

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-