

Rok 2022 v přehledu – Anestezie

Bláha J.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Rok 2022 se publikačně již plně vrátil do standardu. To především znamená, že pro anesteziology je celosvětová pandemie viru SARS-CoV-2 již zapomenuta, a dominantním tématem je opět bezpečnost anestezie. K tradičnímu hledání odpovědí na otázky, jestli bychom měli spíše preferovat regionální nebo celkovou anestezii a u jakých výkonů, a jaká je nejlepší prevence PONV, se ale nově přidává další s tím spojené téma – pooperační delirium a pooperační kognitivní dysfunkce. Přestože obě tyto entity mají na celkový perioperační průběh zcela zásadní význam, stále jim není věnována dostatečná pozornost. A to přestože především u starších pacientů je již prokázáno, že ovlivňují významně perioperační morbiditu i mortalitu. A k překvapení mnohých recentní data ukazují, že jejich výskyt není zdaleka tak závislý na typu anestezie, jako na kvalitě jejího provedení. Cílem tohoto textu je ve zkratce shrnout některé klíčové publikace v oblasti anesteziologie, a upozornit na práce, které by neměly uniknout pozornosti.

Klíčová slova: anesteziologie, PONV, pooperační delirium, regionální anestezie, celková anestezie, publikace, 2021.

Year 2022 in review – Anaesthesia

By 2022, publishing has already returned to the standard. This means that the global SARS-CoV-2 pandemic for anaesthesiologists is all but forgotten, and the safety of anesthesia is again the dominant issue. However, in addition to the traditional search for answers to whether we should prefer regional or general anesthesia and for which procedures and what is the best prevention of PONV, there is now another associated topic - postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction. Although both entities are crucial to the overall perioperative course, they still need more attention. This is even though, especially in elderly patients, they have already been shown to significantly affect perioperative morbidity and mortality. Moreover, to the surprise of many, recent data show that their incidence is not so much dependent on the type of anesthesia but on the quality of its administration. This text aims to briefly summarize some key publications in the field of anesthesiology and to highlight papers that should not escape attention.

Key words: anaesthesiology, PONV, postoperative delirium, regional anesthesia, general anesthesia, publications, 2021.

Úvod

Následující text přináší přehled témat a prací publikovaných za posledních 12 měsíců z oblasti anesteziologie. Jejich výběr i případné komentáře k uváděným pracím vyjadřují názor autora k dané problematice. Při obrovském množství ročně publikovaných článků (jen pro klíčové slovo „general anesthesia“ nalezne server americké Národní lékařské knihovny PubMed.gov za poslední rok více než 5 500 článků), není v silách jednotlivce, ani autora tohoto přehledu, takové množství informací jakkoli obsáhnout. Uvedený text proto není, protože být nemůže, objektivním přehledem všeho podstatného, co bylo k tématu anestezie za poslední rok publikováno. Jedná se pouze o snahu autora zdůraznit některé oblasti, které on sám považuje za významné.

Nová farmaka v anestezii

Ač se zdá, že v posledních desetiletích jsme nedostali k dispozici žádné nové anestetikum („poslední“ propofol byl poprvé schválen ke klinickému použití již v roce 1986 ve Velké Británii a na Novém Zélandu), není to pravda. Vedle i u nás již velmi očekávaného remazolamu probíhá v současné době v Austrálii a Číně fáze III. klinického hodnocení zcela nového preparátu ciprofolu, a o svoje místo v anestezii se rovněž intenzivně hlásí dexmedetomidin... následující text přináší pouze přehled základních klinických zkušeností s těmito farmaky z menších studií, protože rozsáhlejší studie, natož větší analýzy, snad s výjimkou dexmedetomidinu, nejsou pochopitelně zatím k dispozici.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jan Bláha, Ph.D., MHA, LL.M., jan.blaha@vfn.cz

Článek přijat k tisku: 22. 11. 2022

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2022;33(6):264-270

Remimazolam je ultrakrátké působící GABA agonista metabolizovaný nespecifickými plasmatickými esterázami a s poločasem 7–8 minut [1]. *Remimazolam* je strukturním analogem *midazolamu* s přidaným esterovým postranním řetězcem. Pro své specifické farmakokinetické a farmakodynamické charakteristiky, především pro rychlou biotransformaci na neaktivní metabolity, patří mezi tzv. „soft farmaka“. Pro ně je typické rychlé vymizení účinku po přerušení jejich podávání, protože původní sloučenina se rychle přemění na neaktivní nebo mnohem méně aktivní metabolity, ale i rychlé obnovení ochranných reflexů, rychlý návrat spontánní ventilace a snížená potřeba monitorování pooperační péče. Klinicky podstatné jsou rovněž malé hemodynamické účinky *remimazolamu*, podobné *midazolamu*, a proto s lepší hemodynamickou stabilitou než ostatní intravenózní anestetika včetně *propofolu* [2]. Podobně jako u jiných benzodiazepinů jsou jeho sedativní účinky antagonistovatelné *flumazenilem*, farmakokinetika a farmakodynamika *remimazolamu* jsou charakterizovány relativně vysokou clearancí, malým distribučním objemem v ustáleném stavu, krátkým poločasem eliminace a rychlým nástupem a zotavením, což vedle rychlé eliminace naznačuje a minimální akumulaci v tkáních. Kromě toho má *remimazolam* vynikající bezpečnostní profil, včetně nízké kardiopulmonální deprese a bolesti při aplikaci [3]. Při úvodu do anestezie *remimazolamem* jsou ztráta vědomí a nástup respirační deprese přímo závislé na dávce, přičemž vyšší věk je významně spojen s nižšími hodnotami ED₅₀/ED₉₅. Tyto hodnoty, jak ukázala randomizovaná a zaslepená studie Chaea et al., jsou závislé na věku a autoři práce dle odhadů ED₉₅ pro pacienty ve věku < 40, 60–80 a > 80 let doporučují jako optimální úvodní dávky 0,25–0,33, 0,19–0,25 a 0,14–0,19 mg/kg [4]. Další randomizovaná studie Choie et al. ukázala, že kvalita zotavení po intravenózní anestézii *remimazolamem* je srovnatelná použitím *propofolu*, protože obě farmaka podléhají stejné biotransformaci, ale pobyt na PACU je po *remimazolamu* spojen s vyšším arteriálním tlakem a s nižší intenzitou bolesti a potřebou analgetik, ale i s vyšším stupněm sedace [5], a to při stejném výskytu nežádoucích účinků, jak prokázala jiná randomizovaná studie [6]. A konečně Song et al. v randomizované kontrolované studii (RCT) při srovnání s inhalačními anestetiky ukázali, že zotavení po intravenózní anestézii *remimazolamem* je významně lepší než po inhalační anestézii (*desfluran*), navíc i s významným snížením pooperační nauzei a zvracení [7]. To potvrdili i Zi et al. ve své RCT, když tento nižší emetický efekt je pak ještě potencován antiemetickou profylaxií, kdy lepšího výsledku je dosaženo dvojkombinací *dexametasonu* buď s *droperidolem*, nebo s *tropisetronem*, než se samotným *dexametasonem* [8].

Ciprofol je nové, teprve nedávno vyvinuté anestetikum, stejně jako *propofol* krátkodobě působící agonista receptoru kyseliny γ-aminomáselné (GABA). *Ciprofol* má srovnatelnou anestetickou účinnost, nástup účinku i zotavení a clearancí po infuzi (u zdravých dobrovolníků) jako *propofol*. A stejně jako *propofol* je metabolizován na neaktivní metabolity. Jak ukázalo několik RCT studií, ve srovnání s *propofolem* má *ciprofol* při úvodu do anestezie i lepší kardiiovaskulární stabilitu – nižší vzestup srdeční frekvence i krevního tlaku, a méně případů s BIS > 60 během 15 minut po intravenózním podání. To naznačuje, že *ciprofol* může poskytovat lepší úroveň sedace v postindukčním období než

propofol. Významně nižší (Wang et al. 7 % vs 21 %, respektive Chen BZ et al. 17 % vs. 58 %) je u *ciprofolu* ve srovnání s *propofolem* i bolest při aplikaci, což je pravděpodobně způsobeno nižší koncentrací ve vodné fázi emulze [9–12]. Lepší kardiiovaskulární stabilita *ciprofolu* by mohla být významná například u geriatrické populace. Ding et al. v pilotní dvojité zaslepené studii proto u této křehké populace pacientů hodnotili účinnost a bezpečnostní profil *ciprofolu* pro úvod do anestezie při doporučeném dávkování *ciprofolu* (0,2–0,4 mg/kg), a našli významné rozdíly po úvodu a intubaci, když při dávce 0,2 mg/kg byly průměrné hodnoty BIS 45–52, při dávce 0,3 mg/kg 33–40 a při dávce 0,4 mg/kg pak 28–37 [13]. V obdobné nedávné studii Tenga et al. byl výskyt nežádoucích účinků souvisejících s anestézií (hypotenze, bradykardie, hypoxemie a apnoe) u *propofolu* 2 mg/kg u 26 % pacientů, zatímco u *ciprofolu* 0,5 mg/kg u 22 % a u *ciprofolu* 0,4 mg/kg dokonce pouze u 16 % pacientů [14]. *Ciprofol* se ukazuje i jako vhodné anestetikum pro hlubší sedaci, například u endoskopických výkonů. Potvrzuje to i studie Chena X et al., která vedle jinak stejné celkové bezpečnosti a vlivu na časnou kognitivní dysfunkci po operaci jako u *propofolu* navíc u *ciprofolu* prokázala i celkově vyšší spokojenost pacientů i lékařů, což ale u pacientů bylo pravděpodobně dáno zejména nižší bolestí při aplikaci ve srovnání s *propofolem* [15]. A konečně multicentrická studie Lia et al. ukázala shodný anesteticko-sedativní efekt jako u *propofolu*, ale poloviční incidenci nežádoucích účinků u *ciprofolu*, opět ale významně ovlivněnou nižší bolestivostí při aplikaci [16]. Co o *ciprofolu* zatím nevíme, jsou případné dlouhodobé nežádoucí účinky, nebo účinky spojené s celkovou vyšší dávkou při delší aplikaci, tak jako známe například syndrom *propofolové* infuze. Stejně tak zatím nebyl *ciprofol* zkoumán v dalších off-label indikacích *propofolu*, např. při status epilepticus nebo jako antiemetikum [9]. Popsána ale byla již kazuistika předávkování *ciprofolu* při 50tinásobně vyšší kontinuální dávce při intravenózní anestézii, kdy ani při BIS 0 nebyla hemodynamika kriticky ovlivněna a pacientka se posléze probudila do dobrého kontaktu [17].

Dexmedetomidin je sice schválen pouze pro procedurální sedaci a sedaci na jednotce intenzivní péče, ale v off-label indikaci se stále častěji používá v multimodálních anesteziologických technikách šetřících opioidy a v protokolech pro lepší zotavení po operaci, kde je významný především jeho pozitivní vliv na snížený výskyt pooperačního deliria.

Dexmedetomidin je vysoce selektivní agonista α₂-adrenoreceptorů a byl původně vyvinut jako antihypertenzivum, proto mezi jeho nežádoucí účinky patří především hypotenze a bradykardie. Za nejasný je považován jeho vliv na srdeční elektrofyzilogii. Práce Tana et al., která se tímto možným vlivem v průběhu celkové anestezie zabývala, nicméně ukázala, že *dexmedetomidin* v nasycovací dávce 0,5 μg/kg a udržovací dávce 0,5 μg/kg/h udržuje stabilitu srdeční elektrofyzilogie během perioperačního období a nemá žádné významné nežádoucí účinky na účinnost srdeční činnosti [18]. Pro své dobré sedativní, analgetické a anxiolytické účinky a současně snížení výskytu pooperačního deliria se *dexmedetomidin* jeví jako vhodné farmakum u geriatrických pacientů. Guo et al. proto u starších pacientů srovnávali celkovou anestezii s *dexmedetomidinem* s kombinovanou celkovou-epidurální anestézií, přičemž *dexmedetomidin* byl sice spojen s nižším průměrným středním arteriálním tlakem i nižší srdeční frekvencí, ale

výskyt pooperační kognitivní dysfunkce, doba gastrointestinálního zotavení a celková délka pobytu v nemocnici byly kratší [19]. Pozitivní vliv dexmedetomidinu na zotavení gastrointestinálního traktu potvrdil i Behera et al. v analýze 13 studií, která ale naopak nepotvrdila vliv na zkrácení hospitalizace [20]. Již zmíněný analgetický efekt dexmedetomidinu a jeho srovnání s účinkem fentanylu během intubace hodnotil v metaanalýze Mohsin et al., přičemž dexmedetomidin byl efektivnější než fentanyl v prevenci tachykardie po endotracheální intubaci, a to ve všech sledovaných časech (po 1, 5 a 10 minutách) po intubaci [21]. Vlastnosti dexmedetomidinu by mohly být vhodné nejen u geriatrické populace, ale i u anesteziologických výkonů mimo operační sál. Robustní metaanalýza Fonsecy et al. (97 studií s celkem 6 705 subjekty) to ale nijak nepotvrdila, dexmedetomidin byl u dospělých pacientů sice spojen s nižším výskytem amnézie a desaturace, ale měl delší dobu do úplného zotavení a více hemodynamických komplikací (hypotenze, bradykardie) než anestezie/sedace bez dexmedetomidinu [22]. Významný pro budoucí použití se zdá i vliv dexmedetomidinu na metabolismus glukózy a laktátu u radikálních operací. Wei et al. ve své práci ukázali, že dexmedetomidin perioperačně u nediabetických pacientů v celkové anestezii stabilizuje hladinu inzulínu a glukózy v krvi, a pooperačně snižuje hladiny laktátu a má vliv na významné pooperační snížení sekrece glukagonu, kortizolu, epinefrinu a norepinefrinu [23]. Klíčovou indikací dexmedetomidinu s celkovou anestezí se nicméně jeví především jeho pozitivní vliv na časné pooperační zotavení jako jednoho z klíčových faktorů ovlivňujícího propuštění pacienta z PACU. Právě délkou pobytu na PACU, jednoho z ekonomických faktorů perioperační péče, se zabývala metaanalýza Sina et al. Použití dexmedetomidinu neprodloužilo dobu pobytu pacienta na PACU, a naopak bylo spojeno se snížením agitovanosti při pooperačním zotavování, a během pobytu na PACU i s nižším výskytem kašle, bolesti, pooperační nevolnosti a zvracení a třesu. Z nežádoucích účinků byl v průběhu pobytu na PACU zaznamenán zvýšený výskyt hypotenze, nikoli však reziduální sedace nebo bradykardie [24].

PONV

Pooperační nauzea a zvracení (PONV) patří mezi nejčastější anesteziologické, a pacienty asi nejhůře vnímané komplikace spojené s operačním výkonem. PONV může vést k aspiraci, laryngospasmu, dehydrataci a poruchám elektrolytů, žaludečnímu krvácení, zvýšenému intrakraniálnímu tlaku, zvýšenému nitroočnímu tlaku nebo k dehiscenci rány. PONV je spojen i s prodloužením hospitalizace a zvýšenými náklady, v součtu vše výše uvedeného může tak mít významné psychologické a finanční důsledky. Existuje mnoho etiologických i predisponujících faktorů PONV, přičemž anestetika jsou obecně považována za ty nejčastější. Khanna et al. nicméně ve svém review zdůrazňují, že dle současných analýz je role anestetik, včetně opioidů, na rozvoji PONV nejspíše zanedbatelná, či minimálně sporná – klíčovou roli na vzniku PONV totiž hraje především délka operace a typ chirurgického zákroku, a to spolu s věkem, pohlavím, a anamnézou kinetózy nebo pooperačního zvracení [25]. Jednou z možností, jak výskyt PONV lze v průběhu anestezie ovlivnit, je použít multimodální anestezii. Přestože není jednoznačně prokazatelné, že opioidy zvyšují četnost PONV, tak

například peroperační aplikace lidokainu, vede k jejich snížení, a na rozdíl od kombinace opioidů s ketaminem, vede i ke sníženému výskytu PONV [26]. Dvě randomizované studie, Massotha et al. a Bhakty et al. ale ukázaly, že z pohledu PONV není cílem multimodální anestezie úplné vynechání opioidů, protože to samo o sobě k nižšímu výskytu PONV vést nemusí, a smyslem je spíše lepší vybalancování jednotlivých anestetik a analgetik [27, 28]. Typickým příkladem je nepochybně rozdílný vliv totální intravenózní (TIVA) a inhalační anestezie, kde Ahmeova et al. metaanalýza RCT studií ukázala u pacientů podstupujících bariatrickou operaci s TIVA významně nižší incidenci PONV v porovnání s inhalačními anesteziologickými technikami, přičemž celková dávka opioidů byla v obou skupinách shodná [29]. Metaanalýza publikovaná Wang et al. ukázala, že zatímco časný výskyt PONV (2 hodiny po výkonu nebo během pobytu na PACU) je u dvojice dnes rutině používaných inhalačních anestetik sevofluranu a desfluranu shodný, tak pozdní PONV je častěji v souvislosti s podáním desfluranu [30]. Kienbaum et al. ve svém rozsáhlém review pak shrnuli dnešní doporučení s tím, že upřednostňován by měl být liberální přístup k profylaxi PONV, to znamená že by měla být podávána i v případech, že riziko PONV nebylo vyhodnoceno. Základem u každého dospělého pacienta by tak měla být standardní profylaxe dvěma antiemetiky, například dexametazonem v kombinaci s antagonistou receptoru 5-HT₃. U pacientů s vysokým rizikem by pak dvojkombinace měla být doplněna o třetí, a případně čtvrtou úroveň antiemetické profylaxe s jiným mechanismem účinku [31].

Regionální versus celková anestezie

Rozdíl mezi celkovou a regionální anestezí, přesněji rozdíl jejich vlivu na celkový pooperační průběh a outcome pacienta, je zkoumán opakovaně, a opakovaně jsou v poslední době výsledky nejednoznačné. Z podstaty je nejčastěji vliv celkové versus regionální anestezie sledován v ortopedii a traumatologii dolních končetin, kde možnosti volby typu anestezie jsou nejširší. První v tomto přehledu uvedenou prací na toto téma je metaanalýza Mufarriho et al., který na souboru 10 retrospektivních studií zahrnujících 81 736 pacientů (85 % podstoupilo celkovou a 15 % regionální anestezii) po amputaci dolních končetin ukázal, že celková anestezie může být spojena s vyšší mírou respiračního selhání a sepse ve srovnání s regionální anestezí, už ale ne s 30denní mortalitou, infekcí v místě chirurgického zákroku, srdečními komplikacemi, infekcí močových cest, selháním ledvin, žilní trombózou, pneumonií nebo infarktem myokardu [32]. Naopak Baratta et al. ve svém review hodnotícím vliv anestezie u ambulantních totálních kloubních artroplastik kolene a kyčle žádný rozdíl mezi celkovou a regionální anestezí nenalezl. Je ale potřeba vzít v úvahu, že celková míra komplikací je u této pečlivě vybrané populace pacientů nízká [33]. Výsledky za ortopedii a traumatologii, zejména pro zlomeniny kyčle, žeber a izolované zlomeniny končetin, pak shrnuje narativní přehled Gerner et al. se závěrem, že regionální anestezie poskytuje výhody pro morbiditu, kontrolu bolesti a lepší návrat k plně funkčnímu stavu pacienta, a že ortopedie/traumatologie je obor, který by měl regionální techniky s cílem zlepšit své výsledky více využívat [34]. Tato ani Mufarriho analýza nicméně nezahrnovaly výsledky kanadsko-americké multicentrické RCT studie REGAIN srovnávající spinální versus celkovou anestezii

u operací zlomeniny kyčle, a která na 1 600 pacientech s průměrným věkem 78 let (77 % byly ženy) jednak ukázala, že silnou bolest během prvních 24 hodin po operaci udával celkově vysoký počet pacientů (74 %), ale především že vyšší bolest během prvních 24 hodin byla po spinální anestezii než po celkové. V dalších dnech se stupeň bolesti po spinální a celkové anestezii nelišil, nicméně užívání analgetik na předpis po 60 dnech bylo opět vyšší po spinální anestezii (25 % vs. 19 %; míra spokojenosti se nelišila). Nejvýznamnějším sdělením této RCT studie ale asi je srovnání výskytu pooperačního deliria (POD), které bylo, možná neočekávaně, pozorováno zcela shodně u 20 % pacientů po obou typech anestezie [35].

Vliv celkové a regionální anestezie se ale samozřejmě může uplatňovat i v další operativě, nejen v ortopedii a traumatologii. Několik prací se zabývalo tímto srovnáním v neurochirurgii. V randomizované studii Thepsoparna et al. byla u pacientů po otevřené kompletní laminektomii s fúzí kombinovaná celková anestezie s jednorázovým hrudním epidurálním bolusem při stejné spokojenosti pacientů spojena s nižší spotřebou morfinu na PACU i za 24 hod a s kratší hospitalizací než anestezie pouze celková. Kombinovaná anestezie byla ale spojena současně s častější hypotenzí [36]. To potvrzuje i metaanalýza Shuia et al., která zahrnuje 10 RCT studií (733 pacientů) sledujících vliv regionální a celkové anestezie pro operaci bederní páteře. Pacienti se spinální/epidurální anestézií měli významně nižší incidenci intraoperační hypertenze a tachykardie, ale ne hypotenze ani bradykardie, a strávili v nemocnici kratší dobu [37]. Nevýhody celkové anestezie ukázala i metaanalýza 4 studií, kdy Liu HY et al. porovnali lokální a celkovou anestezii pro navrtání a drenáž chronického subdurálního hematomu. Celková anestezie prodlužovala dobu operace a byla spojena s vyšším počtem pooperačních komplikací, nijak ale neovlivnila mortalitu, recidivu ani délku pobytu v nemocnici [38]. Mortalitu naopak při srovnání typů anestezie u endovaskulární léčby prasklého aneuryzmatu břišní aorty sledoval Lei J et al. Do své metaanalýzy zahrnul 10 studií, u 8 z nich byla primárním výsledkem právě perioperační úmrtnost. Analýza ukázala významně nižší mortalitu u pacientů s výkonem v lokální anestezii oproti těm s celkovou anestézií (17 % vs. 26 %), nebyl však zjištěn žádný rozdíl v nutnosti přijetí na JIP ani v celkové pooperační morbiditě (počet komplikací, pneumonie, infarkt myokardu, ischemie nohou a komplikace rány) [39].

Přestože regionální anestezie nebývá u laparoskopických výkonů běžně používána, byly publikovány dvě práce i v této oblasti. První z nich je RCT studie Ahmada et al., která u laparoskopické cholecystektomie srovnávala účinnost a pooperační komplikace a bolest hrudní epidurální anestezie s celkovou anestézií. Ze srovnání vyšla lépe regionální anestezie, a to pro lepší perioperační hemodynamickou stabilitu, pozdější nástup pooperační bolesti a nižší celkovou 24hodinovou pooperační spotřebu opioidních analgetik, ale i pro kratší pobyt v nemocnici (1 vs. 3 dny) [40]. Druhou prací pak je metaanalýza Della Corte et al., srovnávající spinální versus celkovou anestezii u gynekologických laparoskopických operací. Srovnávány v nich byly hemodynamické proměnné, nauzea a pooperační podávání analgetik, jejich analýza ale neukázala žádné významné rozdíly mezi oběma typy anestezie [41]. Výhody regionální nebo celkové anestezie konečně nepotvrdila ani metaanalýza

třinácti studií (8 RCT, 5 observačních), do kterých bylo zařazeno 2 912 pacientů podstupujících výkon retrogradní intrarenální chirurgie. Duan et al. v ní nenašli žádný rozdíl v délce operace, 24hodinové bolesti, míře komplikací ani délce hospitalizace. Nicméně analýzu uzavřeli konstatováním, že vzhledem k ekonomickým přínosům by při spolupráci pacienta mohla neuroaxiální anestezie proti celkové anestezii mít své výhody [42].

Pooperační delirium

Jestliže recentní práce srovnávající vliv celkové a regionální anestezie na celkový perioperační výsledek jsou často protikladné, ještě více to platí pro výskyt pooperačního deliria. POD je stále nedostatečně diagnostikovaná a podceňovaná entita, a to navzdory své závažnosti a vysokému výskytu. Jeho prevalence (15 %–54 % v závislosti na použitém screeningovém testu) se zvyšuje se závažností chirurgického poškození a pacienti s deliriem mají více pooperačních komplikací i delší pobyt v nemocnici, tudíž i vyšší náklady na zdravotní péči. POD je neurokognitivní syndrom vyvolaný reverzibilní dysfunkcí neuronů a může se objevit kdykoli mezi probuzením z anestezie a propuštěním z nemocnice. Mezi diagnostická kritéria deliria patří především porucha pozornosti, poznávání a/nebo vědomí, která se rozvíjí v krátkém časovém období a má kolísavý průběh. Rozlišují se tři typy deliria, a to hyperaktivní, hypoaktivní a smíšené varianty, přičemž hypoaktivní delirium je nejčastější formou POD [43]. V předchozích letech bylo POD spojováno především s celkovou anestézií, která ke ztrátě vědomí pacienta vede změnou hladin některých neurotransmiterů a signálních drah, a logicky by tak z pohledu POD měla být významně rizikovější než anestezie regionální. Studie v posledních letech to ale nepotvrzují, včetně již zmiňované studie REGAIN. Dalším významným příkladem je multicentrická RCT studie RAGA čítající skoro 1 000 pacientů ve věku 65 let a starších, kde častější výskyt deliria (6 % vs. 5 %) byl dokonce po regionální anestezii bez sedace (spinální, epidurální nebo kombinované spinální-epidurální), než po celkové (intravenózní, inhalační nebo kombinovaná obou). Rozdíl byl především v hypoaktivním subtypu POD (38 % vs. 21 % ze všech POD). Rozdíl mezi regionální a celkovou anestézií naopak nebyl nalezen v závažnosti deliria, bolesti, délce hospitalizace, mortalitě ani celkovém počtu nežádoucích účinků (nejčastěji hlášenými byly nauzea/zvracení a pooperační hypotenze, oboje častější u regionální anestezie) [44]. Ani metaanalýza Zhua et al., která dala dohromady výsledky 21 relevantních studií zahrnujících více než 1,7 miliónu pacientů, předpokládanou vyšší rizikovost celkové anestezie nepotvrdila a mezi výskytem POD u pacientů po celkové vs. regionální anestezii žádný rozdíl nenašla. Sami autoři ale upozorňují, že jednak více než 90 % analyzovaných pacientů pochází z retrospektivních studií, a tudíž s rizikem zkreslení výběru a ztráty dat, ale také že studie zahrnovaly urgentní i elektivní pacienty dohromady a že většinou nebylo možno identifikovat použití sedace v průběhu regionální anestezie [45]. Vliv použité anestezie na rozvoj POD i pooperační kognitivní dysfunkce (POCD) u nejrizikovější skupiny, tj. u pacientů starších 65 let, ale nepotvrdila ani další metaanalýza zahrnující 8 studií s 3 555 pacienty a hodnotící rozdíl mezi celkovou a regionální anestézií po 24 hodinách, 3 dnech a 7 dnech [46]. Pouze

metaanalýza Lia et al. hodnotící 20 pouze RCT studií s 2 110 pacienty pokles výskytu pooperačního deliria u regionálních technik potvrdila, a to ve srovnání jak s TIVA, tak s inhalační anestezii. Analýza podskupin dokonce ukázala, že pokles incidence pooperačního deliria byl spojen s regionální blokádou i kombinovanou celkovou-regionální anestezii [47]. Že i kombinovaná regionální a celková anestezie, účinně zmírňující pooperační bolest a inhibující perioperační stres, může ve srovnání s čistě celkovou anestezii snižovat výskyt POD potvrzuje i RCT studie zahrnující pacienty ve věku 65–80 let podstupující elektivní operaci torakoskopické lobektomie. Použití hrudního paravertebrálního bloku významně snížilo výskyt POD (16 % vs. 28 %) a bylo spojeno s vyšší mírou celkové kvality zotavení [48].

Byť jsou výsledky uvedených metaanalýz i RCT studií rozporuplné, nebo spíše právě proto, ukazují, že dominantní vliv na výskyt pooperačního deliria má spíše vlastní chirurgický výkon a celkový stav pacienta než typ podané anestezie, pokud je podána kvalitně a pro pacienta individualizovaně. V případě celkové anestezie se navíc již zdá být prokázáno, že snížení výskytu POD lze dosáhnout odpovídajícím intraoperačním neuromonitoringem. Prokazuje to i španělská RCT studie Pérez-Otalové et al., která u pacientů starších 65 let ukázala, že hloubka anestezie vedená BIS je spojena s nižším výskytem deliria (39 % vs. 61 %) než při řízení hloubky anestezie pouze podle hemodynamických parametrů a hodnoty minimální alveolární koncentrace. Monitorace BIS signifikantně zkracovala úseky příliš hluboké anestezie s BIS < 40 (12 min vs. 27 min). I když mezi podtypy deliria v obou skupinách nebyly žádné rozdíly, kratší doba v pásmu příliš hluboké anestezie při monitoraci BIS vedla i ke kratší hospitalizaci (6,5 dne vs. 9,5 dne) a nižší mortalitě (0 % vs. 6 %) [49]. Nejde ale pouze o monitoraci hloubky anestezie, ale i nocicepce. Přestože vliv opioidů na rozvoj POD není jednoznačný, existuje řada dalších důvodů proč se snažit jejich celkovou perioperační dávku snížit: PONV, zhoršená motilita GIT, dechový útlum, a řada dalších. Monitorace nocicepce by proto měla pomoci dávku opioidů individualizovat a optimalizovat. Metaanalýza 21 RCT

studií (1 957 pacientů) hodnotících intraoperační podávání opioidů potvrdila, že spotřeba opioidů je významně nižší, pokud peroperační analgezie je řízena monitorem nocicepce ve srovnání se standardním přístupem. Stejně tak při monitoraci nocicepce byla rychlejší extubace a nižší incidence PONV [50].

Vedle pooperačního deliria je čím dál tím větší pozornost věnována i pooperační kognitivní dysfunkci, která je stále silněji považována za faktor významně přispívající k vzniku pooperačních komplikací. V této souvislosti bylo letos definitivně přijato doporučení konsenzuální pracovní skupiny, která navrhla POCD rozlišovat na opožděné kognitivní zotavení, hodnocené do 30 dnů po operaci (POCD-DCR), a pooperační neurokognitivní poruchu, hodnocenou mezi 30 dny a 12 měsíci po operaci (POCD-pNCD) [51]. A právě srovnáním POCD po celkové inhalační a intravenózní anestezii se v metaanalýze zabýval Negrini et al., a to u pacientů ve věku 65 let a starších podstupujících operaci zlomeniny kyčle. Pro analýzu výskytu opožděného kognitivního zotavení bylo k dispozici 10 studií s celkem 3 390 subjekty a výsledek ukázal, že TIVA je ve srovnání s inhalační anestezii spojena s nižším výskytem POCD-DCR v prvních 30 dnech po operaci. Metaanalýza pooperační neurokognitivní poruchy však pro malý počet studií (4 studie s celkem 480 pacienty) a vzhledem k jejich vysoké heterogenitě provedena být nemohla [52].

Ze všeho výše uvedeného plyne, že i nadále musíme hodnotit srovnání vlivu regionální vs. celkové anestezie na celkovou perioperační morbiditu jako nejednoznačné. To konečně ukázala i neobvykle bohatá diskuze nad výsledky dvou velkých multicentrických RCT studií RAGA a REGAIN. Co tyto dvě studie tedy vlastně ukázaly? Že všichni pacienti nad 65 let jsou vystaveni vysokému riziku deliria: jsou křehcí, podstupují většinou neelektivní operaci, dostávají močový katétr a jsou prostorově i časově vytrženi ze svého prostředí. Obě taky ale ukazují, že anesteziologický postup není tím nejvíce určujícím faktorem. A že pravděpodobně důležitější je kvalitně provést pro daného pacienta vybraný nejlepší způsob anestezie než se příliš zaměřovat na regionální techniky a přístupy [53].

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autor prohlašuje, že nemá střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Financování:** Podpořeno MZ ČR – RVO VF64165 a programem Univerzity Karlovy Cooperatio (Intensive Care Medicine).

LITERATURA

- Cardia L. Remimazolam: an ultrashort-acting intravenous anesthetic suitable for general anesthesia. *Minerva Anesthesiol.* 2021 Oct;87(10):1059-1063. doi: 10.23736/S0375-9393.21.16006-7. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34337928.
- Kim SH, Fechner J. Remimazolam – current knowledge on a new intravenous benzodiazepine anesthetic agent. *Korean J Anesthesiol.* 2022 Aug;75(4):307-315. doi: 10.4097/kja.22297. Epub 2022 May 19. PMID: 35585830; PMCID: PMC9346281.
- Kim KM. Remimazolam: pharmacological characteristics and clinical applications in anesthesiology. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2022;17(1):1-11. doi: 10.17085/apm.21115. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35139608; PMCID: PMC8841266.
- Chae D, Kim HC, Song Y, Choi YS, Han DW. Pharmacodynamic analysis of intravenous bolus remimazolam for loss of consciousness in patients undergoing general anaesthesia: a randomised, prospective, double-blind study. *Br J Anaesth.* 2022;129(1):49-57. doi: 10.1016/j.bja.2022.02.040. Epub 2022 May 11. Erratum in: *Br J Anaesth.* 2022 Nov;129(5):831. PMID: 35562226.
- Choi JY, Lee HS, Kim JY, Han DW, Yang JY, Kim MJ, et al. Comparison of remimazolam-based and propofol-based total intravenous anesthesia on postoperative quality of recovery: A randomized non-inferiority trial. *J Clin Anesth.* 2022;82:110955. doi: 10.1016/j.jclinane.2022.110955. Epub 2022 Aug 25. PMID: 36029704.
- Mao Y, Guo J, Yuan J, Zhao E, Yang J. Quality of Recovery After General Anesthesia with Remimazolam in Patients' Undergoing Urologic Surgery: A Randomized Controlled Trial Comparing Remimazolam with Propofol. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:1199-1209. doi: 10.2147/DDDT.S359496. PMID: 35509490; PMCID: PMC9058002.
- Song SW, Jang YN, Yoon MW, Jeon YG. Quality of recovery in patients administered remimazolam versus those administered an inhalant agent for the maintenance of general anesthesia: a randomized control trial. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):226. doi: 10.1186/s12871-022-01770-x. PMID: 35842575; PMCID: PMC9288018.
- Yi F, Xiao H, Zhu T, Man Y, Ji F. Prevention of postoperative nausea and vomiting after gynaecological day surgery under remimazolam general anesthesia: a randomized double-blind controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):292. doi: 10.1186/s12871-022-01835-x. PMID: 36109691; PMCID: PMC9476338.
- Nair A, Seelam S. Ciprolol – a game changing intravenous anesthetic or another experimental drug! *Saudi J Anaesth.* 2022;16(2):258-259. doi: 10.4103/sja.sja_898_21. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35431734; PMCID: PMC9009555.
- Wang X, Wang X, Liu J, Zuo YX, Zhu QM, Wei XC, et al. Effects of ciprofol for the induction of general anesthesia in patients scheduled for elective surgery compared to propofol: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, comparative study. *Eur Rev Med*

Pharmacol Sci. 2022;26(5):1607-1617. doi: 10.26355/eurev_202203_28228. PMID: 35302207.

11. Chen BZ, Yin XY, Jiang LH, Liu JH, Shi YY, Yuan BY. The efficacy and safety of ciprofol use for the induction of general anesthesia in patients undergoing gynecological surgery: a prospective randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):245. doi: 10.1186/s12871-022-01782-7. PMID: 35922771; PMCID: PMC9347095.

12. Qin K, Qin WY, Ming SP, Ma XF, Du XK. Effect of ciprofol on induction and maintenance of general anesthesia in patients undergoing kidney transplantation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(14):5063-5071. doi: 10.26355/eurev_202207_29292. PMID: 35916802.

13. Ding YY, Long YQ, Yang HT, Zhuang K, Ji FH, Peng K. Efficacy and safety of ciprofol for general anaesthesia induction in elderly patients undergoing major noncardiac surgery: A randomised controlled pilot trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2022;39(12):960-963. doi: 10.1097/EJA.0000000000001759. PMID: 36214498.

14. Teng Y, Ou M, Wang X, Zhang W, Liu X, Liang Y, et al. Efficacy and safety of ciprofol for the sedation/anesthesia in patients undergoing colonoscopy: Phase IIa and IIb multicenter clinical trials. *Eur J Pharm Sci.* 2021;164:105904. doi: 10.1016/j.ejps.2021.105904. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34116176.

15. Chen X, Guo P, Yang L, Liu Z, Yu D. Comparison and Clinical Value of Ciprofol and Propofol in Intraoperative Adverse Reactions, Operation, Resuscitation, and Satisfaction of Patients under Painless Gastroenteroscopy Anesthesia. *Contrast Media Mol Imaging.* 2022;2022:9541060. doi: 10.1155/2022/9541060. PMID: 35935320; PMCID: PMC9314164.

16. Li J, Wang X, Liu J, Wang X, Li X, Wang Y, et al. Comparison of ciprofol (HSK3486) versus propofol for the induction of deep sedation during gastroscopy and colonoscopy procedures: A multi-centre, non-inferiority, randomized, controlled phase 3 clinical trial. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2022;131(2):138-148. doi: 10.1111/bcpt.13761. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35653554; PMCID: PMC9543620.

17. Wei A, Yang L, Ma S, Jin G, Yang M, Zhou J. A case report of ciprofol overdose during anesthesia/analgesia and literature review: clinical presentation, blood pressure, and management. *J Int Med Res.* 2022;50(11):300605221132466. doi: 10.1177/03000605221132466. PMID: 36366740; PMCID: PMC9659933.

18. Tan C, Yan S, Shen J, Wu H, Yu L, Wang Y, et al. Effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in patients undergoing general anesthesia during perioperative period: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):271. doi: 10.1186/s12871-022-01811-5. PMID: 36008759; PMCID: PMC9404616.

19. Guo L, Liu Y, Wang M. Effect of Perioperative Dexmedetomidine Anesthesia on Prognosis of Elderly Patients with Gastrointestinal Tumor Surgery. *Comput Math Methods Med.* 2022 Jul 21;2022:7889372. doi: 10.1155/2022/7889372. PMID: 35912157; PMCID: PMC9334077.

20. Behera BK, Misra S, Jena SS, Mohanty CR. The effect of perioperative dexmedetomidine on postoperative bowel function recovery in adult patients receiving general anesthesia. *Minerva Anesthesiol.* 2022;88(1-2):51-61. doi: 10.23736/S0375-9393.21.15773-6. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34527407.

21. Mohsin S, Ahmad Ganaie Z, Kundi H, Ahmed MB, Riaz B, Khurshid Ahmed N, et al. Comparison of Fentanyl and Dexmedetomidine in Preventing an Increase in Heart Rate During Intubation Among Patients Undergoing General Anesthesia: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2022;14(6):e26194. doi: 10.7759/cureus.26194. PMID: 35891845; PMCID: PMC9306395.

22. Fonseca FJ, Ferreira L, Rouxinol-Dias AL, Mourão J. Effects of dexmedetomidine in non-operating room anesthesia in adults: a systematic review with meta-analysis. *Braz J Anesthesiol.* 2021 Dec 20;S0104-0014(21)00420-6. doi: 10.1016/j.bjane.2021.12.002. Epub ahead of print. PMID: 34933035.

23. Zhou W, Wang J, Yang D, Tian S, Tan C, Yang Y, et al. Effects of dexmedetomidine on glucose-related hormones and lactate in non-diabetic patients under general anesthesia: a randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol.* 2022;88(1-2):8-15. doi: 10.23736/S0375-9393.21.15734-7. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34709010.

24. Sin JCK, Tabah A, Campher MJJ, Laupland KB, Eley VA. The Effect of Dexmedetomidine on Postanesthesia Care Unit Discharge and Recovery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg.* 2022;134(6):1229-1244. doi: 10.1213/ANE.0000000000005843. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35085107.

25. Khanna SS, Mohammed Abdul MS, Fatima U, Garlapati H, Qayyum MA, Gulia SK. Role of general anesthetic agents in postoperative nausea and vomiting: A review of literature. *Natl J Maxillofac Surg.* 2022;13(2):190-194. doi: 10.4103/njms.NJMS_146_20. Epub 2022 Jun 15. PMID: 36051800; PMCID: PMC9426712.

26. Toleska M, Shosholcheva M, Dimitrovski A, Kartalov A, Kuzmanovska B, Dimitrovska NT. Is Multimodal Anesthesia Effecting Postoperative Nausea and Vomiting in Laparoscopic Cholecystectomy? Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2022;43(2):51-58. doi: 10.2478/priloz-2022-0018. PMID: 35843914.

27. Massoth C, Schwellenbach J, Saadat-Gilani K, Weiss R, Pöpping D, Küllmar M, et al. Impact of opioid-free anaesthesia on postoperative nausea, vomiting and pain after gynaecological laparoscopy – A randomised controlled trial. *J Clin Anesth.* 2021;75:110437. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110437. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34229292.

28. Bhakta P, Karim HMR, O'Brien B, Mugawar M. Comment on: „Impact of opioid-free anaesthesia on postoperative nausea, vomiting and pain after gynaecological laparoscopy - A randomised controlled trial“. *J Clin Anesth.* 2021;75:110492. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110492. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34461374.

29. Ahmed MM, Tian C, Lu J, Lee Y. Total Intravenous Anesthesia Versus Inhalation Anesthesia on Postoperative Analgesia and Nausea and Vomiting After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian J Anesthesiol.* 2021;59(4):135-151. doi: 10.6859/aja.202112_59(4).0002. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34856740.

30. Wang TT, Lu HF, Poon YY, Wu SC, Hou SY, Chiang MH, et al. Sevoflurane versus desflurane for early postoperative vomiting after general anesthesia in hospitalized adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth.* 2021;75:110464. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110464. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34311245.

31. Kienbaum P, Schaefer MS, Weibel S, Schlesinger T, Meybohm P, Eberhart LH, et al. Update PONV – Was gibt es Neues bei der Prophylaxe und Therapie von postoperativer Übelkeit und postoperativem Erbrechen? : Zusammenfassung rezenter Konsensusempfehlungen sowie Cochrane-Reviews zu Prophylaxe und Therapie postoperativer Übelkeit und postoperativen Erbrechens [Update on PONV-What is new in prophylaxis and treatment of postoperative nausea and vomiting? : Summary of recent consensus recommendations and Cochrane reviews on prophylaxis and treatment of postoperative nausea and vomiting]. *Anaesthesist.* 2022;71(2):123-128. German. doi: 10.1007/s00101-021-01045-z. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34596699.

32. Mufarrih SH, Qureshi NQ, Yunus RA, Katsiampoura A, Quraishi I, Sharkey A, et al. A systematic review and meta-analysis of general versus regional anesthesia for lower extremity amputation. *J Vasc Surg.* 2022 Oct 13;S0741-5214(22)02338-2. doi: 10.1016/j.jvs.2022.10.005. Epub ahead of print. PMID: 36243265.

33. Baratta JL, Schwenk ES. Regional versus general anesthesia for ambulatory total hip and knee arthroplasty. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2022 Oct 1;35(5):621-625. doi: 10.1097/ACO.0000000000001170. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35900744.

34. Gerner P, Czoowicz C, Memtsoudis SG. Outcomes After Orthopedic Trauma Surgery – What is the Role of the Anesthesia Choice? *Anesthesiol Clin.* 2022;40(3):433-444. doi: 10.1016/j.anclin.2022.04.001. Epub 2022 Jul 12. PMID: 36049872.

35. Neuman MD, Feng R, Ellenberg SS, Sieber F, Sessler DI, Magaziner J, et al; REGAIN (Regional versus General Anesthesia for Promoting Independence after Hip Fracture) Investigators. Pain, Analgesic Use, and Patient Satisfaction With Spinal Versus General Anesthesia for Hip Fracture Surgery : A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 2022;175(7):952-960. doi: 10.7326/M22-0320. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35696684.

36. Thepsoparn M, Punyawattanakit P, Jaruwangsanti N, Singhatanadgige W, Chalermkitpanit P. Effects of general anesthesia with and without thoracic epidural block on length of stay after open spine surgery: a single-blinded randomized controlled trial. *Spine J.* 2022;22(10):1694-1699. doi: 10.1016/j.spinee.2022.05.015. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35671941.

37. Shui M, Zhao D, Xue Z, Wu A. Impact of Spinal/Epidural Anesthesia Versus General Anesthesia on Perioperative Outcomes in Patients Undergoing Lumbar Spine Surgery: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Spine Surg.* 2022 Aug 4. doi: 10.1097/BSD.0000000000001374. Epub ahead of print. PMID: 35943881.

38. Liu HY, Yang LL, Dai XY, Li ZP. Local anesthesia with sedation and general anesthesia for the treatment of chronic subdural hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(5):1625-1631. doi: 10.26355/eurev_202203_28230. PMID: 35302209.

39. Lei J, Pu H, Wu Z, Huang Q, Yang X, Liu G, et al. Local versus general anesthesia for endovascular aneurysm repair in ruptured abdominal aortic aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2022;100(4):679-686. doi: 10.1002/ccd.30326. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35801490.

40. Ahmad F, Ali L, Ahmed M, Yasrab M, Khudil A, Samiullah. Thoracic Epidural Versus General Anesthesia For Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Controlled Trial. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2022;34(2):279-282. doi: 10.55519/JAMC-02-9071. PMID: 35576286.

41. Della Corte L, Mercorio A, Morra I, Riemma G, De Franciscis P, Palumbo M, et al. Spinal Anesthesia versus General Anesthesia in Gynecological Laparoscopic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2022;87(1):1-11. doi: 10.1159/000521364. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34915508.

42. Duan M, Chen Y, Sun L. Outcomes of Retrograde Intrarenal Surgery Performed Under Neuraxial vs. General Anesthesia: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg.* 2022;9:853875. doi: 10.3389/fsurg.2022.853875. PMID: 35360428; PMCID: PMC8960175.

43. Janjua MS, Spurling BC, Arthur ME. Postoperative Delirium. In: StatPearls. edn. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

44. Li T, Li J, Yuan L, Wu J, Jiang C, Daniels J, et al; RAGA Study Investigators. Effect of Regional vs General Anesthesia on Incidence of Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: The RAGA Randomized Trial. *JAMA.* 2022 Jan 4;327(1):50-58. doi: 10.1001/jama.2021.22647. Erratum in: *JAMA.* 2022;327(12):1188. PMID: 34928310; PMCID: PMC8689436.

45. Zhu X, Yang M, Mu J, Wang Z, Zhang L, Wang H, et al. The Effect of General Anesthesia vs. Regional Anesthesia on Postoperative Delirium-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:844371. doi: 10.3389/fmed.2022.844371. PMID: 35419373; PMCID: PMC8995788.

46. Bhushan S, Huang X, Duan Y, Xiao Z. The impact of regional versus general anesthesia on postoperative neurocognitive outcomes in elderly patients undergoing hip fracture

surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2022;105:106854. doi: 10.1016/j.ijsu.2022.106854. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36031067.

47. Li T, Dong T, Cui Y, Meng X, Dai Z. Effect of regional anesthesia on the postoperative delirium: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Surg.* 2022;9:937293. doi: 10.3389/fsurg.2022.937293. PMID: 35959124; PMCID: PMC9360531.

48. Wei W, Zheng X, Gu Y, Fu W, Tang C, Yao Y. Effect of general anesthesia with thoracic paravertebral block on postoperative delirium in elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy: a randomized-controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):1. doi: 10.1186/s12871-021-01532-1. PMID: 34979943; PMCID: PMC8722018.

49. Pérez-Otal B, Aragón-Benedí C, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Martínez-Ubieto J, Ramírez-Rodríguez JM; Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (ISS Aragón). Neuromonitoring depth of anesthesia and its association with postoperative delirium. *Sci Rep.* 2022;12(1):12703. doi: 10.1038/s41598-022-16466-y. PMID: 35882875; PMCID: PMC9325758.

50. Ma D, Ma J, Chen H, Mu D, Kong H, Yu L. Nociception monitors vs. standard practice

for titration of opioid administration in general anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:963185. doi: 10.3389/fmed.2022.963185. PMID: 36091708; PMCID: PMC9454957.

51. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, et al; Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth.* 2018;121(5):1005-1012. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.087. Epub 2018 Jun 15. PMID: 30336844; PMCID: PMC7069032.

52. Negrini D, Wu A, Oba A, Harnke B, Ciano N, Krause M, et al. Incidence of Postoperative Cognitive Dysfunction Following Inhalational vs Total Intravenous General Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022;18:1455-1467. doi: 10.2147/NDT.S374416. PMID: 35874550; PMCID: PMC9296882.

53. Grabert J, Coburn M. Ist das Delir unabhängig vom Anästhesieverfahren? Was uns RE-GAIN und RAGA lehren [Is delirium independent from the anesthesia technique?-What RE-GAIN and RAGA teach us]. *Anaesthesist.* 2022;71(5):400-402. German. doi: 10.1007/s00101-022-01104-z. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35199183; PMCID: PMC9068640.