

UNIVERZITA KARLOVA

Lékařská fakulta v Hradci Králové



Vliv analgosedace na srdeční funkce

Nedal Omran

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program Chirurgie

Hradec Králové

2021

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu Chirurgie na Kardiologické klinice Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem.

Autor: MUDr. Nedal Omran
Kardiologická klinika,
Masarykova nemocnice a Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem.

Školitel: prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D.
Klinika anestezie, perioperační a intenzivní medicíny,
Masarykova nemocnice a Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem.

Školitel konzultant: prof. MUDr. Jiří Mandáček, Ph.D.
Kardiochirurgická klinika,
Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta v Hradci Králové,
Univerzita Karlova, Praha.

Oponenti: prof. MUDr. Tomáš Vaněk, CSc.
Kardiocentrum, Kardiochirurgická klinika,
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařská fakulta
Univerzita Karlova, Praha.

Doc. MUDr. Eva Kieslichová, Ph.D.
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče,
Institut klinické a experimentální medicíny, IKEM.

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR Chirurgie dne v Hradce Králové odhod.
(*bude doplněno po vyhlášení termínu, místa a času*)

Tato práce nebyla podporována grantem.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

prof. MUDr. RNDr. Milan Kaška, Ph.D.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
V doktorském studijním programu Chirurgie
Garant studijního programu

1. Obsah

1. Obsah.....	3
3. Summary	5
4. Úvod do problematiky.....	6
4.1. Vliv midazolamu na funkci srdce.....	6
4.2. Vliv dexmedetomidinu na funkci srdce	7
4.3. Dostupná data ohledně dopadu sedace na funkce srdce pomoci MRI	8
5. Cíle disertační práce	9
6. Soubor a metodika.....	10
6.1. Charakteristika studie	10
6.2. Technika sedace	12
6.3. MRI srdce	13
6.4. Hemodynamické monitorování.....	14
6.5. Statistická analýza.....	15
7. Výsledky.....	17
8. Diskuse	29
9. Závěry.....	32
10. Použitá literatura	33
11. Přehled publikační činnosti autora	37
11.1. Původní vědecké práce v impaktovaném časopise	37
11.2. Ostatní články v impaktovaném časopise.....	38
11.3. Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise	38
11.4. Přednášky, plakátové sdělení na odborných setkáních	39
11.5. Kapitola v monografii	40

2. 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-dia) a pozdní fáze diastoly (L-dia). 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-dia ($p = 0,019$). Hodnota E-dia ve skupině dexmedetomidinu byla bez statisticky významné změny. Hodnota L-dia 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 pomocí rychlosti toku krve přes aortální a pulmonální chlopeň. 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.

3. 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.

4. Úvod do problematiky

V 21. století se sedace stala základním pilířem a nezbytnou součástí moderní klinické praxe jak u hospitalizovaných pacientů, tak u pacientů v ambulantní sekci.

Hlavním cílem sedace je zajistit celkový stav klidu a pohody během prováděných diagnostických a léčebných výkonů a během pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP). Tímto se zvyšuje tolerance k umělé mechanické plicní ventilaci a denně prováděným diagnostickým a léčebným úkonům, což má zabraňovat stresové reakci pacienta s následnou nepříznivou hemodynamickou reakcí, která tyto postupy doprovází (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/nedostatečnou sedací.

Již byla publikována řada prací porovnávajících různé techniky sedace a jejich vliv na hemodynamické parametry (3–9). Žádná studie však dosud nezkoumala dopad sedace na srdeční funkce pomocí srdečních MRI v klinickém prostředí.

4.1. Vliv midazolamu na funkci srdce

Literatura mnoha studií popisovala dopad sedace na hemodynamické parametry. Ve většině prací je společné to, že midazolam vede k poklesu systémového krevního tlaku (10–12). Win a kol. a Gallely a kol., pozorovali u spontánně ventilujících pacientů sedovaných pomocí midazolamu pokles krevního tlaku a zvýšení srdeční frekvence jako následek relativní převahy tonu sympatiku způsobené útlumem parasympatického autonomního nervového systému (11,12). Zprávy týkající se vlivu midazolamu na vlastní srdeční funkci jsou do jisté míry kontroverzní, přičemž některé zprávy popisují negativní vliv (13,14) a jiné podporují pozitivní (15) nebo neutrální (3) dopad na srdeční funkci.

Messina a kol. popsali změny srdeční funkce po podání midazolamu u pacientů podstupujících CABG (Coronary Artery Bypass Grafting – chirurgická revaskularizace myokardu) se zachovanou nebo se sníženou systolickou funkcí levé komory. Dle jejich sdělení pokles kontraktility levé komory byl kompenzován poklesem dotížení (afterload), což vedlo k zachování srdečního indexu v celé studované skupině (16).

Raza a kol. použili k premedikaci pacientů před kardiochirurgickými výkony midazolam v dávce $0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ při rozšířené hemodynamické monitoraci včetně měření srdečního výdeje termodiluční 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 ($\text{LVSWI} = \text{SVI} \times (\text{MAP} - \text{PAWP}) \times 0,0136$. LVSWI: Left Ventricular Stroke Work Index; SVI: Stroke Volume Index; MAP Mean Arterial Pressure; PAWP: Pulmonary Artery Wedge Pressure) bez poklesu srdečního výdeje, což svědčí pro kardioprotektivní účinek midazolamu (15).

Kubota a kol. používali midazolam a fentanyl v dávce $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, respektive $25 \text{ ug}\cdot\text{kg}^{-1}$ k indukci anestézie u populace pacientů před CABG. Na rozdíl od předchozích zpráv popisují v jejich studii pokles srdečního indexu až o 30% (17). V souladu s tím Singh a kol. také prokázali pokles srdečního indexu až o 30% po indukci anestézie pomocí midazolamu (18).

4.2. Vliv dexmedetomidinu na funkci srdce

Dexmedetomidin je agonista adrenergních receptorů s vysokou afinitou k α_2 receptorům (19). Po stimulaci α_2 receptorů v locus coeruleus (hlavní místo noradrenergní inervace v CNS) je indukována sympatolýza, která vede ke snížení krevního tlaku, bradykardii a anxiolýze (20). Sympatolytický účinek podávání dexmedetomidinu je podporován ve studii provedené Jalonenem a kol., ve které byli pacienti plánováni k elektivní CABG zaléčení infuzí s dexmedetomidem během výkonu. Podle jejich závěru dexmedetomidin vedl k 90% poklesu koncentrace noradrenalinu v plazmě s následným poklesem krevního tlaku a srdeční frekvence během indukce anestézie a chirurgického výkonu (21).

Studie zaměřené na vliv podávání dexmedetomidinu na systolické a diastolické funkce myokardu jsou poněkud vzácné. Jedna studie popsala tyto změny u zdravých dobrovolníků. Autoři dospěli k závěru, že dexmedetomidin při plazmatické koncentraci $0,5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 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 beta-blokátoru (7).

Dexmedetomidin v práci od Lee a kol. vedl k významnému snížení časné rychlosti plnění levé komory (o 23%) při podávání dexmedetomidinu jako adjuvans k celkové intravenózní anestezii (6).

Naopak, podle literatury nemělo podávání dexmedetomidinu zdravým dobrovolníkům (7) nebo u pacientů jako adjuvans k celkové intravenózní anestezii (8) žádný významný účinek na diastolickou funkci myokardu (7,8).

4.3. Dostupná data ohledně dopadu sedace na funkce srdce pomocí MRI

Během pečlivého monitorování dostupných dat v PubMEDu nebyla nalezena žádná klinická práce, která by zkoumala dopad analgosedace na funkce srdce pomocí MRI. Veškeré dostupné zdroje jsou experimentálního rázu na zvířatech, přičemž bylo nutné provést úvod do anestézie nebo hlubokou analgosedaci s následnou udržovací sedací. Ovšem získané výsledky představují efekt více podaných farmak na funkce srdce (22–24). Nicméně z těchto prací vyplývá schůdnost použití MRI srdce ke sledování efektu analgosedace na funkce srdce v klinické praxi.

5. 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.

6. 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.

6.1. 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 1 jsou uvedena kritéria pro zařazení či vyloučení účastníků ze studie. V tabulce 2 jsou uvedena charakteristika našeho souboru.

Tabulka 1: 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 2: charakteristika souboru.

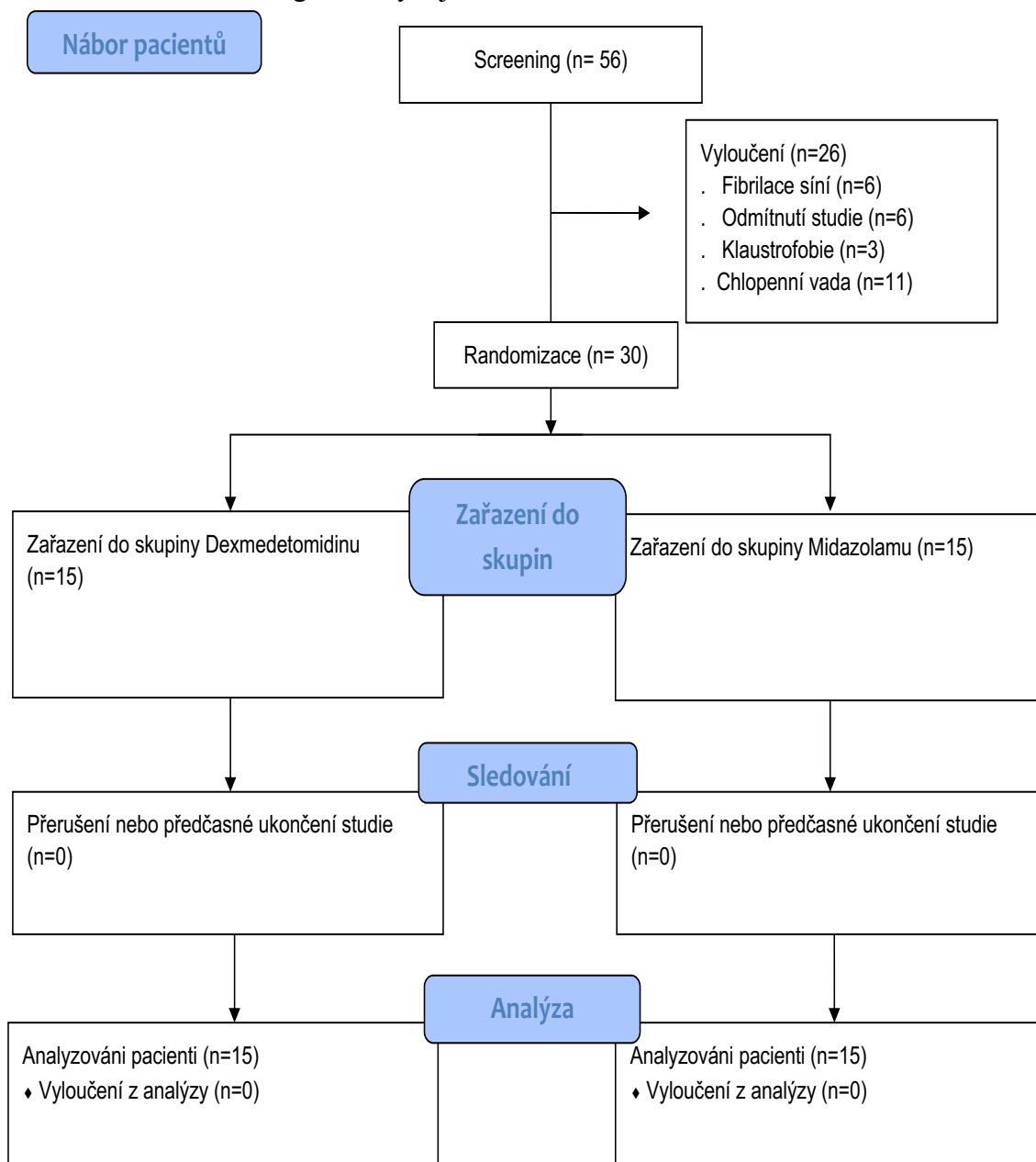
	Skupina midazolam (n=15)	Skupina dexmedetomidin (n=15)
Pohlaví (M/Ž)	8/7	10/5
Věk	48,4 ± 11,7	53,4 ± 16,2
BMI	27,2 ± 5,6	29,4 ± 6
Hypertenze	9	10
ICHS	5	5
Diabetes mellitus	2	1
Nefropatie	0	0

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.

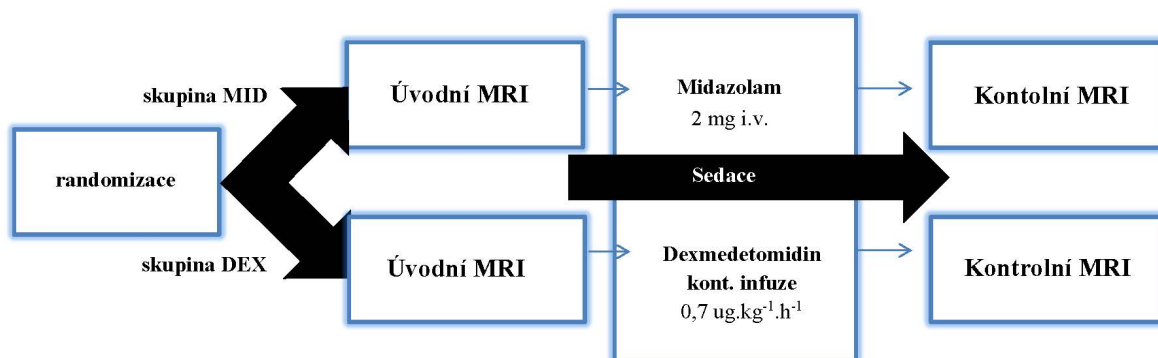
Schéma 1: CONSORT diagram o vývoji studie.



6.2. 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 $0,7 \text{ ug.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, 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 (19), riziko závažné hypotenze a bradykardie při vyšších rychlostech infuze dexmedetomidinu (19), 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).

6.3. 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), čtyřdutinové (4CH) a sagitální cine BTFE (balancované turbo-field echo) sekvence.

Samotné měření průtoků v takto nastavených rovinách – Q flow (quantitative flow measurement) – na mitrální, aortální a pulmonální chlopni, 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 prohlížecí 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.

6.4. Hemodynamické monitorování

Účastníci byli v průběhu studie monitorováni, aby se předešlo komplikacím, které mohou 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.

6.5. 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 (25).

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 3.

Tabulka 3. 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 časně 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.

7. Výsledky

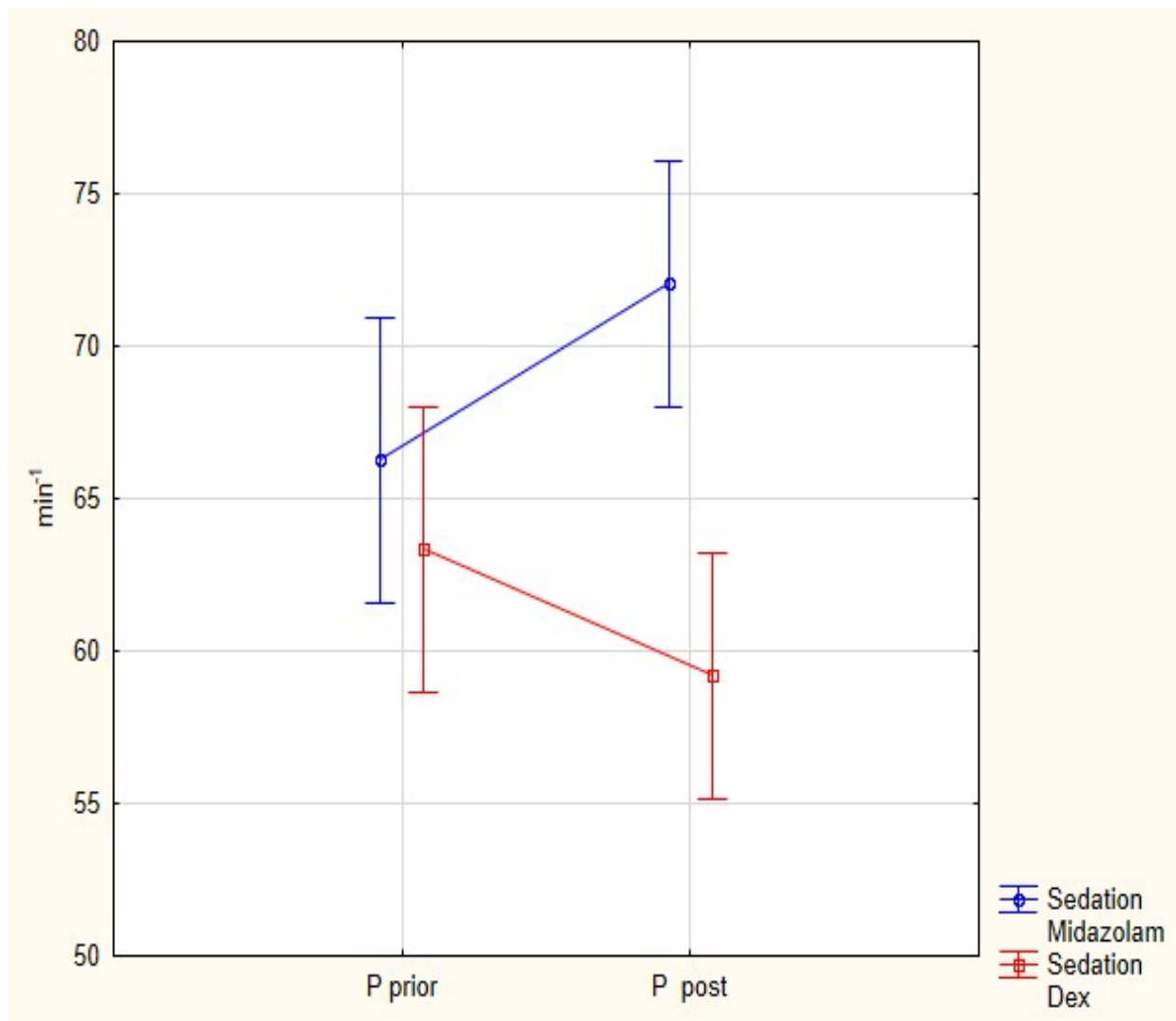
Vyšetření srdce pomocí MRI proběhlo u všech účastníků bez komplikací. Podrobná charakteristika souborů je uvedena v tabulce 2. Sedace byla dobře tolerována, nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky spojené s jejím podáváním. Během monitorování hemodynamických parametrů nebyla zaznamenána porucha srdečního 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. Očekávaně 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).

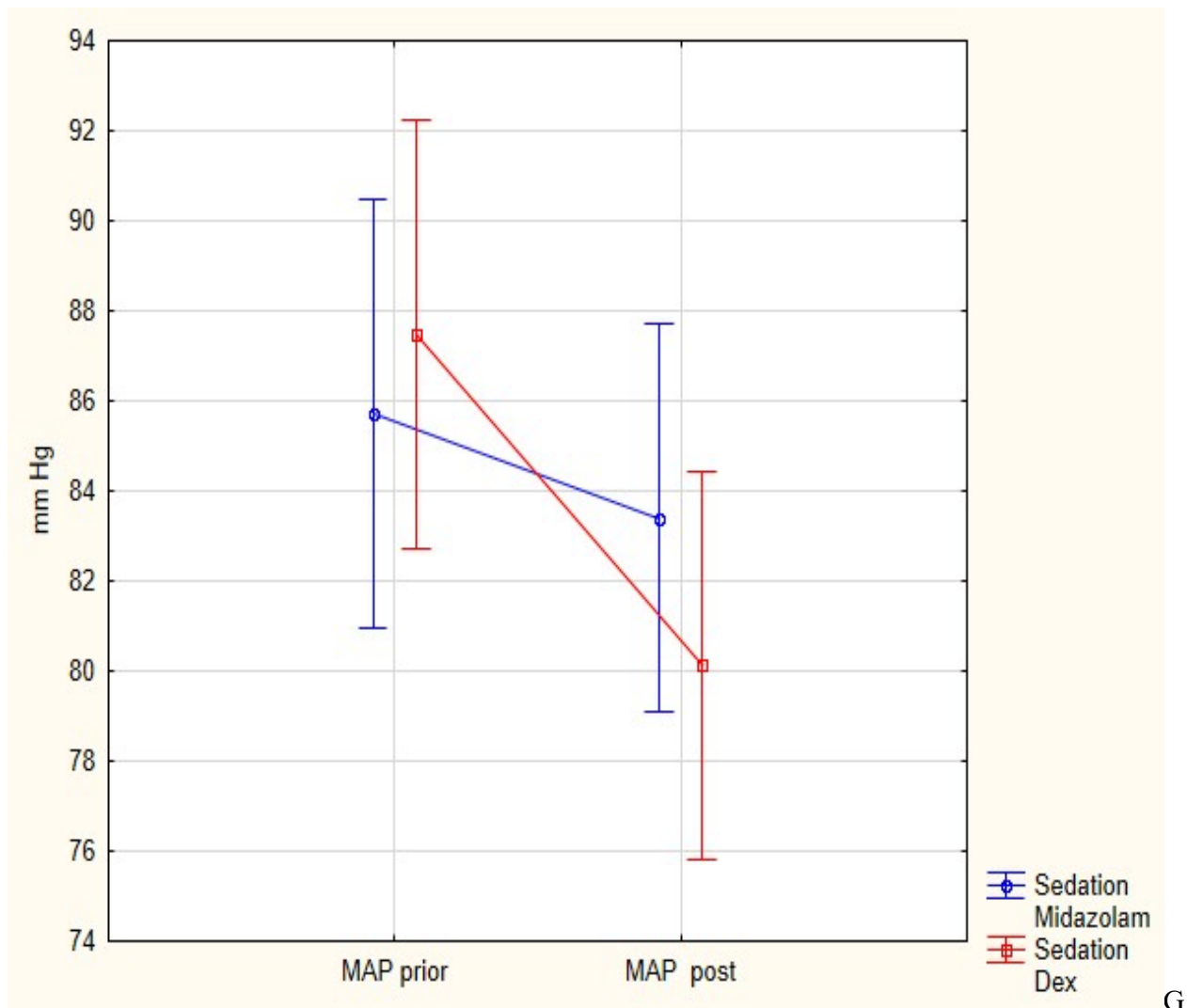
Co se týče krevního tlaku, sedace midazolamem nevedla k významnému poklesu MAP ($85,7 \text{ mmHg} \pm 8,8$ vs. $83,4 \text{ mmHg} \pm 7,5$, $p = 0,18$) zatímco sedace dexmedetomidinem způsobila statisticky významné snížení ($87,4 \text{ mmHg} \pm 9,1$ vs. $80,1 \text{ mmHg} \pm 8,7$, $p = 0,0001$).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

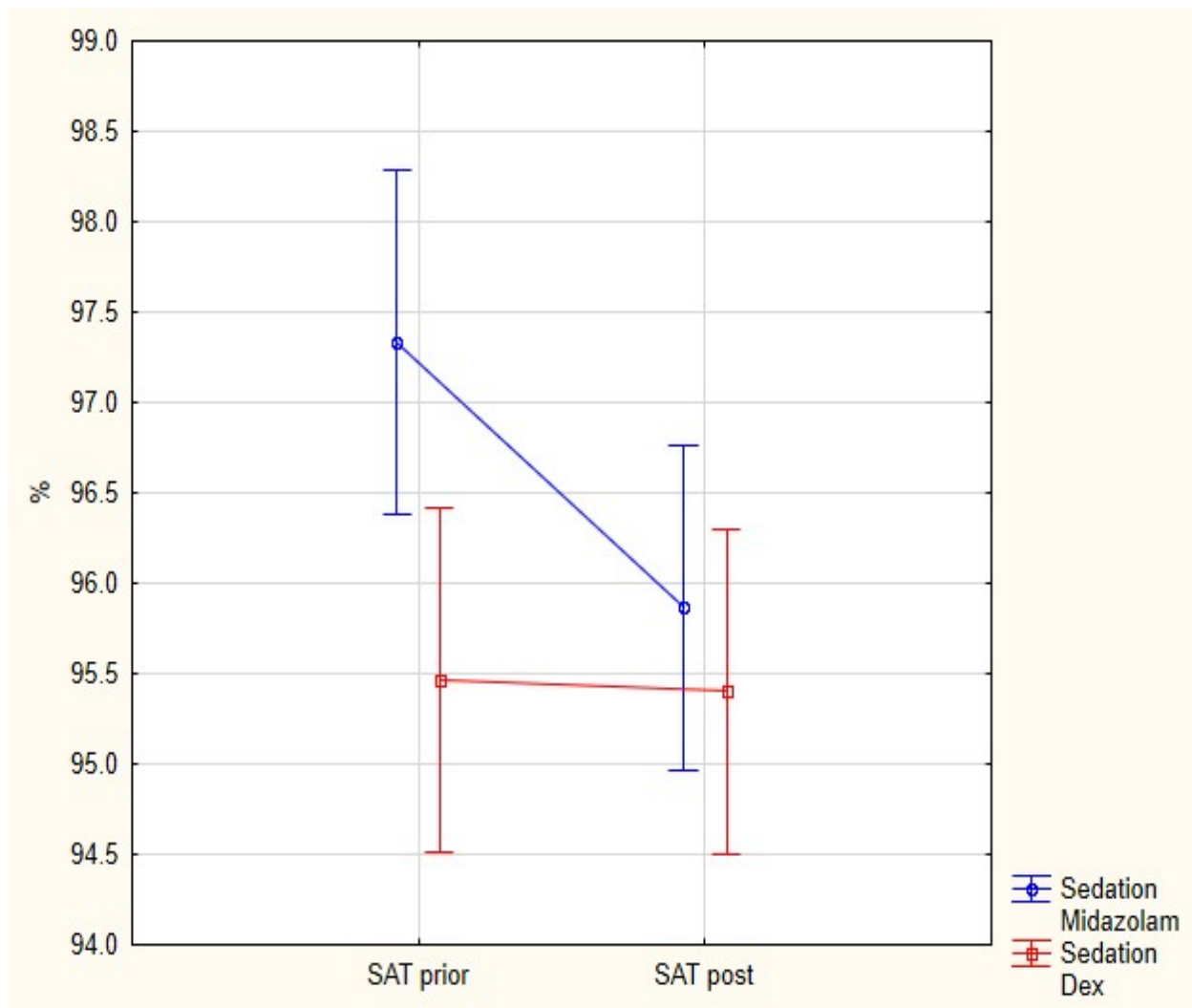
Dexmedetomidin neovlivnil saturaci krve kyslíkem ($p = 0,8$). Skupina midazolamu byla nahodně lépe „presaturovaná“ narozdíl od skupiny dexmedetomidu ($97,3\% \text{ vs. } 95,4\%$) (Graf 3).



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

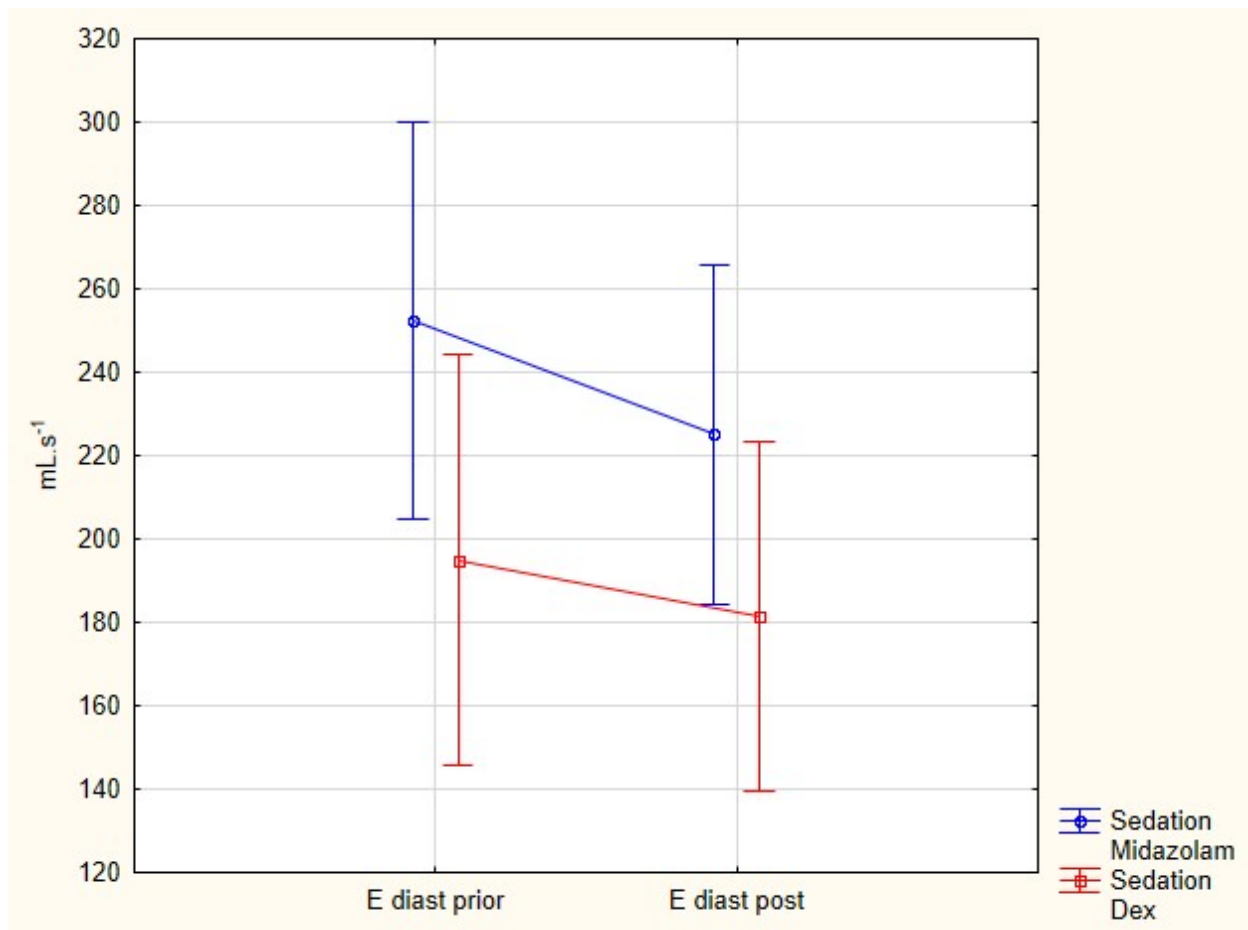


raf 2: Vliv sedace na střední krevní tlak (MAP). Oba režimy sedace snížily střední krevní tlak; dexmedetomidin významně ($p = 0,0001$), midazolam nikoli ($p = 0,18$).



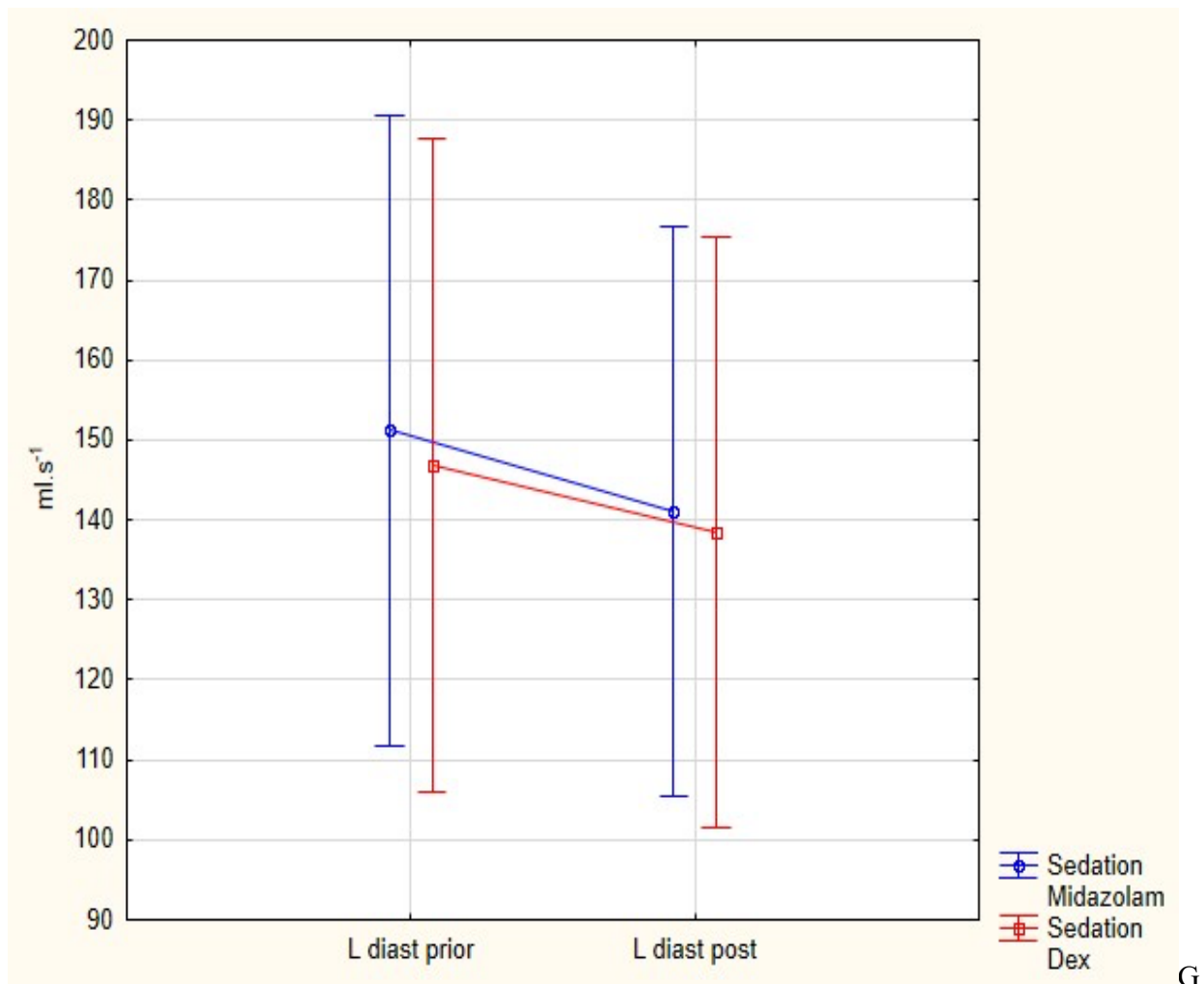
Graf 3: Vliv sedace na saturaci krve kyslíkem (SAT). Midazolam statisticky významně zhoršil saturaci krve kyslíkem ($p = 0,002$). Dexmedetomidin neovlivnil saturaci krve kyslíkem ($p = 0,8$). Skupina midazolamu byla nahodně lépe „presaturovaná“ na rozdíl od skupiny dexmedetomidu (97,3 % vs. 95,4 %).

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).



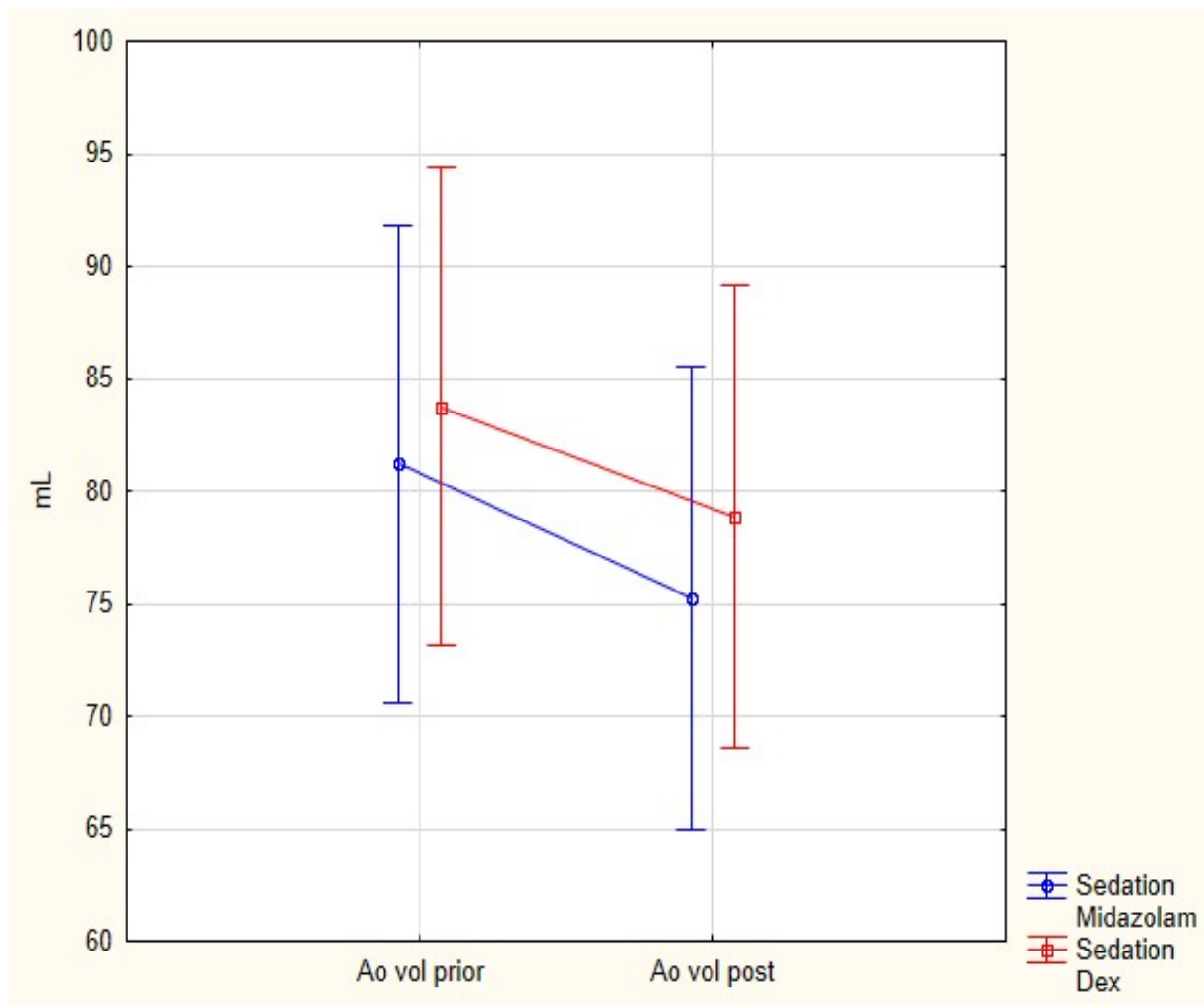
Graf 4: Vliv sedace na maximální rychlost toku krve přes mitrální chlopeň během časně fáze diastoly (E diast). Sedace midazolamem významně zhoršila diastolické vlastnosti levé komory ($p = 0,019$). Dexmedetomidin nevýznamně ovlivnil diastolické funkce levé komory ($p = 0,2$).

Stran rychlosti toku krve během pozdní diastoly, tzv. pozdní fáze plnění levé komory, oba režimy sedace zhoršily rychlost toku krve přes mitrální chlopeň 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).

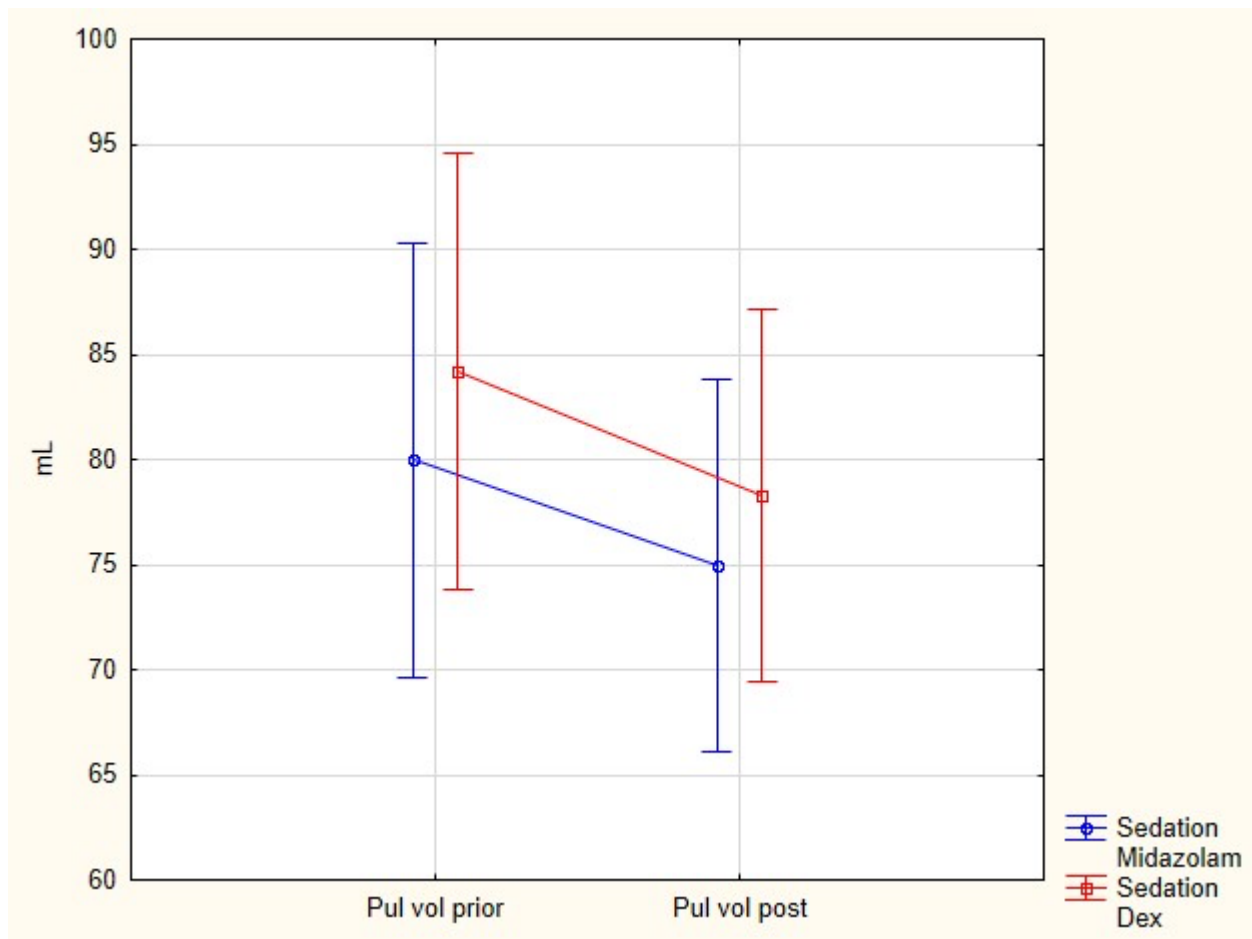


Graf 5: Vliv sedace na maximální rychlost toku krve přes mitrální chlopeč během pozdní fáze diastoly (L diast). Oba režimy sedace měly nevýznamný negativní vliv na systolickou funkci levé síně hodnoceno pomocí pozdní fáze diastoly (L diast) (DEX: $p = 0,3$, MID: $p = 0,2$). DEX: dexmedetomidin. MID: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

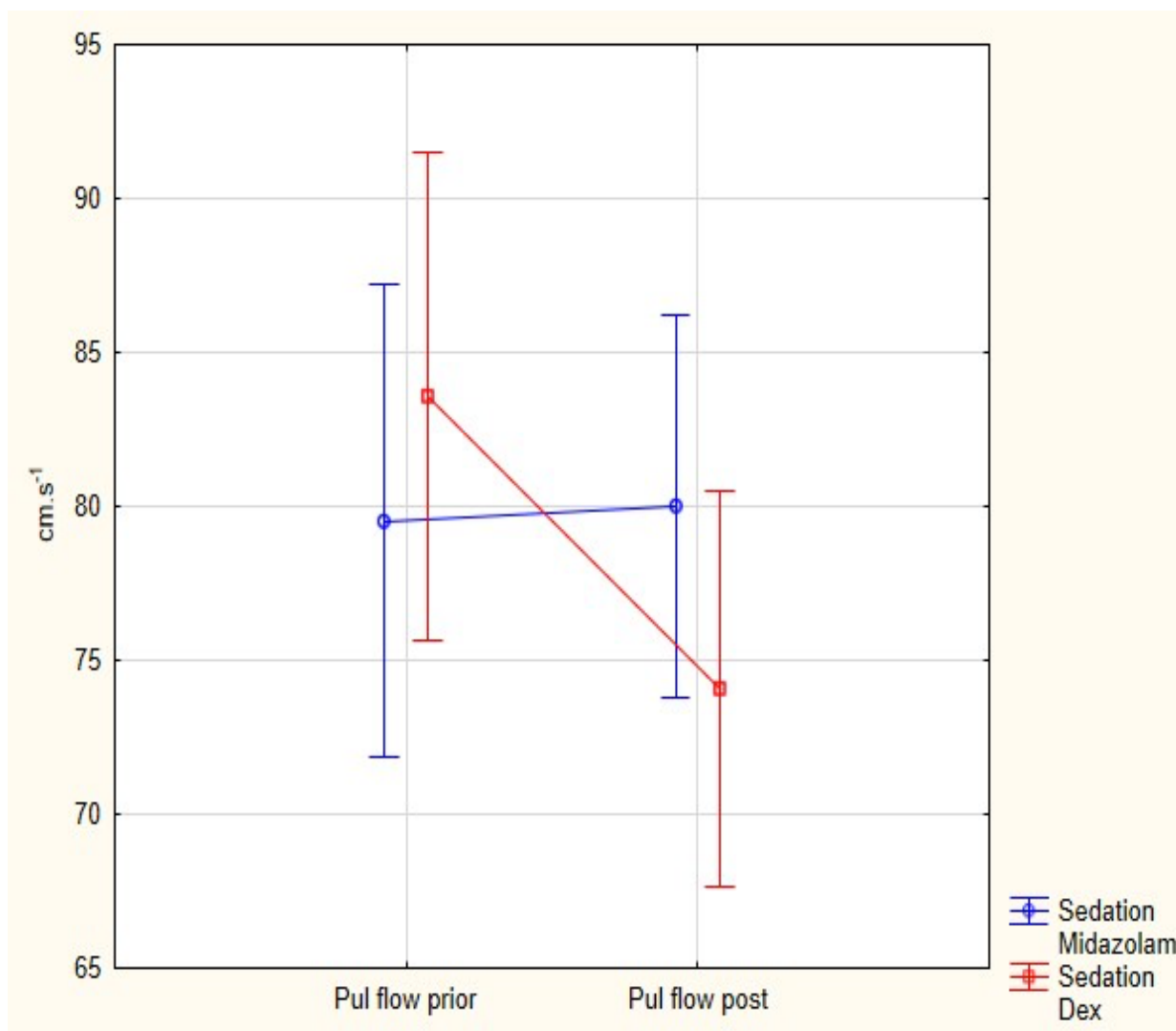


Graf 7: Oba režimy sedace zhoršily tepový objem pravé komory (Pul vol) (DEX: $p = 0,003$, MID: $p = 0,01$). DEX: dexmedetomidin. MID: midazolam.

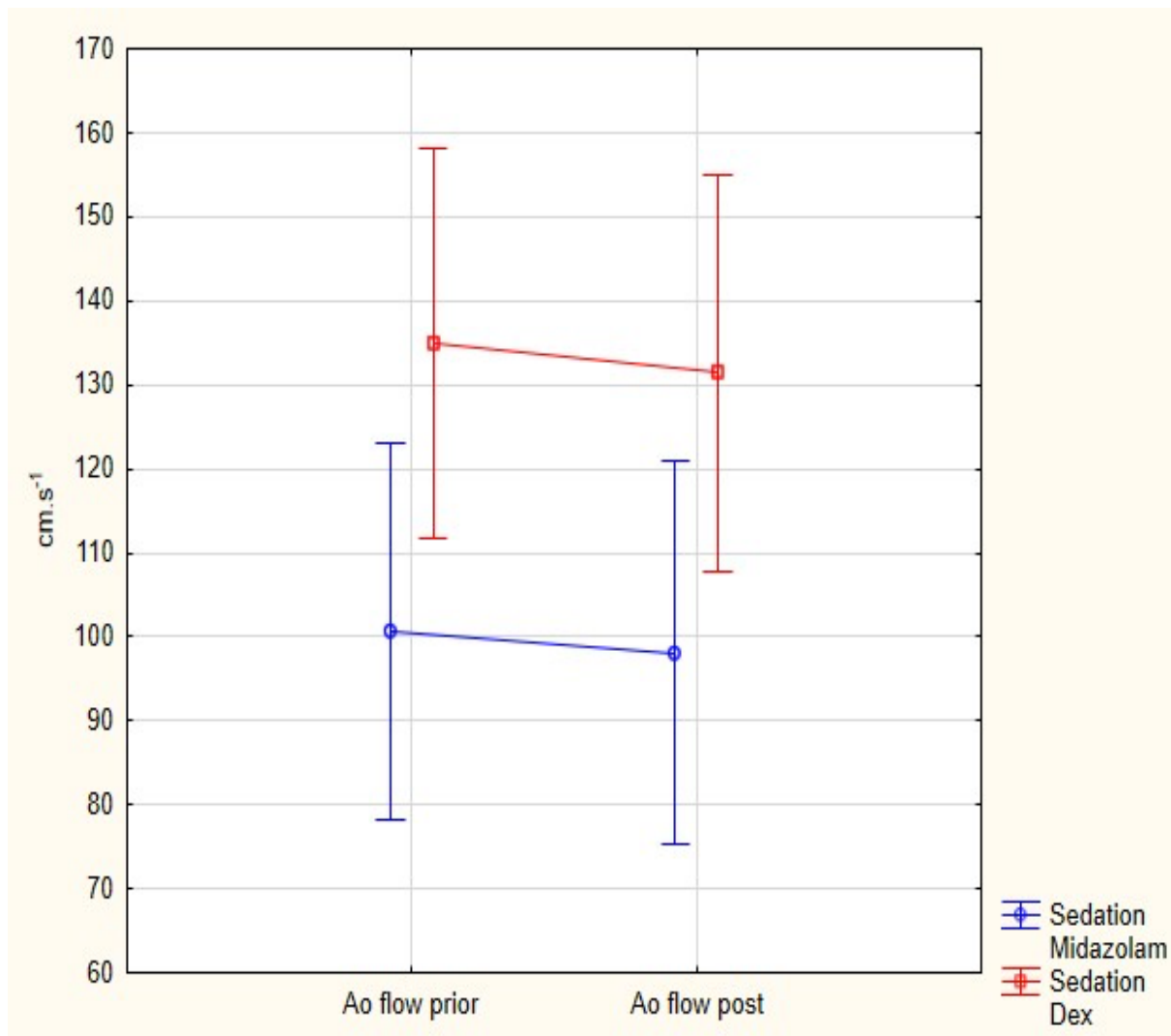
Pomocí Q flow (quantitative flow measurement) bylo možné automaticky a současně získat rychlosti krevního toku přes aortální a pulmonální chlopeň. Eventuální změna těchto hodnot by měla alespoň zčásti odpovídat změně inotropie neboli stažlivosti myokardu pravé a levé komory. V našem souboru sedace midazolamem 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 4.

Parametry srdeční funkce získané pomocí MRI jsou uvedeny v tabulce 5. V tabulce 6 je uveden vliv 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 4: 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 5: 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 chlopeč v časně fázi diastoly, L-diast maximální rychlost krevního proudu přes mitrální chlopeč v pozdní fázi diastoly. Ao-vol tepový objem levé komory. Pul-vol: tepový objem pravé komory. Ao-flow: rychlost krevního proudu přes aortální chlopeč během systoly. Pul-flow: rychlost krevního proudu přes pulmonální chlopeč během systoly.

Tabulka 6: 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.

8. 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 (22–24, 26). 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 (27).

Při sledování E-diastry ve skupině MID byl po podání sedace zaznamenán statisticky významný pokles (o 11 %) oproti výchozím hodnotám. Midazolam také zhoršil L-diastry (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 (3).

Potenciální vysvětlení tohoto zjištění je ve zpožděném uvolňování Ca^{2+} z kontraktilního 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 časné diastoly (4,5).

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-diastry 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 %) časné diastolické plnění levé komory (6).

Naopak, podle literatury nemělo podávání dexmedetomidinu zdravým dobrovolníkům (7) nebo pacientům jako adjuvans k celkové intravenózní anestezii (8) významný vliv na diastolickou funkci levé komory (7,8).

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 studii popisujícími zhoršení systolické funkce srdce po podání midazolamu (18,28,29). Další studie však dospěly k závěru, že midazolam zhoršuje srdeční kontraktilitu a zároveň vede ke snížení dotížení srdečních komor, a tímto finální srdeční výdej zůstává beze změny (30–32).

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-blokátory podobnému efektu dexmedetomidinu, což má za následek snížení srdečního výdeje (7,8). Dalším možným vysvětlením tohoto zjištění je zhoršení žilního návratu v

důsledku venodilatace vyvolané sympatikolýzou, což vede ke snížení předtížení (preload) a snížení tepového objemu (9). Zvýšení plicní vaskulární rezistence po podání dexmedetomidinu může hrát roli při snižování výdeje pravé komory (33).

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

1. Naše studie nebyla kontrolovaná 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 (34,35).
4. Pro dosažení dostatečné statistické síly ($\geq 80\%$) pro E-diast 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 6.

9. 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.

10. 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. 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.
4. Grossman W, Haering JM, Pagel PS, Warltier DC. Left Ventricular Diastolic Function in the Normal and Diseased Heart. *Anesthesiology.* 1993;79(4):836–54.
5. 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.
6. 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. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(6):e2805.
7. 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;105(5):902–10; quiz 1069–70.
8. 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.
9. 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.
10. 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).

11. Galletly DC, Williams TB, Robinson BJ. Periodic cardiovascular and ventilatory activity during midazolam sedation. *Br J Anaesth.* 1996;76(4):503–7.
12. 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.
13. Reves JG, Kissin I, Fournier S. Negative inotropic effects of midazolam. *Anesthesiology.* 1984;60(5):517–8.
14. 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.
15. Raza SM, Zsigmond EK, Barabas E. Midazolam causes no adverse hemodynamic effects in cardiac patients. *Clin Ther.* 1987;10(1):40–3.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Arcangeli A, D’Alò C, Gaspari R. Dexmedetomidine use in general anaesthesia. *Curr Drug Targets.* 2009;10(8):687–95.
20. 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.
21. 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.

22. 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 Mar 1;56(2):168–75.
23. 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.
24. 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;9(4).
25. Omran N, Skálová V, Flák D, Mandák 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).
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Kwar 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).
30. Krishnan K, Elliot SC, Berridge JC, Mallick A. Remifentanyl patient-controlled analgesia following cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(6):876–9.
31. 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.

32. 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.
33. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000;93(2).
34. 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.
35. Rathi VK, Doyle M, Yamrozik J, Williams RB, Caruppanan 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.

11. Přehled publikační činnosti autora

11.1. Původní vědecké práce v impaktovaném časopise

1. Habal P., Jankovicova K., Omran N., Kondelokova K., Krejsek J., Mandak J. The dynamics of selected local inflammatory markers to talc in the treatment of malignant pleural effusions. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013;1579(4):311-5. (IF 1,13).
2. Habal P., **Omran N.**, Jankovicova K., Krejsek J., Mandak J. Predictive value of systemic and local inflammation parameters in talc pleurodesis assessment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159(2):234-41. (IF 1,13).
3. Kovacicova K., **Omran N.**, Mandak J. Combined surgical treatment of lung cancer and heart diseases. *Bratisl lek listy.* 2014;115(12):776-80. (IF 0,89).
4. Pojar M., Vojacek J., Haman L., Parizek P., **Omran N.**, Vobornik M., Harrer J. Thoracoscopic Radiofrequency Ablation for Lone Atrial Fibrillation: Box-Lesion Technique. *J Card Surg.* 2014;29(5):757-62. (IF 2,2).
5. Habal P., **Omran N.**, Chek J., Kejsek J., Mandak J. New biomarkers in the selection of patients for talcage of pleural cavity in the palliative therapy of malign pleural exudate. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159(4): 576-81. (IF 1,13).
6. Habal P., **Omran N.**, Kovacicova K., Chek J., Jankovicova K., Mandak J. Perspective in predicting the effect of pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. *Bratisl lek listy* 2015;116(5):285-8. (IF 0,89).
7. Habal P., **Omran N.**, Kovacicova K., Mandak J. New haemostat in thoracic surgery. *Bratisl lek listy* 2015;116(8):506-8. (IF 0,89).
8. Kovacicova K., **Omran N.**, Habalová K., Kaltofen K. Chylothorax - multidisciplinary solution. *Bratisl lek listy* 2015;116(11):674-5. (IF 0,89).
9. Raupach J., Lojík M., Chovanec V., Renc O., Strýček M., Dvořák P., Hofmann P., Guňka I., Ferko A., Ryška P., **Omran N.**, Krajina A., Čabelková P., Čermáková E. Endovascular Management of Acute Embolic Occlusion of the Superior Mesenteric Artery: A 12-Year Single-Centre Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(2):195-203. (IF 2,1).

10. Pojar M., Harrer J., **Omran N.**, Turek Z., Striteska J., Vojacek J. Surgical treatment of postinfarction ventricular septal defect: risk factors and outcome analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018; 26(1):41-6. (IF 1,69).
11. **Omran N.**, Skaova V., Flak D., Neradova K., Mandak J., Habal P., Skulec R., Cerny V. Midazolam and dexmedetomidine sedation impair systolic heart Function. *Bratisl Lek Listy.* 2021;122(6):386-90. (IF 0,89).

11.2. Ostatní články v impaktovaném časopise

1. **Omran N.**, Laco J., Krbal L., Vojacek J., Mandak J. Isolated Thoracic Aortitis. *J Card Surg,* 2014;29(2):225-30. (IF 2,2).
2. Vobornik M., Pojar M., **Omran N.**, Bis J., Vojacek J. Relapse of a Pseudoaneurysm of the Ascending Aorta After Coronary Artery Bypass Grafting. *J Card Surg,* 2014;29(5):663-4. (IF 2,2).
3. **Omran N.**, Habal P., Mandak J., Pojar M., Renc O., Harrer J. Penetrating Aortic Injury. *Ann Thorac Surg,* 2014;97(4):119. (IF 2,35).
4. **Omran N.**, Kvasnak M, Derner M, Cervinka P. Endovascular management of an aortic rupture following transcatheter aortic valve replacement. *J Card Surg.* 2018;33(10):631-3. (IF 2,2).
5. **Omran N.**, Habal P., Mandak J., Chek J. Broncho-Pleural Fistula Following Vacuum-Assisted Closure Therapy. *J Card Surg,* 2013;28(4):397-8. (IF 2,2).
6. Žáček P., **Omran N.**, Chek J., Krbal L., Vojáček J., Harrer J. Cardiac Sarcoidosis. *J Card Surg,* 2013;28(5):525-8. (IF 2,2).
7. **Omran N.**, Habal P. Myxoma in the Left Atrium? *Ann Thorac Surg,* 2012;93(3):73. (IF 2,35).
8. **Omran N.**, Harrer J, Brtko M, Habal P, Turek Z, Pojar M, Brozik J. Recombinant activated factor VII administration after pulmonary embolectomy: case report. *Heart Surg Forum.* 2013;16(4):205-7. (IF 0,43)

11.3. Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

1. Pojar M., Vojáček J., Harrer J., Turek Z., Samek J., **Omran N.**, Volt M. Miniinvazivní videoasistované operace srdečních vad. *Rozhl chir.* 2013;92(11): 644-9.

2. Habal P., **Omran N.**, Jankovičová K., Kondělková K., Krejsek J., Mand'ák J. Torakoskopicky navozená chemická pleurodéza v léčbě maligního pleurálního výpotku. *Onkologie* 2014;8(1):35-8.
3. Pojar M, Harrer J, **Omran N.**, Vobornik M. Surgical cryoablation of drug resistant ventricular tachycardia and aneurysmectomy of postinfarction left ventricular aneurysm. *Case Rep Med* 2014,2014:207851.
4. Voborník M., Děrgel M., **Omran N.**, Lopourová M., Pojar M., Šorm Z., Harrer J. Kvalita života po chirurgické revaskularizaci myokardu – je operační přístup rozhodující? *Interven akut kardiol* 2015;14(4):144-7.
5. Pojar M., Vojáček J., Harrer J., Turek Z., Samek J., **Omran N.**, Žáček P. Miniinvazivní chirurgická léčba mitrální a trikuspidální chlopně videoasistované operace. *Interven akut kardiol* 2013;12(4):196-9.
6. Habal P., **Omran N.**, Mand'ák J., Šimek J., Štětina M. Controlled hemostasis in thoracic surgery using drugs with oxidized cellulose. *Acta Medica (Hradec Králové)*, 2011;54(4): 153-6.
7. Hrdinová M., **Omran N.**, Polanský P., Veselý J., Šteiner I., Bělobrádek Z., Šorm Z. Leiomyosarkom levé síně: vzácná příčina (pseudo)stenózy mitrální chlopně. *Cor et Vasa*, 2013;55(5):457-9.
8. Habal P., **Omran N.**, Mand'ák J., Vojáček J. Unusual cause of chest pain: a "souvenir" from the past. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 2012;20(5):607.
9. **Omran N.**, Skálová V., Flák D., Mand'ák J., Škulec R., Černý V. 2020. Efekt midazolamu a dexmedetomidinu na funkci srdečních komor s využitím MRI – pilotní randomizovaná studie. *Anest. intenziv. Med.* 2020;31(4):146-51.

11.4. Přednášky, plakátové sdělení na odborných setkáních

1. Recombinant activated factor VII after pulmonary embolectomy: case report. 13. konference pracovní skupiny akutní kardiologie. Karlové Vary, 6-8.12.2015. (POSTER)
2. Trombolýza u plicní embolizace. Kdy?, Co?, Jak? 13. Kardiologický den. Ústí nad Labem, 20.10.2016.
3. Antikoagulace a kardioverze. Jerioho Kario den. Ústí nad Labem, 10.10.2019.

11.5. Kapitola v monografii

1. **Omran N.**, Laco J., Habal P., Harrer J. Cardiac Leiomyosarcoma. In LEACH R., Leiomyosarcoma: Risk Factors, Diagnosis and Treatment Options. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2014, 153-170. ISBN 978-1-63117-940-2.