

# Nitrožilní anestetika

**Jarmila Drábková**

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Oddělení následné intenzivní péče, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Nitrožilní celková anestetika jsou stále a dominantně pojímána jako „indukční látky“, tj. přípravky, určené k úvodu do celkové anestezie. Uvedená indikace tradičně zahrnuje thiopental, propofol, etomidát a ketamin. Jejich farmakologické vlastnosti umožňují propofolu a ketaminu využití i k infuzní analgosedaci. Jsou ordinovány i mimo rámec anesteziologie, zejména v intenzivní medicíně a péči. Selektivně se využívají i možnosti alternativní, nejen nitrožilní aplikace. V současném pojetí kombinované anestezie, balancované celkové anestezie a analgosedace se k tradičním nitrožilním celkovým anestetikům těsně připojují i midazolam a dexmedetomidin s anxiolytickým a říditelným sedativním působením. Stručný přehledný text se věnuje základním pohledům, významným pro farmakology, i výčtu jejich klinicky důležitých vlastností, účinků a vymezení.

**Klíčová slova:** nitrožilní anestetika, TIVA, anestezie balancovaná, analgosedace, sedace při vědomí, thiopental, propofol, etomidát, ketamin, midazolam, dexmedetomidin (Dex).

## Intravenous anaesthetics

Intravenous general anaesthetics are still and predominantly perceived as “induction agents”, i.e. drugs intended to induce general anaesthesia. This indication traditionally includes thiopental, propofol, etomidate, and ketamine. Their pharmacological properties allow propofol and ketamine to be used for infusion analgosedation. They are even prescribed outside the field of anaesthesiology, particularly in intensive medicine and care. Selectively, alternative options are used in addition to intravenous administration. In the current concept of combined anaesthesia, balanced general anaesthesia, and analgosedation, the traditional intravenous general anaesthetics are closely coupled with midazolam and dexmedetomidine with an anxiolytic and controllable sedative action. This brief review article deals with essential insights, relevant for pharmacologists, as well as an account of clinically important properties, effects, and delimitations.

**Key words:** intravenous anaesthetics, TIVA, balanced anaesthesia, analgosedation, conscious sedation, thiopental, propofol, etomidate, ketamine, midazolam, dexmedetomidine (Dex).

## Zkušenosti a poučení z anesteziologické historie

Současná nitrožilní anestetika nám již ve své historii z 20. století přinesla řadu poznatků v kladném i ve velmi negativním směru. Vzdor všem peripetiím jsou v soudobé anesteziologii její naprosto suverénní a integrální součásti. Dominovaly a stále dominují především v úvodu do celkové anestezie s pojmem „indukční agens“. Nicméně zdaleka překročila tento hlavní indikační rámec a vytvořila i vhodné kombinace pro analgosedaci a pro sedaci při vědomí v intenzivní péči.

Původní nitrožilní přípravky různých chemických skupin s možností i odlišné biodostupnosti než jen i.v., a tím použitelné i v alternativním podání (1), se nyní osvědčují v urgentní a v intenzivní medicíně, ve vojenské medicíně, v psychiatrii, ve veterinární anesteziologii a dokonce jako diskuzní téma k eutanázii. Jsou složkami analgosedace, sedace při vědomí, mohou předcházet pooperačnímu deliriu (2) mají zřejmě vliv na imunitu a zánětlivé procesy.

Na jejich nástupní éře ve 20. století se vysoce varovně podepsal thiopental se svým snad-

ným, jednoduchým i.v. podáním a s odborným nepochopením. Byl v prosinci roku 1941 rutinně užit při masových anestéziích po překvapivém válečném napadení US flotily v Pearl Harboru a stal se fatální příčinou smrti u posttraumaticky šokovaných mužů (3). Nepříznivé výsledky vedly dokonce v armádním sboru a jeho velení ke změně doktríny volby celkové anestezie u pacientů v akutním kritickém stavu – doplnila se objemová náhrada, připojila se analgetika, doplnil se ketamin k šetrně balancované anestezii, přísně personalizovaně zvolené.

Tehdejší historický a ambivalentní účinek thiopentalu versus jednoduché podání z předplněné, standardní injekční stříkačky vedl k jejich zjednodušené výstižnému zhodnocení: „Deadly easy – easily dead“, a to platí stále.

Další, mírovou historií prošla přechodně celá řada přípravků z různých chemických skupin vč. hydroxydionu, methohexitalu, propanididu, natriumhydroxybutyrátu sodného – gamma-OH. V 60. letech minulého století byly i.v. přípravky výběrově použity i v rámci tzv. neuroleptanestezie v kombinaci droperidol-fenoperidinu, popř. droperidol-fentanyl, ale uvedená metoda se anesteziologicky neosvědčila.

V soudobé klinické anesteziologii se užívají chemicky, farmakologicky i indikačně čtyři přípravky v základní skupině nitrožilních anestetik: thiopental, propofol, etomidát a ketamin. Volně se k nim ze skupiny benzodiazepinů přiřazuje midazolam, oceňovaný v závislosti na dávce i pro sedaci při vědomí a laskavé amnestické účinky zejména u dětí. V poslední době několika let se v kombinacích, popř. při pooperačních neuroaxiálních blokáдах osvědčuje i sedativně a vegetativně stabilizující dexmedetomidin (dále dex).

## Anesteziologie a i.v. anestezie současnosti

Z pohledu na jejich klinické používání a personalizované volby se vychází z požadavků, které by u pacientů různých kategorií měl zvolený přípravek splnit. Nitrožilní anestezie se stále a v naprosté většině podávají k subjektivně příjemnému a přitom pohotovému úvodu do celkové anestezie pro operační výkony a intervence různé dlouhého trvání a chirurgického stresu. Výběrově jsou vhodné i pro kombinace s opioidy i s dalšími adjuvantními přípravky, jako jsou nedepolarizující nervosvalové blokátory – svalová relaxancia. Lze je využít k pokračující celkové anestezii, která se dále vede potentními inhalačními anestetiky; snižují jejich potřebné dávkování. V nízkém infuzním dávkování lze jimi sedativně doplnit neuroaxiální/lokoregionální anestezii; přispívají tím ke klidu a pohodě pacienta při operačním výkonu, u něhož je účinná analgezie plně zajištěna přípravkem ze skupiny místních anestetik. Kapitoly o nitrožilních anestetikách a jim přidružených sedativech/hypnoticích jsou zpracovány v zahraničních (4) i v našich učebnicích anesteziologie i v přehledech léků, užívaných v České republice (5).

Požadavky v celém komplexu náležitě a vyváženě podané celkové anestezie nesplní žádné nitrožilní anestetikum v plném rozsahu. Patří k nim nároky:

- Útlum – iatrogenní ztráta vědomí různé hloubky
- Vegetativní stabilizace bez excitace a s inhibicí stresu, protektivní orgánový účinek
- Snadné odbourání/eliminace bez přespávání, zejména u ambulantních a zvýšeně rizikových pacientů
- Minimalizace až absence nevhodných interakcí a nežádoucích účinků u různě medikovaných chronických pacientů, při užití mimotělního oběhu či přístrojové kontinuální náhrady renálních funkcí, při metabolické dyshomeostáze atd.
- Absence útlu plodu při anestezii rodičky (6)
- Absence nevhodného ovlivnění neurovývoje mozku dětí do 3 let jejich věku (7)
- Možnost kontroly jejich centrálního působení cestou BIS (bispektrální index) i stanovením jejich hladin v krvi, např. při TIVA (totální intravenózní anestezii).

## Základní neurofyzilogický pohled

Původní, jednoduché učebnicové pojetí dělí nitrožilní anestezie na asociativně a disociativně působící. Asociativně účinné přípravky tlumí vědomí a navozují bezvědomí podle velikosti podané dávky od úrovně mozkové kůry postupně descendentně až po funkce v mozkovém kmeni – tak, jak Guedel kdysi popsal stadia celkové anestezie. Jejich společnou funkcí je zřejmě inhibice GABA<sub>A</sub> receptorů. Působí změnu dráždivosti neuronů, ovlivňují synaptický přenos a mají i extrasynaptický účinek na GABA<sub>A</sub> receptory. Přípravky neúčinkují analgeticky.

Disociativní skupina je zastoupena pouze ketaminem, ten vede k thalamokortikální inhibici a ke stimulaci limbického systému, působí cestou NMDA receptorů. Jako jediný z celé skupiny má významnou analgetickou potenci pro somatickou bolest.

Projevy v CNS lze sledovat peroperačně i v intenzivní péči podle EEG s vysokým rozlišením v různých oblastech mozku; klinicky se zobrazují formou BIS – jednotným bispektrálním indexem.

Jednotlivá nitrožilní anestezie nepůsobí přesto univerzálně, jednotně. Mají vliv nejen

na funkce CNS, ale i na další orgány a systémy – a to s obrazem různorodých, podle dávkování až nežádoucích účinků, pravděpodobně i s vlivem na rozvíjející se mozek dětí do 3 let věku apod. CNS funkcím i širším procesům, mediátorům a markerům je věnována velmi cílená pozornost.

## Nitrožilní anestezie – imunitní a protizánětlivé působení

Kromě celkové anestetického/sedativního účinku se v současné době přiznávají těmto přípravkům nezávisle na jejich farmakologické příslušnosti i protizánětlivé účinky a působnost na imunitní systém a imunitu, na systém cytokinů v celém perioperačním období i v jiném velmi závažném stavu s prvkem stresu (8). Působnost přesahuje skupinu nitrožilních anestetik a je zřejmě různorodá, dosud není podrobně vysvětlen.

**Thiopental** zřejmě inhibuje baktericidní funkci leukocytů, chemotaxi monocytů, omezuje aktivaci NF-kappa B, proliferaci lymfocytů. Po podání pouhé jednorázové úvodní dávky před dalším vedením celkové anestezie je tento vliv zřejmě zanedbatelný. **Propofol** omezuje funkce monocytů i neutrofilů, proliferaci polymorfonukleárů, ale pouhá indukční dávka není u imunokompetentních pacientů v tomto směru významná. **Etomidát** omezuje syntézu prekurzorů kortizolu, a tím i pokles koncentrace plazmatického kortizolu, nevede však k uvolnění histaminu. Jeho podání je proto striktně omezeno na úvod do anestezie nebo pro ultrakrátké výkony u specificky indikovaných pacientů, jako jsou snadní liberátoři histaminu. **Ketamin** se podílí na řízení zánětlivých mediátorů, nízké dávkování omezuje v pokusech na zvířatech extravazaci albuminu, v klinické anesteziologii a v intenzivní péči snižuje uvolňování lipopolysacharidů, tvorbu superoxidů, IL-6 a CRP. **Midazolam** se váže na periferní receptory makrofágů, omezuje tvorbu IL-1, IL-6, TNFalfa a T buněk. **Dexmedetomidin** snižuje rovněž hladiny prozánětlivých cytokinů, hodnotu CRP, IL-6, IL-8, TNFalfa, stimuluje celkovou cholinergní a protizánětlivě účinnou osu v organismu.

Tyto účinky pravděpodobně nejsou klinicky významné po jednorázovém podání indukční dávky, ale mohou se projevovat v kombinaci s pokračujícími inhalačními anestetiky a při del-

ším – infuzním užití v intenzivní péči. Definitivní poznatky z klinické anesteziologie a imunologie dosud nejsou k dispozici, ale stále se intenzivně doplňují, především s rozvojem neurofyziologie a farmakokinetiky. Specifická pozornost se věnuje i vybraným doprovodným účinkům, např. halucinogenním, riziku vzniku pooperačního deliria, jejich dávkování při připojení mimořádných podpůrných systémů, změně eliminační clearance při nízké tělesné teplotě apod.

## Pohled klinického farmakologa

Klinická farmakologie zohledňuje především určující skupinovou příslušnost nitrožilních anestetik a jejich adjuvancií, velikost jejich molekuly, rozpustnost v tucích, vazbu na plazmatické bílkoviny a řadu dalších podkladů z farmakokinetiky a farmakodynamiky jednotlivých přípravků, a to především po jejich i.v. bolusovém podání. Údaje zahrnují nejen různé působení na mozkové funkce, ale i na další orgány a systémy. Na nich poté závisí i jejich klinické indikace a předpokládaný účinek co do intenzity a trvání, ale i jejich interakce, nežádoucí účinky a rizika.

**Farmakokinetika** závisí na vazbě na tucích (přestup hematoencefalickou bariérou), na vazbě na proteiny plazmy, na eliminačním  $t_{1/2}$ , u infuzního podání propofolu, ketaminu, dexmedetomidinu i na jejich kontext senzitivním poločasem.

Společné údaje jsou shrnuty v tabulkové formě (tab. 1). Charakteristická data a farmakodynamika jednotlivých přípravků, popř. specifické účinky, jsou podtrženy samostatně pro jednotlivé přípravky.

I když se jedná v zásadě o nitrožilní (v kritické nouzové situaci o analogickou intraoseální aplikaci), je možno thiopental podat i rektálně, ketamin nitrosvalově nebo nazálně; propofol, ketamin a midazolam se volí i infuzně např. v intenzivní péči. Celý proces i klinické projevy se v těchto případech ovšem liší.

Vedení anestezie je rozčleněno: Při podávání výhradně nitrožilní anestezie (TIVA – total intravenous anaesthesia) se užívá kombinace s velmi potentními opioidy. Liší se od běžné balancované anestezie, využívající doprovodná inhalační anestetika a často i nedepolarizující svalová relaxancia.

Téma je v anesteziologické praxi velmi rozvětvené, anesteziologický postup je naplánován na určitého pacienta (tailored, tar-

**Tab. 1.** Základní farmakokinetické údaje

	Thiopental	Propofol	Etomidát	Ketamin	Midazolam	Dex
<b>Distribuční poločas (min.)</b>	8,5	1,8	2–4	11–16	7–15	
<b>Distribuční objem (l/kg t.hm)</b>	2,5	3–10	2,5–4,5	2,5–3,5	1–1,5	118 l celkem
<b>Clearance (ml/kg t.hm./min.)</b>	3,4	20–30	18–25	12–17	0,9	39 l/hod. celkem
<b><math>t_{1/2}</math> elim. (hod.)</b>	11,6	1,5–12,4	2,6–3,5	11–16	2–4	6 min. – 2 hod.
<b>Vazba na bílkoviny (%)</b>	80	98	75	10–30	94	94

**Tab. 2.** Základní hemodynamické působení i.v. anestetik

Přípravek	MAP	Systémová cévní rezistence	Venodilatace
<b>Thiopental</b>	↓	↓↑	+
<b>Propofol</b>	↓↓	↓↓	+
<b>Etomidát</b>	0	0	0
<b>Ketamin</b>	↑↑	↑/↓	0
<b>Midazolam</b>	0/↓	↓/0	+ -
<b>Dex</b>	↑↓	↑↓	0

geted) – v jeho různorodosti – od relativně zdravého až po šokovaného polytraumatizovaného pacienta v hypotermii, chronického alkoholika, pacienta s renální nedostatečností a s omezenou časovou možností předoperačního vyšetření a přípravy. Pro každého musí anesteziolog zvolit optimální strategii, příznivou i pro operátora.

**Farmakodynamika** i.v. anestetik není dosud podrobně zpracována, a to ani v detailních účincích na cílené mozkové funkce. Znalosti nyní svědčí o jejich společném útlumu cestou GABA<sub>A</sub> receptorů. Ketamin účinkuje i prostřednictvím NMDA receptorů – má analgetický vliv, může vyvolat při samostatném podání i halucinogenní stav. Jeho S+ a R- enantioméry a společný racemát se vlastnostmi poněkud liší. S+ ketamin má dvakrát mohutnější plazmatickou clearance než racemický ketamin; účinek odeznívá rychleji a riziko náhlých psychomimetických halucinatorních stavů je nižší.

Barbituráty působí na AMPA a na kainátových receptorech, účinky se obecně vztahují i na glycinové a nikotinové receptory. Ovlivňují na rozhraní lipidové a proteinové vrstvy iontové kanály, ovlivňované napětím i ligandy. Jejich přípravky nemají analgetickou potenci.

Ve velkém množství nových poznatků, získaných zejména sofistikovanými zobrazovacími metodami, se hledá systém. Dosud citované teorie nejsou beze zbytku výstižné (9).

Vliv i.v. anestetik nejen na CNS, ale prioritně i na hemodynamiku a dýchání, jako zcela základní životní funkce, je nutno znát. Změny – útlum dýchání lze vyřešit ad hoc mechanicky – umělou plicní ventilací, ale změny hemodynamiky vyžadují rychlý a správně zacílený farmakologický postup. Nejdůležitější hemodynamické působení přípravků je uvedeno v tab. 2.

## Nitrožilní anestetika – vlastnosti a parametry

Údaje jsou multioborově významné i v dalších literárních podrobnostech – pro kliniku, farmakologii, ve vývoji přípravků, pro soudní znalce apod.

### Thiopental

- **Skupina:** thiobarbiturát; jednorázově krátce účinný; analgezie = 0; riziko liberace histaminu
- **Indikace:** i.v. úvod do celkové anestezie; alternativní možnost ovlivnění rezistentního epileptického stavu
- **Kontraindikace:** porfyrie, aktivní bronchiální astma
- **Cave:** i.m. a intraarteriální podání – vznik nekrózy!
- **Vlastnosti:**
  - úvodní dávka: 2–5 mg/kg i.v.
  - nástup účinku: < 30 s
  - trvání účinku: 5–10 min.

- účinná koncentrace v krvi: 10–20 µg/ml
- koncentrace při probuzení: 4–8 µg/ml

### Propofol

- **Skupina:** propylfenol; jednorázově krátce účinný; analgezie = 0
- **Indikace:** i.v. úvod do celkové anestezie; infuzní sedace peroperačně i v intenzivní péči
- **Kontraindikace:** Protrahované infuzní podávání – metabolická acidóza, syndrom propofolové infuze, riziko katérové infekce podle konkrétního přípravku a jeho vehikula
- **Cave:** Při probouzení riziko euforie, až amorózně zabarvené. Vzácné kazuistiky připoují s fotografiemi i riziko zezelenání vlasů vlivem specifického enzymatického vybavení jedince (Pulos B, Sviggum HP, Sharpe EE. Propofol-associated green hair discolorisation. *Anesthesiology* 2019; 130(3): 445).
- **Vlastnosti:**
  - úvodní dávka: 1,5–2,5 mg/kg
  - nástup účinku: 15–45 s
  - trvání účinku: 5–10 min.
  - účinná koncentrace v krvi: anest.: 2–6 µg/ml
  - sedativní: 1–2 µg/ml
  - koncentrace při probouzení: 1–1,5 µg/ml
  - TIVA: 2–4–6 mg/kg/hod. – průměr
  - Sedace: 25–75 µg/kg/min.

### Etomidát

- **Skupina:** imidazol; jednorázově krátce účinný; analgezie = 0; neuvolňuje histamin
- **Indikace:** i.v. úvod, monoužití pro velmi krátké výkony, snadní liberátoři histaminu
- **Kontraindikace:** delší nebo opakované podávání vede k supresi tvorby endogenního prekurzoru kortizolu
- **Cave:** velmi rychlé odeznění
- **Vlastnosti:**
  - úvodní dávka: 0,15–0,3 mg/kg
  - nástup účinku: 15–45 s
  - trvání účinku: 3–12 min.
  - účinná koncentrace v krvi: 300–1 000 nanog/ml
  - koncentrace při probouzení: 200–350 nanog/ml

### Ketamin

- **Skupina:** fencyklidin; S+R enantiomér, samostatně nebo racemát; somaticky

analgetický účín pozitivní; i.m. podání je možné; i.v. infuzní sedace je možná; kombinace s midazolamem je vhodná; hloubka vlivu na vědomí je závislá na dávce

- **Indikace:** výběrově přednemocniční bolestivá traumata, popálení u dospělých i dětí; obtížně zvládnutelné kritické bronchiální astma – infuze; off-label: velká deprese, rezistentní na selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu SSRI, SRNI – opakované i.v. infuze nízkých dávek
- **Kontraindikace:** zvýšený nitrolební, nitrooční tlak, aktivní epilepsie
- **Cave:** riziko halucinací a deliria při odeznívání; S enantiomér má pravděpodobně zmírněny až potlačeny centrální účinky; v ČR je ketamin dostupný jako racemát
- **Vlastnosti:**
  - úvodní dávka: anest.: 1–2 mg/kg i.v., 5–12 mg/kg i.m. analg.: 0,2–0,5 mg/kg i.v.
  - nástup účinku: 45–60 s po i.v. podání
  - trvání účinku: 10–20 min.
  - účinná koncentrace v krvi: anest.: 0,6–4 µg/ml analg./sedace: 0,05–0,1 mg/kg

### Midazolam

- **Skupina:** benzodiazepin krátce účinný; rozpustný ve vodě; analgezie při i.v. podání = 0; anxiolytický až sedativní účín podle dávky; mírný amnestický a svalově relaxační účín
- **Indikace:** i.v. úvod společně s opioidem; bazální infuzní sedace; kombinace s ketaminem možná
- **Kontraindikace:** abúzus benzodiazepinů, zhoršená kognice a mentální funkce, zejm. v pokročilém věku
- **Cave:** myasthenia gravis, geriatričtí a ambulantní pacienti, akutní ebrieta
- **Vlastnosti:**
  - úvodní dávka: anest.: dospělí: 0,15–0,3 mg/kg i.v., děti: 0,2 mg/kg i.v. sedace: 0,1–1 µg/ml/i.v. infuze
  - nástup účinku: 30–60 s
  - trvání účinku: 15–30 min.
  - účinná koncentrace v krvi: anest.: 50–200 nanog/ml sedativní: 40–100 nanog/ml

### Dexmedetomidin (dex)

- **Skupina:** imidazol, pravotočivý derivát medetomidinu; plný, vysoce selektivní, centrálně účinný agonista alfa2 – adrenoceptorů s působením na mozkový kmen, locus coeruleus; účinek se nejvíce blíží fyziologickému spánku v porovnání s ostatními nitrožilními anestetiky; bifázický vliv na hemodynamiku – myokard
- **Indikace:** anxiolýza až řízená sedace, prevence pooperačního deliria; snížení MAC inhalačních anestetik až o 90 %, analgetická potence, pravděpodobná orgánová protekce se snížením stresové reakce (11), omezení třesavky (10), antidotum: antagonist aripemazol, jen s užitím ve veterinární praxi
- **Kontraindikace:** labilní hemodynamika, četné interakce
- **Cave:** četné lékové inkompatibilit: diazepam, amfotericin B a řada dalších přípravků, opatrnost v těhotenství, snížení při omezených jaterních a ledvinových funkcích
- **Vlastnosti:**
  - dávkování: 0,2–0,7 µg/kg/hod. po dobu 24 hodin
  - distribuční rychlost: 6 min.
  - nástup účinku: 15 minut, infuzní vrchol po 1 hod.
  - kontext senzitivní t ½: 4 min. po infuzi v trvání 10 min., až 250 min. po infuzi v trvání 8 hod.

### Souhrn a doporučení

Nitrožilní anestetika jsou velmi potentní látky, působící cílený útlum vědomí. Ovlivňují významně základní životní funkce, celý lidský organismus v náročné perioperační době i v průběhu závažného, kritického stavu. Z nitrožilně podávaných celkových anestetik lze personalizovaně zvolit nejvhodnější přípravek z pohledu stavu pacienta, rázu a trvání výkonu, intervence a začlenit jej do celkové perioperační a anesteziologické strategie nebo intenzivní péče. Kombinace a alternativní aplikace jsou výběrově možné. Bezpečnost jejich užití závisí na odborných znalostech, na reakci pacienta, na sledovaných známkách a na monitorovaných údajích. Podklady jsou dostupné z klinické farmakologie a jsou stále doplňovány novými poznatky i zkušenostmi. Jsou základem pro náležité a personalizované klinické postupy.

## LITERATURA

1. Hess L, Málek J. Netradiční způsoby aplikace anestetik: možnosti jejich využití v urgentní medicíně a medicíně katastrof. Praha: Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum, 2016. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze.
2. Weinstein S, et al. Postoperative delirium in total knee and hip arthroplasty patients: a study of modifiable risk factors. *BJA* 2018; 120(5): 412–415.
3. Crowhurst JA. The Legacy of the Anaesthesia „Events“ at Pearl Harbor, 7th December 1941. *Proceedings of the History of Anaesthesia Society* 2015; 48: 85–95.
4. Larsen, R, Thorsten, Annecke, Fink, T. Anästhesie, 11. überarbeitete Auflage; München, Elsevier; 2018; 1216 S.
5. Drábková J. Celková anestetika – Nitrožilní anestetika (indukční látky). In: *Compendium. Léčiva používaná v podmínkách ČR*. 5. vydání. Praha, Panax, 2018; 1200 s.
6. ACOG Statement on the FDA Warning Regarding Use of General Anesthetics and Sedation Drugs in Pregnant Women. *Agoc.org* [online]. December 22, 2016.
7. Davidson AJ, Sun LS. Clinical Evidence for Any Effect of Anesthesia on the Developing Brain. *Anesthesiology* [online]. 2018; 128(4): 840–853.
8. Cruz FF, Rocco PRM, Pelosi P. Anti-Inflammatory Properties of Anesthetic Agents. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2017. Springer International Publishing, 2017; 401–413.
9. Roth SH, Miller KW, Orser BA, Urban BW. Unlocking the Mechanisms of Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* [online]. 2016; 123(5): 1070–1071.
10. Kaur M, Singh PM. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth Essays Res.* 2011 Jul-Dec; 5(2): 128–133.
11. Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 926–993.