

Rok 2023 v přehledu – Celková anestezie

Bláha J., Bartošová T., Nguyenová Q. G.

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

Ze všech prací publikovaných za posledních 12 měsíců z oblasti anesteziologie přináší tento článek publikační přehled ze tří tematických oblastí, které autoři tohoto textu považují za významné – srovnání vlivu celkové a regionální anestezie, srovnání vhodnosti inhalační a totální intravenózní anestezie a srovnání účinků remimazolamu versus propofolu.

Klíčová slova: celková anestezie, regionální anestezie, inhalační anestezie, totální intravenózní anestezie, bezpečnost, remimazolam, propofol, rok 2023.

Year 2023 in review – General anaesthesia

Out of all the papers published in the last 12 months in anaesthesiology, this article presents a publication overview of three topic areas that the authors of this text consider significant – a comparison of the effects of general and regional anesthesia, a comparison of the suitability of inhalational and total intravenous anesthesia, and comparison of the effects of remimazolam versus propofol.

Key words: general anaesthesia, regional anaesthesia, inhalation anesthesia, total intravenous anesthesia, safety, remimazolam, propofol, year 2023.

Úvod

Při zadání termínu celková anestezie uvede PubMed za poslední rok 1 236 původních prací, review nebo metaanalýz. Při takto obrovském množství ročně publikovaných článků není v silách jednotlivce, natož autorů tohoto přehledu, takové množství informací jakkoli obsáhnout a vybrat „vše to nejdůležitější“. Proto se následující text soustředil pouze na 3 klíčové oblasti, které autoři subjektivně považují za nejvýznamnější, a ke kterým současně bylo publikováno i největší množství prací. Prvním tématem je bezpečnost anestezie a pokračující diskuze na téma, jestli je bezpečnější její celková (CA) nebo regionální (RA) podoba. A lze předem prozradit, že ani uplynulý rok tuto kontroverzi nevyřešil a stále tak platí především princip, že bezpečnost anestezie nezávisí tolik na jejím typu, ale na kvalitě jejího provedení, což je důležitější než se příliš zaměřovat na regionální techniky a přístupy. Druhým tématem je srovnání inhalační (INHA) a totální intravenózní anestezie (TIVA) – ani tady nelze jednoznačně říci, že by některá z obou metod měla na operačním sále zaujmout privilegovanější místo. A třetím velkým tématem je remimazolam. Po dlouhých třiceti letech, kdy jsme dostali do ruky propofol, máme konečně k dispozici nové anestetikum/sedativum. Ultrakrátce působící a intraplazmaticky odbourávaný benzodiazepin se zdá být dobrou variantou k propofolu, a to především pro lepší hemodynamický

profil. Při vyšší ceně zatím sice bude nejspíše limitován především pro hemodynamicky křehké pacienty, ale své místo v portfoliu našich anestetik nepochybně získá.

Regionální versus celková anestezie

Stejně jako v letech předchozích [1] byl i v uplynulém roce velmi diskutovaným tématem (54 prací na PubMed) vliv celkové versus regionální anestezie na perioperační průběh a celkový léčebný výsledek. Z podstaty možnosti volby anestezie je vliv celkové a regionální anestezie nejčastěji sledován a srovnáván v ortopedii a traumatologii dolních končetin, kde možnosti volby typu anestezie jsou z tohoto pohledu nejširší.

Nejvíce srovnání k tomuto stále kontroverznímu tématu – původní práce i metaanalýzy – bylo v loňském roce publikováno k operačnímu řešení fraktury kyčelního kloubu. První z nich je metaanalýza 10 randomizovaných studií (RCT) zpracovaná autory Cao et al. a sledujících geriatrické pacienty s operací zlomeniny kyčelního kloubu a analyzující celkem 3 594 pacientů – RA byla ve srovnání s CA spojena s kratší dobou trvání operace (ale ne anestezie), kratší délkou hospitalizace (LOS) a menší intraoperační ztrátou krve (ale bez rozdílu v počtu podaných krevních transfuzí); bez rozdílu byla 30denní mortalita a výskyt pooperačního deliria [2]. Tyto výsledky potvrzuje i další metaanalýza

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

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

Článek přijat redakcí: 1. 12. 2023

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2023;34(5):244-250

(Zhou et al.) u podobné skupiny pacientů, zahrnující tentokrát 13 RCT studií a 3 736 pacientů, která rovněž významný rozdíl ve výskytu deliria a mortality mezi RA a CA nezaznamenala. A stejně jako předchozí práce potvrdila zkrácení operačního času a menší intraoperační krevní ztráty, ale i nižší skóre pooperační bolesti u výkonů v RA [3]. Ani v retrospektivní observační studii 154 pacientů se zlomeninou kyčelního kloubu (Nawi et al.) nebyla mezi typem anestezie a specifickými pooperačními výsledky zjištěna žádná významná souvislost; pacienti s pooperačním delíriem a hypotenzí však častěji obdrželi celkovou anestezii [4]. Asi bychom očekávali, že vyšší výskyt hypotenze bude spíše u RA, a to vlivem vazodilatačního účinku, že tomu tak ale není, ukazuje i další práce, týkající se preferenčně pacientů starších ≥ 70 let podstupujících operaci zlomeniny kyčle. RCT studie Simonin et al. srovnávala hemodynamické účinky hypobarické unilaterální spinální anestezie (HUSA) s celkovou anestezí. Hypotenze během operace je u starší populace častá a může být spojena s akutním poškozením ledvin a myokardu, které jsou samy o sobě spojeny se zvýšenou 30denní mortalitou. Tato studie na 154 pacientech sice ukázala, že závažná hypotenze byla častější při CA ve srovnání s HUSA, ale nenalezla statisticky významný rozdíl, pokud jde o akutní poškození ledvin (5,1 % vs. 11,3 %), poškození myokardu (18,0 % vs. 14,0 %) a 30denní mortalitu (2,4 % vs. 4,7 %) [5]. V úvahu je při hodnocení výsledků této studie ale potřeba vzít malou velikost zkoumaného souboru, a tudíž nedostatečnou statistickou sílu k prokázání signifikance rozdílu sledovaných veličin. Spinální (SAB) versus celková anestezie při léčbě zlomeniny kyčelního kloubu byla cílem i zaslepené RCT studie Vail et al., analyzující dlouhodobé výsledky (1 rok) u 1 600 pacientů starších 50 let ve 46 amerických a kanadských nemocnicích – přežít se u obou anesteziologických metod nijak nelišilo a nelišilo se ani obnovení schopnosti pohybu pacientů [6]. A do třetice spinální versus celková anestezie, tentokrát u totální endoprotézy kyčelního kloubu – kohortová studie Knio et al. analyzující přes 220 tisíc pacientů z American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program z období 2015–2019. SAB byla spojena s významně nižší nutností neplánovaného použití zdrojů (3,1 % vs. 3,7 %), a s nižším výskytem systémových komplikací (1,1 % vs. 1,5 %) a krvácivých příhod vyžadujících transfuzi (2,3 % vs. 4,9 %). Pacienti po SAB měli i kratší délku hospitalizace [7]. Ze stejné databáze chirurgických výkonů Americké chirurgické společnosti (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program) využila data i práce Weinstein et al., která tentokrát analyzovala 40 527 pacientů ve věku 50 a více let s operací zlomeniny kyčelního kloubu v období 2016–2019. Primárním sledovaným cílem byl kombinovaný výskyt cévní mozkové příhody, infarktu myokardu nebo úmrtí do 30 dnů, který byl signifikantně vyšší u CA oproti SAB. U CA byl opět delší operační čas (64 vs. 60 minut) a průměrná doba hospitalizace (6,3 vs. 5,7 dne) [8]. K tomu se váže i práce Owen et al., kteří retrospektivně pomocí institucionálního registru sledovali 4 533 pacientů z let 2001–2016, kteří podstoupili totální endoprotézu kyčelního kloubu – 86 % výkonů bylo provedeno v celkové a 14 % ve spinální anestezii, průměrný věk byl 66 let. Pacienti po SAB měli nižší numerické skóre hodnocení bolesti (NPRS) a vyžadovali i nižší množství analgetik (morfinu), měli kratší LOS, nižší riziko kognitivní dysfunkce, méně podaných krevních transfuzí, méně přijetí na jednotku intenzivní péče a méně reoperací [9].

Významná pro celkový perioperační průběh je i pooperační analgezie – té se věnovala retrospektivní kohortová studie s 588 pacienty (medián věku 82 let) se zlomeninou kyčelního kloubu srovnávající spotřebu opioidů v časném pooperačním období u CA versus CA s periferní nervovou bloádou (PNB) a versus CA s lokální infiltrační analgezií. Asi nepřekvapivě měla nejlepší hodnocení po 24 a 48 hodinách kombinace CA s PNB (hodnoceno dle užití jakéhokoli opioidu), zajímavé už ale je, že u pacientů s LOS ≥ 10 dní byla pravděpodobnost podání opioidu po 24 a 48 hodinách 3,2x vyšší než u pacientů s LOS ≤ 10 dní. A rovněž zajímavé je, že u pacientů s PNB byla ve srovnání s pouze CA vyšší pravděpodobnost výskytu jakékoli komplikace, přičemž nejčastější komplikací bylo pooperační delirium [10]. *Poznámka: konkrétní PNB není v publikaci uvedena, dle odkazu v textu ale autoři myslí kombinovanou bloádou femorálního a sedacího nervu.*

Vedle čistě medicínských faktorů volby typu anestezie je potřeba brát v úvahu i ekonomické faktory. Srovnáním nákladů pro RA vs. CA u totální endoprotézy se věnovala retrospektivní kanadská studie Bailey et al. s výsledkem, že ačkoli SAB měla kratší čas vlastní anestezie i kratší dobu na operačním sále, při stejné četnosti všech komplikací, se ekonomicky tento rozdíl neprojevil ani v přímých perioperačních, ani v celkových nemocničních nákladech [11]. *Poznámka: přestože doba na operačním sále (čas mimo vlastní anestezii) se signifikantně mezi SAB a CA lišila, je to typický příklad signifikantního výsledku s žádnou klinickou hodnotou – průměrný časový rozdíl zde byl 1 a půl minuty.*

Druhou velkou sledovanou ortopedicko-traumatologickou skupinou byli pacienti s náhradou kolenního kloubu. Heckmann et al. srovnávali s využitím registru American Joint Replacement Registry operační čas, délku pobytu a míru readmisí a revizí u pacientů, kterým byla při totální endoprotéze kolenního kloubu (TEKK) mezi lety 2001–2020 podána spinální nebo celková anestezie. Celkem bylo identifikováno 270 251 TEKK, z nichž 126 970 pacientů (47,0 %) dostalo celkovou anestezii a 143 281 pacientů (53,0 %) spinální anestezii. SAB byla signifikantně spojena s nižším rizikem delšího než třídního pobytu a s nižší mírou 90denní readmise i 90denní revize ze všech příčin, ale s mírně vyšší pravděpodobností delšího operačního času [12]. Kontrolu bolesti, délku pobytu a komplikace spojené se spinální a celkovou anestezí u primárních TEKK sledovali v další rozsáhlé retrospektivní analýze pomocí institucionálního registru z let 2001–2016 Owen et al. u 13 297 pacientů s průměrným věkem 68 let, přičemž 52 % pacientů mělo CA a 48 % SAB. Průměrná doba sledování byla sedm let (2 až 18 let). Bolest byla hodnocena pomocí perorálních morfinových ekvivalentů (OME). Pacienti po spinální anestezii vyžadovali signifikantně méně pooperačních OMF a měli i nižší NPRS. Při spinální anestezii bylo také méně případů změněného duševního stavu a méně 30denních a 90denních readmisí. Celková anestezie byla naopak spojena se zvýšeným rizikem jakékoli revize a jakékoli reoperace [13]. V dalším sledování Owen et al. zkoumali pomocí stejného registru a za stejné období kontrolu bolesti, délku pobytu a komplikace spojené se spinální a celkovou anestezí u revizí TEKK. Identifikováno bylo 3 495 revizí, 66 % bylo provedeno v celkové a 34 % v spinální anestezii. Stejně jako u primárních TEKK pacienti po SAB potřebovali signifikantně méně pooperačních OME a měli nižší NPRS, SAB byla spojena s kratší dobou hospitalizace, menším

počtem případů změněného duševního stavu, menším počtem přijetí na jednotku intenzivní péče a menším počtem reoperací. Naopak mezi jednotlivými anesteziologickými technikami nebyl rozdíl ve výskytu žilní trombózy a 30denních ani 90denních readmisí [14].

Sledovány byly i periferní výkony na dolních končetinách. Canal et al. analyzovali prospektivní data u zlomenin kotníku, z národní databáze měření kvality, a to konkrétně z let 2005–2019. Celkem bylo vyhodnoceno 5 262 pacientů, 57 % mělo regionální (bez rozlišení typu) a 43 % celkovou anestezii. Výsledná míra nemocničních komplikací nebyla u RA významně nižší (2,2 % vs. 3,0 %), ale volba anestezie byla ovlivněna stavem pacienta – pacienti s RA byli významně starší (51 vs. 46 let), ale zdravější (23 % vs. 28 % mělo komorbiditu) než pacienti, kteří dostali celkovou anestezii. Typ anestezie tak nebyl nezávislým prediktorem komplikací, nicméně vyšší třída ASA, věk nad 70 let, zlomenina mediálního vs. laterálního kotníku, delší předoperační pobyt a délka operace byly významnými prediktory komplikací [15].

Poslední prací zde zmíněnou k tématu srovnání výsledků celkové a regionální anestezie je metaanalýza Mufarrih et al., zahrnující 10 retrospektivních observačních studií s 81 736 pacienty, z nichž 85 % podstoupilo celkovou a 15 % regionální anestezii při amputaci dolní končetiny. Výsledky ukázaly, že CA byla spojena s vyšší mírou respiračního selhání a sepse ve srovnání s RA, ale nebyly zjištěny žádné rozdíly v pooperační 30denní mortalitě, infekci v místě operace, srdečních komplikacích, infekci močových cest, selhání ledvin, žilní trombóze, pneumonii či infarktu myokardu [16].

Jak tedy nejlépe všechny výše uvedené práce shrnout: výsledky naznačují, že RA se zdá být vhodnější variantou především pro starší pacienty, přičemž hlavní výhodou je signifikantně nižší spotřeba pooperační opioidní analgezie, což plně koresponduje s principy ERAS přístupu. Na druhou stranu ale nelze jednoznačně říct, a kontroverze tak zůstává, že by RA významně snižovala dobu hospitalizace, mortalitu nebo celkový počet perioperačních komplikací. RA jako metoda sama bohužel ani nesnižuje riziko neurokognitivních komplikací. I nadále tak platí, že volba anestezie musí být především individualizovaná dle celkového stavu pacienta, ale i dle schopností anesteziologa a chirurga. Anesteziologický postup není tím nejvíce určujícím faktorem. Pravděpodobně důležitější je kvalitně provést pro daného pacienta vybraný nejlepší způsob anestezie než se příliš zaměřovat na čisté regionální techniky.

Celková inhalační versus totální intravenózní anestezie

Stejně jako kontroverze celková versus regionální anestezie trvá i kontroverze inhalační versus TIVA. Diskuze mají společný základ v tom, že regionální i intravenózní anestezie vyžadují i určité aditivní schopnosti a zkušenosti anesteziologa, přičemž jeho odborné začátky jsou vždy postaveny především na klasické inhalační anestezii. To může být jedním z vysvětlení, proč rozšíření a používání TIVA je celkově stále poměrně nízké. Dalším důvodem jistě je i (ne)dostupnost či vhodnost potřebné perfuzní techniky potřebné pro podávání TIVA. A v neposlední řadě vedle výhod TIVA, především nižšího výskytu PONV, může být vnímáno s TIVA vyšší riziko nedostatečné hloubky anestezie [17].

Jsou jistě klinické situace, kdy pacienti mohou z TIVA významně profitovat (např. právě u pooperační nevolnosti a zvracení), ale stejně tak pro řadu případů nemáme stále dostatek informací. Příkladem může být vliv na kvalitu zotavení a pooperační kognitivní dysfunkce nebo na pooperační bolest. Například Jiang et al. ve svém RCT sledování 676 pacientů hodnotili vliv inhalační anestezie ve srovnání s TIVA propofolem na výskyt deliria během prvních 7 dnů po operaci srdeční chlopně. Pooperační delirium se vyskytlo u 18,7 % pacientů po INHA, zatímco u pacientů, kteří dostávali TIVA s propofolem ve 22,4 % případů. V žádném z dalších sledovaných parametrů – 30denní mortalitě, skóre bolesti, závažné morbiditě (včetně ikty, respiračního selhání a pneumonie), délce mechanické plicní ventilace a délce pobytu na JIP i v nemocnici – již mezi INHA a TIVA nebyly zjištěny žádné významné rozdíly [18]. Zotavení pacientů s morbidní obezitou podstupujících bariatrickou operaci hodnotila RCT týmu Dutta et al., a to po propofolu podávaného automatizovaným systémem s closed loop (CLADS) versus INHA s desfluranem. Oba typy anestezie měli podobný čas do otevření očí (4,7 min vs. 5,6 min), doby do extubace (6,7 min vs. 7,0 min), podobné skóre schopnosti přesunu z operačního stolu na transportní lůžko, a i dobu do dosažení modifikovaného Aldreteho skóre 9/10. Významné rozdíly nebyly zaznamenány ani při hodnocení intraoperační hemodynamiky a výskytu nežádoucích účinků (sedace, pooperační nevolnost a zvracení, bolest) [19]. Pooperační bolest u pacientů ve věku 18 až 80 let a ASA I–III podstupujících elektivní hepatektomii, kde kontrola pooperační bolesti může být náročná, hodnotila pak RCT Wong et al. Na rozdíl od své předchozí práce, kde sledovali pooperační bolest po operacích hepatobiliárního traktu/pankreatu a kde lepší kontrola bolesti se ukázala u pacientů, kteří dostávali TIVA s propofolem, po hepatektomii nebyl mezi TIVA s propofolem a INHA se sevofluranem žádný významný rozdíl ve skóre akutní pooperační bolesti (v klidu i při kašli) ani v pooperační spotřebě morfinu. Přesto pacienti, kterým byla podávána TIVA, měli 3 měsíce po operaci nižší skóre bolesti při kašli. TIVA byla spojena i s lepší kvalitou zotavení 3. pooperační den a menší nevolností a zácpou [20].

Víme, že anestetika mohou ovlivnit metabolismus pacienta, a to včetně perioperační glykemie. Cílem RCT studie Xiong et al. proto bylo porovnat vliv TIVA a INHA na hladinu glukózy v krvi a s tím spojené komplikace u pacientů s diabetem 2. typu podstupujících operaci v celkové anestezii. Glykemie byly u pacientů s INHA vyšší než s TIVA – v době extubace, 1 a 2 hodiny po operaci, 1. a 2. den po operaci – ale pouze 1. den po operaci byl tento rozdíl signifikantní (10,4 vs. 8,1 mmol/l). S glykemií korespondovala i vyšší hladina kortizolu u pacientů s INHA (15,3 vs. 12,2 µg/dl). Celkový rozdíl mezi komplikacemi zjištěn nebyl, nicméně hodnota glykemie 1. pooperační den byla rizikovým faktorem pro vznik pooperační komplikace [21].

Základním cílem anestezie je navodit optimální podmínky pro chirurgickou část výkonu. Li et al. proto u RCT sledování 110 dospělých pacientů hodnotili při TIVA s propofolem a remifentanilem a INHA se sevofluranem a remifentanilem kvalitu přehlednosti operačního pole při endoskopické operaci dutin s výsledkem, že obě metody vytvářejí shodné podmínky viditelnosti. I v dalších sledovaných parametrech (operační čas, celková krevní ztráta, MAP, TF, dávka remifentanilu, ETCO₂,

délku pobytu na PACU, pooperační hypoxemie, bolest v krku a nevolnost) byly oba typy anestezie srovnatelné [22]. Viditelnost v operačním poli při funkční endoskopické operaci dutin za použití TIVA versus INHA hodnotila ve svém review i Stamenkovic et al. Čtyři z pěti metaanalýz a šest z jedenácti RCT publikovaných mezi lety 2011–2021 sice upřednostňují pro zlepšení viditelnosti TIVA před INHA, efekt na vizualizaci operačního pole přesto ale závisí spíše na použitých přídatných lécích (remifentanyl, alfa-2 agonisté atd.) než na volbě anestetické techniky (tj. TIVA vs. INHA) [23]. Vliv desfluranové INHA a TIVA s propofolem na mozkovou hemodynamiku, která může přispívat k rozdílné „relaxaci mozku“, sledovala na 110 pacientech Jiang et al. Termín mozková relaxace se používá k popisu velikosti a pevnosti mozkové tkáně při kraniotomii, přičemž uspokojivá relaxace mozku je v neurochirurgii pro dobré operační podmínky klíčová. Podíl uspokojivé relaxace mozku byl v této RCT mezi oběma skupinami podobný: 69 % ve skupině s desfluranem a 73 % ve skupině s TIVA. Pacienti s desfluranem ale měli kratší dobu probouzení (10 min vs. 13 min), extubace (13 min vs. 17 min) i mírně lepší zotavení kognitivních funkcí 15 min po extubaci – ale během zotavování se u nich vyskytovala častější PONV (16 % vs. 6 %) a tachykardie (22 % vs. 9 %) [24].

Stejně jako zvažování celkové a regionální anestezie, nemá stále ani volba mezi TIVA a inhalační anestézií jednoznačnou odpověď. Přestože se v případě propofolu jedná o dobře a dlouho zavedené anestetikum, jeho používání formou TIVA je stále nízké. Vedle již zmíněného nedostatku vhodných a nejnovějšími farmakokinetickými modely vybavených dávkovačů na to může mít vliv např. i delší doba přípravy včetně znalosti nastavení a ovládání přístroje, a samozřejmě individuální preference anesteziologa i celkové nastavení pracoviště. Doporučit tak je nutno, aby anesteziologové používali tu anesteziologickou techniku, která jim nejvíce vyhovuje, a usnadnili tak efektivitu, zotavení, náklady a spolupráci s perioperačním týmem. A dobrá spolupráce anesteziologa a chirurga má stále zcela zásadní vliv na celkový úspěch.

Remimazolam versus propofol (a ostatní anestetika)

Remimazolam, analog midazolamu, je ultrakrátce působící GABA agonista s poločasem 7–8 minut, metabolizovaný nespecifickými plazmatickými esterázami. Má rychlé vymizení účinku po přerušení podávání a minimální kumulaci v tkáních, k tomu navíc dobrý bezpečnostní profil s nízkou kardiopulmonální depresí a s lepší hemodynamickou stabilitou než ostatní intravenózní anestetika včetně propofolu [1]. Proto právě srovnání remimazolamu s propofolem se v současné době věnuje značná pozornost. Jako výhody remimazolamu oproti propofolu je uváděno [25]: 1. remimazolam při aplikaci nezpůsobuje bolest, zatímco 10–20 % pacientů dostávajících propofol pociťuje při první injekci nepříjemné pocity; 2. remimazolam lze účinně zvrátit antagonistou benzodiazepinů flumazenilem, zatímco pro propofol neexistuje žádný specifický reverzní lék; 3. remimazolam způsobuje menší srdeční a dechovou depresi než propofol. To může být výhodou hlavně u starších pacientů a pacientů s ASA III a IV; 4. kumulativní účinek remimazolamu v průběhu času je malý, pokud vůbec nějaký, a to v důsledku jeho eliminace tkáňovými esterázami – na rozdíl od propofolu. To může mít význam při podávání k dlouhodobé sedaci na jednotce intenzivní péče.

V publikovaných srovnáních obou anestetik byla největší pozornost věnována především hemodynamické stabilitě. Tu spolu s kvalitou anestezie sledovali Yang et al. u pacientů ve věku 20–69 let (ASA I–II). U remimazolamu i propofolu došlo po úvodu do anestezie k významnému poklesu TK, avšak pokles byl v případě remimazolamu nižší. Stejně tak tepová frekvence (TF) pacientů byla v případě remimazolamu po celou dobu stabilnější, po propofolu bylo pozorováno významně více případů použití vasopresoru nebo atropinu během operace, a bolesti v místě vpichu. Na rozdíl od hemodynamiky, kvalita anestezie – doba do ztráty vědomí, doba anestezie, doba operace, doba do probuzení a intraoperační vědomí – byla u remimazolamu i propofolu podobná. Avšak po 5 a 30 minutách od probuzení bylo Ramsayho skóre sedace významně lepší pro remimazolamu [26]. Hemodynamické účinky remimazolamu a propofolu při TIVA/TCI, tentokrát u pacientů středního a vyššího věku (45–80 let, ASA 1–2), sledovala u pacientů během úvodu do anestezie RCT Sekiguchi et al. Střední arteriální tlak (MAP) se po úvodu do anestezie snížil v obou skupinách stejně – u remimazolamu v průměru o 41 mmHg a u propofolu o 43 mmHg, nelišily se ani TF a srdeční výdej (CO). Pacienti s remimazolamem ale měli signifikantně kratší dobu do ztráty vědomí než s propofolem (1,7 vs. 3,5 min) [27]. Kardiopulmonální bezpečnost remimazolamu a propofolu (kombinovaný výskyt hypotenze, bradykardie a hypoxemie) u pacientek podstupujících konizaci děložního hrdla sledovala další RCT, Wang et al. Výsledná incidence intraoperačních kardiopulmonálních nežádoucích příhod (konkrétně výskyt hypotenze a hypoxemie) byla signifikantně nižší u remimazolamu (44 %) než u propofolu (72 %). Naopak nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v bradykardii, celkových podaných dávkách alfentanilu, motorických pohybech nebo v době do ztráty vědomí [28]. Detailnějšímu pohledu na cerebrální hemodynamiku se věnovali Gao et al., kteří ve své RCT zkoumali účinky a bezpečnost remimazolamu oproti propofolu na regionální cerebrální saturaci kyslíkem (SrO_2) a mozkovou hemodynamiku (rychlosti krevního průtoku, indexu odporu) během úvodu do celkové anestezie u pacientů (60–75 let) se stenózou karotické tepny podstupujících karotickou endarterektomii. SrO_2 se v obou skupinách po úvodu do anestezie ve srovnání s výchozí hodnotou významně zvýšila, a po ztrátě vědomí opět snížila. Žádný z parametrů cerebrální hemodynamiky jinak nevykazoval významný rozdíl, pouze pokles MAP byl u propofolu výraznější [29].

U pacientů s hypertenzí bývají hemodynamické změny během úvodu do celkové anestezie hlubší a riziko hypoperfuzního poškození orgánů s následnými hypotenzními epizodami je tak vyšší než u normotenzních pacientů. Tři další práce proto hodnotili hemodynamiku během úvodu do anestezie právě u pacientů s hypertenzí. První z nich je RCT u starších pacientů s mírnou hypertenzí, podstupujících ortopedickou operaci dolních končetin (Xu et al.). Výsledky ukázaly, že hemodynamická odpověď na úvod remimazolamem (MAP, TF, CO a CI) byla významně stabilnější než po úvodu propofolem, s čímž koresponduje i vyšší SVR po remimazolamu než propofolu. Nežádoucí hemodynamické příhody se vyskytly celkem u 20 % pacientů s remimazolamem a 73 % pacientů s propofolem [30]. Druhou hemodynamickou studií u hypertenzních pacientů při TIVA/TCI úvodu do CA je RCT Choi et al. I v tomto sledování byl MAP po úvodu remimazolamem signifikantně vyšší než po propofolu, zatímco výskyt bradykardie byl v obou skupinách srovnatelný [31]. A třetím sledováním vlivu remimazolamu u hypertenzních pacientů je RCT Chen et al.,

kteří srovnávali oběhové účinky různých úvodních dávek remimazolamu (0,2 mg/kg a 0,3 mg/kg) tentokrát s kardiovaskulárně nejstabilnějším anestetikem etomidátem (0,3 mg/kg) u starších hypertoniků (> 65 let, ASA I–III) podstupujících nekardiální operaci. Pacienti s remimazolamem v dávce 0,2 mg/kg a etomidátem měli významně nižší hemodynamické výkyvy (Δ MAP), nižší výskyt hypotenze a kumulativní dávky efedrinu než pacienti s dávkou remimazolamu 0,3 mg/kg. Naopak výsledky neprokázaly významné rozdíly v dalších oběhových parametrech (Δ HR, hypertenzi, bradykardii, tachykardii) a ani v anesteziologických účincích – v době do ztráty reflexu otevírání očí a zahájení intubace [32].

Vzhledem k výše zmíněným pracím tak není překvapením, že lepší hemodynamickou stabilitu potvrzují i čtyři systematická review a metaanalýzy. První z nich je metaanalýza Ko et al. celkem 8 RCT studií (738 pacientů), která prokázala významně nižší riziko poindukční hypotenze při použití remimazolamu než propofolu. Vedle toho doba do ztráty vědomí byla kratší po propofolu a bolest po aplikaci nižší po remimazolamu. Naopak tato metaanalýza neprokázala žádný rozdíl v době do otevření očí, době intubace a riziku PONV [33]. Podobné výsledky přinesla i metaanalýza Wu et al. rovněž 8 RCT studií (998 pacientů) – ve srovnání s propofolem měl remimazolam lepší hemodynamickou stabilitu s nižším výskytem hypotenze a vyšším MAP. Pokud jde o další nežádoucí účinky, výskyt hypoxemie, nauzey a zvracení, závratí a bolesti v místě vpichu byly nižší ve skupině s remimazolamem ve srovnání se skupinou s propofolem [34]. Třetí metaanalýza, Tang et al., zatím na největším souboru 11 studií s 2 356 pacienty hodnotila účinnost a bezpečnost remimazolamu proti tradičním sedativům (propofol, midazolam, diazepam, fentanyl, meperidin) u pacientů podstupujících sedaci. Sedace remimazolamem byla spojena s vyšší úspěšností zákroku, kratší dobou zotavení po zákroku a dřívejším propuštěním pacienta po zákroku. Naopak mezi remimazolamem a tradičními sedativy nebyly zjištěny významné rozdíly v době nástupu účinku, době trvání výkonu, ani v době zotavení kognitivních funkcí. Ve srovnání s ostatními používanými sedativy remimazolam významně snížil výskyt bradykardie, hypotenze a respirační deprese/hypoxie [35]. Lepší úspěšnost remimazolamu proti propofolu u sedace ukázala i poslední zde uvedená metaanalýza Zhang et al., a to na 10 studiích s 1 813 pacienty. S remimazolamem byl spojen nižší výskyt hypoxie, hypotenze a bolesti při injekci než u propofolu. A ve shodě s předchozí analýzou nebyl zjištěn žádný rozdíl v době do probuzení a do propuštění, ale ani ve výskytu nevolnosti a zvracení [36].

Vedle hemodynamického efektu je nejdůležitějším parametrem každého anestetika rychlost nástupu jeho účinku a rychlost a kvalita zotavení. Tomu se věnovala RCT studie Choi et al., která srovnávala kvalitu zotavení u pacientek 20–65 let po tyreoidektomii v TIVA/TCI propofolem a remimazolamem (pomocí skóre Quality of Recovery-15; QoR-15), které bylo u obou anestetik srovnatelné; pacientky s remimazolamem byly v době přijetí na PACU více sedovány, ale měly i nižší intenzitu bolesti a potřebu analgetik než pacientky s propofolem. A jako ve všech výše zmíněných sledováních byl MAP na konci anestezie, po extubaci a při příjezdu na PACU významně vyšší u remimazolamu [37]. Stejně tak u tyreoidektomií srovnával kvalitu zotavení vědomí po TIVA založené na remimazolamu s profilem zotavení po propofolu Lee et al. U této malé (57 pacientů) RCT studie byl ale navíc k remimazolamu přidán reverzní účinek flumazenilu, a u remimazolamu byla proto zaznamenána významně kratší doba do prvního otevření

očí s mediánem rozdílu 2,7 min i doba do extubace (3,2 min vs. 5,7 min). V ostatních pooperačních hodnoceních – modifikované Aldrethovo skóre měřené na PACU, délka pobytu na PACU, výskyt PONV během prvních 24 hodin a korejská verze QoR-15 po 24 hodinách po operaci – nebyly zjištěny žádné významné rozdíly [38]. Stejně tak zrychlení ukončení účinku remimazolamu flumazenilem u výkonů jednodenní chirurgie hodnotila RCT studie (115 pacientů) Lue et al., a to ve skupinách remimazolam, remimazolam+flumazenil a propofol. Indukční časy byly ve všech třech skupinách podobné, stejně tak kvalita anestezie (hodnoceno pomocí bispektrálního indexu; BIS), ale medián doby do úplného probuzení byl u pacientů pouze s remimazolamem signifikantně delší než u pacientů s flumazenilem nebo propofolem (17,6 min vs. 12,3 min vs. 12,3 min). Všechny tři skupiny ale měly srovnatelnou kvalitu pooperačního zotavení i kognitivního stavu [39]. Kognitivní dysfunkci a výskytu pooperačního deliria do 3 dnů po operaci se věnovala další práce. Užívání benzodiazepinů je obecně uváděno jako nezávislý rizikový faktor pooperačního deliria, proto Yang et al. ve své RCT studii se zařazenými 320 pacienty staršími 60 let a s ASA I–III, podstupujícími ortopedickou operaci v celkové anestezii, sledovali výskyt pooperačního deliria po remimazolamu ve srovnání s propofolem. Ten byl nevýznamně vyšší po remimazolamu (15,6 %) než propofolu (12,4 %), mezi oběma skupinami nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ani co se týče doby vzniku deliria, jeho trvání a podtypu. Pacienti ve skupině s remimazolamem měli tradičně nižší výskyt hypotenze po indukci a spotřebovali méně vazodilatorních léků intraoperačně [40]. V další práci zaměřené na kvalitu probuzení po celkové anestezii Oh et al. sledovali dobu potřebnou k tomu, aby pacient poslechl slovní příkazy, dobu do dosažení BIS nad 80, dobu do odstranění laryngeální masky (LMA), skóre Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) na PACU a nežádoucí příhody po celou dobu studie. Srovnáván byl opět remimazolam s flumazenilem versus propofol v režimu TIVA u 100 pacientů ASA I–III. Doba potřebná k uposlechnutí slovních povelů byla po propofolu významně delší než po remimazolamu s flumazenilem (14 vs. 5 minut). Časy do dosažení BIS nad 80 a do odstranění LMA byly rovněž významně delší u propofolu, a stejně tak RASS skóre bylo při příjezdu na PACU po propofolu signifikantně nižší. Ale u remimazolamu byla na PACU pozorována opětovná sedace u 22 % pacientů oproti žádnému po propofolu, nicméně bez jakékoli kardiopulmonální deprese [41]. I další RCT práce (Kuang et al.) sledovala vliv remimazolamu na pooperační kognitivní funkce, ale i na intraoperační hemodynamiku a oxygenaci u 84 pacientů ve věku $\geq$ 65 let podstupujících plicní lobektomii. Výjimečné na tomto srovnání je to, že kognitivní funkce byly neuropsychologickými testy hodnoceny s delším časovým odstupem po výkonu, a to sice 1 den před operací a 7 dní po operaci. Použité testy hodnotily vizuoprostorové schopnosti, jazykové funkce, pozornost a paměť – test kreslení hodin, test verbální plynulosti (VFT), test přepínání digitálních symbolů (DSST) a test sluchového verbálního učení Huashan (AVLT-H). A výsledná skóre VFT, DSST, AVLT-H s okamžitým vyvoláním a AVLT-H s krátkým zpožděním byly 7. den po operaci významně vyšší ve skupině s remimazolamem než s propofolem! A ve shodě se všemi již uvedenými pracemi byla s remimazolamem i významně stabilnější hemodynamika – vyšší systolický TK i MAP, nižší výskyt hypotenze (9,5 % vs. 35,7 %) a remimazolam významně snížil použitou dávku fenylefrinu. Stejně tak oxypační parametry byly při jednostranné plicní ventilaci lepší s remimazolamem – vyšší PaO_2 a oxy-

genační index, nižší poměr intrapulmonálního zkratu Qs/Qt. Jako doplněk byly monitorovány i hladiny S-100 β a interleukinu 6, které byly významně nižší ve skupině remimazolamu [42].

Dvě publikované RCT práce byly zaměřeny na remimazolam u laparoskopických výkonů. Luo et al. u 192 pacientů hodnotili čas extubace u 4 skupin TIVA nastavení – remimazolam 6-9-12 mg/kg/h pro indukci a rychlost 1-2-3 mg/kg/h pro udržování versus propofol. Medián času do extubace byl významně delší u remimazolamu 9-2 a 12-3 mg/kg/hod (15,2 resp. 13,2 min), zatímco dávka remimazolamu 6-1 mg/kg/hod a propofolu se nelišily (12,7 vs. 12,4 min) [43]. Druhou prací je Lee et al., sledující 74 pacientek u gynekologických laparoskopií a srovnávající remimazolam v režimu TIVA s inhalační anestézií sevofluranem. Hodnocena byla hemodynamika (MAP a TF byly významně vyšší s remimazolamem než sevofluranem od 20 min po indukci až do příjezdu na PACU), výskyt a závažnost pooperačního třesu (19 % vs. 41 %) a míra perioperační hypotermie (28 % vs. 59 %). Zatímco u remimazolamu nebyla korelace mezi hypotermií a perioperačním třesem významná, u anestezie sevofluranem ano [44].

Tři práce sledovaly vhodnost remimazolamu u zavedení supraglottických pomůcek (SGD) pro zajištění dýchacích cest. RCT Arime et al. posuzovala vhodnost remimazolamu pro zavedení SGD, a to dle ztráty motorické odpovědi na tah čelistí dopředu jako ukazatele pro nekomplikované zavedení SGD. Ve srovnání s propofolem (120 mg/kg/h), kde byla ztráta odpovědi na tah čelistí pozorována u všech pacientů (100 %), byla ztráta tahu čelistí po remimazolamu (12 mg/kg/h) pozorována signifikantně méně, a to pouze u 47 % pacientů [45]. Cílem další práce (Kim et al.) bylo stanovit u nerelaxovaných pacientů v remimazolamu dávky ED₅₀ a ED₉₅ pro zavedení SGD. Zařazeno bylo 30 pacientek ASA I-II k elektivní hysteroskopii, anestezie byla navozena 1 μ g/kg fentanylu a kontinuální infuzí remimazolamu bez nervosvalové blokády; SGC (i-gel) byla zavedena za 2,5 min po začátku. ED₅₀ a ED₉₅ remimazolamu potřebné pro úspěšné zavedení i-gelu byly Dixonovou metodou „up-and-down“ stanoveny na 8,8 mg/kg/hod a 10,7 mg/kg/hod. Remimazolam vykazoval vysoký výskyt špatného uvolnění čelisti, když neúplně uvolněná čelist byla zjištěna u 54 % pacientů

ve skupině s úspěchem zavedení SGD a u 93 % pacientů ve skupině s neúspěchem [46]. V podobné práci Oh et al. rovněž metodou „up-and-down“ stanovovali pomocí ED₅₀ optimální bolusovou dávku remimazolamu pro zavedení i-gelu při současném podávání s remifentanilem a bez nervosvalových blokátorů (NMBA). ED₅₀ u dospělých pacientů byla stanovena na 0,280 mg/kg při současné efektivní koncentraci remifentanilu v místě účinku C_e 3,0 ng/ml. Průměrná doba do ztráty vědomí (Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation score < 2) byla 52,2 vteřin. U 12,0 % pacientů došlo ke snížení systolického krevního tlaku o více než 30 % oproti výchozí hodnotě [47].

A poslední zde zmíněná práce k tématu remimazolamu, RCT Lee et al. s 80 pacienty, sledovala výskyt PONV po tympanoplastice s mastoidektomií, a to při srovnání použitých remimazolamu a sevofluranu. Míra výskytu PONV v časných obdobích po operaci 0–12 h po výkonu byla ve skupině TIVA s remimazolamem významně nižší než s INHA sevofluranem (29 vs. 58 %), výskyt opožděné PONV (12–48 hod) se však mezi oběma skupinami nelišil. Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn žádný rozdíl v profilech zotavení [48].

Pokud lze současné znalosti o remimazolamu a jeho srovnání s ostatními anestetiky a sedativy shrnout, tak remimazolam ve srovnání s propofolem i sedativy má lepší hemodynamickou stabilitu, a to především při úvodu do anestezie díky vyššímu systolickému i střednímu arteriálnímu tlaku. Jeho použití je celkově spojeno s nižším výskytem intraoperačních kardiopulmonálních nežádoucích příhod, proto se při své vyšší ceně zdá být vhodný především pro starší a kardiálně rizikové pacienty. Stejně tak má výhodnější hemodynamický profil u sedovaných pacientů, kde se jako výhoda přidává i celkově bezpečnější profil remimazolamu s nižším výskytem hypoxemie, PONV a závratí. Pokud budeme hodnotit kvalitu a rychlost probuzení, je nespornou výhodou remimazolamu možnost potencionovat reverzi účinku flumazenilem. Rovněž se zdá, že při srovnání s propofolem má remimazolam nižší stupeň rizika rozvoje pooperační kognitivní dysfunkce. A za zmínku stojí rovněž významně nižší výskyt bolesti při aplikaci remimazolamu než propofolu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Financování:** Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165.

LITERATURA

- Bláha J. Rok 2022 v přehledu – Anestezie. Anesteziologie a intenzivní medicína. 2022; 33(5):264-270.
- Cao MM, Zhang YW, Sheng RW, Gao W, Kang QR, Gao YC, et al. General Anesthesia Versus Regional Anesthesia in the Elderly Patients Undergoing Hip Fracture Surgeries: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. World J Surg. 2023 Jun;47(6):1444-1456. doi: 10.1007/s00268-023-06949-y. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36826487.
- Zhou SL, Zhang SY, Si HB, Shen B. Regional versus general anesthesia in older patients for hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Orthop Surg Res. 2023 Jun 13;18(1):428. doi: 10.1186/s13018-023-03903-5. PMID: 37312156; PMCID: PMC10262548.
- Nawi SNM, Wong B, Edwards S, Loh X, Maddison J. A retrospective observational study on the types of anaesthesia in hip fracture surgery. J Perioper Pract. 2023 Jan-Feb;33(1-2):15-23. doi: 10.1177/17504589211006020. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34197241.
- Simonin M, Delsuc C, Meuret P, Caruso L, Deleat-Besson R, Lamblin A, et al. Hypobaric Unilateral Spinal Anesthesia Versus General Anesthesia for Hip Fracture Surgery in the Elderly: A Randomized Controlled Trial. Anesth Analg. 2022 Dec 1;135(6):1262-1270. doi: 10.1213/ANE.00000000000006208. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36135347.
- Vail EA, Feng R, Sieber F, Carson JL, Ellenberg SS, Magaziner J, et al; REGAIN (Regional versus General Anesthesia for Promoting Independence after Hip Fracture) Investigators. Long-term outcomes with spinal versus general anesthesia for hip fracture surgery: A randomized trial. Anesthesiology. 2023 Oct 13. doi: 10.1097/ALN.0000000000004807. Epub ahead of print. PMID: 37831596.
- Knio ZO, Clancy PW 3rd, Zuo Z. Effect of spinal versus general anesthesia on thirty-day outcomes following total hip arthroplasty: A matched-pair cohort analysis. J Clin Anesth. 2023 Aug;87:111083. doi: 10.1016/j.jclinane.2023.111083. Epub 2023 Feb 26. PMID: 36848778.
- Weinstein ER, Boyer RB, White RS, Weinberg RY, Lurie JM, Salvatierra N, et al. Improved outcomes for spinal versus general anesthesia for hip fracture surgery: a retrospective cohort study of the National Surgical Quality Improvement Program. Reg Anesth Pain Med. 2023 May 2;rapm-2022-104217. doi: 10.1136/rapm-2022-104217. Epub ahead of print. PMID: 37130697.
- Owen AR, Amundson AW, Fruth KM, Duncan CM, Smith HM, Johnson RL, et al. Spinal Versus General Anesthesia in Contemporary Revision Total Hip Arthroplasties. J Arthroplasty. 2023 Jul;38(7S):S184-S188.e1. doi: 10.1016/j.arth.2023. 03. 013. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36931357; PMCID: PMC10334301.

10. Davis JM, Cuadra M, Roomian T, Wally MK, Seymour RB, Hymes RA, et al; EMIT Collaborative. Impact of Anesthesia selection on Post-Op Pain Management in Operatively treated Hip Fractures. *Injury*. 2023 Aug;54(8):110872. doi: 10.1016/j.injury.2023.110872. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37394331.
11. Bailey JG, Miller A, Richardson G, Hogg T, Uppal V. Cost comparison between spinal versus general anesthesia for hip and knee arthroplasty: an incremental cost study. *Can J Anaesth*. 2022 Nov;69(11):1349-1359. doi: 10.1007/s12630-022-02303-3. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35982355; PMCID: PMC9387885.
12. Heckmann ND, De A, Porter KR, Stambough JB. Spinal Versus General Anesthesia in Total Knee Arthroplasty: Are There Differences in Complication and Readmission Rates? *J Arthroplasty*. 2023 Apr;38(4):673-679.e1. doi: 10.1016/j.arth.2022.10.036. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36947506.
13. Owen AR, Amundson AW, Larson DR, Duncan CM, Smith HM, Johnson RL, et al. Spinal versus general anaesthesia in contemporary primary total knee arthroplasties. *Bone Joint J*. 2022 Nov;104-B(11):1209-1214. doi: 10.1302/0301-620X.104B11.BJJ-2022-0469.R2. PMID: 36317343.
14. Owen AR, Amundson AW, Larson DR, Duncan CM, Smith HM, Johnson RL, et al. Spinal Versus General Anesthesia in Contemporary Revision Total Knee Arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2023 Jun;38(6S):S271-S274.e1. doi: 10.1016/j.arth.2023.01.053. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36773661; PMCID: PMC10433444.
15. Canal C, Kaserer A, Morax LS, Ziegenhain F, Pape HC, Neuhaus V. Does the type of anesthesia (regional vs. general) represent an independent predictor for in-hospital complications in operatively treated malleolar fractures? A retrospective analysis of 5262 patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2023 Jun;49(3):1587-1593. doi: 10.1007/s00068-023-02235-7. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36790446; PMCID: PMC10229458.
16. 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*. 2023 May;77(5):1542-1552.e9. doi: 10.1016/j.jvs.2022.10.005. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36243265.
17. Ramirez MF, Gan TJ. Total intravenous anesthesia versus inhalation anesthesia: how do outcomes compare? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2023 Aug 1;36(4):399-406. doi: 10.1097/ACO.0000000000001274. Epub 2023 Jun 19. PMID: 37338939.
18. Jiang JL, Zhang L, He LL, Yu H, Li XF, Dai SH, et al. Volatile Versus Total Intravenous Anesthesia on Postoperative Delirium in Adult Patients Undergoing Cardiac Valve Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2023 Jan 1;136(1):60-69. doi: 10.1213/ANE.00000000000006257. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36301724.
19. Dutta A, Sethi N, Puri GD, Sood J, Choudhary PK, Jain AK, et al. Automated Closed-Loop Propofol Anesthesia Versus Desflurane Inhalation Anesthesia in Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery: A Comparative Randomized Analysis of Recovery Profile. *Asian J Anesthesiol*. 2023 Jun 1;61(2):61-70. doi: 10.6859/aja.202306_61(2).0003. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37386923.
20. Wong SSC, Wang F, Chan TCW, Cheung CW. The analgesic effect of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalational anaesthesia for acute postoperative pain after hepatectomy: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2023 Apr 3;23(1):112. doi: 10.1186/s12871-023-02063-7. PMID: 37013472; PMCID: PMC10069060.
21. Xiong X, He Y, Zhou C, Zheng Q, Chen C, Liang P. Impact of total intravenous anesthesia and total inhalation anesthesia as the anesthesia maintenance approaches on blood glucose level and postoperative complications in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2023 Aug 9;23(1):267. doi: 10.1186/s12871-023-02199-6. PMID: 37559041; PMCID: PMC10410792.
22. Li H, Du Y, Yang W, Wang Y, Su S, Zhao X, et al. Inhalational Anesthesia is Noninferior to Total Intravenous Anesthesia in Terms of Surgical Field Visibility in Endoscopic Sinus Surgery: A Randomized, Double-Blind Study. *Drug Des Devel Ther*. 2023 Mar 9;17:707-716. doi: 10.2147/DDDT.S401750. PMID: 36923107; PMCID: PMC10010121.
23. Stamenkovic DM, Ahmad JG, Corso RM, Unic Stojanovic D, Radabaugh JP, Citardi MJ, et al. Perioperative management and surgical field optimization in functional endoscopic sinus surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2023 Apr;89(4):316-330. doi: 10.23736/S0375-9393.22.16887-2. Epub 2023 Feb 21. PMID: 36800807.
24. Jiang Z, Wu Y, Liang F, Jian M, Liu H, Mei H, et al. Brain relaxation using desflurane anesthesia and total intravenous anesthesia in patients undergoing craniotomy for supratentorial tumors: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2023 Jan 10;23(1):15. doi: 10.1186/s12871-023-01970-z. PMID: 36624384; PMCID: PMC9830805.
25. White PF. Remimazolam – Can it become a cost-effective alternative to propofol for intravenous anesthesia and sedation? *J Clin Anesth*. 2023 Feb;84:110977. doi: 10.1016/j.jclinane.2022.110977. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36401885.
26. Yang L, Zhang J, Xiao N, Chen J, Liu H, He X, et al. Clinical Trial Comparing Remimazolam with Propofol during Intravenous Anesthesia: A Prospective Randomised Clinical Trial. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2023 Oct 10. doi: 10.2174/0113862073247219230927050009. Epub ahead of print. PMID: 37818571.
27. Sekiguchi R, Kinoshita M, Kawanishi R, Kakuta N, Sakai Y, Tanaka K. Comparison of hemodynamics during induction of general anesthesia with remimazolam and target-controlled propofol in middle-aged and elderly patients: a single-center, randomized, controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2023 Jan 10;23(1):14. doi: 10.1186/s12871-023-01974-9. PMID: 36624371; PMCID: PMC9830695.
28. Wang L, Wang Y, Ma L, Wang Y, Mu X, Huang Z, et al. Cardiopulmonary Adverse Events of Remimazolam versus Propofol During Cervical Conization: A Randomized Controlled Trial. *Drug Des Devel Ther*. 2023 Apr 22;17:1233-1243. doi: 10.2147/DDDT.S405057. PMID: 37125082; PMCID: PMC10132382.
29. Gao J, Yang C, Ji Q, Li J. Effect of remimazolam versus propofol for the induction of general anesthesia on cerebral blood flow and oxygen saturation in elderly patients undergoing carotid endarterectomy. *BMC Anesthesiol*. 2023 May 4;23(1):153. doi: 10.1186/s12871-023-02095-z. PMID: 37142971; PMCID: PMC10157955.
30. Xu Q, Wu J, Shan W, Duan G, Lan H. Effects of remimazolam combined with sufentanil on hemodynamics during anesthetic induction in elderly patients with mild hypertension undergoing orthopedic surgery of the lower limbs: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2023 Sep 14;23(1):311. doi: 10.1186/s12871-023-02249-z. PMID: 37710196; PMCID: PMC10500846.
31. Choi EK, Jang Y, Park SJ. Comparison of remimazolam and propofol induction on hemodynamic response in hypertensive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jul 28;102(30):e34358. doi: 10.1097/MD.00000000000034358. PMID: 37505153; PMCID: PMC10378971.
32. Chen J, Zou X, Hu B, Yang Y, Wang F, Zhou Q, et al. Remimazolam vs Etomidate: Haemodynamic Effects in Hypertensive Elderly Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. *Drug Des Devel Ther*. 2023 Sep 27;17:2943-2953. doi: 10.2147/DDDT.S425590. PMID: 37789968; PMCID: PMC10544010.
33. Ko CC, Hung KC, Illias AM, Chiu CC, Yu CH, Lin CM, et al. The use of remimazolam versus propofol for induction and maintenance of general anesthesia: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 Feb 6;14:1101728. doi: 10.3389/fphar.2023.1101728. PMID: 36814492; PMCID: PMC9939642.
34. Wu X, Wang C, Gao H, Bai X, Zhang Z, Chen R, et al. Comparison of remimazolam and propofol about safety outcome indicators during general anesthesia in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2023 Jun;89(6):553-564. doi: 10.23736/S0375-9393.23.17034-9. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36852570.
35. Tang Y, Yang X, Yu Y, Shu H, Xu J, Li R, et al. Remimazolam versus traditional sedatives for procedural sedation: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety outcomes. *Minerva Anesthesiol*. 2022 Nov;88(11):939-949. doi: 10.23736/S0375-9393.22.16631-9. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35785930.
36. Zhang J, Cairen Z, Shi L, Pang S, Shao Y, Wang Y, et al. Remimazolam versus propofol for procedural sedation and anesthesia: a systemic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2022 Dec;88(12):1035-1042. doi: 10.23736/S0375-9393.22.16817-3. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36326772.
37. 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 Nov;82:110955. doi: 10.1016/j.jclinane.2022.110955. Epub 2022 Aug 25. PMID: 36029704.
38. Lee HJ, Lee HB, Kim YJ, Cho HY, Kim WH, Seo JH. Comparison of the recovery profile of remimazolam with flumazenil and propofol anesthesia for open thyroidectomy. *BMC Anesthesiol*. 2023 May 2;23(1):147. doi: 10.1186/s12871-023-02104-1. PMID: 37131126; PMCID: PMC10152604.
39. Luo W, Sun M, Wan J, Zhang Z, Huang J, Zhang J, et al. Efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol in patients undergoing day surgery: a prospective randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2023 May 26;23(1):182. doi: 10.1186/s12871-023-02092-2. PMID: 37237331; PMCID: PMC10214677.
40. Yang JJ, Lei L, Qiu D, Chen S, Xing LK, Zhao JW, et al. Effect of Remimazolam on Postoperative Delirium in Older Adult Patients Undergoing Orthopedic Surgery: A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial. *Drug Des Devel Ther*. 2023 Jan 20;17:143-153. doi: 10.2147/DDDT.S392569. PMID: 36712948; PMCID: PMC9880012.
41. Oh EJ, Chung YJ, Lee JH, Kwon EJ, Choi EA, On YK, et al. Comparison of propofol vs. remimazolam on emergence profiles after general anesthesia: A randomized clinical trial. *J Clin Anesth*. 2023 Nov;90:111223. doi: 10.1016/j.jclinane.2023.111223. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37506483.
42. Kuang Q, Zhong N, Ye C, Zhu X, Wei F. Propofol Versus Remimazolam on Cognitive Function, Hemodynamics, and Oxygenation During One-Lung Ventilation in Older Patients Undergoing Pulmonary Lobectomy: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023 Oct;37(10):1996-2005. doi: 10.1053/j.jvca.2023.06.027. Epub 2023 Jun 19. PMID: 37422336.
43. Luo L, Jiang J, Zhang M, Guo Z, Zhang X, Wang F, et al. Comparative Study About Different Doses of Remimazolam in Short Laparoscopic Surgery: A Randomized Controlled Double-Blind Trial. *Ther Clin Risk Manag*. 2023 Oct 20;19:829-837. doi: 10.2147/TCRM.S428278. PMID: 37881329; PMCID: PMC10596194.
44. Lee C, Lee C, Lee H, Park J, Lim J, Kim H. The Effect of Remimazolam Compared to Sevoflurane on Postoperative Shivering in Patients Undergoing Laparoscopic Gynecologic Surgery under General Anesthesia: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Mar 15;59(3):578. doi: 10.3390/medicina59030578. PMID: 36984579; PMCID: PMC10054077.
45. Arime H, Asai T, Saito T, Okuda Y. Remimazolam: a randomized controlled study of its suitability for insertion of a supraglottic airway. *J Anesth*. 2023 Oct;37(5):762-768. doi: 10.1007/s00540-023-03231-2. Epub 2023 Jul 25. PMID: 37491669.
46. Kim J, Lee S, Kim Y, Jeong JS. Remimazolam dose for successful insertion of a supraglottic airway device with opioids: a dose-determination study using Dixon's up-and-down method. *Can J Anaesth*. 2023 Mar;70(3):343-350. English. doi: 10.1007/s12630-022-02379-x. Epub 2022 Dec 19. PMID: 36536157.
47. Oh J, Park SY, Lee GY, Park JH, Joe HB. Effective dose of remimazolam co-administered with remifentanyl to facilitate I-gel insertion without neuromuscular blocking agents: an up-and-down sequential allocation trial. *BMC Anesthesiol*. 2023 Mar 16;23(1):81. doi: 10.1186/s12871-023-02041-z. PMID: 36927413; PMCID: PMC10018909.
48. Lee SC, Jung JW, Choi SR, Chung CJ, Lee TY, Park SY. Comparison of Postoperative Nausea and Vomiting Incidence between Remimazolam and Sevoflurane in Tympanoplasty with Mastoidectomy: A Single-Center, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jun 25;59(7):1197. doi: 10.3390/medicina59071197. PMID: 37512009; PMCID: PMC10383232.