toto zlepšení diastolického výkonu levé komory však lze připsat spíše venodilataci, aplikaci PEEP (pozitivní tlak na konci výdechu) a snížení systémové vaskulární rezistence po podání propofolu než přímému účinku podání propofolu (20).

Závěrem lze říct, že pozorované změny ve funkci srdce po podání propofolu se zdají být výsledkem interakce multifaktorových proměnných, které dynamicky ovlivňují výkon srdce, včetně srdeční frekvence, preloadu, afterloadu a vaskulární rezistence.

1.2.3 Vliv propofolu na krevní průtok koronárním řečištěm

Přes široké použití propofolu je málo známo o dopadu podávání propofolu na hemodynamiku v koronárních tepnách. V tomto ohledu popsali Stephan et al. změny v koronárním průtoku krve po podání propofolu u 12 pacientů plánovaných k operaci srdce. Průtok krve myokardem se snížil o 26 % a spotřeba kyslíku o 31 %. Produkce laktátu byla registrována u jednoho pacienta (51). Podobné výsledky byly hlášeny ve studii, kde geriatřičtí pacienti dostávali během operace propofol nebo etomidát. U pacientů s propofolem byl zaznamenán pokles průtoku krve myokardem a zvýšení saturace krve kyslíkem v koronárním sinu bez známek ischemie na EKG. Rezistence koronárního řečiště se nezměnila a nebyla detekována žádná nadprodukce laktátu v koronárním sinu (52).

1.2.4 Propofol a dysrytmie

Fujii K et al. zkoumal elektrofyziologické změny po podání propofolu a fentanylu pro analgosedaci v populaci pediatrických pacientů podstupujících elektrofyziologické vyšetření

kvůli supraventrikulárním tachyarytmiím. Podobně jako v jiných studiích zjistili, že propofol neovlivňuje atrioventrikulární vedení ani neovlivňuje vedení přídatnými dráhami (24,43,44). Doba zotavení sinusového uzlu se však prodloužila bez ovlivnění sinoatriálního vedení v důsledku zvýšeného tonu srdečního vagu. Na druhé straně bylo hlášeno několik zpráv o propofolem indukované verzi tachyarytmií na sinusový rytmus, což naznačuje, na rozdíl od předchozích zpráv, potenciální roli propofolu při ovlivňování srdečního převodního systému (45–48). Kromě toho Lai et al. ve své zprávě prokázali 4 pacienty s ektopickou síňovou tachykardií, která byla ukončena po podání propofolu a nebylo možné ji vyvolat ani po infuzi isoproterenolu (49). Zpráva o maligní arytmické bouři ukončené po podání propofolu byla hlášena pravděpodobně v důsledku blokády sympatického tonu vyvolané po podání propofolu (45). Dospěli jsme k závěru, že potenciální „antiarytmickou“ aktivitu propofolu lze pozorovat u těch dysrytmií, kde se zvýšení tonu sympatiku může podílet na jejich patogenezi, vzhledem k tomu, že propofol vykazuje účinek beta blokátoru v kardiomyocytech (50) a snižuje plazmatické koncentrace noradrenalinu (32).

1.2.5 Propofol a pooperační delirium

Jak benzodiazepiny, tak propofol ovlivňují receptory GABA, a to zhoršuje spánek s pomalými vlnami, tzv. non-REM spánek, a přímo přispívá ke vzniku deliria.

Prospektivní studie hodnotila delirium u 118 pacientů po operaci srdce, kteří byli randomizováni k podání buď midazolamu, propofolu nebo dexmedetomidinu. Podle autorů byl obdobný výskyt deliria v pooperačním období u pacientů ve skupině s propofolem a midazolamem (50 %) (53).

1.3 Dexmedetomidin

Dexmedetomidin je agonista adrenergických receptorů s vysokou afinitou k α_2 receptorům (54). Do klinické praxe byl zaveden v roce 1999. Selektivita k α_2 receptorům je závislá na dávce a je 8krát vyšší, než je u klonidinu (55).

Za zprostředkování různých účinků, které jsou pozorovány po podání dexmedetomidinu jsou odpovědné tři podtypy α_2 receptorů: podtyp A zprostředkovává sedaci a analgetický účinek, podtyp B vazokonstrikci (která je pozorována po podání úvodní bolusové dávky) a podtyp C moduluje dopaminergní neurotransmisi odpovědnou za behaviorální odpovědi (56).

Po stimulaci α_2 receptorů v locus coeruleus (hlavní místo noradrenergí neurotransmise v CNS) je indukována sympatokolýza, která vede ke snížení krevního tlaku, bradykardii a anxiolýze (57). Proto by měl být dexmedetomidin používán opatrně u pacientů s bradykardií nebo s pokročilým srdečním selháním.

1.3.1 Vliv dexmedetomidinu na srdeční frekvenci a krevní tlak

Několik studií popisovalo změny hemodynamických parametrů, které jsou indukované podáním dexmedetomidinu u pacientů podstupujících kardiochirurgickým zákrok.

Hypertenze a tachykardie způsobené tracheální intubací mohou vyvolat ischemii a arytmie, zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a s koronární nedostatečností (58).

V populaci těchto pacientů sedace pomocí dexmedetomidinu může hrát důležitou roli jako doplněk k indukci a udržování anestézie (59).

Sulaiman et al. a Kunisawa et al. prokázali příznivou roli sedace dexmedetomidinem během endotracheální intubace u pacientů indikovaných ke kardiochirurgickým zákrokům. Došli k závěru, že dexmedetomidin před indukcí celkové anestézie tlumí sympatickou a stresovou odpověď na intubaci a poskytuje lepší kontrolu nad hemodynamickými parametry ve srovnání s placebem (60,61). Dále Kunisawa et al. ve své pozdější studii prokázali, že použití dexmedetomidinu jako adjuvans k celkové anestézií pozitivně modifikuje stresovou reakci během incize kůže a během sternotomie (62).

Sympatolytický účinek podávání dexmedetomidinu je dále podporován ve studii provedenou Jalonenem et al., ve které pacienti plánovaní k elektivní CABG byli zaléčeni infuzí s dexmedetomidinem v dávce $50 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ před indukcí anestézie, po které následovala terapie dexmedetomidinem v dávce $7 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ až do konce chirurgického zákroku.

Podle jejich závěru dexmedetomidin vedl k 90 % poklesu koncentrace noradrenalinu v plazmě s následným poklesem krevního tlaku a srdeční frekvence během indukce anestézie a celého chirurgického výkonu. Dexmedetomidin dále vykazoval opiáty šetřící účinek, díky kterému byl pozorován menší výskyt svalové rigidity vyvolané terapií opiáty a zároveň se snížil výskyt pooperačního třesu ve skupině pacientů zaléčených dexmedetomidinem (63).

V pooperačním období Torbic et al. srovnávali podávání dexmedetomidinu s podáváním propofolu u pacientů podstupujících CABG a došli k závěru, že sedace dexmedetomidinem

vedla ke stabilnějším hemodynamickým parametrům, menší tachykardii a rychlejšímu probouzení z celkové anestézie (64).

Herr et al. srovnávali pooperační sedaci na bázi dexmedetomidinu se sedací na bázi propofolu u pacientů po chirurgické revaskularizaci myokardu vyžadující krátkodobou sedaci. Hypotenze se vyskytla u 24 % pacientů ve skupině pacientů s dexmedetomidinem ve srovnání s 16 % pacientů ve skupině s propofolem. Průměrná srdeční frekvence byla v obou skupinách bez významného rozdílu. Výskyt ventrikulární tachykardie byl ve skupině s propofolem 5 % ve srovnání s nulovým výskytem komorových arytmií ve skupině pacientů léčených pomocí dexmedetomidinu (65). Uvedená práce potvrzuje dvě důležitá fakta: 1. dexmedetomidin ve srovnání s propofolem vede k lepší kontrole nad stresovou reakcí, které je vystaven každý pacient podstupující chirurgický zákrok, 2. menší výskyt komorových arytmií v pooperačním období ve skupině dexmedetomidinu svědčí pro kardioprotektivní efekt. Tento efekt může být následkem menšího operačního stresu, jak bylo dříve zmíněno, sympatolytického efektu dexmedetomidinu, nebo se jedná o primární kardioprotektivní efekt dexmedetomidinu na kardiomyocyty.

Jak již bylo zmíněno, úvodní dávka dexmedetomidinu je zodpovědná za počáteční hypertenzi v důsledku stimulace periferních α_2B receptorů. Pozdější stimulace centrálních α_2A receptorů vede k sympatikolýze s následnou hypotenzí a bradykardií. Jedná se o bifázické působení dexmedetomidinu (65).

K určení vztahu mezi plazmatickou koncentrací dexmedetomidinu a očekávanými změnami hemodynamických parametrů, které jsou navozené podáním dexmedetomidinu, Potts et al. studovali dopad bolusu dexmedetomidinu v dávce $1-4 \text{ ug.kg}^{-1}$ na hemodynamické parametry u populace pediatrických pacientů po operaci vrozených srdečních vad.

Při plazmatické koncentraci dexmedetomidinu nad 1 ug.l^{-1} byl pozorován dvoufázový účinek na střední krevní tlak s počátečním zvýšením až o 20 % ve srovnání s výchozími hodnotami s následnou hypotenzí. Dospěli k závěru, že je zapotřebí použít dávkovací režim dexmedetomidinu $0,5 \text{ ug.kg}^{-1}$ jako bolus a následně kontinuální infuzi, aby se zabránilo počátečnímu zvýšení středního arteriálního tlaku (66).

Jooste et al. v jejich pozdější zprávě o dětských pacientech po transplantaci srdce podstupujících srdeční katetrizaci sledovali efekt rychlého podávání dexmedetomidinu v dávce $0,25 \text{ ug.kg}^{-1}$ nebo $0,5 \text{ ug.kg}^{-1}$. Obě dávkovací schémata byla dobře tolerovaná a vedla k

významnému, ale přechodnému, zvýšení systolického a diastolického tlaku v systémovém a plicním řečišti a ke snížení srdeční frekvence. Tyto změny však byly výraznější v systémové cirkulaci.

Na druhé straně srdeční výdej, centrální žilní tlak a plicní vaskulární rezistence (na rozdíl od systémové vaskulární rezistence) se významně nezměnily (67). Těmto nežádoucím hemodynamickým změnám je možné se vyhnout v případě kontinuálního podávání dexmedetomidinu v dávce $0,2-0,4 \text{ ug.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ (68).

1.3.2 Vliv dexmedetomidinu na srdeční funkci

Studie zaměřené na vliv podávání dexmedetomidinu na systolickou a diastolickou funkci myokardu jsou vzácné. Jedna studie popsala tyto změny u zdravých dobrovolníků. Autoři dospěli k závěru, že dexmedetomidin při plazmatické koncentraci $0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ vedl k mírnému snížení systolické funkce levé komory hodnocené pomocí echokardiografie. Toto zjištění bylo přičítáno snížení sympatického tonu a snížení srdeční inotropie, kde dexmedetomidin měl účinek podobný betablokátoru. Nebyly zaznamenány žádné významné změny diastolické srdeční funkce (69).

Ve studii Lee et al., u kardiochirurgických pacientů podávání dexmedetomidinu jako adjuvans k celkové intravenózní anestezii vedl k významnému zhoršení časného plnění levé komory během časné fáze diastoly, o 23 % (70).

Naopak, podle literatury nemělo podávání dexmedetomidinu zdravým dobrovolníkům (69) nebo pacientům jako adjuvans k celkové intravenózní anestezii (71) významný vliv na diastolickou funkci levé komory (69,71).

1.3.3 Vliv dexmedetomidinu na krevní průtok koronárním řečištěm

Dexmedetomidin má protichůdný vliv na kardiovaskulární systém. Úvodní bolusové podávání dexmedetomidinu vede k periferní vazokonstrikci v důsledku postsynaptické aktivace α_2 receptorů. Později dochází k vazodilataci v důsledku centrální presynaptické aktivace α_2 receptorů s následnou sympatikolýzou (69).

Vzhledem k tomu, že srdce je pod neustálým vlivem autonomního nervového systému, nemusí být tato reakce při podání dexmedetomidinu pro koronární tepny výjimečná.

Jedna studie, která byla provedena u zdravých dobrovolníků, hodnotila koronární cirkulaci a změny systolické funkce levé komory po podání dexmedetomidinu, a to pomocí pozitronové emisní tomografie a echokardiografie. Autoři dospěli k závěru, že dexmedetomidin v cílové plazmatické koncentraci $0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ zvýšil rezistenci koronárních tepen o 22 % a snížil koronární průtok krve o 27 % bez EKG nebo echokardiografických známek ischemie myokardu (69).

V tomto směru jsou nutné studie v klinickém kontextu, které by stanovily dopad podávání dexmedetomidinu na průtok krve koronárním řečištěm.

1.3.4 Dexmedetomidin a dysrytmie

Zprávy podporující antiarytmický účinek dexmedetomidinu nejsou časté a sestávají z kazuistik a několika studií s malými počty pacientů. Le Riger et al. uvádí případ pediatrického pacienta, u kterého se vyvinula junkční ektopická tachykardie, která byla úspěšně vertována po zvýšení rychlosti infuze dexmedetomidinu z $0,5$ na $3 \text{ ug.kg}^{-1}\text{h}^{-1}$ (72). Toto zjištění je v souladu s nálezem uváděným Chrysostomou et al., kteří podporují roli dexmedetomidinu v léčbě perioperačních síňových a junkčních tachyarytmií u pacientů podstupujících chirurgickou korekci vrozených srdečních vad (73).

Sheparda et al. popsali případ pediatrického pacienta s dvoudutinovým kardiostimulátorem, kterému selhala síňová elektroda během infuze dexmedetomidinu rychlostí $0,6 \text{ ug.kg}^{-1}\text{.h}^{-1}$ s normalizací funkce kardiostimulátoru po ukončení infuze dexmedetomidinu (72). Dále je popsán případ pacienta naplánovaného ke CABG bez mimotělního oběhu, u kterého se vyvinula sinusová tachykardie rezistentní na podání esmololu, která byla úspěšně léčena pomocí dexmedetomidinu v dávce 1 ug.kg^{-1} podávané po dobu 10 minut s následnou kontinuální infuzí rychlostí $0,3 \text{ ug.kg}^{-1}\text{.h}^{-1}$ (74).

V elektrofyziologické studii, která porovnávala sedaci pomocí kombinace midazolamu, fentanylu a dexmedetomidinu měla stejnou incidenci negativních elektrofyziologických vyšetření ve srovnání se sedací pomocí kombinace midazolamu a fentanylu (75).

1.3.5 Kardioprotektivní efekt dexmedetomidinu

V nové experimentální studii dexmedetomidin, na modelu pro ischemii/reperfuzi myokardu, vedl ke snížení velikosti infarktového ložiska díky navození srdečního „předtrénování“ (preconditioning) v ischemickém myokardu (76).

1.3.6 Dexmedetomidin a pooperační delirium

Delirium se vyvíjí u velkého procenta pacientů hospitalizovaných na JIP a je spojeno s prodloužením hospitalizace, více dny UPV, kognitivní dysfunkcí a vyšší úmrtností (77).

Při výběru režimu sedace by se proto měl brát v potaz nejen potenciální dopad sedace na hemodynamické parametry ale i na eventuální riziko vzniku deliria, které může souviset s vybraným režimem sedace.

Ricker et al. při srovnání dexmedetomidinu a midazolamu ve velké randomizované multicentrické studii zjistili, že pacienti sedovaní dexmedetomidinem strávili méně času na UPV, byli dříve extubováni, měli menší výskyt hypertenze a tachykardie, a hlavně měli nižší výskyt deliria. Na druhé straně měli vyšší výskyt bradykardií ve srovnání s pacienty sedovanými midazolamem (78).

Podobné výsledky byly shledány u populace pacientů po kardiochirurgických operacích, kde sedace pomocí dexmedetomidinu ve srovnání se sedací pomocí midazolamu/fentanylu byla účinnější při eliminaci pooperačního deliria a zkrácení doby UPV (79). Při srovnání propofolu a dexmedetomidinu, pokud jde o pooperační delirium u pacientů po operaci srdce, bylo delirium pozorováno u 50 % pacientů užívajících propofol ve srovnání s pouhými 3 % u pacientů sedovaných pomocí dexmedetomidinu (53).

Metanalýza randomizovaných kontrolovaných studií dospěla k závěru, že dexmedetomidin je lepší než propofol, pokud jde o snížení délky pobytu na JIP a výskyt deliria (80).

Potenciálním vysvětlením preventivního efektu dexmedetomidinu na vznik deliria v pooperačním období je s velkou pravděpodobností selektivní vazba dexmedetomidinu na jediný typ receptorů CNS v locus coeruleus. Tím nedochází k aktivaci GABA receptorů a není spuštěna produkce falešných neurotransmiterů, což může být ve prospěch menšího výskytu deliria u pacientů léčených dexmedetomidinem (81). Taktéž analgetický efekt dexmedetomidinu může hrát roli při snížení výskytu deliria (82).

Závěrem lze říct, že dexmedetomidin má výborný hemodynamický profil. U pacientů podstupujících kardiochirurgický zákrok ho lze využít jak při indukci anestézie, tak jako adjuvans při vedení celkové anestézie, čímž se získá větší kontrola nad hemodynamickými parametry a dosáhne se menší stresové reakce na operační trauma. Navíc jeho popisovaný antiarytmický efekt a menší výskyt deliria v pooperačním období ho učinily ideálním sedativem pro kardiochirurgické pacienty v pooperačním období.

1.4 Inhalační anestetika

Použití inhalačních anestetik bylo omezeno na operační sál. S vynálezem anestetického konzervačního zařízení (ACD, AnaConDa, Sedana Medical, Uppsala, Švédsko) se však v pooperačním prostředí používají inhalační anestetika za účelem sedace na JIP. Hlavními látkami používanými k sedaci jsou isofluran a sevofluran pro jejich fyzikální a chemické vlastnosti, díky nimž je lze snadno míchat v kapalném agregovaném stavu do dýchacího plynu (83). Od té doby se objevil rostoucí počet zpráv srovnávajících konvenční intravenózní sedaci se sedací pomocí inhalačních anestetik. Inhalační anestetika jsou slibná pro pacienty náchylné k dlouhodobé UPV, pro pacienty se závažnými kardiovaskulárními komorbiditami a s anamnézou závislosti (83).

1.4.1 Vliv inhalačních anestetik na srdeční frekvenci a krevní tlak

Inhalační anestetika se v současném klinickém prostředí nejčastěji podávají v koncentracích minimální alveolární koncentrace (MAC). Kardiovaskulární účinky jejich podávání jsou závislé na dávce – zvyšování dávky vede ke snížení středního krevního tlaku jako následek poklesu systémové vaskulární rezistence (84).

Desfluran a isofluran vedly u pacientů podstupujících CABG k poklesu středního krevního tlaku díky snížení vaskulární rezistence. Srdeční index nebyl významně ovlivněn v obou skupinách. Významné zvýšení plicního tlaku levé komory však bylo pozorováno u pacientů sedovaných pomocí desfluranu. Proto je větší opatrnost mandatorní u pacientů s projevy srdečního selhání (85). Při srovnání sevofluranu a isofluranu u pacientů indikovaných ke kardiochirurgickým výkonům obě látky snížily srdeční frekvenci, krevní tlak a srdeční výdej, bez negativního dopadu na plicní tlak levé komory. Tyto změny byly nevýznamně více vyjádřeny ve skupině sevofluranu (86). K podobným závěrům dospěli Venkatesh et al. Dle

jejich práce sevofluran a isofluran ovlivnily hemodynamické parametry podobným způsobem bez průkazu perioperačního poškození myokardu u pacientů podstupujících CABG (87).

1.4.2 Vliv inhalačních anestetik na srdeční funkci

Z přehledu literatury se údaje popisující dopad inhalačních anestetik na srdeční funkce v předoperačním a pooperačním období velmi liší ve svých výsledcích.

V echokardiografické studii hodnotící změny diastolické funkce levé komory po podání isofluranu, sevofluranu nebo desfluranu u pacientů plánovaných k elektivní CABG s poruchou relaxace levé komory bylo po jejich použití pozorováno zlepšení relaxace levé komory.

Toto zlepšení bylo prezentováno zvýšením poměrů E/A a Em/Am s významným snížením deceleračního času vlny E a času izovolumetrické relaxace levé komory. Navíc zlepšení plnění levé komory vedlo ke zvýšení srdečního indexu. Autoři této studie přisuzovali tyto změny snížení afterloadu a vaskulární rezistence navozené podáním inhalačních anestetik (88).

Neuhäuser et al. uvádějí podobné nálezy u pacientů s diastolickou dysfunkcí levé komory při použití isofluranu u pacientů plánovaných na elektivní CABG (89).

Houltz et al. měl opačný závěr. Ve své studii isofluran nejen narušil časnou diastolickou relaxaci levé komory u pacientů podstupujících CABG, ale také zvýšil end-diastolický tlak levé komory (90). Ve dřívější studii, která byla provedena u pacientů podstupujících operaci srdce pro chlopenní vadu vedl isofluran i sevofluran, na rozdíl od předchozích studií, ke snížení srdečního výdeje levé komory. I když výsledky byly statisticky nevýznamné, negativní účinek byl více vyjádřen ve skupině sevofluranu. V této studii nebyly zaznamenány žádné ischemické změny myokardu v souvislosti s podáváním inhalačních anestetik (86).

Dopad intravenózní a inhalační sedace/anestézie na hemodynamické parametry u pacientů podstupujících operaci srdce byl srovnáván v několika studiích.

Phillips et al. studovali skupinu pacientů podstupujících operaci srdce, kteří byli randomizováni do skupiny isofluranu nebo propofolu. Ve skupině pacientů indikovaných ke CABG došlo k významnému snížení indexovaného tepového objemu (propofol o 24 %, isofluran o 20 %) a srdečního indexu (propofol o 29 %, isofluran o 22 %) levé komory. Dále bylo zaznamenáno zvýšení srdeční frekvence během podávání isofluranu (91), což může být nepříznivé u pacientů s ischemickou chorobou.

De Hert et al. pozorovali změny srdeční funkce u pacientů anestezoovaných sevofluranem nebo desfluranem ve srovnání s cílovou kontrolovanou infuzí propofolu po ukončení kardiopulmonálního bypassu u vysoce rizikových pacientů po plánované CABG. Ve skupině s propofolem byla hladina troponinu I významně vyšší a srdeční index byl nižší než ve skupině s desfluranem a sevofluranem (92).

Při srovnání propofolu a sevofluranu u pacientů s preexistující diastolickou dysfunkcí levé komory zlepšil sevofluran časné plnění levé komory během spontánní ventilace. Během UPV nebyly pozorovány žádné změny mezi těmito dvěma látkami, pokud jde o diastolické parametry levé komory (42).

V době miniinvazivní kardiochirurgie, kdy je nutná selektivní ventilace plic, může mít technika sedace významný dopad na hemodynamické parametry pravé komory. Kellow et al. srovnávali isofluran a propofol během UPV jedné plíce. Významnější pokles srdečního indexu a ejekční frakce pravé komory byl zaznamenán u pacientů anestezoovaných isofluranem (93).

1.4.3 Vliv inhalačních anestetik na krevní průtok koronárním řečištěm

Studie určující důsledky podávání inhalačních anestetik na koronární průtok krve jsou většinou provedené v experimentálním prostředí.

Bylo předpokládáno, že anestetika s vazodilatačními vlastnostmi mohou zhoršit ischemii myokardu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Tato hypotéza však nebyla prokázána ve studii provedené u pacientů plánovaných ke CABG, kteří dostávali isofluran nebo sufentanil v rámci celkové anestezie. U obou skupin byly zjištěny srovnatelné ischemické epizody (94).

I u pacientů s koronární anatomí náchylné ke vzniku tzv. zlodějském (steal) fenoménu, kteří byli anestezoováni isofluranem došlo k podobným nepříznivým ischemickým příhodám ve srovnání s pacienty bez koronární anatomie náchylné ke vzniku steal fenoménu a kteří dostávali konvenční intravenózní anestetika (95,96). Některé vzácné zprávy naznačovaly potenciální zlepšení koronárního průtoku krve po aplikaci inhalačních anestetik.

Sedace s použitím sevofluranu během PCI u pacientů s akutním infarktem myokardu vedla k rychlejší rezoluci ST segmentu. Navíc u pacientů s postižením levé mezikomorové větve sevofluran vedl k menším humorálním známkám nekrózy myokardu (97), které mohou být

dané zlepšením průtoku krve koronárním řečištěm anebo kardioprotektivním efektem inhalačních anestetik.

1.4.4 Inhalační anestetika a srdeční „trénování“ (conditioning)

Těkavá anestetika mají neanestetické vlastnosti prezentované schopností spouštět kaskádu buněčných adaptivních procesů k ischemii a reperfučnímu poškození. Mechanismy těchto ochranných účinků nejsou široce známé. Několik klinických studií ukázalo, že těkavá anestetika snižují produkci prozánětlivých cytokinů (IL-1 a TNF α), snižují produkci hydroxylového radikálu v ischemickém myokardu (98,99) a vedou tak k útlumu chemotaxe zánětlivých buněk (100). Bez ohledu na mechanismus odpovědný za ochranu buněk jsou póry mitochondriální membrány konečným vodičkem v řetězci těchto adaptivních mechanismů, kde zvýšená propustnost mitochondriálních pórů vede ke zvýšenému přílivu mitochondriálních Ca²⁺ s následnou buněčnou smrtí (101).

V klinické praxi byl ochranný účinek volatilních anestetik poprvé zaznamenán v roce 1999, kdy Bellhomme et al. pozorovali pokles sérové hladiny kardioprotektivních markerů u pacientů, kteří dostávali isofluran před zahájením mimotělního oběhu. Tento ochranný účinek se nazývá „trénování“ (conditioning) nebo „předtrénování“ (preconditioning) (102).

Steurer et al. ve své studii zařadili 56 pacientů po operaci srdce s použitím mimotělního oběhu k sedaci pomocí propofolu a u 46 pacientů byla použita sedace pomocí sevofluranu. Pacienti byli sedováni nejméně 4 hodiny po operaci. V rameni sevofluranu byla koncentrace troponinu T v 1. pooperačním dni významně nižší ve srovnání se skupinou s propofolem (103).

Na základě výše získaných znalostí lze přepokládat ochranný mechanismus inhalačních anestetik před orgánovým poškozením navozeným mimotělním oběhem nebo operačním traumatem jako takovým. Klinické studie naznačují, že inhalační anestetika obecně, a zvláště sevofluran, jsou dobrými kardioprotektivními a protizánětlivými látkami, pokud se používají v perioperačním období u pacientů indikovaných ke kardiochirurgickým výkonům (104).

1.4.5 Inhalační anestetika a pooperační delirium

Několik zpráv porovnávajících inhalační anestetika s propofolem nebo s midazolamem prokázalo pozitivní dopad sedace pomocí inhalačních anestetik na dobu UPV a výskyt abstinenčních příznaků (105–107). Sackey et al. prokázali pozitivní přínos sedace

isofluranem, která byla poskytována pomocí ACD. Ve svých výsledcích prokázali, že doba do extubace byla významně kratší v rameni s isofluranem (10 ± 5 minut) ve srovnání s ramenem s midazolamem (252 ± 271 minut) (108), což může pozitivně ovlivnit výskyt pooperačního deliria. Royse et al. prokázali menší výskyt deliria a časné kognitivní dysfunkce u pacientů po operaci srdce sedovaných pomocí desfluranu ve srovnání s pacienty, u nichž byla použita sedace propofolem (109). Na druhé straně dle Lurati a spol. nebyl prokázán žádný významný rozdíl mezi pacienty indikovanými k operaci srdce, kteří dostali konvenční intravenózní anestézii propofolem nebo inhalační anestézii sevofluranem v rámci výskytu pooperačního deliria nebo ischemických příhod v pooperačním průběhu (110).

1.5 Opioidy

Opioidy jsou základním pilířem analgezie v perioperačním období a u akutně nemocných pacientů na JIP. Kromě svého analgetického účinku jsou opioidy schopné indukovat různé stupně sedace způsobem závislým na dávce. Tyto atributy lze zdůraznit v kombinaci s jinými sedativy, jako jsou γ -mimetika (např. benzodiazepiny nebo propofol).

Endogenní opioidy a jejich receptory byly nalezeny v regulačních kardiovaskulárních centrech v mozku, srdci a periferním cévním systému, což naznačuje roli opioidů při ovlivňování kardiovaskulárního systému, přímo i nepřímo ovlivňováním rovnováhy mezi sympatickým a parasympatickým nervovým systémem, což vede k hypotenzi a bradykardii (111).

1.5.1 Vliv opioidů na srdeční frekvenci a krevní tlak

Závislost metabolismu opioidů na funkci ledvin nebo jater, interakce s podanými sedativy a fluktuační vazebných koncentrací proteinů v plazmě během kardiopulmonálního bypassu mohou vést k různé hloubce sedace po podávání opioidů a následně k nepředvídatelné hemodynamické odpovědi indukované po podávání opioidů.

McMenemin et al. sledovali pacienty dostávající alfentanil a morfin k analgosedaci po operaci srdce. Pacienti ve skupině s alfentanilem měli tendenci být sedováni hlouběji a ke kontrole hypertenze bylo zapotřebí méně nitroprusidu sodného. Alfentanil, pokud jde o výsledky zmiňované studie, byl lepší než morfin při tlumení hypertenzní odpovědi na stresové podněty a současně poskytoval lepší hemodynamický profil bez ovlivnění doby do extubace ve srovnání s morfinem (112).

V pozdější studii provedené Checkettsem et al. však oba režimy, když byly podávány v pooperačním prostředí, poskytovaly podobnou hladinu analgosedace se srovnatelným hemodynamickým profilem (113).

V jiné studii provedené za účelem srovnání účinnosti sufentanilu a fentanylu při zvládnutí stresu spojeného s odstraněním hrudních drénů skončila ve prospěch sufentanilu, kde pacienti této skupiny měli menší rozdíly v krevním tlaku a srdeční frekvenci vůči bazálním hodnotám a měli lepší skóre bolesti ve srovnání s fentanylem (114).

Prakanrattana et al. prokázali podobné výsledky u pediatrických pacientů po operaci srdce pro vrozené srdeční vady. Ve svých výsledcích obě látky (sufentanil a fentanyl) vyvolaly po indukci anestézie hypotenzi. Střední arteriální tlak a srdeční frekvence byly ve skupině sufentanilu pod výchozími hodnotami během intubace, během incize kůže a během sternotomie. Bradykardie, ačkoli byla statisticky nevýznamná, byla více nalezena ve skupině se sufentanilem. Tyto údaje podporují přednost sufentanilu nad fentanylem při modulaci hemodynamických odpovědí na stresové podněty u pacientů s kardiochirurgickým výkonem (115).

Howie et al. porovnali tři dávkovací režimy remifentanilu (1, 2 nebo 3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) u pacientů plánovaných ke CABG. Přibližně polovina pacientů, kteří dostávali režim s vyšším dávkováním, prokázala stabilní hemodynamický profil během chirurgického zákroku ve srovnání s 37 % a 9 % pro skupiny, které dostávaly 2 a 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ remifentanilu, respektive hypotenze vyžadující vysazení isofluranu a snížení infuze remifentanilu se vyskytla až u 75 % pacientů. Autoři této studie dospěli k závěru, že remifentanil v dávce 2–4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, přerušovaně doplňovaný nízkými koncentracemi isofluranu, poskytuje účinný anestetický režim pro pacienty indikované k CABG a nabízí stabilní hemodynamický profil v perioperačním období (116).

V pooperačním období Carrer et al. zařadili pacienty po kardiochirurgických výkonech k užívání samotného morfinu nebo kombinace remifentanil/morfin. U obou skupin byl zaznamenán srovnatelný hemodynamický profil. Ve skupině pacientů užívajících remifentanil/morfin však bylo méně nutné užití záchranné sedace benzodiazepiny (117).

Krischan et al dosáhli podobných výsledků při použití remifentanilu k tlumení bolesti u pacientů po CABG (118).

1.5.2 Vliv interakce opioidů a γ -mimetik na hemodynamické parametry

Několik zpráv popisovalo dopad podávání opioidů a γ -mimetik na hemodynamiku v klinickém prostředí. Thomson et al. si ve svých výsledcích všimli, že premedikace pomocí morfinu ve srovnání s lorazepamem u pacientů plánovaných k chirurgické revaskularizaci myokardu vedla k menšímu zvýšení plazmatické koncentrace fentanylu (používaného k indukci anestézie) s menší hemodynamickou nestabilitou během indukce anestézie a intubace, zatímco hloubka sedace zůstaly konstantní v obou skupinách (119). Koncentrace propofolu v plazmě potřebná pro udržení anestézie by mohla být ovlivněna zvoleným opioidem u kardiochirurgických pacientů (120). Podle Jain et al. pacienti v rameni propofol–sufentanil vyžadovali pro udržení anestézie cílovou plazmatickou koncentrací propofolu 3 ug.ml^{-1} , což vedlo k větší hypotenzi ve srovnání s kombinací midazolam–sufentanil (41).

Barvais et al. si všimli podobného závěru, a to navzdory nižší cílové koncentraci propofolu v plazmě ($2,2 \text{ ug.ml}^{-1}$) a kratším epizodám hypotenze během podávání propofolu s alfentanilem u kardiochirurgických pacientů (121).

Olivier et al. ve svých výsledcích dospěli k závěru, že koncentrace propofolu v plazmě $1,5\text{--}2 \text{ ug.ml}^{-1}$ poskytuje adekvátní anestézii s hemodynamickou stabilitou v kombinaci s remifentnilem (122).

1.5.3 Vliv opioidů na srdeční funkci

Skutečnost, že opioidy jsou v perioperačním období běžně podávány se sedativy a anestetiky, činí detekci jejich dopadu na srdeční výkon obtížným úkolem. Protichůdné zprávy týkající se dopadu opioidů u kardiochirurgických pacientů nejsou vzácné.

Studie, která porovnávala fentanyl, sufentanil a alfentanil při indukci anestézie u kardiochirurgických pacientů, dospěla k závěru, že indukce anestézie pomocí fentanylu poskytla nejstabilnější hemodynamické parametry, minimálně ovlivňovala systolickou funkci levé komory a nevedla k nadprodukci laktátu. Sufentanil však byl spojen s největším negativním dopadem na systolickou funkci levé komory bez známek hemodynamické nestability. Alfentanil přitom vedl ke zhoršení diastolické funkce levé komory, vedl k nadprodukci laktátu u poloviny pacientů bez změny koronárního průtoku krve nebo absorpce kyslíku myokardem (123).

Další studie, která srovnávala změny funkce srdce po infuzi alfentanilu v dávce 50 ug.kg⁻¹ nebo 75 ug.kg⁻¹ došla k závěru, že oba režimy vedly ke snížení srdečního indexu (o 16 %) a indexované tepové práce levé komory (o 31 %) s větším poklesem periferní vaskulární rezistence u pacientů užívajících vyšší dávkovací režim (124).

Několik studií, které hodnotily vliv remifentanilu na srdeční funkci v perioperačním období, dospělo k závěru, že remifentanil je kardiodepresor, který způsobuje bradykardii, pokles srdečního indexu, hypotenzi a pokles periferní vaskulární rezistence (125–127).

V literatuře se vyskytuje studie s remifentanilem, která byla ukončena kvůli nežádoucím kardiovaskulárním příhodám spojeným s bolusovým podáváním remifentanilu (128).

Na druhou stranu Khanykin a spol. ve své práci prokázali, že anestézie pomocí remifentanilu poskytuje podobný hemodynamický profil a podobný srdeční výkon jako u pacientů anestezovaných fentanylem (129). Remifentanil navíc může mít kardioprotektivní vlastnosti, pokud je podáván pacientům plánovaným k operaci srdce, a může snížit rozsah poškození myokardu (130).

1.5.4 Vliv opioidů na krevní průtok koronárním řečištěm

Stejně jako u jiných sedativ a anestetik opioidy představují zajímavé téma pro zkoumání vlivu na koronární průtok. Vysoká dávka anestézie na bázi fentanylu u pacientů plánovaných ke CABG vedla ke snížení průtoku krve myokardem (o 10 %) a spotřebě kyslíku myokardem (o 14 %) s následným snížením vychytávání laktátu myokardem (131).

Podobně byly tyto nálezy pozorovány u kardiochirurgických pacientů anestezovaných vysokými dávkami fentanylu, kde po tracheální intubaci bylo pozorováno snížení koronárního průtoku krve, zvýšení koronárního vaskulárního odporu a snížení laktátové clearance myokardu (132). V důsledku toho vedla vysoká dávka remifentanilu v anestezii ke snížení srdečního indexu (o 25 %), průtok krve myokardem (o 30 %) a absorpce kyslíku myokardem (o 42 %) (133). Na základě dostupných údajů mohou opiáty snížit srdeční index, koronární průtok krve a spotřebu kyslíku v myokardu.

1.5.5 Opioidy a pooperační delirium

Opioidy mají účinek šetřící GABA receptory a mohou snížit riziko deliria. Průměrné denní dávky opioidů, byly vyšší u pacientů, u kterých se na JIP nerozvinulo delirium (77).

Studie provedená Atalanem et al. srovnávala výskyt hyperaktivního deliria u pacientů po operaci srdce zjistila, že u pacientů léčených morfinem byl nižší výskyt deliria a menší potřeba sedativ ve srovnání s pacienty užívajícími haloperidol (134). Tento důkaz zdůrazňuje skutečnost, že kontrola bolesti může hrát hlavní roli při ochraně pacientů před rozvojem deliria.

Tabulka 1: Běžně uzívaná sedativa/anestetika pro dospělé pacienty

Léčivo	Použití	Způsob podávání	Dávka
Midazolam	Indukce	IV	300–350 ug.kg ⁻¹
	Udržovací infuze	IV	1 ug.kg ⁻¹ .min ⁻¹
	Sedativní infuze	IV	20–100 ug.kg ⁻¹ .hr ⁻¹
Propofol	Indukce	IV	1–2,5 mg.kg ⁻¹
	Udržovací infuze	IV	0,05–0,2 mg.kg ⁻¹ .min ⁻¹
	Sedativní infuze	IV	0,005–0,05 mg.kg ⁻¹ .min ⁻¹
Dexmedetomidin	Indukce	IV	N/A
	Udržovací infuze	IV	N/A
	Sedativní infuze	IV	0.2–1.4 ug.kg ⁻¹ .hr ⁻¹
Inhalační anestetika			
Sevofloran MAC	Udržovací infuze	INH	2
Isofluran MAC	Udržovací infuze	INH	1,2
Desfluran MAC	Udržovací infuze	INH	6,6
Sufentanil	Indukce	IV	1–2 ug.kg ⁻¹
	Udržovací infuze	IV	0,5–1,5 ug.kg ⁻¹ .hr ⁻¹
	Sedativní infuze	IV	N/A
Fentanyl	Indukce	IV	4–20 ug.kg ⁻¹
	Udržovací infuze	IV	2–10 ug.kg ⁻¹ .hr ⁻¹
	Sedativní infuze	IV	N/A

MAC = Minimální alveolární koncentrace; IV = Intravenózně; INH = Inhalačně; N/A = Nelze aplikovat

Tabulka 2: Účinek sedativ/anestetik na hemodynamické parametry

Léčivo	MAP	HR	CI
Midazolam	--	-	--
Propofol	----	-	---
Dexmedetomidin	--	---	+/-
Inhalační anestetika			
Sevofloran	-	+/-	-
Isofluran	--	+	+/-
Desfluran	--	+	-
Opioidy			
Sufentanil	--	--	-/+
Fentanyl	-	-	+/-

MAP = Střední arteriální tlak; HR = Srdeční frekvence; CI = Srdeční index; - = snížení ; + = zvýšení

2. Cíle disertační práce

Z výše uvedeného vyplývá neshoda v názorech autorů, kteří studovali dopad analgosedace na funkci srdce.

Navíc, většina dostupných prací je provedena u pacientů podstupujících chirurgický zákrok. S tím je spojena UPV, konkomitantní podávání analgosedace event. myorelaxace často i nutnost podpory oběhu vazoaktivními farmaky. Výše uvedené může přispět ke změnám hemodynamických parametrů a může ovlivnit finální sledovaný účinek studovaného farmaka.

Naše práce je zaměřena na posouzení změny funkce srdce, při sedaci indukované midazolamem nebo dexmedetomidinem u spontánně ventilujících pacientů. Ke sledování změn srdeční činnosti navozených podáváním sedace byla zvolena MRI bez podávání kontrastní látky.

MRI srdce dokáže s velkou přesností určit simultánně objemy a rychlosti krevního toku přes srdeční chlopně. Na rozdíl od transtorakálního ultrazvukového vyšetření zde odpadá problém horší vyšetřitelnosti, která je v praxi častá hlavně u obézních pacientů.

Výhodou MRI je i to, že hodnocení dat probíhá v rámci tzv. offline postprocesingu (tj. hodnocení získaných dat po dokončení vyšetření s možností revizí a opakovaného hodnocení získaných dat), který je plně automatizovaný, a získané hodnoty jsou přesné a chybí zde interindividuální variabilita hodnotící osoby či osob.

Dalším zajímavým faktem našeho souboru je, že se jedná o spontánně ventilující pacienty a je tak eliminován dopad UPV na srdeční funkci. Není zde ani potenciální zkreslení získaných dat jinými současně podávanými léky, např. analgetika, myorelaxancia či jiná sedativa.

Cíle disertační práce

1. Porovnávat změny funkce srdečních komor při sedaci midazolamem a dexmedetomidinem pomocí MRI.
2. Posoudit proveditelnost implementovaného protokolu studie v klinické praxi pro případ sledování změny funkce srdce navozené podáním analgosedace pomocí MRI.

Hlavní hypotézy práce

1. Dexmedetomidin ve srovnání s midazolamem nezhorší systolickou srdeční funkci.
2. Dexmedetomidin ve srovnání s midazolamem nezhorší diastolickou srdeční funkci.

3. Soubor a metodika

Protokol studie byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Referenční číslo: 201612S15P. Studie byla registrována v databázi ClinicalTrials.gov pod identifikačním číslem: NCT04529187. Všichni účastníci podepsali informovaný souhlas.

3.1. Charakteristika studie

Randomizovaná studie, která zahrnuje pacienty dobrovolníky, kteří byli přijati na naše oddělení pro bolesti na hrudi, u nichž byly vyloučeny akutní koronární syndrom, plicní embolie a akutní aortální syndromy. Účastníci měli normální systolickou funkci obou komor, měli sinusový rytmus, neměli chlopenní vadu, anamnézu srdečního selhání, onemocnění jater, ledvin či plic, neměli žádnou kontraindikaci k provedení srdeční MRI nebo k podání sedace. V tabulce 3 jsou uvedena kritéria pro zařazení či vyloučení účastníků ze studie. V tabulce 4 jsou uvedena charakteristika našeho souboru.

Tabulka 3: kritéria pro zařazení či vyloučení účastníků ze studie.

Zařazovací kritéria	Vylučující kritéria
Pacienti, kteří byli přijati kvůli bolesti na hrudi, u nichž byly vyloučeny akutní koronární syndrom, plicní embolie a akutní aortální syndrom	Pacienti, kteří nemohou spolupracovat nebo odmítají podepsat informovaný souhlas
Věk ≥ 18 a ≤ 70 let	Těhotenství a kojení
Normální systolická funkce obou komor	Systolická dysfunkce komor
Absence chlopenních vad dle ultrazvuku srdce	Strukturální onemocnění srdce
Žádná kontraindikace provedení MRI	Fibrilace síní
Žádná známá alergie na midazolam nebo dexmedetomidin	Klaustrofobie
Podepsaný informovaný souhlas	Kontraindikace podávání sedace
Žádné srdeční, jaterní, renální nebo respirační selhání v anamnéze	Závažné onemocnění jater a ledvin, respirační a kardiální nedostatečnost

MRI= magnetic resonance imaging

Tabulka 4: charakteristika souboru.

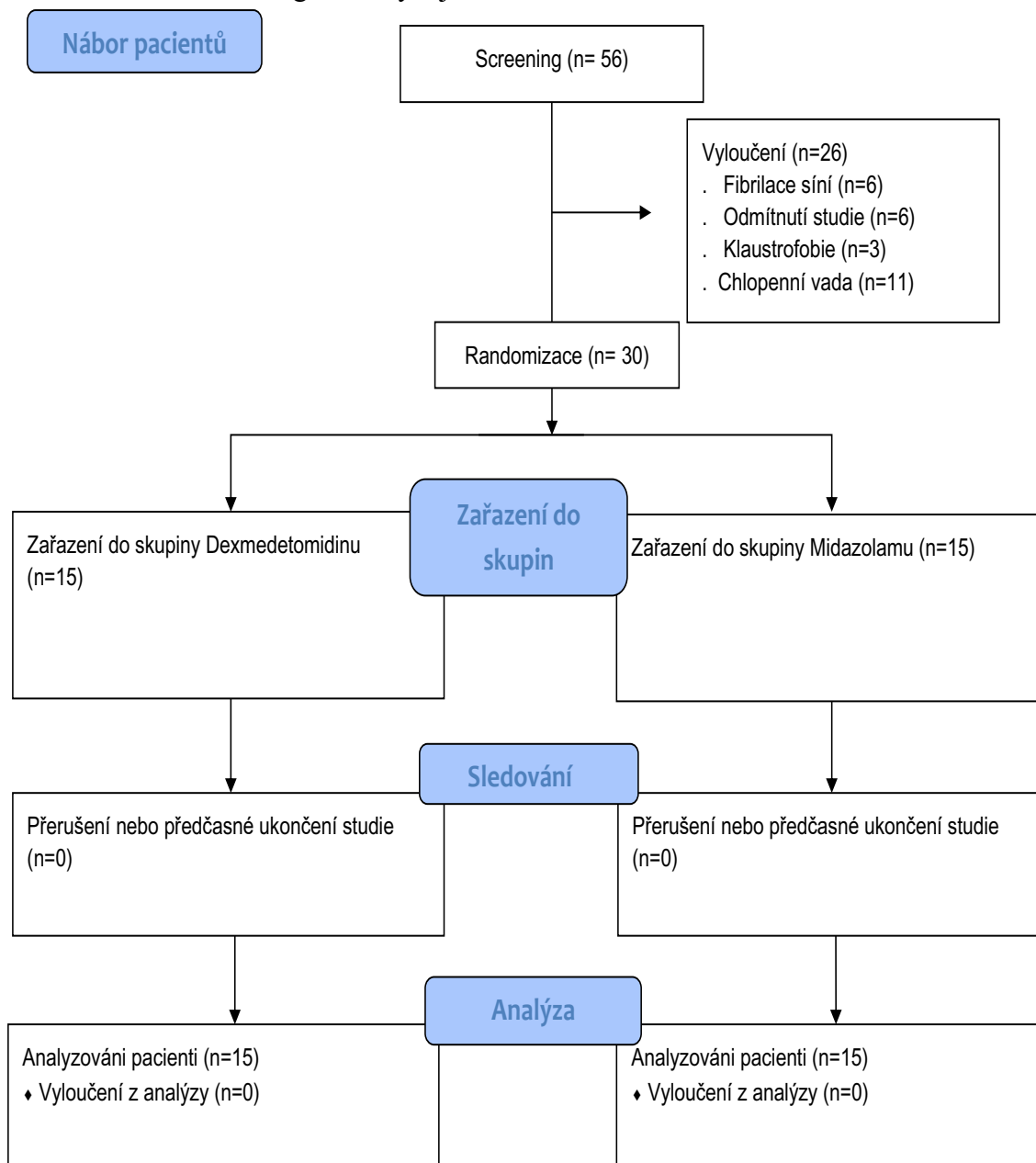
	Skupina midazolam (n=15)	Skupina dexmedetomidin (n=15)
Pohlaví (M/Ž)	8/7	10/5
Věk	48,4 ± 11,7	53,4 ± 16,2
BMI	27,2 ± 5,6	29,4 ± 6
Hypertenze	9	10
ICHS	5	5
Diabetes mellitus	2	1
Nefropatie	0	0

BMI= body mass index; ICHS= ischemická choroba srdeční

V počáteční screeningové fázi bylo hodnoceno celkem 56 účastníků, z nichž 26 bylo vyloučeno: 6 pro fibrilaci síní, 6 odmítlo účast, 11 mělo strukturální srdeční onemocnění a 3 účastníci byli vyloučeni kvůli klaustrofobii. Poté bylo 30 účastníků randomizováno obálkovou metodou do dvou skupin: 15 účastníků ve skupině s midazolamem (MID) a stejný počet ve skupině s dexmedetomidinem (DEX) (schéma 1).

Každý účastník studie podstoupil úvodní vyšetření srdce pomocí MRI. Poté byla účastníkům studie aplikována sedace, buď MID nebo DEX. Pět minut po nástupu sedace byla během stejné relace provedena kontrolní srdeční MRI (viz. níže: MRI srdce), aby byly detekované změny srdeční funkce vyvolané sedací.

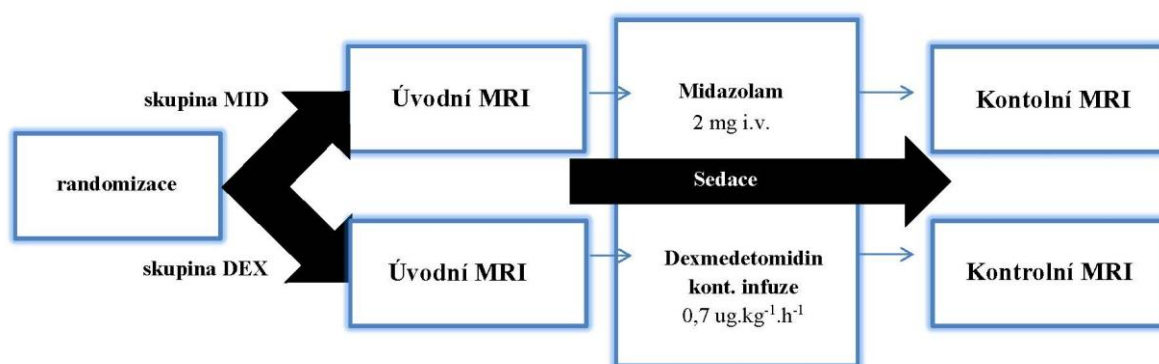
Schéma 1: CONSORT diagram o vývoji studie.



3.2. Technika sedace

Účastníci nejedli 6 hodin před začátkem studie. Před podáváním sedace byla provedena základní srdeční MRI. Poté byla aplikovaná dříve náhodně zvolená sedace každého pacienta. Skupina MID dostávala 2 mg midazolamu intravenózně v jedné dávce vzhledem k tomu, že je to nejběžnější způsob jeho podávání v případě ambulantních procedur. Pokud jde o druhou skupinu, DEX byl podáván v infuzi rychlostí $0,7 \text{ ug.kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, která pokračovala až do konce vyšetření MRI (schéma 2).

Schéma 2: Průběh studie



DEX byl podáván bez nasycovací dávky a v relativně nízké dávce z několika důvodů: riziko hypertenze a tachykardie během bolusu dexmedetomidinu (56), riziko závažné hypotenze a bradykardie při vyšších rychlostech infuze dexmedetomidinu (56), ovlivnění dotížení během podávání bolusu dexmedetomidinu by mohlo ovlivnit sledované parametry srdečních funkcí monitorovaných pomocí MRI.

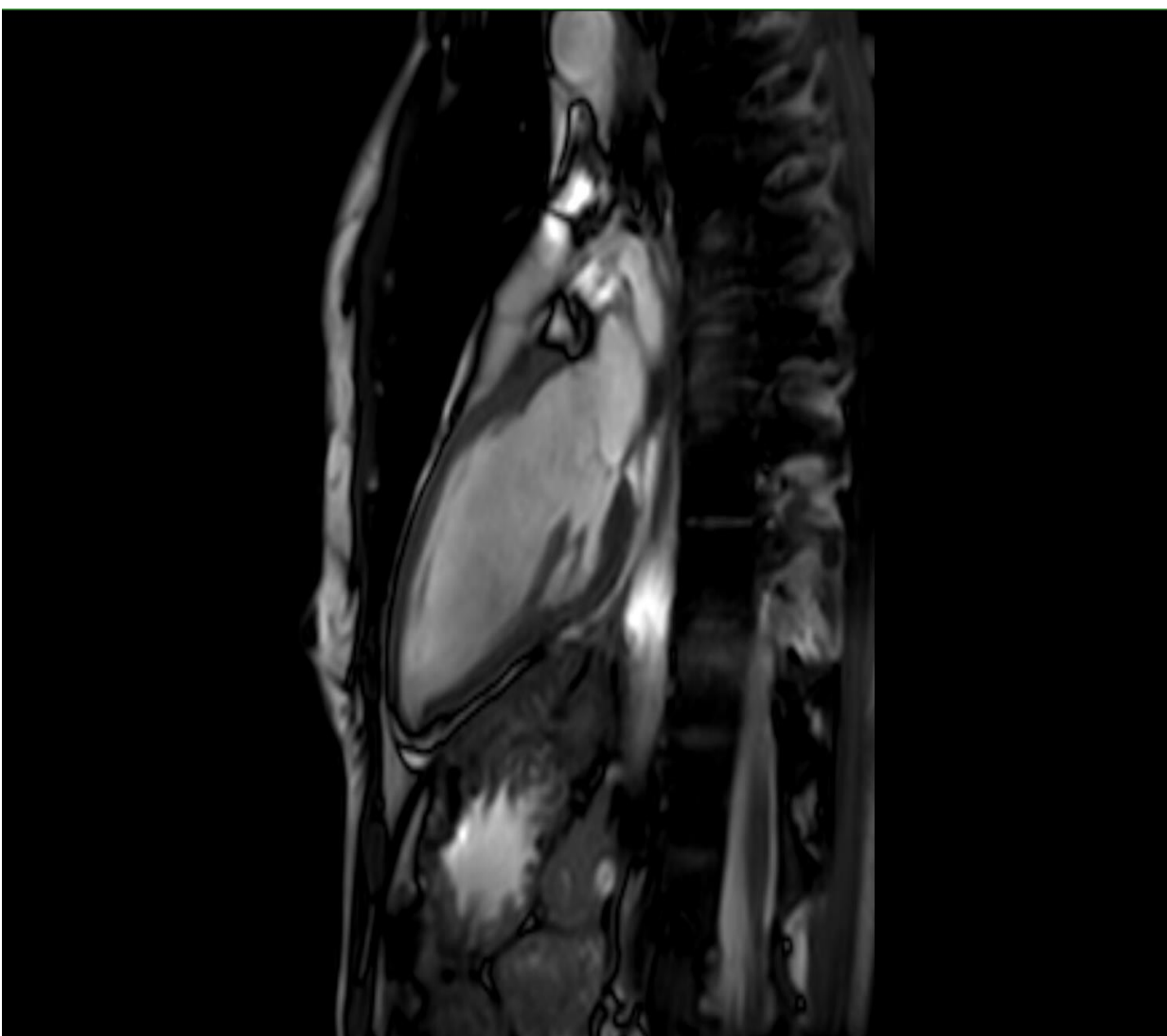
K podávání dexmedetomidinu během vyšetření MRI byla použita infuzní pumpa (Compactplus, B. Braun, Melsungen AG, Německo) s dlouhou infuzní soupravou. Po 5 minutách aplikace sedace byla provedena kontrolní srdeční MRI.

Během MRI vyšetření museli účastníci spolupracovat a opakovaně byli požádáni, aby zadrželi dech během získávání MRI sekvencí, proto cílová úroveň sedace podle stupnice Richmondské agitačně-sedační skóre (RASS) nepřesáhla -1 (účastník není plně bdělý, ale na oslovení udrží bdělost).

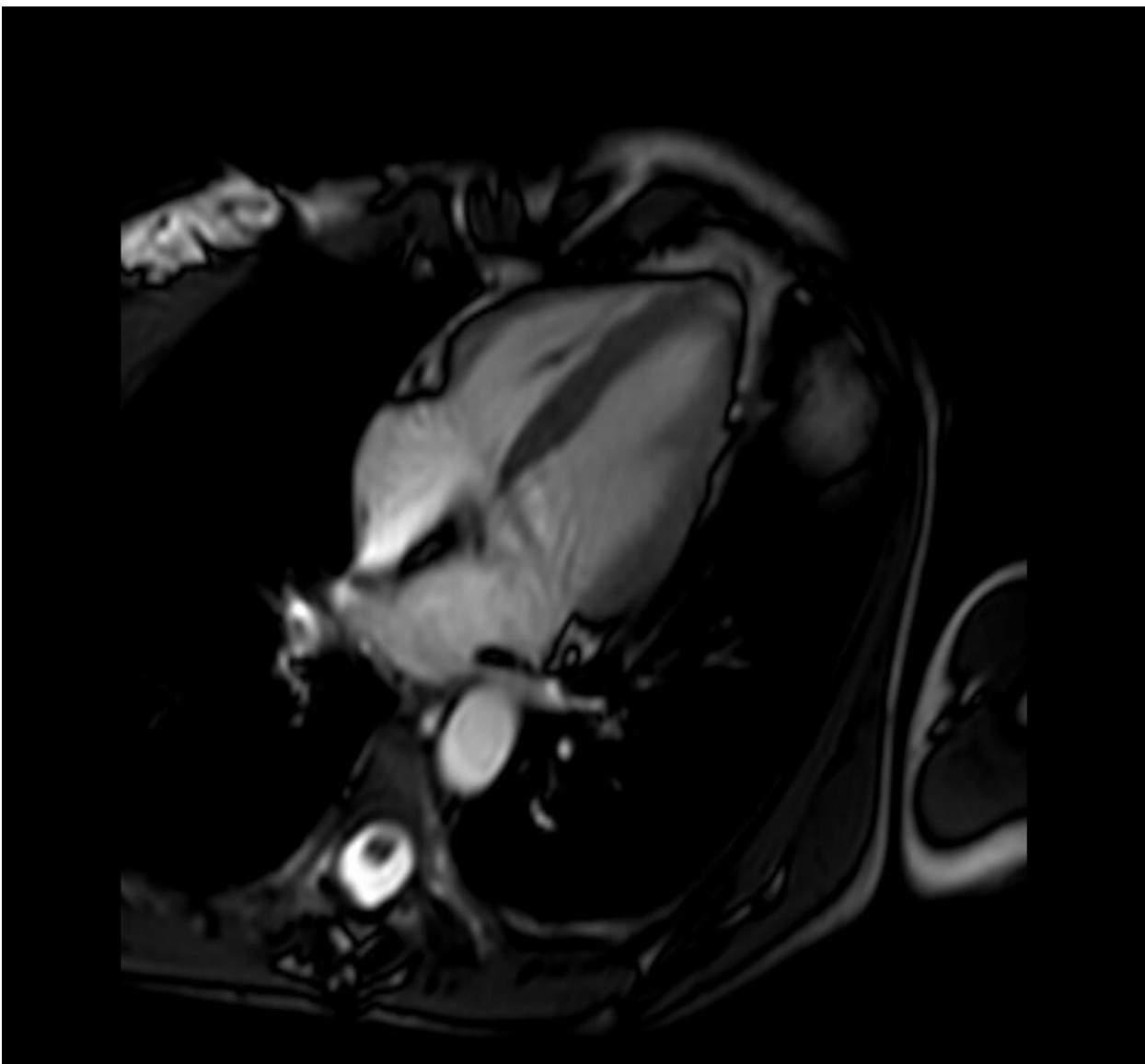
3.3. MRI srdce

Měření průtoků krve na srdečních chlopních bylo provedeno na 3T MR přístroji (Philips Ingenia, Philips, Best, The Netherlands) s retrospektivní EKG synchronizací/gatingem, během opakovaně zadržovaného dechu.

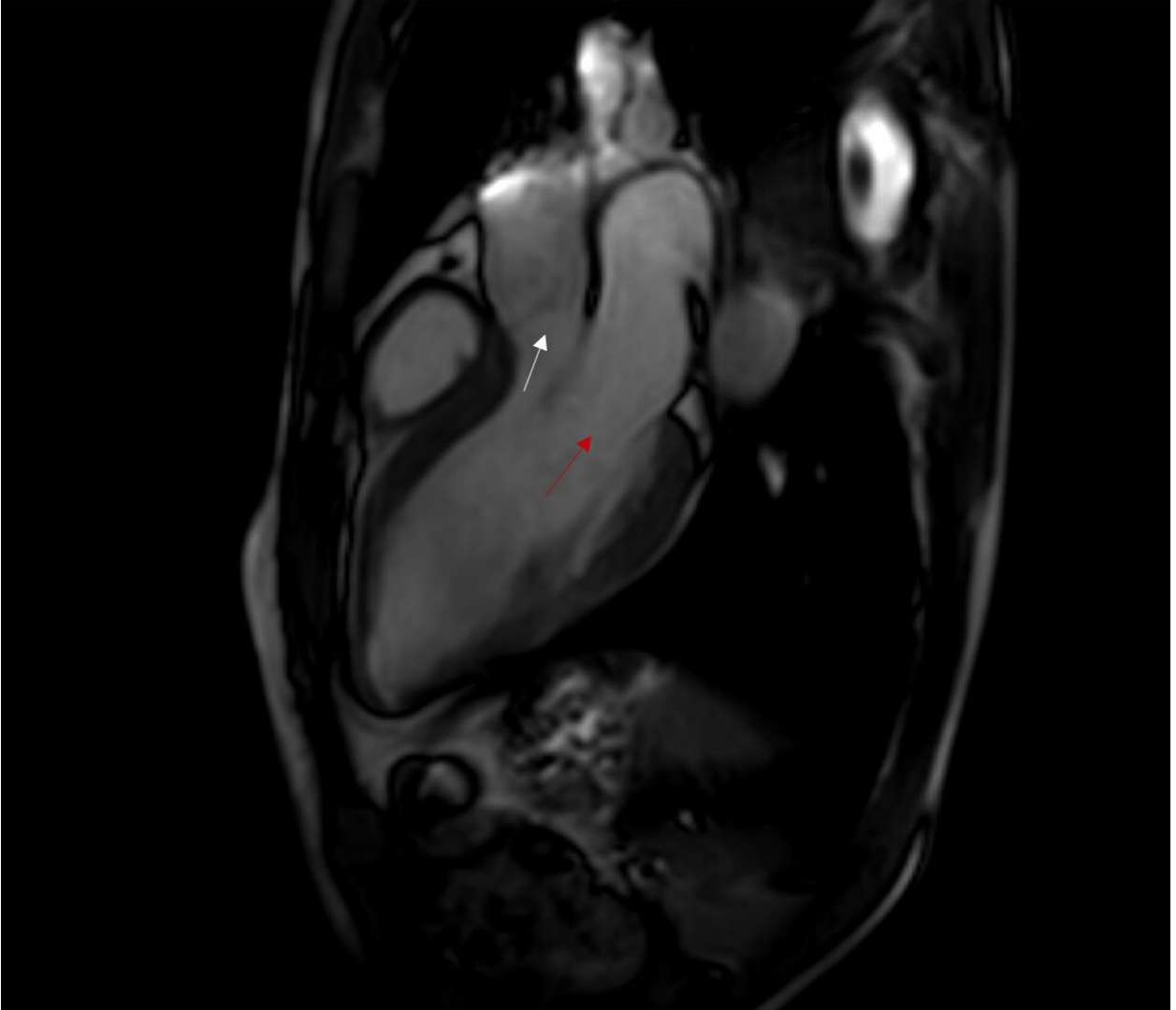
Po orientačních survey /lokalizérech následovaly řezy sloužící k nastavení odpovídajících rovin dvoudutinové (2CH) (obr. 1), čtyřdutinové (4CH) (obr. 2) a sagitální (SA) (obr. 3 a, b) cine BTFE (balancované turbo-field echo) sekvence.



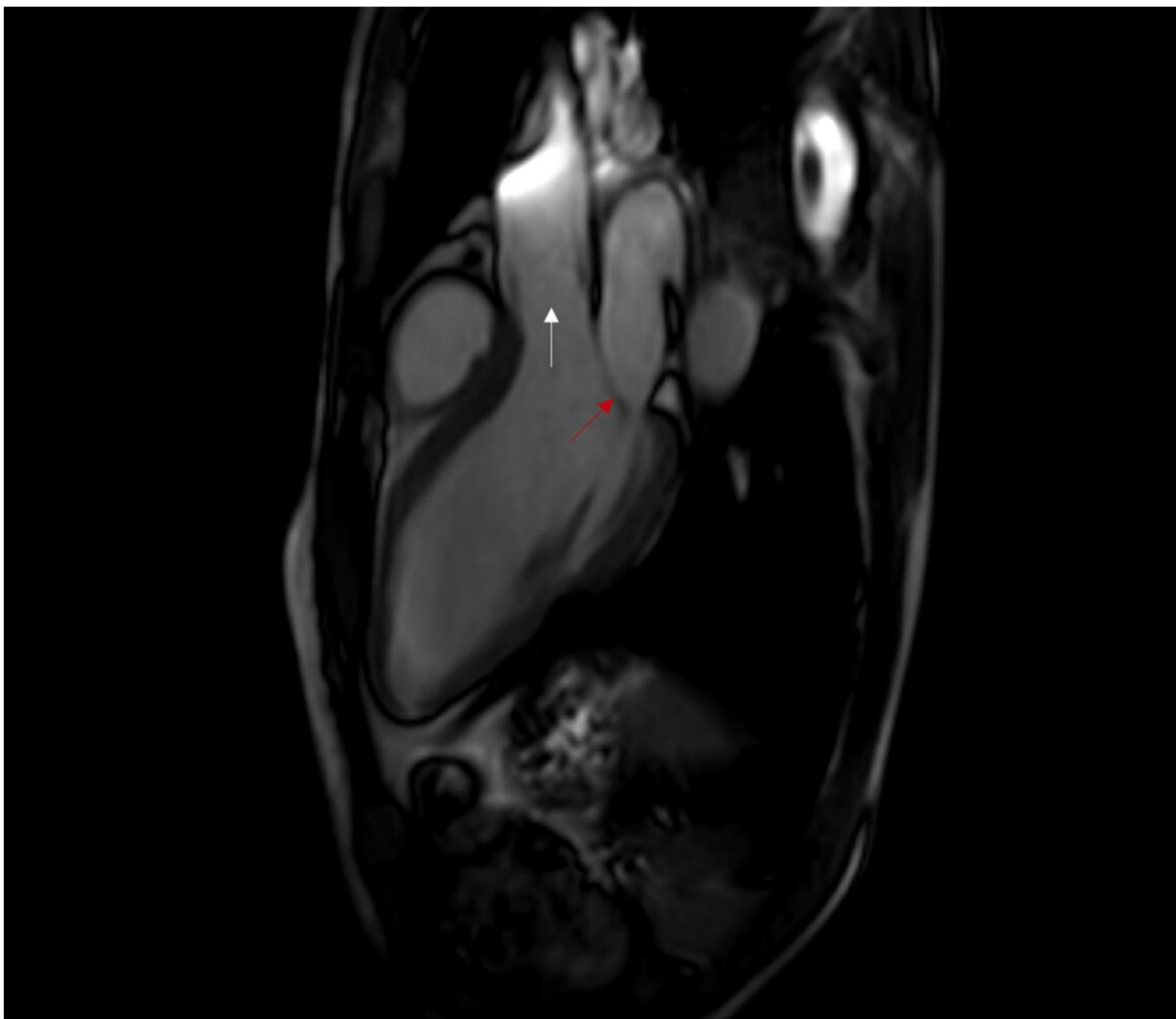
Obrázek 1. Apikální dvoudutinová projekce (2CH: 2 chamber)



Obrázek 2. Apikální čtyřdutinová projekce (4CH: 4 chamber)

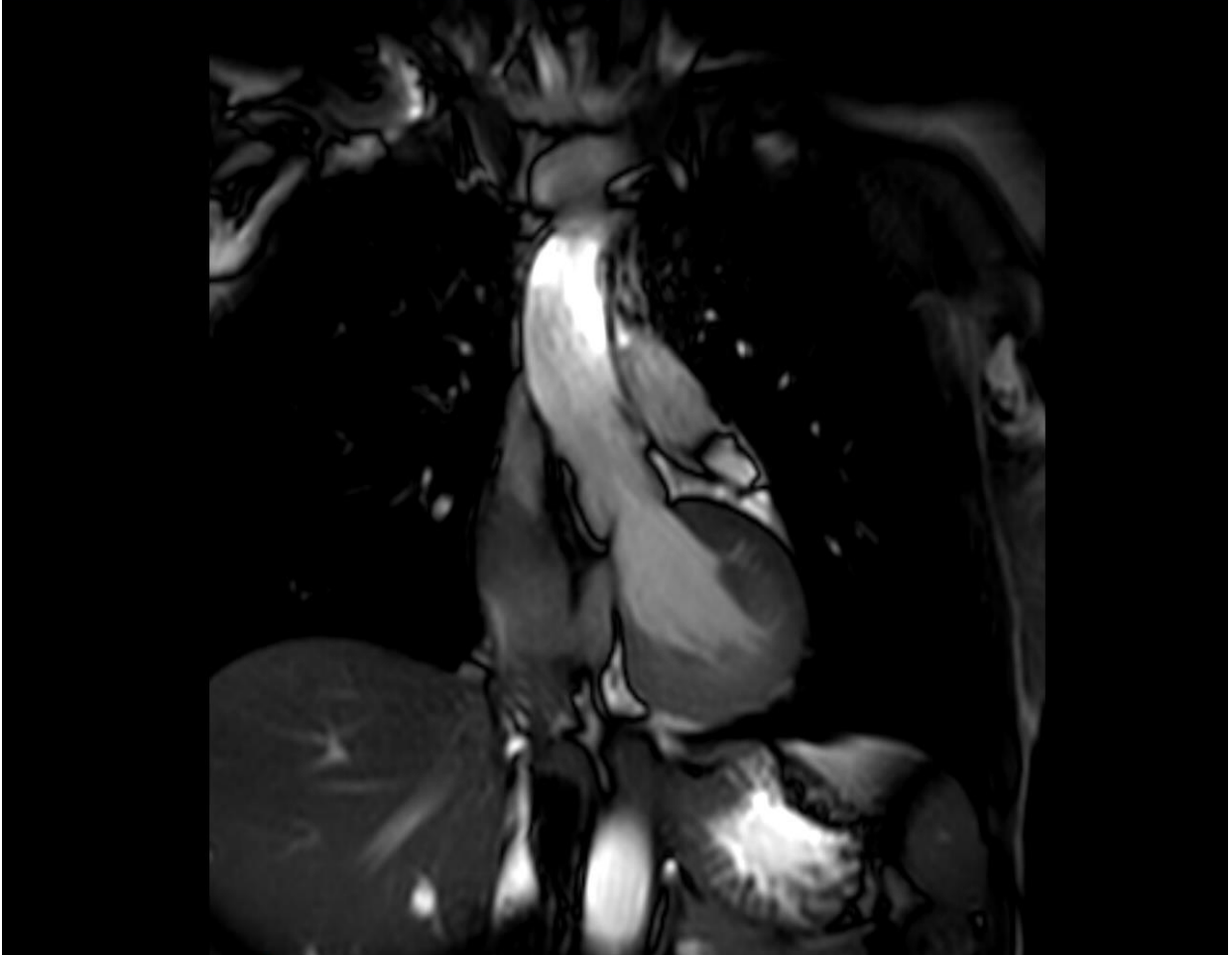


Obrázek 3a. Simultánní záchyt vtokového a výtokového traktu levé komory během diastoly. Detailně patrné uzavření aortální chlopně (bílá šipka) a otevření mitrální chlopně (červená šipka).

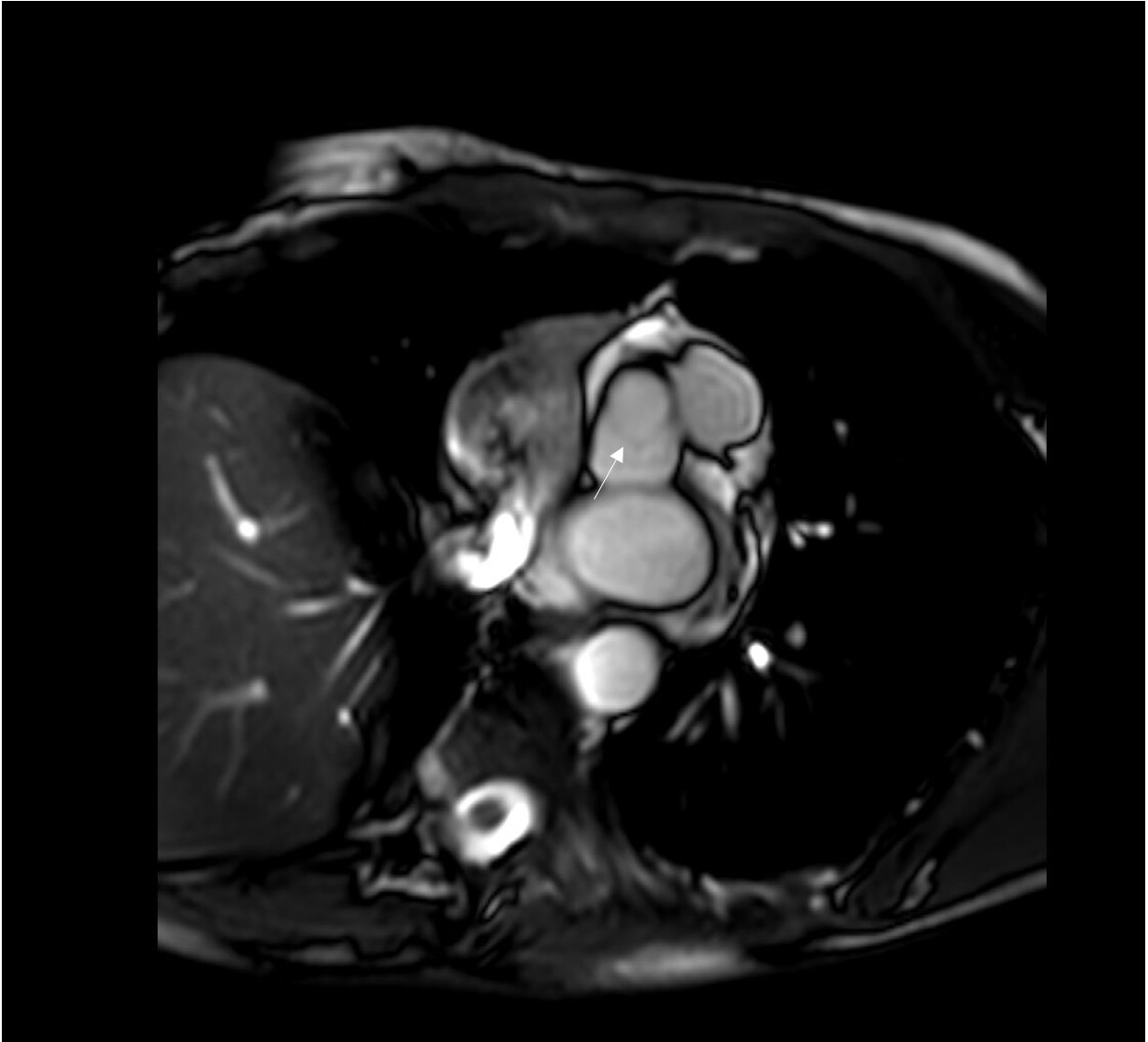


Obrázek 3b. Simultánní záchyt vtokového a výtokového traktu levé komory během systoly. Detailně patrné otevření aortální chlopně (bílá šipka) a zavření mitrální chlopně (červená šipka).

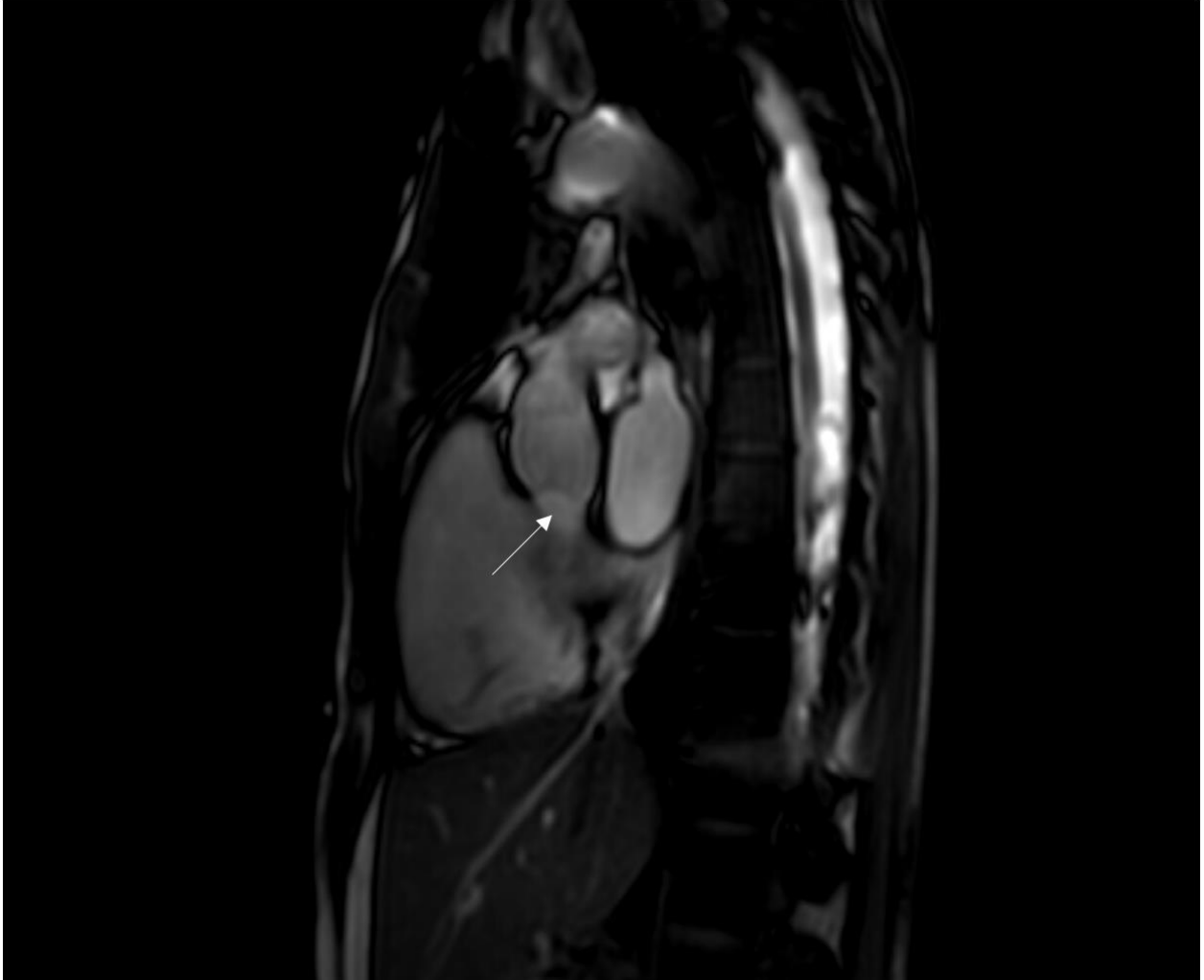
Pro účely měření průtoků přes chlopně byly nastavovány opět v BTFE cine sekvencích vhodné roviny kolmé ke krevnímu toku na výše zmíněných chlopních (obr. 4–7).



Obrázek 4. MRI srdce demonstrující koronální projekci na výtokový trakt levé komory.



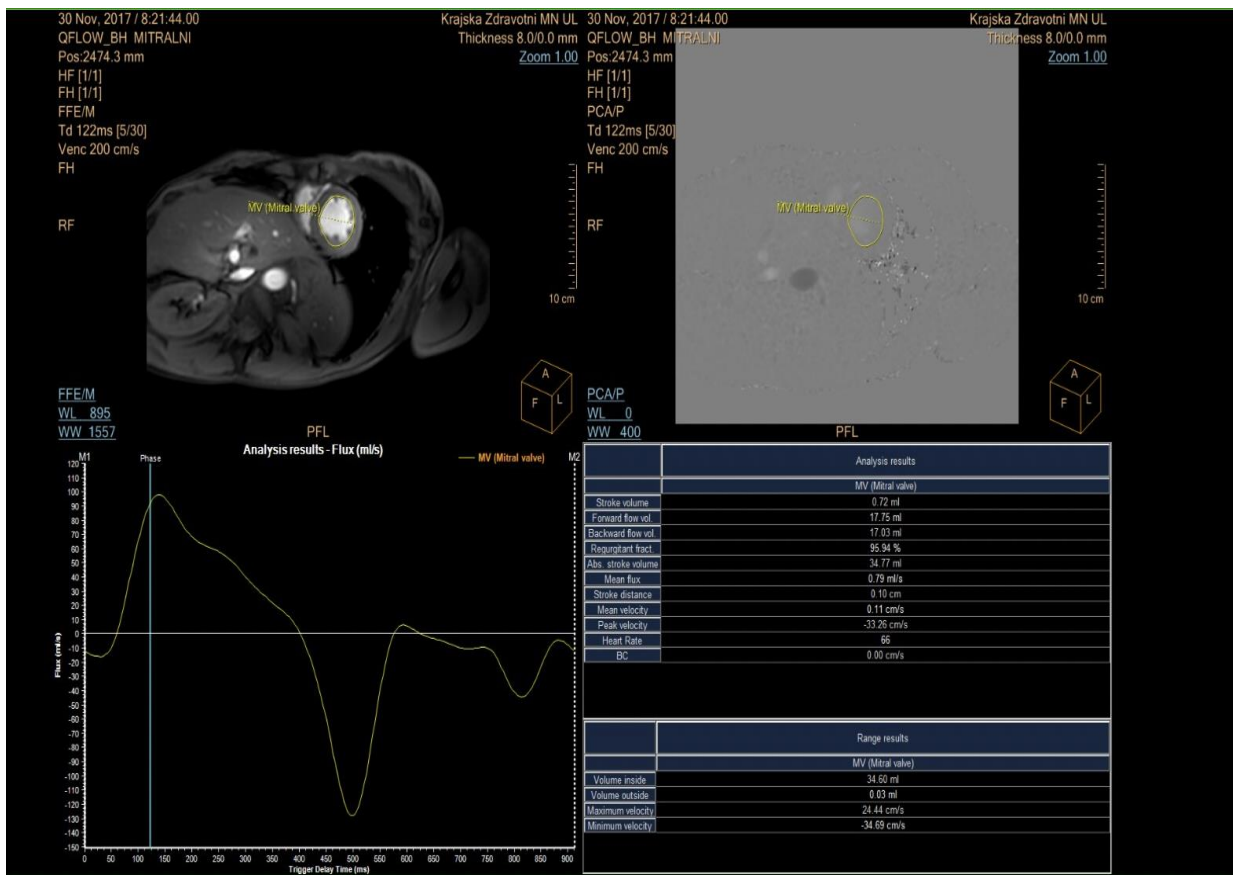
Obrázek 5. Příčná projekce přes aortální chlopeň (bílá šipka).



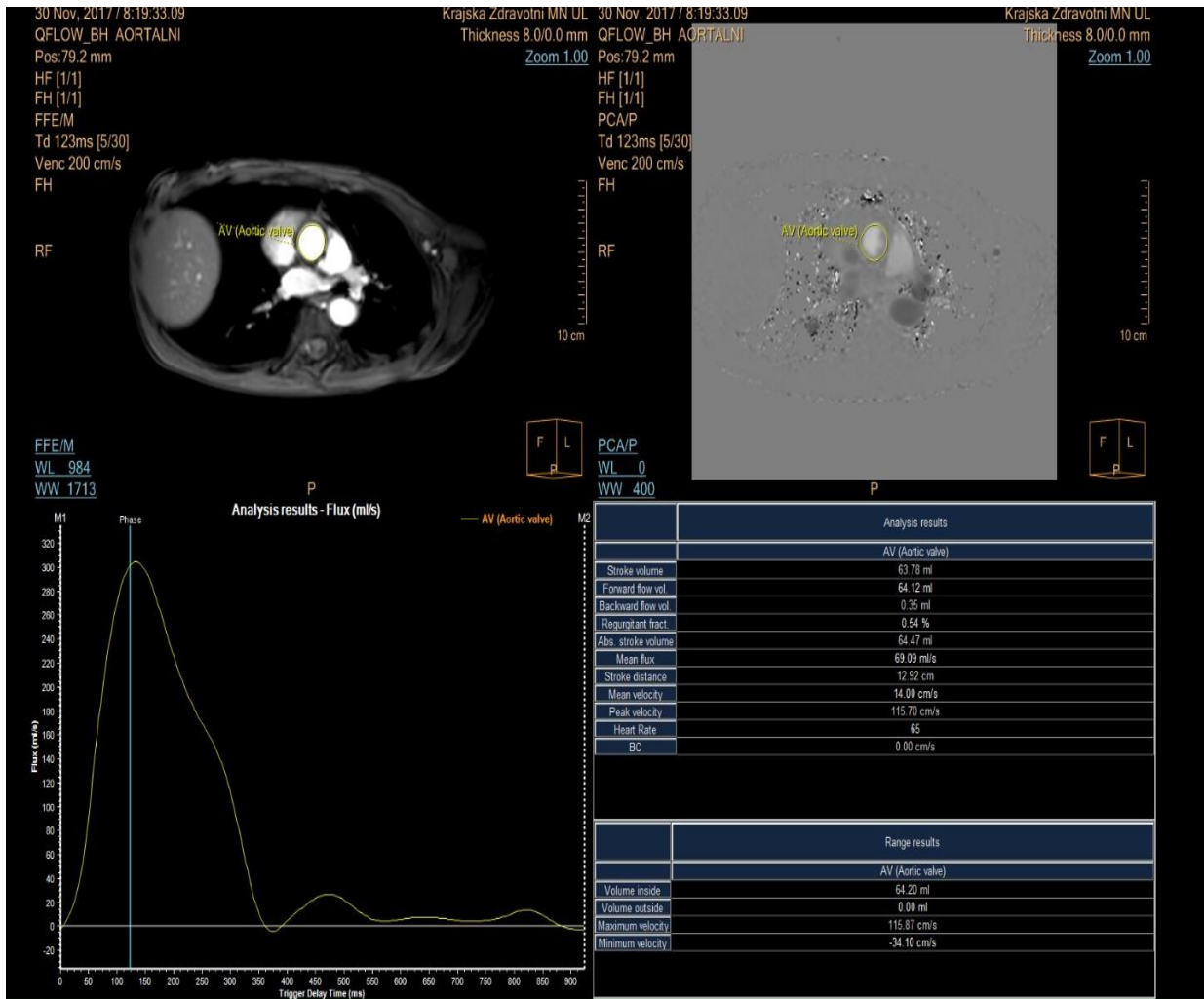
Obrázek 6. MRI srdce ukazující výtokový trakt pravé komory a pulmonální chlopeč (bílá šipka).

Samotné měření průtoků v takto nastavených rovinách – Q flow (quantitative flow measurement) – na mitrální (obr. 7), aortální (obr.8) a pulmonální chlopni (obr. 9), jsme provedli pomocí sekvence phase contrast – fázový kontrast je specifický typ sekvence primárně určený k měření rychlosti, metoda MRI velocimetrie. Poté byla pacientům podána sedace (MID/DEX) a opět bylo zopakováno měření průtoků na všech výše zmíněných chlopních stejnými sekvencemi. Data byla přenesena na off-line pracovní stanici pro post-processing a semikvantitativní analýzu – analýza průtoků na mitrální, pulmonální a aortální chlopni před a po podání sedace. Anatomické polohy 2–dimenzionálních MRI řezů byly automaticky extrahovány ze sekvencí BTFE. V každé sekvenci byly obrysy chlopně

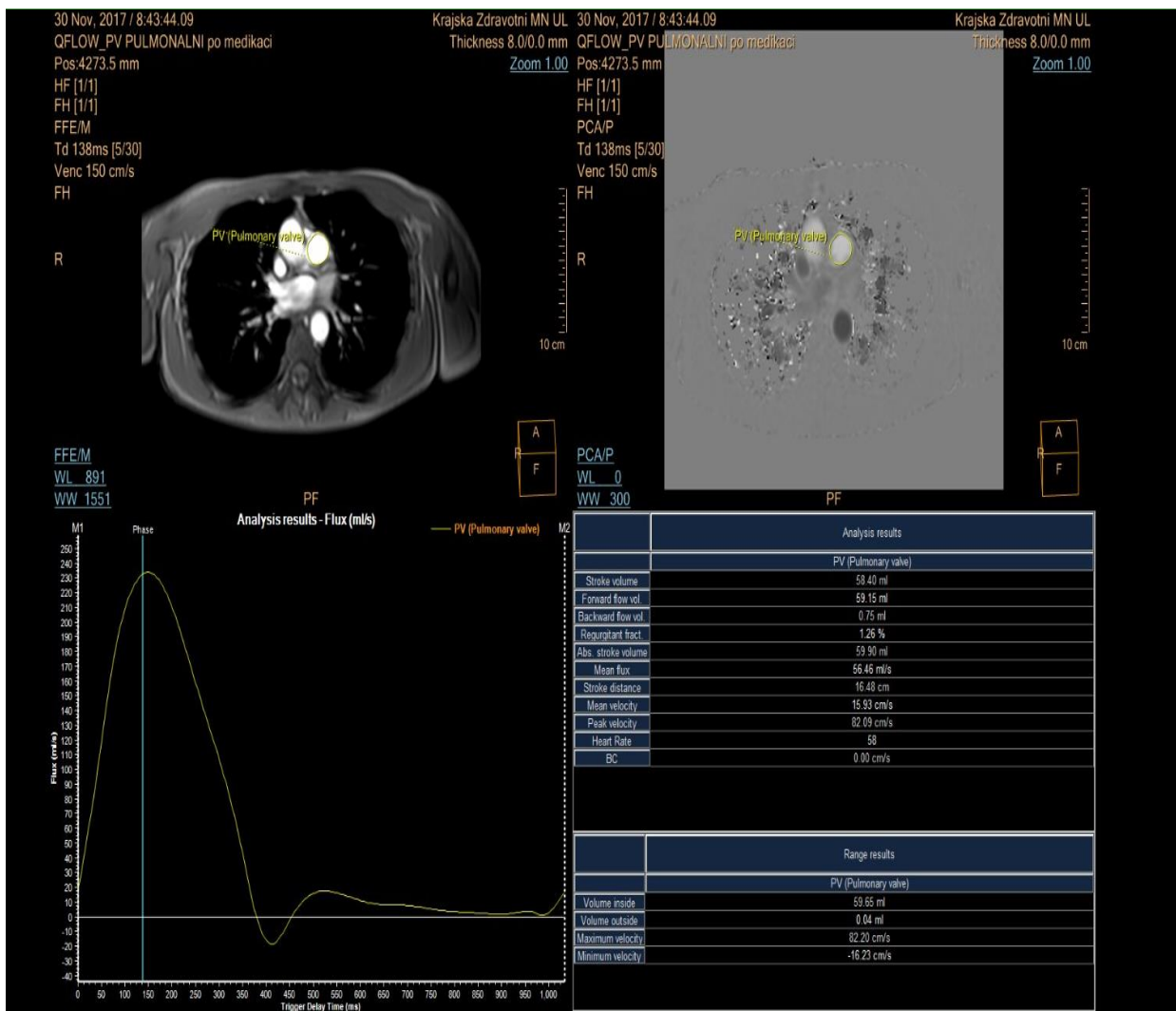
segmentovány pomocí B-spline interpolačního algoritmu – interpolační polynom, který slouží ke spojení množiny zvolených bodů spojitou dostatečně hladkou (ve smyslu derivací) křivkou. K tomu jsme použili prohlížeč stanici Philips Intellispace Portal s využitím funkce analýzy Q flow. Segmentace byla poté pečlivě přizpůsobena každému časovému bodu během srdečního cyklu, který zohledňoval pulzaci a pohyb srdce. Extrahované hemodynamické parametry byly: E-diast, Ao-vol, Ao-flow, Pul-vol a Pul-flow před a po sedaci.



Obrázek 7. Postprocessing měření průtoků krve přes mitrální chlopuň pomocí Q flow (quantitative flow measurement).



Obrázek 8. Postprocessing měření průtoků krve přes aortální chlopeč pomocí Q flow (quantitative flow measurement).



Obrázek 9. Postprocessing měření průtoků krve přes pulmonální chlopeč pomocí Q flow (quantitative flow measurement).

3.4. Hemodynamické monitorování

Účastníci byli v průběhu studie monitorováni, aby se předešlo komplikacím, které můžou být spojené s podáváním sedace. Hypotenze byla definovaná poklesem MAP pod 65 mmHg, hypertenze definovaná vzestupem MAP nad 100 mmHg, bradykardie definovaná poklesem P pod 50/min, tachykardie definoval nárůst P nad 90/min a hyposaturace byla dána poklesem SpO₂ pod 93%.

Hemodynamické parametry byly sledovány pomocí monitoru kompatibilního s MRI (Philips Expression MR 200, Philips, Best, Nizozemsko). Byly zaznamenány následující parametry: MAP, P, SpO₂. Dechová frekvence nebyla sledována (účastníci byli opakovaně vyzváni

k zadržení dechu při výdechu). Bylo provedeno pět měření před a po podání sedace v 5minutových intervalech. Po skončení studie byli účastníci monitorováni po dobu dalších 4 hodin.

3.5. Statistická analýza

Primárním cílem našeho souboru byla systolická funkce levé i pravé komory hodnocená pomocí Ao-vol, Ao-flow, Pul-vol a Pul-flow. Sekundárním cílem bylo časné diastolické plnění levé komory hodnocené pomocí E-diast. Podle dat zpracovaných od prvních 8 účastníků naše pilotní studie byl 10 % rozdíl těchto parametrů od výchozích hodnot po podání sedace považován za klinicky signifikantní. Naše předchozí pilotní studie stanovila standardní odchylku (SD) pro následující parametry ve skupině DEX: Ao-vol = 9,0, Pul-vol = 8,9, Ao-flow = 13,6, Pul = flow 10,5, E-diast = 20,5. Ve skupině MID byla standardní odchylka následující: Ao-vol = 5,5, Pul-vol = 5,7, Ao-flow = 11,4, Pul = flow 10,7, E-diast = 12,2 (135).

K dosažení statisticky významných výsledků při hodnotě $p < 0,05$ s ≥ 80 % statistickou silou stačil k prokázání primárního cíle ve skupině MID celkový počet 5 účastníků jak pro parametr Ao-vol tak pro parametr Ao-flow. Pro parametry Pul-vol a Pul-flow stačil celkový počet 5 a 15 účastníků, resp. Pro stejný účel bylo zapotřebí ve skupině DEX 9 účastníků jak pro parametr Ao-vol tak pro parametr Ao-flow, 9 účastníků pro parametr Pul-vol a 16 účastníků pro parametr Pul-flow.

Pokud jde o sekundární cíl, bylo ve skupině MID zapotřebí celkem 14 účastníků, zatímco k dosažení spolehlivé síly pro sekundární cíl ve skupině DEX bylo zapotřebí 35 účastníků. Pro ilustraci uvádíme výše uvedené hodnoty v tabulce 5.

Tabulka 5. Celkový počet účastníků, pro danou skupinu a daný parametr, potřebných k dosažení statisticky významných výsledků při hodnotě $p < 0,05$ s ≥ 80 % statistickou silou.

	Dexmedetomidin	Midazolam
Primární endpoint		
Ao-flow	9	5
Ao-vol	9	5
Pul-flow	16	15
Pul-vol	9	5
Sekundární endpoint		
E-diast	35	14

Ao-flow: rychlost krevního toku v aortě, Ao-vol: tepový objem levé komory, Pul-flow: rychlost krevního toku v plicnici, Pul-vol: tepový objem pravé komory, E-diast: na maximální rychlost toku krve přes mitrální chlopuň během časné fáze diastoly. Čísla v tabulce bez závorky odpovídají sample size potřebný k dosažení hodnotě $p < 0,05$ s ≥ 80 % statistickou silou.

Statistická analýza byla prováděna pomocí softwaru STATISTICA (data analysis software system, version 13 TIBCO Software Inc, USA). Všechny hodnoty jsou uvedeny jako průměr \pm směrodatná odchylka. Poté, co bylo potvrzeno normální rozdělení dat, byla použita analýza rozptylu pro opakovaná měření s post hoc Fisherovým LSD testem pro statistické testování významných rozdílů v každé skupině a mezi skupinami před a po podání sedaci. Výpočet velikosti tzv. Sample Size byl proveden pomocí softwaru PASS 2019 Power Analysis and Sample Size Software (NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA) pomocí párového t-testu.

4. Výsledky

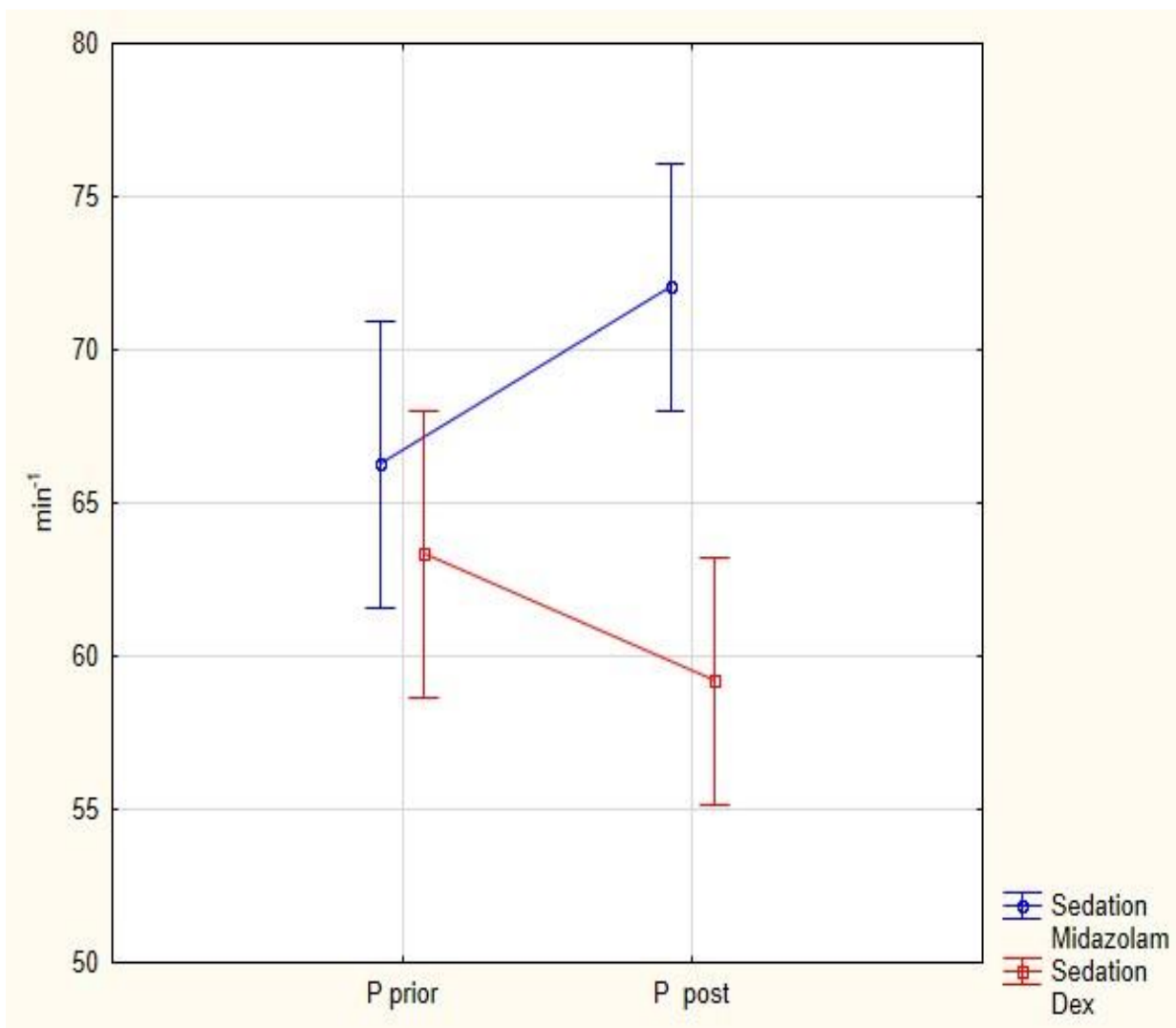
Vyšetření srdce pomocí MRI proběhlo u všech účastníků bez komplikací. Podrobná charakteristika souborů je uvedena v tabulce 4. Sedace byla dobře tolerována, nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky spojené s jejím podáváním. Během monitorování hemodynamických parametrů nebyla zaznamenána porucha srdečního rytmu, hypotenze, hypertenze ani nebyl zaznamenán pokles saturace krve kyslíkem. Vyšetření proběhlo u každého účastníka dle plánu a žádné vyšetření nebylo předčasně ukončeno. Žádné vyšetření nebylo nutno opakovat. U parametrů Pul-flow a Ao-flow bylo hodnoceno z technických důvodů 14 hodnot z původních 15.

U skupiny účastníků sedovaných pomocí midazolamu došlo ke zrychlení srdeční akce ($66/\text{min} \pm 10$ vs. $72/\text{min} \pm 9$, $p = 0,0003$). Tato změna, byla sice statisticky významná, ale klinicky nikoli. Na druhé straně ve skupině dexmedetomidinu došlo k opačnému výsledku. Očekávané došlo ke zpomalení srdeční akce ($63/\text{min} \pm 7$ vs. $59/\text{min} \pm 6$, $p = 0,007$). Tato změna nebyla též klinicky významná (Graf 1).

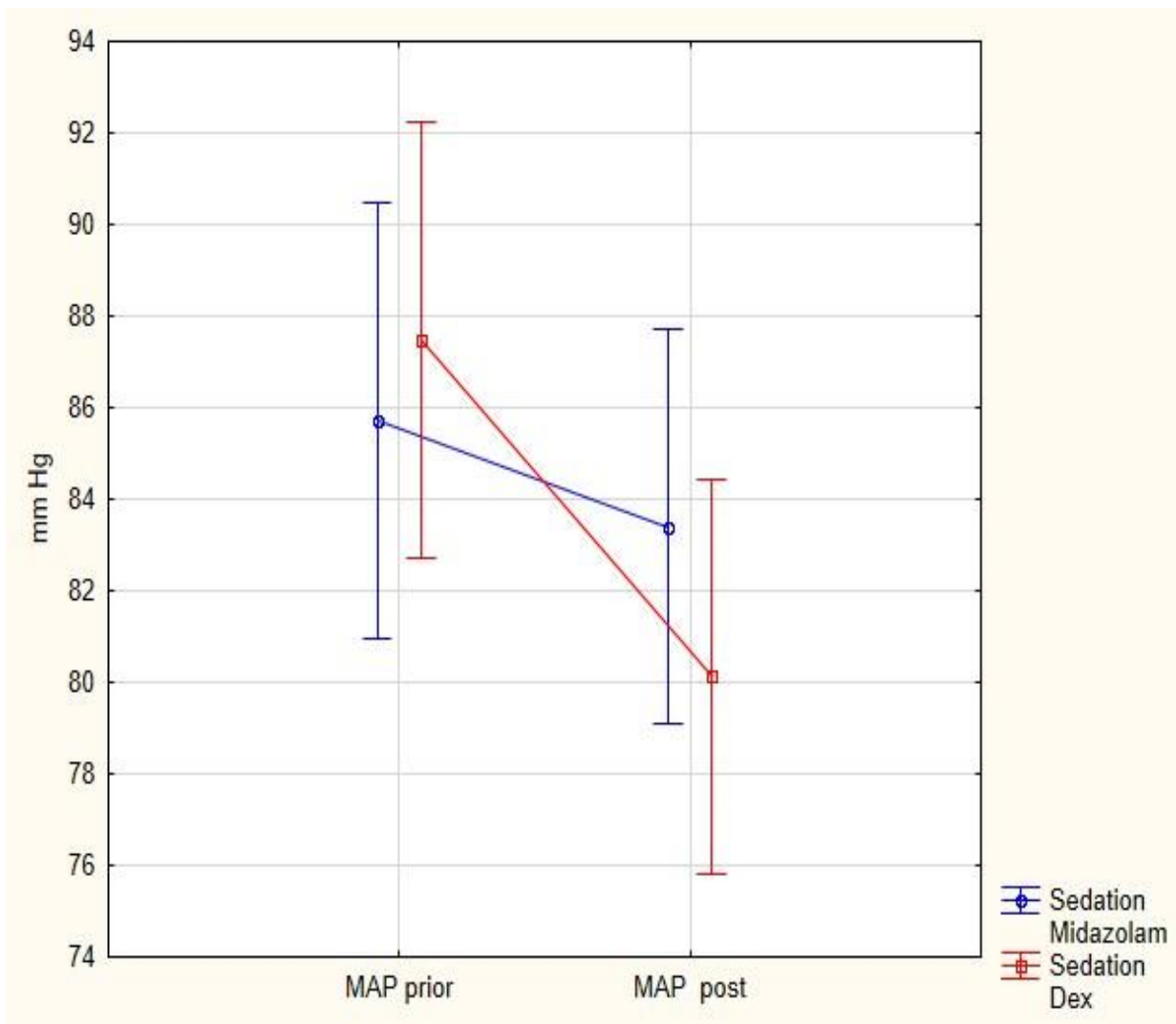
Co se týče krevního tlaku, sedace midazolamem nevedla k významnému poklesu MAP ($85,7 \text{ mmHg} \pm 8,8$ vs. $83,4 \text{ mmHg} \pm 7,5$, $p = 0,18$) zatímco sedace dexmedetomidinem způsobila statisticky významné snížení ($87,4 \text{ mmHg} \pm 9,1$ vs. $80,1 \text{ mmHg} \pm 8,7$, $p = 0,0001$). Tato změna klinicky byla bez významu (Graf 2).

Midazolam statisticky významně snížil saturaci krve kyslíkem ($p = 0,002$). Klinicky byla tato změna bez významu. Žádná klinicky signifikantní desaturace nebyla zachycena.

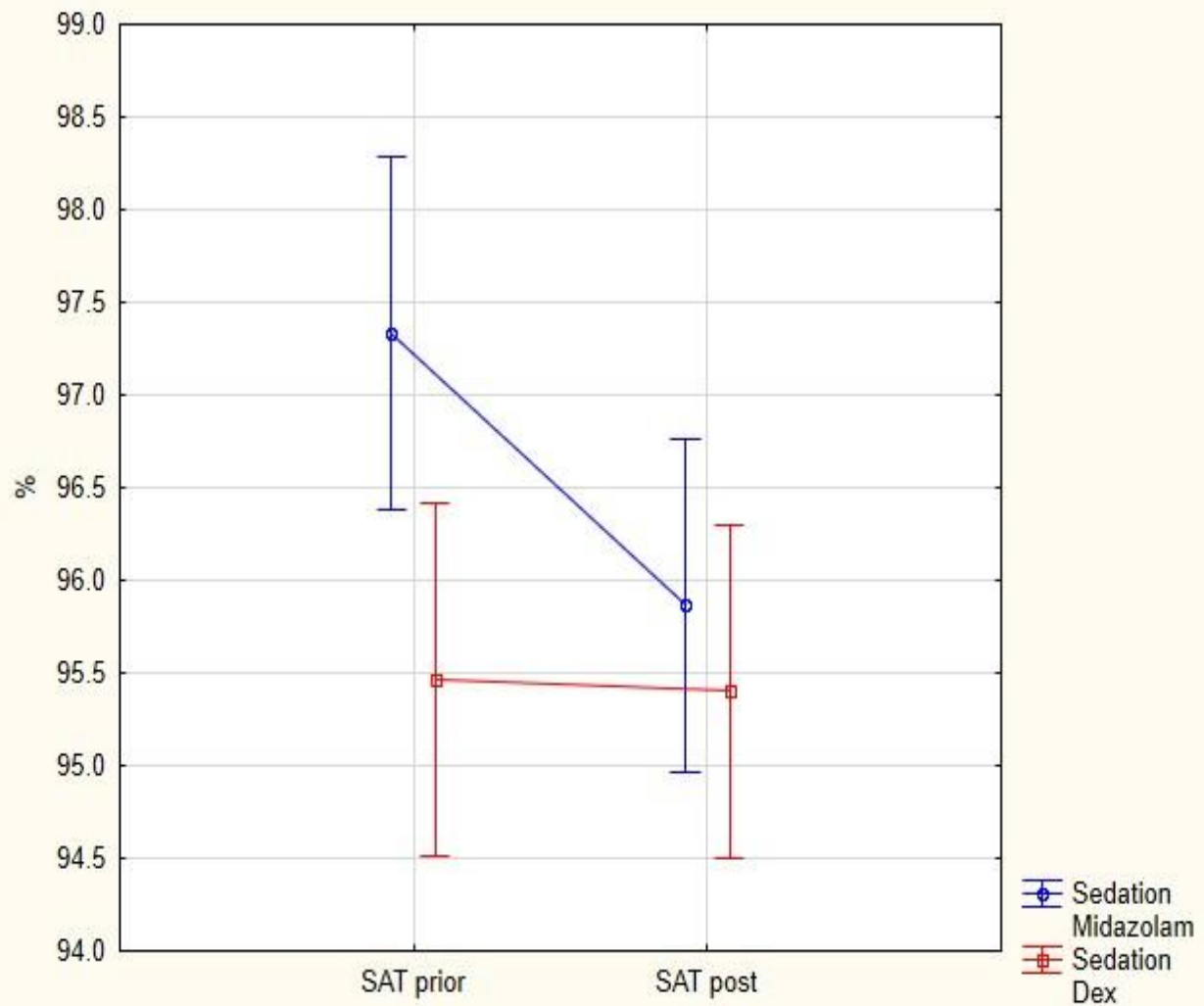
Dexmedetomidin neovlivnil saturaci krve kyslíkem ($p = 0,8$). Skupina midazolamu byla nahodně lépe „presaturovaná“ narozdíl od skupiny dexmedetomidu ($97,3 \%$ vs. $95,4 \%$) (Graf 3).



Graf 1: Vliv sedace na tepovou frekvenci (P). Dexmedetomidin vedl ke zpomalení srdeční akci ($p = 0,007$). Midazolam vedl ke zrychlení srdeční akci ($p = 0,0003$).

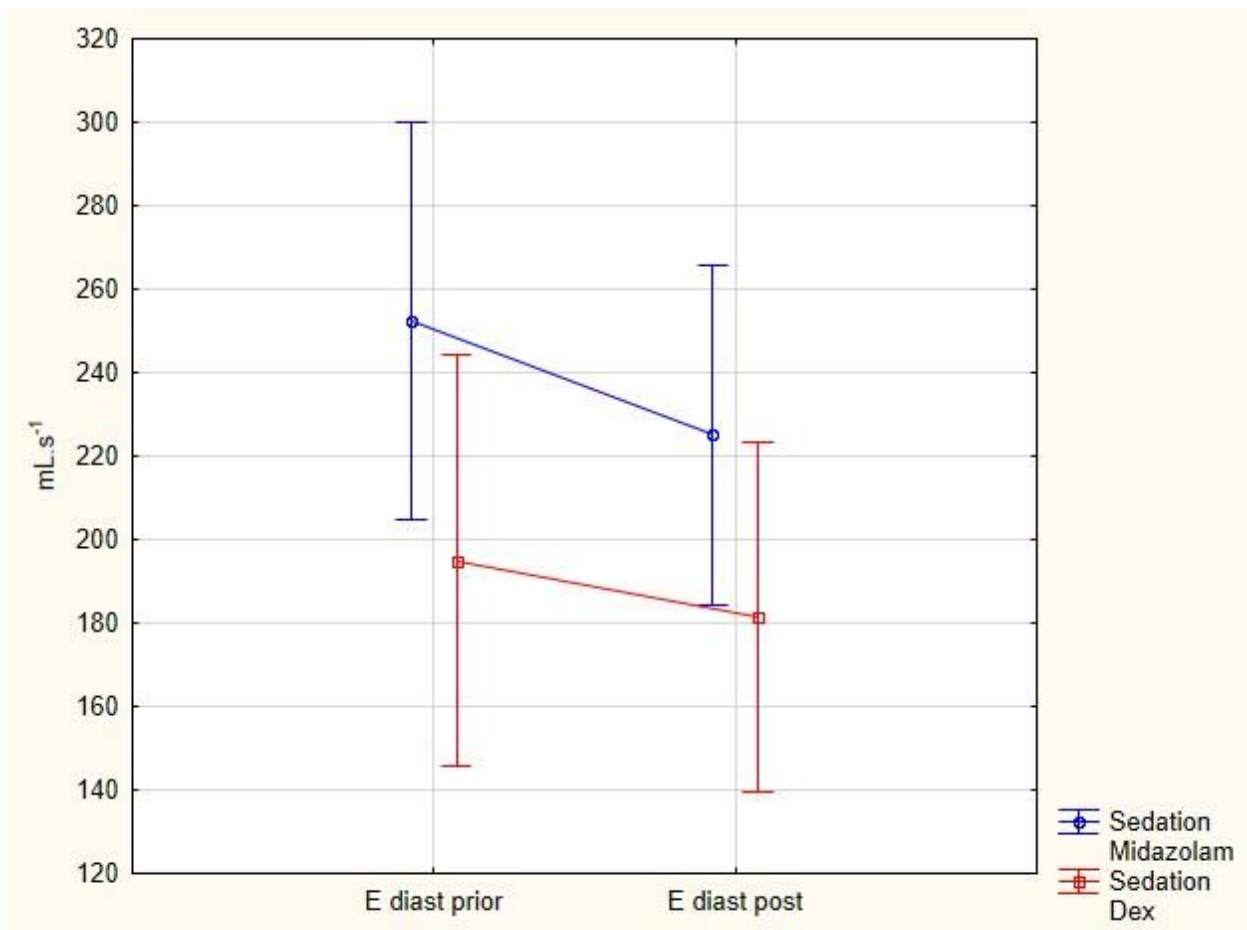


Graf 2: Vliv sedace na střední krevní tlak (MAP). Oba režimy sedace snížily střední krevní tlak; dexmedetomidin významně ($p = 0,0001$), midazolam nikoli ($p = 0,18$).



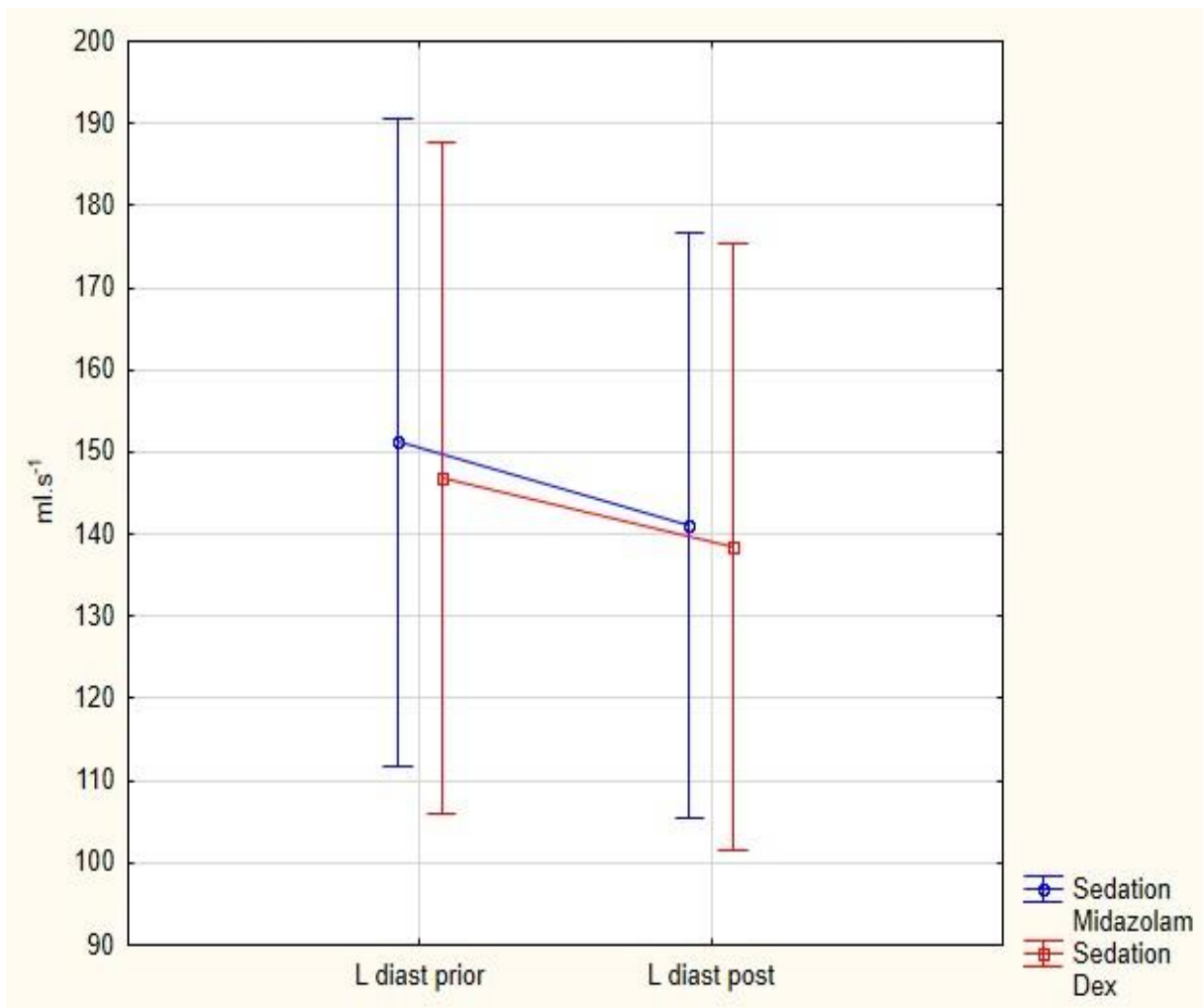
Graf 3: Vliv sedace na saturaci krve kyslíkem (SAT). Midazolam statisticky významně zhoršil saturaci krve kyslíkem ($p = 0,002$). Dexmedetomidin neovlivnil saturaci krve kyslíkem ($p = 0,8$). Skupina midazolamu byla nahodně lépe „presaturovaná“ na rozdíl od skupiny dexmedetomidinu (97,3 % vs. 95,4 %).

Při sledování změn diastolické srdeční funkce měl midazolam negativní dopad na časné diastolické plnění levé komory ($252,4 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1} \pm 100,3$ vs. $225 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1} \pm 87,2$, $p = 0,019$). Stejný trend byl zaznamenán ve skupině dexmedetomidinu, kde sedace v této kohortě zhoršila časné plnění levé komory, tato změna nicméně nenabyla statistické významnosti ($195 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1} \pm 76,3$ vs. $181,5 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1} \pm 62,8$, $p = 0,2$) (Graf 4).



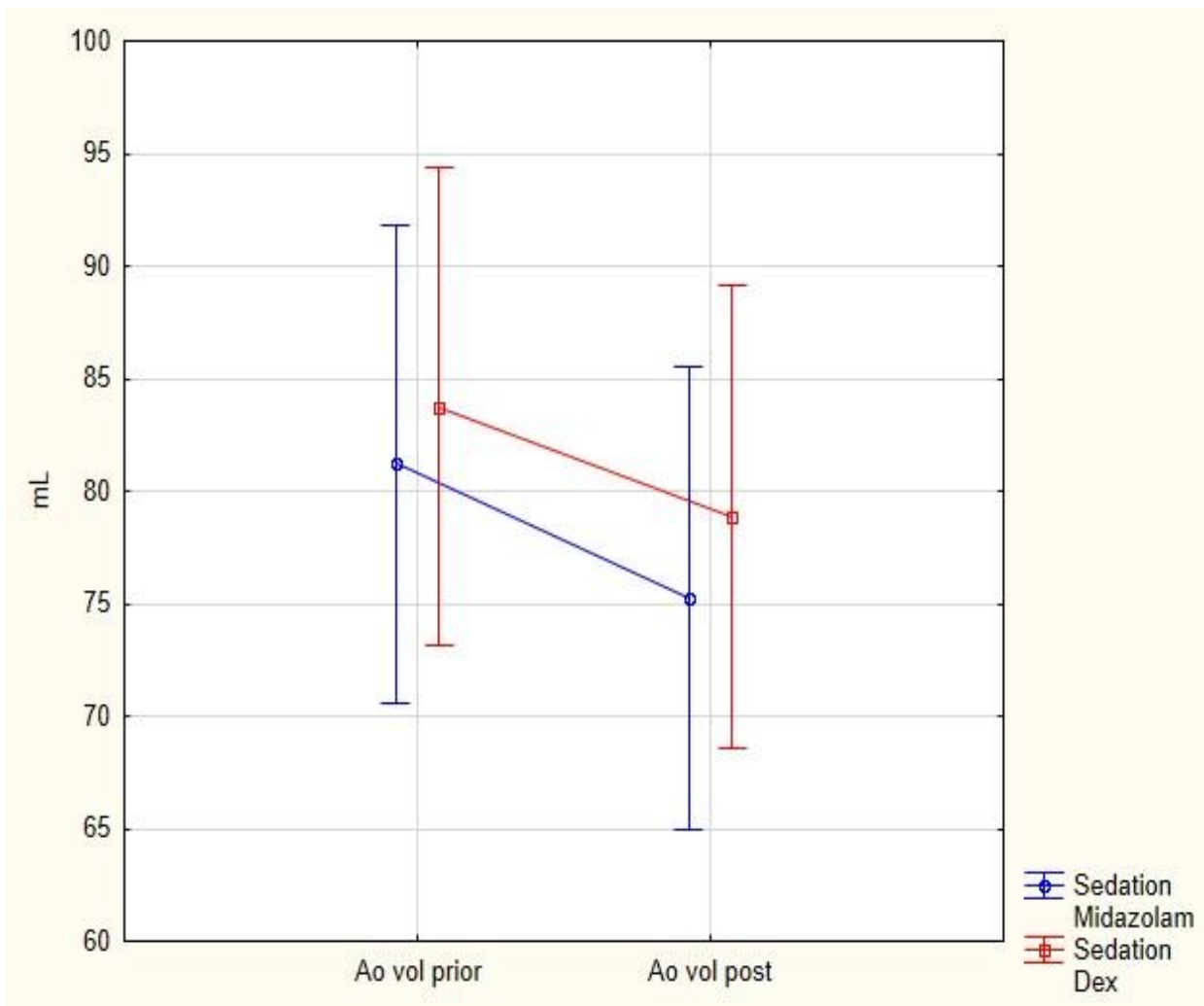
Graf 4: Vliv sedace na maximální rychlost toku krve přes mitrální chlopeč během časně fáze diastoly (E diast). Sedace midazolamem významně zhoršila diastolické vlastnosti levé komory ($p = 0,019$). Dexmedetomidin nevýznamně ovlivnil diastolické funkce levé komory ($p = 0,2$).

Stran rychlosti toku krve během pozdní diastoly, tzv. pozdní fáze plnění levé komory, oba režimy sedace zhoršily rychlost toku krve přes mitrální chlopeč v pozdní fázi diastoly nebo jinými slovy oba režimy sedace zhoršily systolické vlastnosti levé síně (MID: $151,2 \text{ mL.s}^{-1} \pm 61,6$ vs. $141,1 \text{ mL.s}^{-1} \pm 58,2$, $p = 0,2$; DEX: $146,8 \text{ mL.s}^{-1} \pm 85,9$ vs. $138,5 \text{ mL.s}^{-1} \pm 75,9$, $p = 0,3$). Tyto změny nebyly klinicky ani statisticky významné (Graf 5).

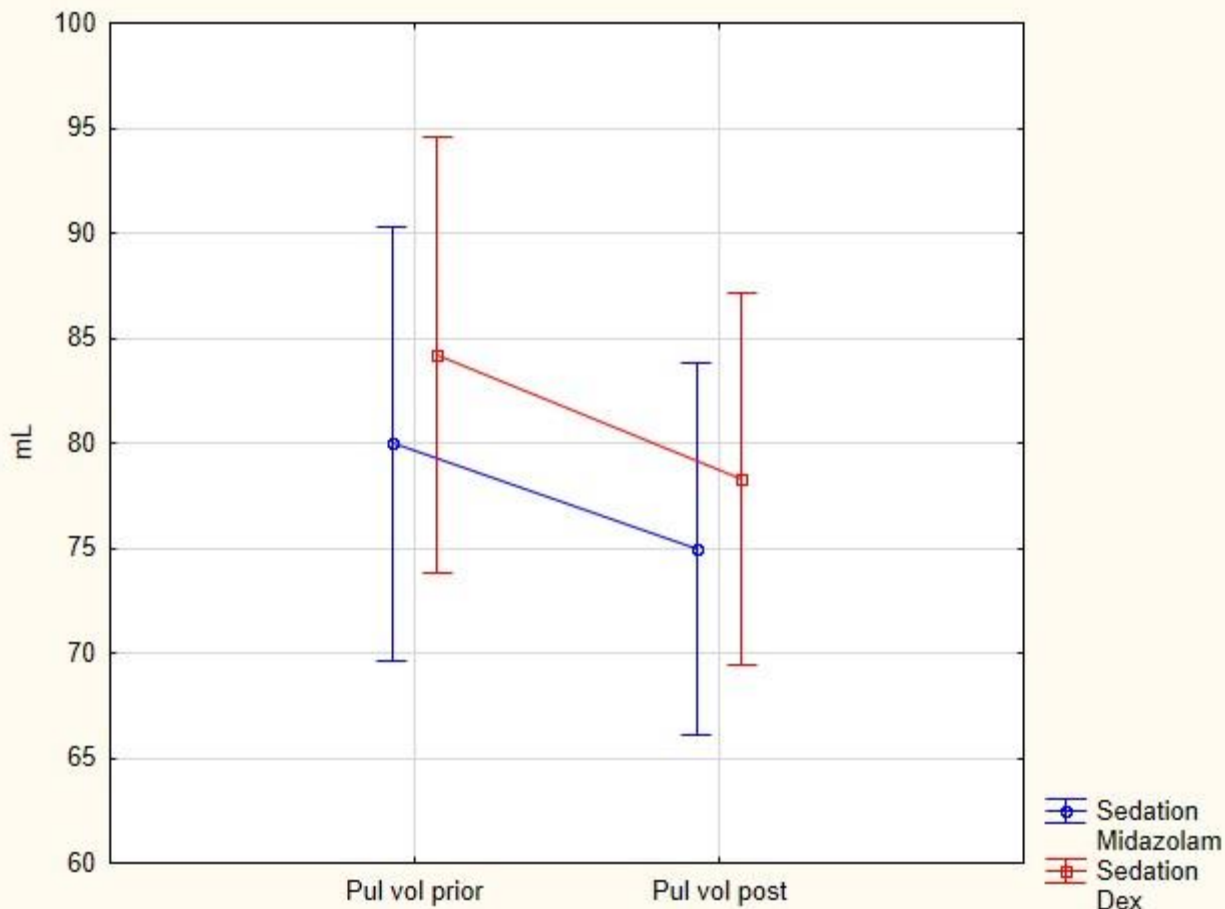


GGraf 5: Vliv sedace na maximální rychlost toku krve přes mitrální chlopeč během pozdní fáze diastoly (L diast). Oba režimy sedace měly nevýznamný negativní vliv na systolickou funkci levé síně hodnoceno pomocí pozdní fáze diastoly (L diast) (DEX: $p = 0,3$, MID: $p = 0,2$). DEX: dexmedetomidin. MID: midazolam.

Ke sledování parametrů systolické funkce levé a pravé komory byly použité následující proměnné: Ao-vol a Pul-vol, které prezentovaly objem krve v aortě, resp. v plicnici během systoly – jinými slovy tyto hodnoty představují tepový objem nebo stroke volume jak levé, tak pravé komory. Dle našich výsledků sedace midazolamem snížila tepový objem levé komory (Ao-vol: $81,2 \text{ ml} \pm 19,8$ vs. $75,2 \text{ ml} \pm 17,1$, $p = 0,001$) a tepový objem pravé komory (pul-vol: $80 \text{ ml} \pm 22,9$ vs. $75 \text{ ml} \pm 18,5$, $p = 0,01$). V souladu s tím byly tyto změny zaznamenány ve skupině DEX (Ao-vol: $83,7 \text{ ml} \pm 20,2$ vs. $78,8 \text{ ml} \pm 21,5$, $p = 0,006$; Pul-vol: $84,1 \text{ ml} \pm 15,5$ vs. $78,2 \text{ ml} \pm 14,6$, $p = 0,003$). Změny srdečního výdeje nebyly klinicky signifikantní (Graf 6, 7).



Graf 6: Oba režimy sedace zhoršily tepový objem levé komory (Ao vol) (DEX: $p = 0,006$, MID: $p = 0,001$). DEX: dexmedetomidin. MID: midazolam.



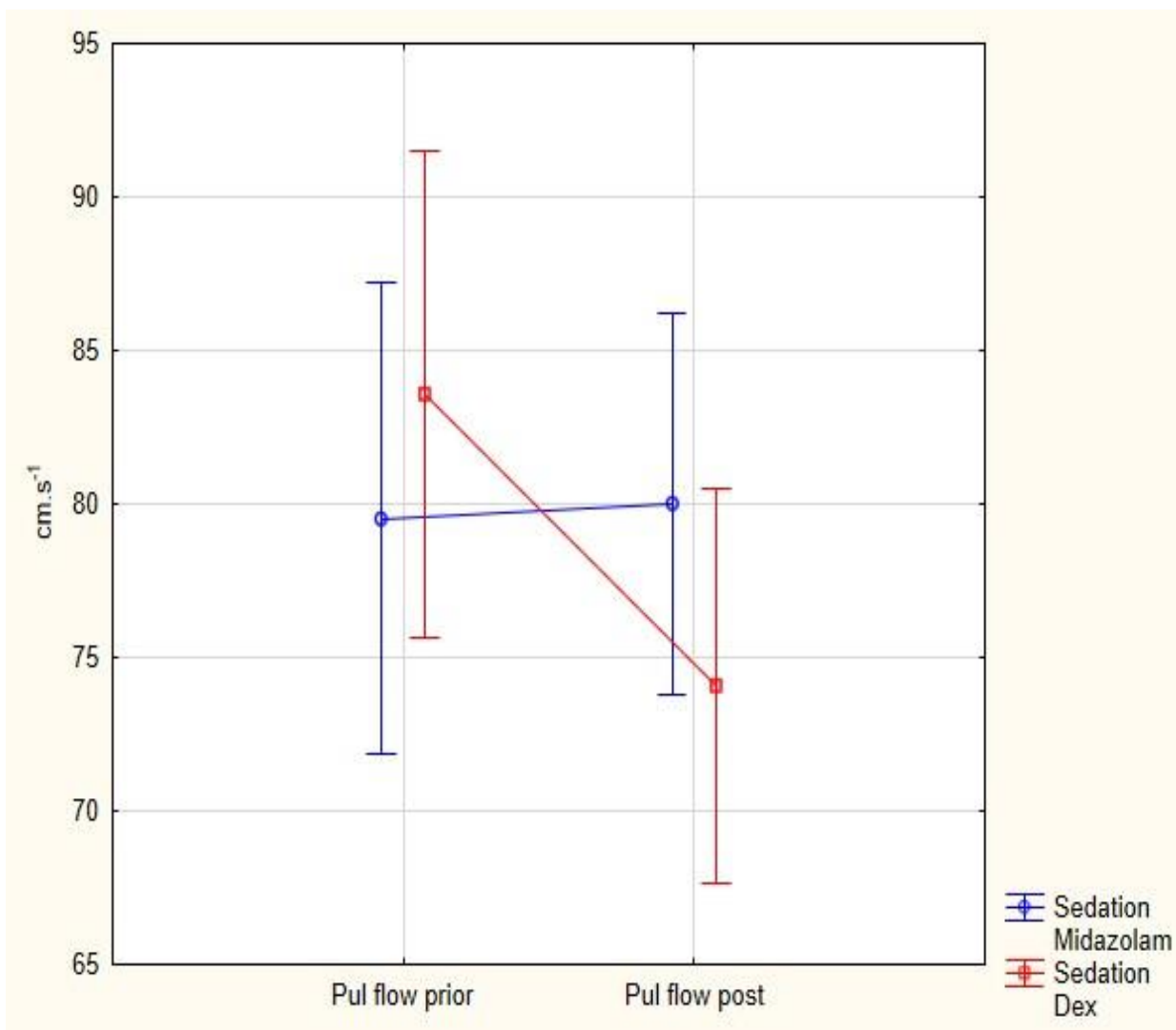
Graf 7: Oba režimy sedace zhoršily tepový objem pravé komory (Pul vol) (DEX: $p = 0,003$, MID: $p = 0,01$). DEX: dexmedetomidin. MID: midazolam.

Pomocí Q flow (quantitative flow measurement) bylo možné automaticky a současně získat rychlosti krevního toku přes aortální a pulmonální chlopeň. Eventuální změna těchto hodnot by měla alespoň zčásti odpovídat změně inotropie neboli stažlivosti myokardu pravé a levé komory.

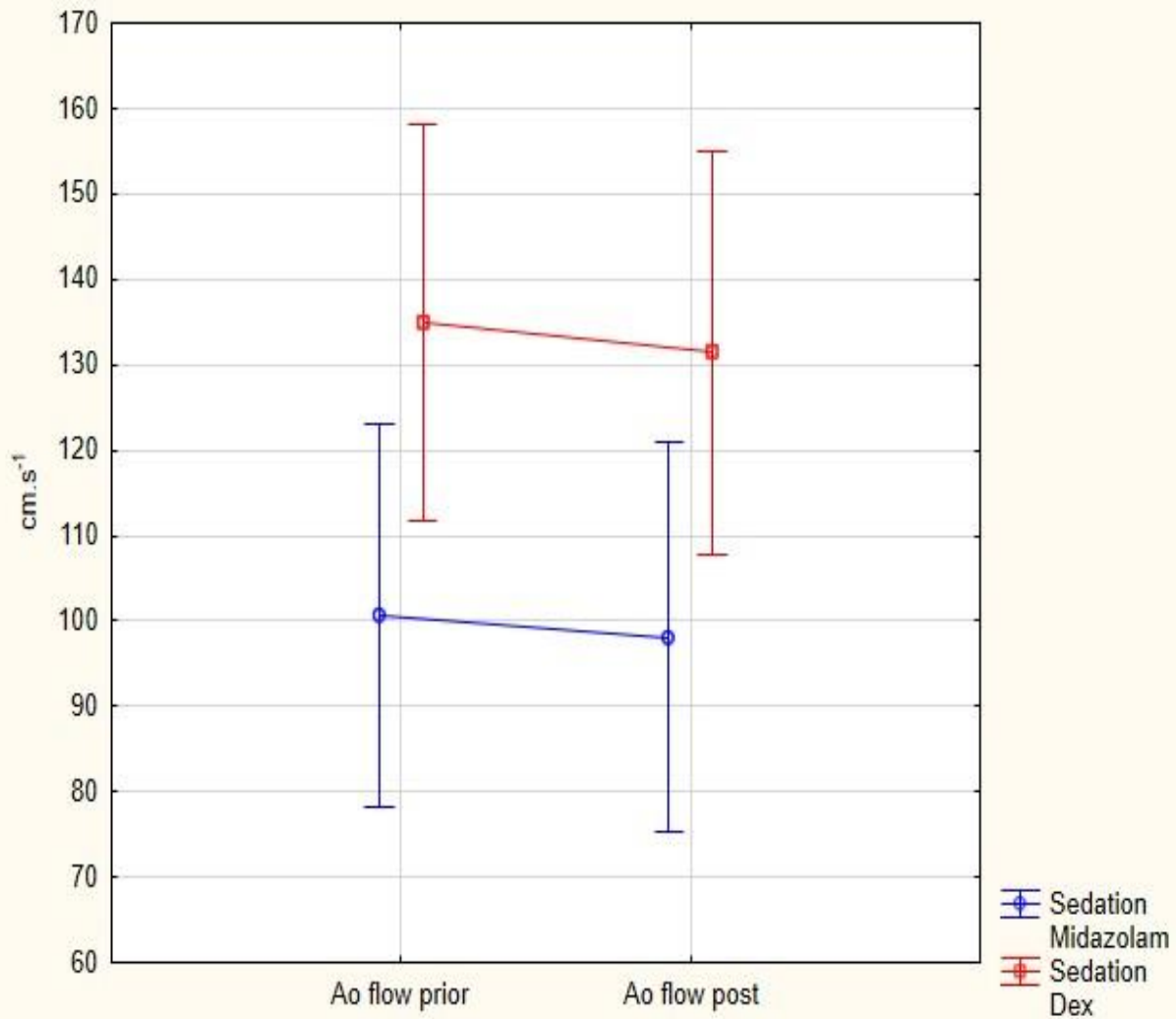
V našem souboru sedace midazolamem vedla k menšímu (byť statisticky významnému) poklesu rychlosti krevního proudu přes aortální chlopeň ($100,6 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1} \pm 14,4$ vs. $98 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1} \pm 14,5$, $p = 0,04$). Rychlost krevního proudu přes pulmonální chlopeň byla bez významné změny ($79,5 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1} \pm 14,2$ vs. $80 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1} \pm 13$, $p = 0,23$). Na druhé straně sedace dexmedetomidinem snížila významně rychlost krevního proudu v aortě ($134,9 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1} \pm 59,1$ vs. $131,4 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1} \pm 60$, $p = 0,048$) a v plicnici ($83,6 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1} \pm 14,7$ vs. $74 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1} \pm 10$, $p = 0,007$). Tyto změny byly klinicky bez významu (Graf 8, 9).

Hodnoty hemodynamických parametrů získaných monitorem jsou uvedeny v tabulce 6.

Parametry srdeční funkce získané pomocí MRI jsou uvedeny v tabulce 7. V tabulce 8 je uvedeno shrnutí efektu sedace na systolickou srdeční funkci.



Graf 8: Vliv sedace na rychlost krevního toku v plicnici (Pul flow), která odráží inotropii, resp. systolickou funkci pravé komory. Dexmedetomidin významně zpomalil ejekční rychlost pravé komory ($p = 0,007$). Midazolam prakticky neovlivnil rychlost krevního proudu v plicnici ($p = 0,23$).



Graf 9: Vliv sedace na rychlost krevního toku v aortě (Ao flow), která odráží inotropii, resp. systolickou funkci levé komory. Midazolam významně zhoršil rychlost krevního proudu v aortě ($p = 0,04$). Dexmedetomidin též významně zhoršil systolickou funkci levé komory ($p = 0,048$).

Tabulka 6: Získané hemodynamické parametry během studie.

	Midazolam			Dexmedetomidin		
	před sedací	během sedace	p hodnota	před sedací	během sedace	p hodnota
P (min ⁻¹)	66 ± 10	72 ± 9	0,0003	63 ± 7	59 ± 6	0,007
MAP (mmHg)	85,7 ± 8,8	83,4 ± 7,5	0,18	87,4 ± 9,1	80,1 ± 8,7	0,0001
SpO ₂ (%)	97,3 ± 1,3	95,8 ± 1,4	0,002	95,4 ± 2,2	95,4 ± 2	0,8

P = puls; MAP = střední krevní tlak; SpO₂ = saturace krve kyslíkem.

Tabulka 7: Získané parametry srdeční funkce pomocí MRI.

	Midazolam			Dexmedetomidin		
	před sedací	během sedace	p hodnota	před sedací	během sedace	p hodnota
E-diast (mL.s ⁻¹)	252,4 ± 100,3	225 ± 87,2	0,019	195 ± 76,3	181,5 ± 62,8	0,2
L-diast (mL.s ⁻¹)	151,2 ± 61,6	141,1 ± 58,2	0,2	146,8 ± 85,9	138,5 ± 75,9	0,3
Ao-vol (mL)	81,2 ± 19,8	75,2 ± 17,1	0,001	83,7 ± 20,2	78,8 ± 21,5	0,006
Pul-vol (mL)	80 ± 22,9	75 ± 18,5	0,01	84,1 ± 15,5	78,2 ± 14,6	0,003
Ao-flow (cm.s ⁻¹)	100,6 ± 14,4	98 ± 14,5	0,04	134,9 ± 59,1	131,4 ± 60	0,048
Pul-flow (cm.s ⁻¹)	79,5 ± 14,2	80 ± 13	0,23	83,6 ± 14,7	74 ± 10	0,007

E-diast: maximální rychlost krevního proudu přes mitrální chlopuň v časně fázi diastoly, L-diast maximální rychlost krevního proudu přes mitrální chlopuň v pozdní fázi diastoly. Ao-vol tepový objem levé komory. Pul-vol: tepový objem pravé komory. Ao-flow: rychlost krevního proudu přes aortální chlopuň během systoly. Pul-flow: rychlost krevního proudu přes pulmonální chlopuň během systoly.

Tabulka 8: Vliv sedace na systolickou funkci komor.

	Midazolam		Dexmedetomidin	
	LK	PK	LK	PK
CO	-	-	-	-
Inotropie/stažlivost komor	-/+	bez efektu	-	--
Žilní návrat	-	-	-	-

CO = srdeční výdej (Cardiac Output); LK = levá komora; PK = pravá komora.

5. Diskuse

Podle našich nejlepších znalostí a po důkladném hledání v databázi PubMed žádná studie nezkoumala dopad sedace na funkci srdce pomocí MRI v klinickém kontextu.

Málo studií provedených na zvířecích modelech sledovalo dopad sedace na funkci srdce pomocí MRI (136–139). V těchto pracích byla aplikována směs sedativ/anestetik, a proto sledovaná změna srdeční činnosti odpovídala dopadu celkového sedativního/anestetického režimu na funkce srdce a nikoli jednomu samostatnému léčivu, jak tomu je v našem souboru.

Skutečnost, že jsme randomizovali do naší práce dobrovolníky bez závažného postižení srdce je dalším důležitým momentem, který eliminoval možnost zkreslení získaných dat, obzvláště zkreslení objemů a rychlostí krevního proudu přes srdeční chlopně eventuálními chlopními vadami.

Další předností naší práce je skutečnost, že jde o spontánně ventilující pacienty bez vlivu a interference UPV a dalších současně podávaných sedativ na srdeční funkce (140).

Při sledování E-díast ve skupině MID byl po podání sedace zaznamenán statisticky významný pokles (o 11 %) oproti výchozím hodnotám. Midazolam také zhoršil L-díast (o 7 %), tato změna však nedosáhla statisticky významné hodnoty. Naše výsledky jsou v souladu se závěry Gare et al. Podle jejich zprávy způsobil midazolam v dávce $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ u pacientů bez preexistující diastolické dysfunkce výrazné zhoršení časného plnění levé komory (o 13 %) se zanedbatelným vlivem na pozdní plnění levé komory (o 7 %), hodnoceno pomocí transtorakální echokardiografie (16).

Potenciální vysvětlení tohoto zjištění je ve zpožděném uvolňování Ca^{2+} z kontraktálního mikrofilamentu levé komory během diastoly, nebo ve zhoršení žilního návratu v důsledku sedací indukované venodilatace. Tyto mechanismy by mohly být zodpovědné za zhoršení relaxace levé komory a snížení rychlosti proudění krve mitrální chlopní během časně diastoly (20,141).

Pokud jde o pozdní diastolické plnění levé komory, lze předpokládat přímý negativní inotropní účinek midazolamu na mechanické vlastnosti síní (20).

Dexmedetomidin v naší kohortě vedl k nevýznamnému snížení E-díast o 7 %. Podobný trend, i když se statisticky významným výsledkem, pozorovali Lee et al., kde podle jejich zprávy podávání dexmedetomidinu jako adjuvans k totální intravenózní anestezii významně zhoršilo (o 23 %) časně diastolické plnění levé komory (70).

Naopak, podle literatury nemělo podávání dexmedetomidinu zdravým dobrovolníkům (69) nebo pacientům jako adjuvans k celkové intravenózní anestezii (71) významný vliv na diastolickou funkci levé komory (69,71).

Ke sledování změny systolické funkce srdečních komor byly použité parametry Ao-vol a Pul-vol. Tyto dva parametry prezentují objem krevního proudu přes aortální a pulmonální chlopeň během systoly, jinými slovy představují tepový objem levé a pravé komory. Sedací indukovaná změna v těchto parametrech je z největší části daná změnou žilního návratu nebo lze předpokládat možný spolu podíl změny nasávací funkce srdečních komor při sedaci indukované změny diastolické srdeční funkce.

K posouzení systolické funkce srdečních komor jsme dále používali v našem souboru další parametry a tj. Ao-flow a Pul-flow. Tyto parametry představují maximální rychlost krevního toku přes aortální a pulmonální chlopeň během systoly. Sedací navozena změna v těchto parametrech by měla korelovat se změnou inotropie srdečních komor díky přímému vlivu sedace na kardiomyocyty. Na druhou stranou, díky známému Frank-Starlingovu zákonu i změna end-diastolického objemu komor díky zhoršení žilního návratu může ovlivnit stažlivost srdečních myofilament a následně mít vliv na rychlost krevního proudu ve výtokovém traktu levé a pravé komory.

V našem souboru sedace midazolamem snížila tepový objem jak levé (o 8 %, $p = 0,001$), tak i pravé komory (o 7 %, $p = 0,01$) a to bez většího ovlivnění rychlosti krevního proudu v aortě (2,5 %, $p = 0,04$, power ≥ 80 %, statisticky významná, klinicky nikoliv) a v plicnici ($p = 0,23$). Naše zjištění je v souladu s několika studiemi popisujícími zhoršení systolické funkce srdce po podání midazolamu (10,142,143). Další studie však dospěly k závěru, že midazolam zhoršuje srdeční kontraktilitu a zároveň vede ke snížení afterloadu srdečních komor, a tímto finální srdeční výdej zůstává beze změny (18,144,145).

Sedace dexmedetomidinem měla negativní vliv na tepový objem (o 6 %, $p = 0,006$) a stažlivost (o 3 %, $p = 0,048$) levé komory. Stejný trend byl při pozorování změny systolické funkce pravé komory během sedace dexmedetomidinem. V rámci systolické funkce pravé komory snížil dexmedetomidin významně tepový objem (o 7 %, $p = 0,01$) a stažlivost (o 12 %, $p = 0,007$).

Naše studie je v souladu s dalšími literárními ohlasy, které naznačují pokles srdeční inotropie způsobený beta-blokátorem podobnému efektu dexmedetomidinu, což má za následek snížení

srdečního výdeje (69,71). Dalším možným vysvětlením tohoto zjištění je zhoršení žilního návratu v důsledku venodilatace vyvolané sympatikolýzou, což vede ke snížení předtížení a snížení tepového objemu (146). Zvýšení plicní vaskulární rezistence po podání dexmedetomidinu může hrát roli při snižování výdeje pravé komory (147).

Současné výsledky by měly být interpretovány i ve světle několika limitací:

1. Naše studie nebyla kontrolována placebem.
2. Dlouhé měření mnoha parametrů srdečních funkcí v MRI mohlo snížit toleranci pacientů k vyšetření.
3. Absence srovnání parametrů srdečních funkcí získaných pomocí MRI se zlatým standardem – echokardiografií. Absolutní hodnoty rychlosti plnění levé komory v časně a pozdní fázi diastoly získané fázovým kontrastem se liší od absolutních hodnot získaných pomocí echokardiografie. Tento rozdíl je dán metodou měření a metodou získávání jednotlivých údajů, neměl by však vést k nesprávné interpretaci diastolické funkce myokardu (148,149).
4. Pro dosažení dostatečné statistické síly ($\geq 80\%$) pro E-diastr ve skupině DEX byla vyžadována dle kalkulace velikost vzorku o 35 účastnících. Protože dexmedetomidin v naší kohortě neovlivňoval časně diastolické plnění levé komory ($p = 0,2$), další zařazení účastníků do tohoto ramene by mohlo jen potvrdit nevýznamný dopad dexmedetomidinu na časně diastolické plnění levé komory. Dále pro dosažení dostatečné statistické síly ($\geq 80\%$) pro parametr Pul-flow bylo zapotřebí v skupině DEX 16 pacientů a ve skupině MID 15 pacientů místo 14 provedených měření pro tento daný parametr. Domníváme že, rozšíření kohorty o potřebný počet měření by neovlivnilo trend, který je uvedený v tabulce 8.

6. Závěry

1. Hypotéza příznivějšího hemodynamického profilu dexmedetomidinu ve srovnání s midazolamem (v jejich obvyklém dávkování) na funkci srdečních oddílů pomocí MRI byla zamítnuta.
2. Midazolam i dexmedetomidin snižovaly tepový objem levé i pravé komory.
3. Midazolam ani dexmedetomidin neovlivňovaly systolickou funkci levé síně.
4. Midazolam zhoršoval časné diastolické plnění (relaxaci) levé komory.
5. Podání dexmedetomidinu snížilo kontraktilitu obou komor, větší snížení bylo pozorováno u pravé komory.
6. Podání midazolamu snížilo statisticky nevýznamně kontraktilitu levé komory, kontraktilita pravé komory nebyla ovlivněna.
7. Sledování funkce jednotlivých srdečních oddílů pomocí MRI je proveditelná a reprodukovatelná metoda pro potřeby klinického výzkumu.

7. Použitá literatura

1. Durbin CG. Sedation in the critically ill patient. *New Horiz.* 1994;2(1):64–74.
2. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med.* 2002;30(1):119–41.
3. Möhler H, Richards JG. The benzodiazepine receptor: a pharmacological control element of brain function. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1988;2:15–24.
4. Goodchild CS. GABA receptors and benzodiazepines. *Br J Anaesth.* 1993;71(1):127–33.
5. Amrein R, Hetzel W, Hartmann D, Lorscheid T. Clinical pharmacology of flumazenil. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1988;2:65–80.
6. Win NN, Fukayama H, Kohase H, Umino M. The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesth Analg.* 2005;101(1):97–102.
7. Galletly DC, Williams TB, Robinson BJ. Periodic cardiovascular and ventilatory activity during midazolam sedation. *Br J Anaesth.* 1996;76(4):503–7.
8. Komatsu T, Singh PK, Kimura T, Nishiwaki K, Bando K, Shimada Y. Differential effects of ketamine and midazolam on heart rate variability. *Can J Anaesth.* 1995;42(11):1003–9.
9. Nishiyama T, Misawa K, Yokoyama T, Hanaoka K. Effects of combining midazolam and barbiturate on the response to tracheal intubation: changes in autonomic nervous system. *J Clin Anesth.* 2002;14(5):344–8.
10. Singh R, Choudhury M, Kapoor PM, Kiran U. A randomized trial of anesthetic induction agents in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Ann Card Anaesth.* 2010;13(3):217–23.
11. Macnab AJ, Levine M, Glick N, Macready J, Susak L, Elliott M, et al. Midazolam following open heart surgery in children: haemodynamic effects of a loading dose. *Paediatr Anaesth.* 1996;6(5):387–97.
12. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology.* 1985;62(3):310–24.

13. Shekerdemian L, Bush A, Redington A. Cardiovascular effects of intravenous midazolam after open heart surgery. *Arch Dis Child*. 1997;76(1):57–61.
14. Reves JG, Kissin I, Fournier S. Negative inotropic effects of midazolam. *Anesthesiology*. 1984;60(5):517–8.
15. Sunzel M, Paalzow L, Berggren L, Eriksson I. Respiratory and cardiovascular effects in relation to plasma levels of midazolam and diazepam. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;25(5):561–9.
16. Gare M, Parail A, Milosavljevic D, Kersten JR, Warltier DC, Pagel PS. Conscious sedation with midazolam or propofol does not alter left ventricular diastolic performance in patients with preexisting diastolic dysfunction: a transmitral and tissue Doppler transthoracic echocardiography study. *Anesth Analg*. 2001;93(4):865–71.
17. Raza SM, Zsigmond EK, Barabas E. Midazolam causes no adverse hemodynamic effects in cardiac patients. *Clin Ther*. 1987;10(1):40–3.
18. Messina AG, Paranicas M, Yao FS, Illner P, Roman MJ, Saba PS, et al. The effect of midazolam on left ventricular pump performance and contractility in anesthetized patients with coronary artery disease: effect of preoperative ejection fraction. *Anesth Analg*. 1995;81(4):793–9.
19. Kubota T, Hirota K, Yoshida H, Yatsu Y, Maeda A, Matsuki A. Haemodynamic comparison of propofol-fentanyl anaesthesia with midazolam-fentanyl anaesthesia in CABG patients without preoperative heart failure. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2000;51(3):197–200.
20. Couture P, Denault AY, Shi Y, Deschamps A, Cossette M, Pellerin M, et al. Effects of anesthetic induction in patients with diastolic dysfunction. *Can J Anaesth*. 2009;56(5):357–65.
21. Marty J, Nitenberg A, Blanchet F, Zouioueche S, Desmots JM. Effects of midazolam on the coronary circulation in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology*. 1986;64(2):206–10.
22. Selvaraj RJ, Dukiya S, Ananthakrishna Pillai A, Satheesh S, Balachander J. Effects of conscious sedation on tachycardia inducibility and patient comfort during ablation of supraventricular tachycardia: a double blind randomized controlled study. *Europace*. 2019;21(1):142–6.

23. Lau W, Kovoor P, Ross DL. Cardiac electrophysiologic effects of midazolam combined with fentanyl. *Am J Cardiol.* 1993;72(2):177–82.
24. Sharpe MD, Dobkowski WB, Murkin JM, Klein G, Yee R. Propofol has no direct effect on sinoatrial node function or on normal atrioventricular and accessory pathway conduction in Wolff-Parkinson-White syndrome during alfentanil/midazolam anesthesia. *Anesthesiology.* 1995;82(4):888–95.
25. Roelofse JA, van der Bijl P. Cardiac dysrhythmias associated with intravenous lorazepam, diazepam, and midazolam during oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994;52(3):247–50.
26. Rodrigo CR, Rosenquist JB, Cheng CH. Cardiac Dysrhythmias With Midazolam Sedation. *Anesth Prog.* 1990;37:20–3.
27. Celis-Rodríguez E, Birchenall C, de la Cal MÁ, Castorena Arellano G, Hernández A, Ceraso D, et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Intensiva.* 2013;37(8):519–74.
28. Vanlersberghe C, Camu F. Propofol. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;(182):227–52.
29. Koshy G, Nair S, Norkus EP, Hertan HI, Pitchumoni CS. Propofol versus midazolam and meperidine for conscious sedation in GI endoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(6):1476–9.
30. Green SM, Krauss B. Propofol in emergency medicine: pushing the sedation frontier. *Ann Emerg Med.* 2003;42(6):792–7.
31. Wehrmann T, Kokabpick S, Lembcke B, Caspary WF, Seifert H. Efficacy and safety of intravenous propofol sedation during routine ERCP: a prospective, controlled study. *Gastrointest Endosc.* 1999;49(6):677–83.
32. Ebert TJ. Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. *Anesthesiology.* 2005;103(1):20–4.
33. Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ, Colinco MD, Muzi M. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology.* 1997;86(1):64–72.
34. 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;80(3):534–44.

35. Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J. Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg*. 1987;66(11):1115–20.
36. Samain E, Marty J, Gauzit R, Bouyer I, Couderc E, Farinotti R, et al. Effects of propofol on baroreflex control of heart rate and on plasma noradrenaline levels. *Eur J Anaesthesiol*. 1989;6(5):321–6.
37. Sato M, Tanaka M, Umehara S, Nishikawa T. Baroreflex control of heart rate during and after propofol infusion in humans. *Br J Anaesth*. 2005;94(5):577–81.
38. Collard E, Delire V, Mayné A, Jamart J, Louagie Y, Gonzalez M, et al. Propofol-alfentanil versus fentanyl-midazolam in coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996;10(7):869–76.
39. Bell J, Sartain J, Wilkinson GA, Sherry KM. Propofol and fentanyl anaesthesia for patients with low cardiac output state undergoing cardiac surgery: comparison with high-dose fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1994;73(2):162–6.
40. Lehmann A, Boldt J, Römpert R, Thaler E, Kumle B, Weisse U. Target-controlled infusion or manually controlled infusion of propofol in high-risk patients with severely reduced left ventricular function. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15(4):445–50.
41. Jain U, Body SC, Bellows W, Wolman R, Mangano CM, Mathew J, et al. Multicenter study of target-controlled infusion of propofol-sufentanil or sufentanil-midazolam for coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology*. 1996;85(3):522–35.
42. Filipovic M, Michaux I, Wang J, Hunziker P, Skarvan K, Seeberger M. Effects of sevoflurane and propofol on left ventricular diastolic function in patients with pre-existing diastolic dysfunction. *Br J Anaesth*. 2007;98(1):12–8.
43. Fujii K, Iranami H, Nakamura Y, Hatano Y. Fentanyl added to propofol anesthesia elongates sinus node recovery time in pediatric patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Anesth Analg*. 2009;108(2):456–60.
44. Lavoie J, Walsh EP, Burrows FA, Laussen P, Lulu JA, Hansen DD. Effects of propofol or isoflurane anesthesia on cardiac conduction in children undergoing radiofrequency catheter ablation for tachydysrhythmias. *Anesthesiology*. 1995;82(4):884–7.
45. Burjorjee JE, Milne B. Propofol for electrical storm; a case report of cardioversion and suppression of ventricular tachycardia by propofol. *Can J Anaesth*. 2002;49(9):973–7.

46. Seki S, Ichimiya T, Tsuchida H, Namiki A. A case of normalization of Wolff-Parkinson-White syndrome conduction during propofol anesthesia. *Anesthesiology*. 1999;90(6):1779–81.
47. Miró O, de la Red G, Fontanals J. Cessation of paroxysmal atrial fibrillation during acute intravenous propofol administration. *Anesthesiology*. 2000;92(3):910.
48. Kannan S, Sherwood N. Termination of supraventricular tachycardia by propofol. *Br J Anaesth*. 2002;88(6):874–5.
49. Lai LP, Lin JL, Wu MH, Wang MJ, Huang CH, Yeh HM, et al. Usefulness of intravenous propofol anesthesia for radiofrequency catheter ablation in patients with tachyarrhythmias: infeasibility for pediatric patients with ectopic atrial tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22(9):1358–64.
50. Zhou W, Fontenot HJ, Wang SN, Kennedy RH. Propofol-induced alterations in myocardial beta-adrenoceptor binding and responsiveness. *Anesth Analg*. 1999;89(3):604–8.
51. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kettler D, Khambatta HJ. Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth*. 1986;58(9):969–75.
52. Larsen R, Rathgeber J, Bagdahn A, Lange H, Rieke H. Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients. A comparison with etomidate. *Anaesthesia*. 1988;43 Suppl:25–31.
53. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJA, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*. 2009;50(3):206–17.
54. Kemp KM, Henderlight L, Neville M. Precedex: is it the future of cooperative sedation? *Nursing (Lond)*. 2008;38 Suppl C:7–8.
55. Haselman MA. Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situations. *AANA J*. 2008;76(5):335–9.
56. Arcangeli A, D'Alò C, Gaspari R. Dexmedetomidine use in general anaesthesia. *Curr Drug Targets*. 2009;10(8):687–95.

57. Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, Wechsler ME. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(1):37–44.
58. Menda F, Köner O, Sayin M, Türe H, Imer P, Aykaç B. Dexmedetomidine as an adjunct to anesthetic induction to attenuate hemodynamic response to endotracheal intubation in patients undergoing fast-track CABG. *Ann Card Anaesth.* 2010;13(1):16–21.
59. Kabukçu HK, Sahin N, Temel Y, Titiz TA. Hemodynamics in coronary artery bypass surgery: effects of intraoperative dexmedetomidine administration. *Anaesthesist.* 2011;60(5):427–31.
60. Sulaiman S, Karthekeyan RB, Vakamudi M, Sundar AS, Ravullapalli H, Gandham R. The effects of dexmedetomidine on attenuation of stress response to endotracheal intubation in patients undergoing elective off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Card Anaesth.* 2012;15(1):39–43.
61. Kunisawa T, Nagata O, Nagashima M, Mitamura S, Ueno M, Suzuki A, et al. Dexmedetomidine suppresses the decrease in blood pressure during anesthetic induction and blunts the cardiovascular response to tracheal intubation. *J Clin Anesth.* 2009;21(3):194–9.
62. Kunisawa T, Ueno M, Kurosawa A, Nagashima M, Hayashi D, Sasakawa T, et al. Dexmedetomidine can stabilize hemodynamics and spare anesthetics before cardiopulmonary bypass. *J Anesth.* 2011;25(6):818–22.
63. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkilä H, Perttilä J, Salmenperä M, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology.* 1997;86(2):331–45.
64. Torbic H, Papadopoulos S, Manjourides J, Devlin JW. Impact of a protocol advocating dexmedetomidine over propofol sedation after robotic-assisted direct coronary artery bypass surgery on duration of mechanical ventilation and patient safety. *Ann Pharmacother.* 2013;47(4):441–6.
65. Herr DL, Sum-Ping STJ, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17(5):576–84.

66. Potts AL, Anderson BJ, Holford NHG, Vu TC, Warman GR. Dexmedetomidine hemodynamics in children after cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(5):425–33.
67. Jooste EH, Muhly WT, Ibinson JW, Suresh T, Damian D, Phadke A, et al. Acute hemodynamic changes after rapid intravenous bolus dosing of dexmedetomidine in pediatric heart transplant patients undergoing routine cardiac catheterization. *Anesth Analg*. 2010;111(6):1490–6.
68. Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H, Ruettimann U. Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intensive Care*. 2004;32(6):741–5.
69. Snapir A, Posti J, Kentala E, Koskenvuo J, Sundell J, Tuunanen H, et al. Effects of low and high plasma concentrations of dexmedetomidine on myocardial perfusion and cardiac function in healthy male subjects. *Anesthesiology*. 2006 Nov;105(5):902–10; quiz 1069–70.
70. Lee SH, Na S, Kim N, Ban MG, Shin SE, Oh YJ. The Effects of Dexmedetomidine on Myocardial Function Assessed by Tissue Doppler Echocardiography During General Anesthesia in Patients With Diastolic Dysfunction: A CONSORT-Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):e2805.
71. Lee SH, Choi YS, Hong GR, Oh YJ. Echocardiographic evaluation of the effects of dexmedetomidine on cardiac function during total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*. 2015;70(9):1052–9.
72. LeRiger M, Naguib A, Gallantowicz M, Tobias JD. Dexmedetomidine controls junctional ectopic tachycardia during Tetralogy of Fallot repair in an infant. *Ann Card Anaesth*. 2012 ;15(3):224–8.
73. Chrysostomou C, Beerman L, Shiderly D, Berry D, Morell VO, Munoz R. Dexmedetomidine: a novel drug for the treatment of atrial and junctional tachyarrhythmias during the perioperative period for congenital cardiac surgery: a preliminary study. *Anesth Analg*. 2008;107(5):1514–22.
74. Shepard SM, Tejman-Yarden S, Khanna S, Davis CK, Batra AS. Dexmedetomidine-related atrial standstill and loss of capture in a pediatric patient after congenital heart surgery. *Crit Care Med*. 2011;39(1):187–9.

75. Slupe AM, Minnier J, Raitt MH, Zarraga IGE, MacMurdy KS, Jessel PM. Dexmedetomidine Sedation for Paroxysmal Supraventricular Tachycardia Ablation Is Not Associated With Alteration of Arrhythmia Inducibility. *Anesth Analg*. 2019;129(6):1529–35.
76. He L, Wang Z, Zhou R, Xiong W, Yang Y, Song N, et al. Dexmedetomidine exerts cardioprotective effect through miR-146a-3p targeting IRAK1 and TRAF6 via inhibition of the NF- κ B pathway. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110993.
77. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):66–73.
78. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301(5):489–99.
79. Yapici N, Coruh T, Kehlibar T, Yapici F, Tarhan A, Can Y, et al. Dexmedetomidine in cardiac surgery patients who fail extubation and present with a delirium state. *Heart Surg Forum*. 2011;14(2):E93–8.
80. Xia Z-Q, Chen S-Q, Yao X, Xie C-B, Wen S-H, Liu K-X. Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Surg Res*. 2013;185(2):833–43.
81. Hoy SM, Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. *Drugs*. 2011;71(11):1481–501.
82. Sessler CN, Varney K. Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. *Chest*. 2008;133(2):552–65.
83. Soukup J, Selle A, Wienke A, Steighardt J, Wagner N-M, Kellner P. Efficiency and safety of inhalative sedation with sevoflurane in comparison to an intravenous sedation concept with propofol in intensive care patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13:135.
84. Turek Z, Sykora R, Matejovic M, Cerny V. Anesthesia and the microcirculation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;13(4):249–58.
85. Grundmann U, Müller M, Kleinschmidt S, Larsen B, Larsen R. Cardiovascular effects of desflurane and isoflurane in patients with coronary artery disease. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996;40(9):1101–7.

86. Bennett SR, Griffin SC. Sevoflurane versus isoflurane in patients undergoing valvular cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001;15(2):175–8.
87. Venkatesh BG, Mehta Y, Kumar A, Trehan N. Comparison of sevoflurane and isoflurane in OPCAB surgery. *Ann Card Anaesth.* 2007;10(1):46–50.
88. Sarkar S, GuhaBiswas R, Rupert E. Echocardiographic evaluation and comparison of the effects of isoflurane, sevoflurane and desflurane on left ventricular relaxation indices in patients with diastolic dysfunction. *Ann Card Anaesth.* 2010;13(2):130–7.
89. Neuhäuser C, Müller M, Welters I, Scholz S, Kwapisz MM. Effect of isoflurane on echocardiographic left-ventricular relaxation indices in patients with diastolic dysfunction due to concentric hypertrophy and ischemic heart disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20(4):509–14.
90. Houltz E, Caidahl K, Adin C, Gustavsson T, Ricksten SE. Effects of halothane and isoflurane on left ventricular diastolic function during surgical stress in patients with coronary artery disease. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41(7):931–8.
91. Phillips AS, McMurray TJ, Mirakhur RK, Gibson FM, Elliott P. Propofol-fentanyl anesthesia: a comparison with isoflurane-fentanyl anesthesia in coronary artery bypass grafting and valve replacement surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1994;8(3):289–96.
92. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology.* 2003;99(2):314–23.
93. Kellow NH, Scott AD, White SA, Feneck RO. Comparison of the effects of propofol and isoflurane anaesthesia on right ventricular function and shunt fraction during thoracic surgery. *Br J Anaesth.* 1995;75(5):578–82.
94. Leung JM, Goehner P, O’Kelly BF, Hollenberg M, Pineda N, Cason BA, et al. Isoflurane anesthesia and myocardial ischemia: comparative risk versus sufentanil anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. The SPI (Study of Perioperative Ischemia) Research Group. *Anesthesiology.* 1991;74(5):838–47.

95. Slogoff S, Keats AS, Dear WE, Abadia A, Lawyer JT, Moulds JP, et al. Steal-prone coronary anatomy and myocardial ischemia associated with four primary anesthetic agents in humans. *Anesth Analg* [Internet]. 1991 Jan [cited 2015 Apr 6];72(1):22–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824584>
96. Leung JM, Hollenberg M, O’Kelly BF, Kao A, Mangano DT. Effects of steal-prone anatomy on intraoperative myocardial ischemia. The SPI Research Group. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(5):1205–12.
97. Lavi S, Bainbridge D, D’Alfonso S, Diamantouros P, Syed J, Jablonsky G, et al. Sevoflurane in acute myocardial infarction: a pilot randomized study. *Am Heart J*. 2014;168(5):776–83.
98. Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol*. 1995;17(6):529–34.
99. Nakamura T, Kashimoto S, Oguchi T, Kumazawa T. Hydroxyl radical formation during inhalation anesthesia in the reperfused working rat heart. *Can J Anaesth*. 1999;46(5 Pt 1):470–5.
100. Kowalski C, Zahler S, Becker BF, Flaucher A, Conzen PF, Gerlach E, et al. Halothane, isoflurane, and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system. *Anesthesiology*. 1997;86(1):188–95.
101. Zaugg M, Schaub MC. Signaling and cellular mechanisms in cardiac protection by ischemic and pharmacological preconditioning. *J Muscle Res Cell Motil*. 2003;24(2–3):219–49.
102. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasché P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 1999;100(19 Suppl):II340–4.
103. Steurer MP, Steurer MA, Baulig W, Piegeler T, Schläpfer M, Spahn DR, et al. Late pharmacologic conditioning with volatile anesthetics after cardiac surgery. *Crit Care*. 2012;16(5):R191.
104. Suleiman M-S, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol*. 2008;153(1):21–33.

105. Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C. Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *BMJ*. 1989;298(6683):1277–80.
106. Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Med*. 1992;18(7):415–21.
107. Millane TA, Bennett ED, Grounds RM. Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. A crossover study. *Anaesthesia* [Internet]. 1992 Sep [cited 2015 Mar 1];47(9):768–74.
108. Sackey P V, Martling C-R, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med*. 2004;32(11):2241–6.
109. Royse CF, Andrews DT, Newman SN, Stygall J, Williams Z, Pang J, et al. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia*. 201;66(6):455–64.
110. Lurati Buse GAL, Schumacher P, Seeberger E, Studer W, Schuman RM, Fassl J, et al. Randomized comparison of sevoflurane versus propofol to reduce perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*. 2012;126(23):2696–704.
111. Feuerstein G, Sirén AL. The opioid system in cardiac and vascular regulation of normal and hypertensive states. *Circulation*. 1987;75(1 Pt 2):I125–9.
112. McMenemin IM, Church JA, Kenny GN. Sedation following cardiac surgery: evaluation of alfentanil and morphine in the presence of a computerized closed loop arterial pressure controller. *Br J Anaesth*. 1988;61(6):669–74.
113. Checketts MR, Gilhooly CJ, Kenny GN. Patient-maintained analgesia with target-controlled alfentanil infusion after cardiac surgery: a comparison with morphine PCA. *Br J Anaesth*. 1998;80(6):748–51.
114. Joshi VS, Chauhan S, Kiran U, Bisoi AK, Kapoor PM. Comparison of analgesic efficacy of fentanyl and sufentanil for chest tube removal after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2007;10(1):42–5.
115. Prakanrattana U, Suksompong S. Comparison of sufentanil and fentanyl for surgical repair of congenital cardiac defects. *J Med Assoc Thai*. 2002;85 Suppl 3:S807–14.

116. Howie MB, Michelsen LG, Hug CC, Porembka DT, Jopling MW, Warren SM, et al. Comparison of three remifentanil dose-finding regimens for coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17(1):51–9.
117. Carrer S, Bocchi A, Candini M, Donegà L, Tartari S. Short term analgesia based sedation in the Intensive Care Unit: morphine vs remifentanil + morphine. *Minerva Anesthesiol.* 2007;73(6):327–32.
118. Krishnan K, Elliot SC, Berridge JC, Mallick A. Remifentanil patient-controlled analgesia following cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(6):876–9.
119. Thomson IR, Bergstrom RG, Rosenbloom M, Meatherall RC. Premedication and high-dose fentanyl anesthesia for myocardial revascularization: a comparison of lorazepam versus morphine-scopolamine. *Anesthesiology.* 1988;68(2):194–200.
120. Vuyk J. Clinical interpretation of pharmacokinetic and pharmacodynamic propofol-opioid interactions. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2001;52(4):445–51.
121. Barvais L, Rausin I, Glen JB, Hunter SC, D’Hulster D, Cantraine F, et al. Administration of propofol by target-controlled infusion in patients undergoing coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996;10(7):877–83.
122. Olivier P, Sirieix D, Dassier P, D’Attellis N, Baron JF. Continuous infusion of remifentanil and target-controlled infusion of propofol for patients undergoing cardiac surgery: a new approach for scheduled early extubation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(1):29–35.
123. Miller DR, Wellwood M, Teasdale SJ, Laidley D, Ivanov J, Young P, et al. Effects of anesthetic induction on myocardial function and metabolism: a comparison of fentanyl, sufentanil and alfentanil. *Can J Anaesth.* 1988;35(3 (Pt 1)):219–33.
124. Roekaerts PM, Gerrits HJ, Timmerman BE, de Lange S. Continuous infusions of alfentanil and propofol for coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995;9(4):362–7.
125. Pleym H, Stenseth R, Wiseth R, Karevold A, Dale O. Supplemental remifentanil during coronary artery bypass grafting is followed by a transient postoperative cardiac depression. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(9):1155–62.
126. Chanavaz C, Tirel O, Wodey E, Bansard JY, Senhadji L, Robert JC, et al. Haemodynamic effects of remifentanil in children with and without intravenous atropine. An echocardiographic study. *Br J Anaesth.* 2005;94(1):74–9.

127. Knapik M, Knapik P, Nadziakiewicz P, Misiołek H, Saucha W, Walaszczyk M, et al. Comparison of remifentanyl or fentanyl administration during isoflurane anesthesia for coronary artery bypass surgery. *Med Sci Monit.* 2006;12(8):PI33–8.
128. Elliott P, O'Hare R, Bill KM, Phillips AS, Gibson FM, Mirakhur RK. Severe cardiovascular depression with remifentanyl. *Anesth Analg.* 2000;91(1):58–61.
129. Khanykin B, Siddiqi R, Jensen PF, Bigler DR, Atroshchenko G V. Comparison of remifentanyl and low-dose fentanyl for fast-track cardiac anesthesia: a prospective randomized study. *Heart Surg Forum.* 2013;16(6):E324–8.
130. Wong GTC, Huang Z, Ji S, Irwin MG. Remifentanyl reduces the release of biochemical markers of myocardial damage after coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(5):790–6.
131. Sonntag H, Larsen R, Hilfiker O, Kettler D, Brockschnieder B. Myocardial blood flow and oxygen consumption during high-dose fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology.* 1982;56(6):417–22.
132. Heikkilä H, Jalonen J, Arola M, Laaksonen V. Haemodynamics and myocardial oxygenation during anaesthesia for coronary artery surgery: comparison between enflurane and high-dose fentanyl anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1985;29(5):457–64.
133. Kazmaier S, Hanekop GG, Buhre W, Weyland A, Busch T, Radke OC, et al. Myocardial consequences of remifentanyl in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth.* 2000;84(5):578–83.
134. Atalan N, Efe Sevim M, Akgün S, Fazlıoğulları O, Başaran C. Morphine is a reasonable alternative to haloperidol in the treatment of postoperative hyperactive-type delirium after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(5):933–8.
135. Omran N, Skálová V, Flák D, Mand'ák J, Škulec R, Černý V. Effect of midazolam and dexmedetomidine on heart ventricles function using MRI - a pilot randomized study. *Anesteziol a Intenziv medicína.* 2020;31(4).
136. Grabmaier U, Theiss HD, Keithahn A, Kreiner J, Brenner C, Huber B, et al. The role of 1.5 Tesla MRI and anesthetic regimen concerning cardiac analysis in mice with cardiomyopathy. *PLoS One.* 2014 Apr 18;9(4).

137. Drees R, Johnson RA, Stepien RL, Munoz Del Rio A, Saunders JH, François CJ. Quantitative planar and volumetric cardiac measurements using 64 MDCT and 3T MRI vs. standard 2D and M-mode echocardiography: Does anesthetic protocol matter? *Vet Radiol Ultrasound*. 2015;56(6):638–57.
138. Drees R, Johnson RA, Stepien RL, Munoz Del Rio A, François CJ. Effects of two different anesthetic protocols on cardiac flow measured by two dimensional phase contrast magnetic resonance imaging. *Vet Radiol Ultrasound*. 2015;56(2):168–75.
139. Berry CJ, Thedens DR, Light-McGroary K, Miller JD, Kutschke W, Zimmerman KA, et al. Effects of deep sedation or general anesthesia on cardiac function in mice undergoing cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11(1):16.
140. Berger D, Moller PW, Weber A, Bloch A, Bloechlinger S, Haenggi M, et al. Effect of PEEP, blood volume, and inspiratory hold maneuvers on venous return. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311(3):H794–806.
141. Grossman W, Haering JM, Pagel PS, Warltier DC. Left Ventricular Diastolic Function in the Normal and Diseased Heart. *Anesthesiology*. 1993;79(4):836–54.
142. Samuelson PN, Reves JG, Kouchoukos NT, Smith LR, Dole KM. Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease. *Anesth Analg*. 1981;60(11):802–9.
143. Kavar P, Carson IW, Clarke RS, Dundee JW, Lyons SM. Haemodynamic Changes During Induction of Anaesthesia With Midazolam and Diazepam (Valium) in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Anaesthesia*. 1985;40(8).
144. Magunia H, Jordanow A, Keller M, Rosenberger P, Nowak-Machen M. The effects of anesthesia induction and positive pressure ventilation on right-ventricular function: an echocardiography-based prospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):199.
145. Dahlgren G, Settergren G, Ribeiro A, Brodin LA. Changes in left ventricular diameter during intravenous induction of anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1993;7(4):399–401.

146. Yu T, Pan C, Liu S, Guo F, Longhini F, Yang Y, et al. Different effects of propofol and dexmedetomidine on preload dependency in endotoxemic shock with norepinephrine infusion: a randomized case-control study. *Crit Care*. 2014;18(1):P417.
147. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colarco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000;93(2):382–94.
148. Webb J, Fovargue L, Tøndel K, Porter B, Sieniewicz B, Gould J, et al. The Emerging Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Patients with HFpEF. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15(1):1–9.
149. Rathi VK, Doyle M, Yamrozik J, Williams RB, Caruppannan K, Truman C, et al. Routine evaluation of left ventricular diastolic function by cardiovascular magnetic resonance: a practical approach. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10(1):36.