

Dexmedetomidin v prevencii pooperačného delíria u kardiochirurgických pacientov

MUDr. Boris Bilý¹, MUDr. František Sabol, PhD.¹, doc. MUDr. Pavol Török, CSc.²,
MUDr. Panayiotis Artemiou, PhD.¹, MUDr. Adrián Kolesár, PhD.¹, MUDr. Peter Čandík, PhD.²,
MUDr. Viktória Kováčová², MUDr. Ján Luczy, PhD.¹, MUDr. Dušan Rybár², MUDr. Stanislav Saladiak²

¹Klinika srdcovej chirurgie LF UPJŠ a VÚSCH, a. s., Košice

²Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny LF UPJŠ a VÚSCH, a. s., Košice

Delírium po kardiochirurgických operačných výkonoch je závažnou komplikáciou. Dexmedetomidin je vysokoselektívny, krátko účinkujúci, intravenózne aplikovateľný alfa-2-agonista, ktorý pôsobí protektívne na viaceré orgány vrátane srdca, mozgu, obličiek a pľúc. Predpokladá sa, že perioperačná aplikácia dexmedetomidinu by mala znížiť výskyt pooperačného delíria u kardiochirurgických pacientov. Táto práca predstavuje prospektívnu klinickú observačnú štúdiu. Klinická štúdia bola realizovaná v rámci pracoviska so zameraním na poskytovanie terciárnej úrovne zdravotnej starostlivosti v období od októbra 2013 do februára 2014. Štúdia pozostáva z dvoch konsekutívnych súborov, pričom do každého zo súborov bolo zaradených 250 po sebe nasledujúcich pacientov. Prvá skupina predstavuje kontrolnú skupinu a druhá skupinu s dexmedetomidinom. V druhej skupine bol pacientom perioperačne podávaný dexmedetomidin za účelom sedácie. Hlavným cieľom klinickej štúdie bolo sledovať výskyt delíria a identifikovať prediktory delíria, ako aj navzájom porovnať obe skupiny na základe incidencie delíria. Výskyt pooperačného delíria bol 5,2 % v skupine pacientov s perioperačne podaným dexmedetomidinom v porovnaní s 20,8 % incidenciou v kontrolnej skupine ($p = 0,001$). Prediktory pooperačného delíria v skupine s dexmedetomidinom predstavovali vek ($p = 0,001$) a vyššia hodnota EuroSCORE II ($p = 0,035$), dĺžka trvania mimotelového obehu ($p = 0,018$), dávka sufentanilu $> 0,15$ mg ($p = 0,014$) a kombinované operačné výkony s intervenciou na úrovni srdcových chlopní ($p = 0,036$). Realizácia multivariátnych analýz so vzájomným porovnaním oboch skupín preukázala, že hlavné prediktory pooperačného delíria predstavujú vek ($p = 0,001$), hodnota EuroSCORE II ($p = 0,001$), dĺžka trvania mimotelového obehu ($p = 0,001$), dĺžka naloženia aortálnej svorky ($p = 0,004$), dávka sufentanilu ($p = 0,010$) a CABG ($p = 0,015$). Perioperačná sedácia dexmedetomidinom významne znižuje výskyt pooperačného delíria u pacientov po kardiochirurgických výkonoch. Perioperačná sedácia dexmedetomidinom by mala byť zvážená u každého pacienta plánovaného na kardiochirurgický operačný výkon.

Kľúčové slová: dexmedetomidin, prevencia, pooperačné delírium, kardiochirurgia.

Dexmedetomidine in the prevention of postoperative delirium in cardiac surgery patients

Post cardiac surgery delirium is a severe complication. Dexmedetomidine is a highly selective shorter acting intravenous alpha-2-agonist and has a protective effect on specific organs including the heart, brain, kidney and lungs. It was hypothesized that perioperative administration of dexmedetomidine would decrease the incidence of the postoperative delirium in cardiac surgery patients. This paper represents a prospective clinical observational study. It is single center study realized in a tertiary level of care facility from October 2013 to February 2014. Two consecutive groups of 250 consecutive patients took part in the study. The first was the control group and the second was the dexmedetomidine group. In second group, the patients received perioperative dexmedetomidine sedation. Main outcome of the measures was to observe the incidence of delirium and to identify any predictors of delirium and to compare the two groups based on the delirium incidence. The incidence of the delirium was 5.2 % in the dexmedetomidine group versus 20.8 % in control group ($p = 0.001$). Predictors of delirium in dexmedetomidine group were age ($p = 0.001$), higher EuroSCORE II value ($p = 0.035$), longer CPB time ($p = 0.018$), sufentanil dose > 0.15 mg ($p = 0.014$) and valve combined operations ($p = 0.036$). In multivariate analysis only age ($p = 0.001$) was predictor. Comparing the groups together predictors of delirium were age ($p = 0.001$), EuroSCORE II value ($p = 0.001$), CPB time ($p = 0.001$), ACC time ($p = 0.004$), sufentanil dose ($p = 0.010$), CABG ($p = 0.015$). Perioperative sedation with dexmedetomidine significantly decreases the incidence of postoperative delirium after cardiac surgery. Perioperative sedation with dexmedetomidine should be considered in every patient scheduled for cardiac surgery.

Key words: dexmedetomidine, prevention, delirium, cardiac surgery.

Anestéziol. intenzívna med., 2015; 4(1): 12–19

Úvod

Pooperačné delírium predstavuje závažnú komplikáciu, ktorá sa môže rozvinúť u pacientov vo včasnom pooperačnom období. Vyznačuje sa poruchou vedomia a globálnou kognitívnou dysfunkciou. Pooperačné delírium sa vyskytuje u 10 % až 60 % chirurgických pacientov (1). Na jednotke

intenzívnej starostlivosti (JIS) býva pooperačné delírium plne manifestované až u 81 % pacientov (2).

V súčasnosti v klinickej praxi využívané agonisty alfa-2-receptorov (klonidín, dexmedetomidin) sa vyznačujú viacerými prospešnými účinkami: navodzujú anxiolyzu, inhibíciu centrálnej sympatikovej aktivity a zníženie uvoľňovania nor-

adrenalinu, čím zachovávajú hemodynamickú stabilitu, pozitívne ovplyvňujú dodávku kyslíka do myokardu, a teda zabezpečujú určitý stupeň ochrany myokardu (3). Dexmedetomidin je vysokoselektívny, krátko účinkujúci, intravenózne aplikovateľný alfa-2-agonista so selektivitou α_2 : α_1 v pomere 1 600 : 1 (4). Jednotlivé štúdie pre-

ukázali, že dexmedetomidin pôsobí protektívne na viaceré orgány vrátane srdca, mozgu, obličiek a pľúc (5, 6).

Doposiaľ nebolo v dostupnej literatúre publikovaných veľa prác, ktoré by sledovali vplyv dexmedetomidinu na pooperačné delírium u kardiochirurgických pacientov. Predpokladá sa, že perioperačná aplikácia dexmedetomidinu by mala znížiť výskyt pooperačného delíria u kardiochirurgických pacientov.

Cieľom tejto prospektívnej klinickej observačnej štúdie bolo preskúmať v rámci manažmentu prevencie vplyv perioperačne aplikovaného dexmedetomidinu na incidenciu pooperačného delíria u kardiochirurgických pacientov.

Materiál a metodika

V tejto prospektívnej klinickej observačnej štúdiu realizovanej na dvoch klinikách v rámci jedného pracoviska boli pacienti rozdelení do dvoch konsekutívnych skupín. Štúdia prebiehala vo Východoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb, a. s. (VÚSCH, a. s.) od októbra 2013 do februára 2014. Prvá skupina predstavovala kontrolnú skupinu, do ktorej bolo zaradených 250 po sebe nasledujúcich pacientov, ktorí sa podrobili rôznym typom kardiochirurgických výkonov na Klinike srdcovej chirurgie (KSCH) vo VÚSCH, a. s. v Košiciach realizovaných v elektívnom alebo urgentnom režime. Do druhej skupiny bolo rovnako zaradených 250 po sebe nasledujúcich pacientov, ktorým bol perioperačne aplikovaný dexmedetomidin (taktiež sa podrobili rôznym typom kardiochirurgických výkonov na KSCH vo VÚSCH, a. s. v Košiciach realizovaných v elektívnom alebo urgentnom režime). Pacientom v druhej skupine bol vo fáze realizácie sutúry sterna drôtenými slučkami aplikovaný dexmedetomidin vo forme zriedenej intravenózne infúzie pomocou infúznej pumpy v úvodnej (bolusovej) dávke 0,4 µg/kg. Udržiavacia dávka dexmedetomidinu bola aplikovaná kontinuálne rýchlosťou 0,25 µg/kg/h. Celková dávka podaného dexmedetomidinu predstavovala 200 µg. Zo štúdie boli vylúčení pacienti podstupujúci emergentný operačný výkon z vitálnej indikácie.

U všetkých pacientov z oboch skupín sa sledovala: *anamnéza* (výskyt pridružených ochorení/rizikové faktory, akými sú hypertenzia, diabetes mellitus, hypercholesterolémia, fajčenie, abúzus alkoholu, psychiatrické ochorenia), *perioperačné údaje* (typ kardiochirurgického výkonu, dĺžka trvania mimotelového obehu a dĺžka naloženia aortálnej svorky, dávky opiátov a benzodia-

zepínov podaných počas operácie) a *pooperačné údaje* (dĺžka trvania umelej pľúcnej ventilácie > 24 hodín, dĺžka hospitalizácie na JIS a celková dĺžka hospitalizácie v zdravotníckom zariadení).

Každému pacientovi bola vypočítaná hodnota EuroSCORE II, na základe čoho boli rozdelení do troch skupín: nízke < 1,6 %, stredné 1,6 % – 6,7 % a vysoké > 6,7 % riziko perioperačnej mortality. Medzné hodnoty stratifikácie EuroSCORE II pochádzajú z literatúry (7).

Kardiochirurgické operácie, vedenie anestézie, ako aj pooperačný manažment boli realizované štandardným spôsobom.

Stanovisko etickej komisie

Etická komisia Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Ondavská 8, 040 11 Košice, Slovenská republika zastúpená predsedom MUDr. Stanislavom Juhásom, CSc. schválila na svojom zasadnutí dňa 30. septembra 2013 uznesením č. 30/9/2013 klinickú štúdiu zameranú na prevenciu pooperačného delíria u pacientov po kardiochirurgických výkonoch intravenóznym podávaním dexmedetomidinu.

Všetci pacienti zaradení do klinickej štúdie poskytli písomný informovaný súhlas s účasťou na štúdiu.

Vedenie anestézie

Všetkým pacientom bol podávaný v premedikácii večer pred operáciou oxazepam v dávke 10 mg a ráno 1 – 2 hodiny pred operáciou midazolam v dávke 7,5 mg. Anestézia bola navodená podaním midazolamu 2,5 – 5 mg, propofolu 2–2,5 mg/kg, sufentanilu 0,01–0,025 mg a sevofluranom. Vykonanie tracheálnej intubácie bolo umožnené podaním atracuria v dávke 0,6 – 1 mg/kg. Anestézia bola udržiavaná infúziou sufentanilu v dávke 0,0005 mg/kg/h a sevofluranom v koncentrácii 1 – 2 %, zatiaľ čo neuromuskulárna blokáda bola docielená podávaním atracuria v dávke 50 mg každých 40 minút. Na udržiavanie anestézie nebol podávaný propofol.

Operačný postup a protokol na použitie mimotelového obehu

Pri všetkých kardiochirurgických operačných výkonoch bol realizovaný prístup k srdcu pomocou sternotómie. Pri operáciách bez použitia mimotelového obehu nedochádzalo k manipulácii s aortou (*no-touch aorta technique*). Nazofaryngeálna teplota bola udržiavaná nad 35 °C a systolický krvný tlak bol udržiavaný na hodnotách 80 mmHg a viac počas celého operačného výkonu.

U pacientov podstupujúcich operačný výkon v mimotelovom obehu antikoagulácia bola dosiahnutá podaním heparínu v dávke udržiavajúcej aktivovaný koagulačný čas (ACT) nad 480 sekúnd. Ako náplň do kardiopulmonálneho bypassu bolo použitých 1 000 ml Ringerovho roztoku a 250 ml 20 % manitolu. Ľahká hypotermia 34 – 35 °C bola dosiahnutá počas mimotelového obehu, prietok pumpou bol nastavený na 2,4 – 2,8 l/min/m² a stredný arteriálny tlak bol udržiavaný medzi 70 – 75 mmHg. Hematokrit bol udržiavaný na úrovni 25 – 35 %. Ochrana myokardu bola dosiahnutá intermitentným podávaním studenej krvnej kardioplegie (St. Thomas kardioplegický roztok ochladený na 3 – 6 °C), kde krv a krytaloid sú v pomere 5 : 1. Inspiračná frakcia kyslíka (FiO₂) bola upravená, aby udržiavala arteriálny tlak kyslíka medzi 150 – 250 mmHg, a prietok plynov bol nastavený tak, aby udržiaval arteriálny tlak oxidu uhličitého medzi 35 – 40 mmHg bez korekcie teploty (α-stat).

Manažment po operácii

Po operácii boli všetci pacienti prijatí na Klinikum anestéziológie a intenzívnej medicíny (KAIM), kde bol realizovaný štandardný protokol týkajúci sa sedácie, analgézie a umelej pľúcnej ventilácie (UPV). Pacienti boli udržiavaní na UPV, kým sa ich stav stabilizoval a bolo možné ich extubovať. Pacienti boli extubovaní na základe nasledovných kritérií: orientovaní, spolupracujúci, parciálny tlak kyslíka (pO₂) 10 – 11 kPa a oxigenačný index pO₂/FiO₂ > 300. Na KAIM boli pacienti sedovaní propofolom až do obdobia extubácie. Analgézia bola docielená intravenóznou infúziou morfinu v dávke 2 mg/h, algifénom (metamizol, pitofenon, fempiverinium, Zentiva Group, a. s., ČR) 2,5 g každých 8 hodín a intravenózne aplikovaným tramadolom 100 mg každých 8 hodín.

Hodnotenie delíria

Prítomnosť pooperačného delíria bola hodnotená pomocou skórovacej škály CAM-ICU (The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit). Táto skórovacia škála umožňuje objektívne sledovanie delíria nielen u extubovaných pacientov, ale aj u zaintubovaných pacientov na UPV. Zakladá sa na DSM kritériách (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) a zahŕňa 4-bodový algoritmus posudzujúci: 1) akútny nástup, prípadne kolísavý priebeh zmeny duševného stavu, 2) nepozornosť, 3) dezorganizáciu myslenia a 4) zmenený stav vedomia. Pacientovi bola stanovená diagnóza delíria, ak boli súčasne pozitívne sledované parametre 1) + 2) + [3) alebo 4)].

Všetky zdravotné sestry na KAIM a JIS boli zaškolené ohľadom používania skórovacej škály CAM-ICU tak u umelo ventilovaných, ako aj extubovaných pacientov.

Úroveň sedácie (úroveň excitability) bola hodnotená pomocou The Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS skóre).

Štatistická analýza

Údaje sú vyjadrené ako priemerná hodnota +/- smerodajná odchýlka (SD). Kategorické premenné sú udané ako počet pacientov (percento). Univariate analýza bola realizovaná za účelom identifikovania perioperačných rizikových faktorov asociovaných so vznikom delíria použitím Chi-square analýzy alebo Fisherovho exaktného testu. Rôzne medzné hodnoty pre spojité premenné boli vyšetřované, aby sa zistila najlepšia spojitost so vznikom delíria. Odds ratios (OR; pomer pravdepodobnosti) boli vypočítané, aby stanovili veľkosť účinku perioperačných rizikových faktorov na vznik delíria. Premenné asociované s *p* hodnotou < 0,05 v univariate analýze a premenné považované za klinicky významné boli použité v multivariate regresnej analýze za účelom identifikovania nezávislých rizikových faktorov delíria. Na tento účel bola použitá technika postupnej regresnej analýzy. Nakoniec boli obe skupiny navzájom štatisticky spárované (konfrontované), analyzované a porovnávané.

Na štatistickú analýzu bol použitý SPSS softvér, verzia 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Výsledky

Pooperačné delírium sa rozvinulo u 52 z 250 pacientov kontrolnej skupiny (20,8 %). V skupine s perioperačne aplikovaným dexmedetomidinom bolo pooperačné delírium prítomné u 13 pacientov (5,2 %). Zaznamenal sa štatisticky významný rozdiel v incidencii delíria medzi oboma skupinami (*p* = 0,001).

Predoperačná, perioperačná a pooperačná klinická charakteristika pacientov a vzájomné porovnanie oboch skupín sú uvedené v tabuľke 1.

Pacienti s rozvinutým pooperačným delíriom v oboch skupinách strávili dlhšie obdobie na JIS (*p* < 0,0001, respektíve *p* = 0,015), u pacientov v kontrolnej skupine sa predĺžila aj celková dĺžka hospitalizácie v zdravotníckom zariadení v porovnaní s pacientmi, ktorým bol podaný dexmedetomidin (*p* < 0,0001, respektíve *p* = 0,125). Hospitalizácia pacienta na JIS nie je prediktorom pooperačného delíria (*p* = 0,534).

Univariate analýza premenných kontrolnej skupiny potvrdila, že vyšší vek (*p* < 0,0001), vyššia

Tabuľka 1. Predoperačná, perioperačná a pooperačná klinická charakteristika pacientov: porovnanie kontrolnej skupiny a skupiny s dexmedetomidinom

Parameter	Kontrolná skupina spolu (n = 250)	Skupina s dexmedetomidinom spolu (n = 250)	P hodnota
Vek, priemerný vek v rokoch +/- SD	65,2 +/- 10,3	64,9 +/- 10,5	0,701
< 50 rokov	19 (7,6 %)	21 (8,4 %)	
50 – 70 rokov	146 (58,4 %)	142 (56,8 %)	
> 70 rokov	85 (34,0 %)	87 (34,8 %)	
Muži	171 (68,4 %)	166 (66,4 %)	0,702
Ženy	79 (31,6 %)	84 (33,6 %)	
Diabetes mellitus	77 (30,8 %)	84 (33,6 %)	0,502
Arteriálna hypertenzia	229 (91,6 %)	225 (90,0 %)	0,536
Hypercholesterolemia	187 (74,8 %)	196 (78,4 %)	0,341
Fajčenie	88 (35,2 %)	96 (38,4 %)	0,458
Abúzus alkoholu	26 (10,2 %)	7 (2,8 %)	0,001
Psychiatrické ochorenie v anamnéze	22 (8,8 %)	15 (6,0 %)	0,232
EuroSCORE II, priemerná hodnota +/- SD	2,63 +/- 2,65 %	3,18 +/- 3,82 %	0,152
Nízke riziko < 1,6 %	106 (42,4 %)	92 (36,8 %)	
Stredne závažné riziko 1,6 – 6,7 %	124 (49,6 %)	134 (53,6 %)	
Vysoké riziko > 6,7 %	20 (8,0 %)	24 (9,6 %)	
Typ operácie			
CABG	104 (41,6 %)	112 (45,6 %)	0,066
AVR	50 (20,0 %)	33 (13,2 %)	0,064
MVR	20 (8,0 %)	13 (5,2 %)	0,450
CABG + AVR	27 (10,8 %)	25 (10,0 %)	0,363
CABG + MVR	8 (3,2 %)	23 (9,2 %)	1
AVR + MVR	4 (1,6 %)	3 (1,2 %)	0,146
AVR + MVR + CABG	3 (1,2 %)	2 (0,8 %)	1
OPCAB	32 (12,8 %)	25 (10,0 %)	0,395
Iné (ASD, Myxóm, SKN, Bentall)	2 (0,8 %)	14 (5,6 %)	0,001
ACC, priemerný čas v min. +/- SD	55,11 +/- 38,61	56,47 +/- 39,65	0,001
≤ 60 min.	101 (40,4 %)	153 (61,2 %)	
> 60 min.	149 (59,6 %)	97 (38,8 %)	
CPB, priemerný čas v min. +/- SD	72,90 +/- 45,46	76,27 +/- 47,85	0,001
≤ 120 min.	232 (92,8 %)	213 (85,2 %)	
> 120 min.	18 (7,2 %)	37 (14,8 %)	
Sufentanil, priemerná dávka v mg +/- SD	0,15 +/- 0,03	0,15 +/- 0,04	0,001
≤ 0,15 mg	178 (71,2 %)	176 (70,4 %)	
> 0,15 mg	72 (28,8 %)	74 (29,6 %)	
Benzodiazepíny, priemerná dávka v mg +/- SD	4,73 +/- 2,86	3,53 +/- 3,42	0,017
≤ 5 mg	217 (86,8 %)	232 (92,8 %)	
> 5 mg	33 (13,2 %)	18 (7,2 %)	
UPV, priemerný čas v hod. +/- SD	3,70 +/- 2,39	4,78 +/- 6,56	0,008
Hospitalizácia na JIS, priemerná dĺžka v dňoch +/- SD	4,62 +/- 3,47	4,33 +/- 3,24	0,337
≤ 3 dní	126 (50,4 %)	136 (54,4 %)	
> 3 dni	124 (49,6 %)	114 (45,6 %)	
Hospitalizácia v zdravotníckom zariadení, priemerná dĺžka v dňoch +/- SD	10,84 +/- 6,85	9,71 +/- 4,79	0,034
≤ 10 dní	180 (72,0 %)	182 (72,8 %)	
> 10 dní	70 (28,0 %)	68 (27,2 %)	

Legenda: n = počet, SD = smerodajná odchýlka, CABG = chirurgická revaskularizácia myokardu, AVR = náhrada aortálnej chlopne, MVR = náhrada mitrálnej chlopne, OPCAB = chirurgická revaskularizácia myokardu na bijúcom srdci, ASD = defekt predsieňového septa, SKN = suprakoronárna náhrada, ACC = naloženie aortálnej svorky, min. = minúta, CPB = mimotelový obeh, mg = miligram, UPV = umelá pľúcna ventilácia, hod. = hodina, JIS = jednotka intenzívnej starostlivosti

hodnota EuroSCORE II (*p* < 0,0001), dlhšie trvanie mimotelového obehu (*p* < 0,0001), dlhšie naloženie aortálnej svorky (*p* < 0,0001) a dávka sufentanilu (*p* = 0,010) boli silne nezávisle asociované so vznikom pooperačného delíria.

V multivariate analýze premenných kontrolnej skupiny premenné: vek (*p* < 0,001), hodnota EuroSCORE II (*p* < 0,001), dĺžka trvania mimotelového obehu a dĺžka naloženia aortálnej svorky (*p* < 0,05), dávka sufentanilu (*p* < 0,001), podáva-

nie benzodiazepínov ($p < 0,05$) a operácia CABG ($p < 0,001$) predstavujú všetko prediktory vzniku pooperačného delíria.

Univariate analýza premenných skupiny s dexmedetomidinom potvrdila, že vyšší vek ($p = 0,001$) a vyššia hodnota EuroSCORE II ($p = 0,035$) boli silne asociované so vznikom pooperačného delíria. Pokiaľ ide o dĺžku trvania mimotelového obehu, výsledky štatistickej analýzy preukázali, že čas > 120 minút taktiež predstavuje prediktor rozvoja pooperačného delíria ($p = 0,018$). Navyše, aj dávka sufentanilu $> 0,15$ mg predstavuje prediktor vzniku pooperačného delíria ($p = 0,014$). Avšak, dĺžka naloženia aortálnej svorky > 60 minút predstavuje len slabý prediktor rozvoja pooperačného delíria ($p = 0,085$). Tieto získané výsledky preukazujú, že perioperačné podanie dexmedetomidinu eliminuje prediktívny vplyv dĺžky naloženia aortálnej svorky na rozvoj pooperačného delíria.

Pacienti kontrolnej skupiny, u ktorých trvanie mimotelového obehu počas operácie presiahlo 120 minút, mali 15-násobne vyššie riziko vzniku pooperačného delíria. Rovnako zvyšuje riziko vzniku pooperačného delíria aj dlhšie trvajúce naloženie aortálnej svorky. Vyššie dávky sufentanilu zvyšujú riziko vzniku pooperačného delíria (pacientom bola podávaná počas operačného výkonu fixná dávka sufentanilu $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Z výsledkov tejto analýzy možno pozorovať, že niektoré premenné ako použitie mimotelového obehu, čas naloženia aortálnej svorky a dávka podaného sufentanilu priamo súvisia s rovnakým parametrom, a to časom. Súhrnne možno konštatovať, že čím dlhšie trvá samotná operácia, tým vyššie je riziko vzniku pooperačného delíria.

V druhej skupine pacientov perioperačné podanie dexmedetomidinu podľa výsledkov univariate analýzy neeliminuje úplne vplyv parametra času na rozvinutie sa pooperačného delíria.

Podávanie benzodiazepínov v kontrolnej skupine predstavovalo podľa výsledkov univariate analýzy intermediárny prediktor rozvoja pooperačného delíria ($p = 0,055$). V multivariate analýze sa podávanie benzodiazepínov preukázalo ako silný prediktor pooperačného delíria ($p < 0,050$). V skupine s dexmedetomidinom podávanie benzodiazepínov nepredstavovalo prediktor vzniku pooperačného delíria ($p = 0,334$).

Z jednotlivých typov operačných výkonov bola v kontrolnej skupine asociovaná s výskytom pooperačného delíria operácia CABG ($p = 0,010$), zatiaľ čo v skupine s dexmedetomidinom predstavovali kombinované operácie s intervenciou na úrovni srdcových chlopní prediktor poope-

Tabuľka 2. Univariate analýza premenných – kontrolná skupina

P. No.	Premenná	Cel. No.	Delírium prítomné No. (%)	Delírium neprítomné No. (%)	Sig. P hodn.	Exp(B) OR	95 % C. I. pre Exp(B) OR	
							Nižšie	Vyššie
1.	Vek (v rokoch)	250	52 (20,8 %)	198 (79,2 %)	$< 0,0001$	1,090	1,048	1,133
	< 50	19	0 (0 %)	19 (100 %)				
	50 – 70	146	18 (12,4 %)	128 (87,6 %)				
	> 70	85	34 (40,0 %)	51 (60,0 %)				
2.	Pohlavie	250	52	198	0,616	0,842	0,431	1,646
	Muži	171	37 (21,8 %)	134 (78,2 %)				
	Ženy	79	15 (19,0 %)	64 (81,0 %)				
3.	EuroSCORE II	250	52 (20,8 %)	198 (79,2 %)	$< 0,0001$	1,348	1,187	1,153
	NR $< 1,6$ %	106	8 (7,5 %)	98 (92,5 %)	$< 0,0001$			
	SR 1,6 – 6,7 %	124	34 (26,8 %)	90 (73,2 %)	$< 0,0001$	4,492	1,971	10,236
	VR $> 6,7$ %	20	11 (55,0 %)	9 (45,0 %)	$< 0,0001$	14,972	4,797	46,729
4.	DM	77	21 (27,3 %)	56 (72,7 %)	0,992	1,706	0,904	3,217
5.	AH	229	49 (21,4 %)	180 (78,6 %)	0,441	1,642	0,465	5,805
6.	HLP	187	36 (19,3 %)	151 (80,7 %)	0,309	0,705	0,359	1,383
7.	Fajčenie	88	13 (14,4 %)	75 (85,6 %)	0,082	0,542	0,272	1,082
8.	Abúzus alkoholu	26	5 (19,3 %)	21 (80,7 %)	0,827	0,892	0,319	2,490
9.	Psych. ochorenie	22	2 (9,1 %)	20 (90,9 %)	0,171	0,354	0,080	1,566
10.	ACC čas v min.	250	52 (20,8 %)	198 (79,2 %)	0,003	1,010	1,003	1,017
	ACC čas podsk.	250	52 (20,8 %)	198 (79,2 %)	0,108	1,708	0,889	3,280
	≤ 60 min.	101	16 (15,8 %)	85 (84,2 %)	0,4133			
	> 60 min.	149	36 (24,2 %)	113 (75,8 %)	$< 0,001$			
11.	CPB čas podsk.	250	52 (20,8 %)	198 (79,2 %)	0,015	1,010	1,002	1,017
	≤ 120 min.	232	42 (18,1 %)	190 (81,9 %)	0,015	1,010	1,002	1,017
	> 120 min.	18	10 (55,6 %)	8 (44,4 %)	$< 0,0001$	15,188	3,749	61,626
12.	Sufentanil d. mg	250	52 (20,8 %)	198 (79,2 %)	$< 0,0101$	12,419	6,649	92,644
13.	Benzodiaz. d. mg	250	52 (20,8 %)	198 (79,2 %)	0,055	1,120	0,998	1,257
	≤ 5 mg	217	46 (21,3 %)	171 (78,7 %)				
	> 5 mg	33	6 (18,2 %)	27 (81,8 %)				
14.	UPV > 24 hod.	0	0	0	n/a	n/a	n/a	n/a
15.	Hosp. na JIS	250	52 (20,8 %)	198 (79,2 %)	0,534	1,225	0,646	2,320
	Hosp. na JIS, dni	250	52 (20,8 %)	198 (79,2 %)	$< 0,0001$	1,256	1,137	1,387
16.	Cel. hosp., dni	250	52 (20,8 %)	198 (79,2 %)	$< 0,0001$	1,112	1,056	1,172
17.	Typ operácie	250	52 (20,8 %)	198 (79,2 %)				
	OPCAB	32	6 (18,8 %)	26 (81,2 %)	0,823	0,897	0,348	2,317
	CABG	104	20 (19,2 %)	84 (80,8 %)	0,010	2,427	1,238	4,760
18.	Komb. op., + iné	114	26 (29,6 %)	88 (70,4 %)	0,460	1,269	0,674	2,390

Legenda: P. = parameter, Cel. = celkový, No. = počet, sig. = významnosť, hodn. = hodnota, Exp(B) = koeficient, OR = pomer pravdepodobnosti, C. I. = interval spoľahlivosti, NR = nízke riziko, SR = stredne závažné riziko, VR = vysoké riziko, DM = diabetes mellitus, AH = artériová hypertenzia, HLP = hypercholesterolémia, Psych. = psychiatrické, ACC = naloženie aortálnej svorky, podsk. = podskupina, min. = minúta, CPB = mimotelový obeh, d. = dávka, mg = miligram, Benzodiaz. = benzodiazepíny, UPV = umelá pľúcna ventilácia, hod. = hodina, n/a = neaplikovateľné, Hosp. = hospitalizácia, JIS = jednotka intenzívnej starostlivosti, OPCAB = chirurgická revaskularizácia myokardu na bijúcom srdci, CABG = chirurgická revaskularizácia myokardu, Komb. = kombinovaný, op. = operačný výkon

račného delíria ($p = 0,036$). V multivariate analýze premenných kontrolnej skupiny premenné: vek ($p < 0,001$), hodnota EuroSCORE II ($p < 0,001$), dĺžka trvania mimotelového obehu a dĺžka naloženia aortálnej svorky ($p < 0,05$), dávka sufentanilu ($p < 0,001$), podávanie benzodiazepínov ($p < 0,05$) a operácia CABG ($p < 0,001$) predstavujú všetko prediktory vzniku pooperačného delíria. V multivariate analýze premenných skupiny s dexmedetomidinom predstavoval len vek prediktor vzniku pooperačného delíria ($p = 0,001$).

V tabuľke 2 sa nachádzajú výsledky univariate analýzy premenných kontrolnej skupiny, tabuľka 3 prináša výsledky univariate analýzy

premených v skupine s dexmedetomidinom a tabuľka 4 znázorňuje výsledky multivariate analýzy premenných oboch skupín.

Incidencia delíria vo vzťahu ku každej premennej spomedzi oboch skupín je znázornená v tabuľke 1.

Vzájomným porovnaním oboch skupín bolo štatisticky preukázané, že vyšší vek ($p = 0,001$), vyššia hodnota EuroSCORE II ($p = 0,001$) a kardiochirurgické operácie typu CABG ($p = 0,015$) sú asociované so zvýšeným rizikom vzniku pooperačného delíria. Perioperačné prediktory veľmi úzko súvisiace s parametrom času, akými sú dĺžka trvania mimotelového obehu

Tabuľka 3. Univariate analýza premenných – skupina s dexmedetomidinom

P. No.	Premenná	Cel. No.	Delírium prítomné No. (%)	Delírium neprítomné No. (%)	Sig. P hodn.	Exp(B) OR	95 % C. I. pre Ex (B) OR	
							Nižšie	Vyššie
1.	Vek (v rokoch)	250	13 (5,2 %)	237 (94,8 %)	0,001	1,166	1,068	1,271
	< 50	21	0 (0 %)	21 (100 %)				
	50 – 70	142	3 (2,1 %)	139 (97,8 %)				
	> 70	87	10 (11,5 %)	77 (88,5 %)				
2.	Pohlavie	250	13	237	0,840	0,883	0,264	2,957
	Muži	166	8 (4,8 %)	158 (95,2 %)				
	Ženy	84	5 (5,9 %)	79 (94,1 %)				
3.	EuroSCORE II	250	13 (5,2 %)	237 (94,8 %)	0,035	1,098	1,007	1,198
	NR < 1,6 %	92	0 (0 %)	92 (100 %)				
	SR 1,6 – 6,7 %	134	10 (7,5 %)	124 (92,5 %)				
	VR > 6,7 %	24	3 (12,5 %)	21 (87,5 %)	0,376	0,538	0,137	2,119
4.	DM	84	6 (7,1 %)	78 (92,9)	0,336	1,736	0,564	5,341
5.	AH	225	13 (5,8 %)	212 (94,2 %)	0,998	10,093	0,000	
6.	HLP	196	11 (5,6 %)	185 (94,4 %)	0,574	1,554	0,334	7,234
7.	Fajčenie	96	4 (4,2 %)	92 (95,8 %)	0,555	0,696	0,208	2,325
8.	Abúzus alkoholu	7	1 (14,3 %)	6 (85,7 %)	0,300	3,194	0,356	28,689
9.	Psych. ochorenie	15	1 (6,7 %)	14 (93,3 %)	0,796	3,321	0,160	10,902
10.	ACC čas v min.				0,127	1,009	0,997	1,020
	ACC čas podsk.	250	13 (5,2 %)	237 (94,8 %)	0,085	2,740	0,869	8,639
	≤ 60 min.	153	5 (3,3 %)	148 (96,7 %)				
	> 60 min.	97	8 (8,2 %)	89 (91,8 %)				
11.	CPB čas min.				0,121	1,008	0,998	1,017
	CPB čas podsk.	250	13 (5,2 %)	237 (94,8 %)	0,018	4,133	1,271	13,443
	≤ 120 min.	213	8 (3,8 %)	205 (96,2 %)				
	> 120 min.	37	5 (13,5 %)	32 (86,5 %)				
12.	Sufentanil d. mg > 0,15	74	6 (8,1 %)	68 (91,9 %)	0,014	5,394	3,403	34,490
13.	Benzodiaz. d. mg	250	13 (5,2 %)	237 (94,8 %)	0,334	1,071	0,931	1,232
	Benzodiaz. d. podsk.				0,226	2,679	0,544	13,199
	≤ 5 mg	232	11 (4,7 %)	221 (95,3 %)				
	> 5 mg	18	2 (11,1 %)	16 (88,9 %)				
14.	UPV hod.	250	13 (5,2 %)	237 (94,8 %)	0,999	1,000	0,918	1,089
	UPV podsk. > 24 hod.	1	0 (0 %)	1 (100 %)	1,000	0,000	0,000	
15.	Hosp. na JIS	250	13 (5,2 %)	237 (94,8 %)	0,015	1,142	1,026	1,272
16.	Cel. hosp., dni	250	13 (5,2 %)	237 (94,8 %)	0,125	1,065	0,982	1,155
17.	Typ operácie							
	OPCAB	25	1 (4,0 %)	24 (96,0 %)	0,773	0,736	0,092	5,911
	CABG	112	4 (3,6 %)	108 (96,4 %)	0,746	1,221	0,365	4,084
18.	Komb. op., + iné	113	8 (7,1 %)	105 (92,9 %)	0,036	4,420	1,099	17,784

Legenda: P. = parameter, Cel. = celkový/á, No. = počet, sig. = signifikantná, hodn. = hodnota, Exp(B) = koeficient, OR = pomer pravdepodobnosti, C. I. = interval spoľahlivosti, NR = nízke riziko, SR = stredne zdvožené riziko, VR = vysoké riziko, DM = diabetes mellitus, AH = artériová hypertenzia, HLP = hypercholesterolémia, Psych. = psychiatrické, ACC = naloženie aortálnej svorky, podsk. = podskupina, min. = minúta, CPB = mimotelový obeh, d. = dávka, mg = miligram, Benzodiaz. = benzodiazepíny, UPV = umelá pľúcna ventilácia, hod. = hodina, Hosp. = hospitalizácia, JIS = jednotka intenzívnej starostlivosti, OPCAB = chirurgická revaskularizácia myokardu na bijnúom srdci, CABG = chirurgická revaskularizácia myokardu, Komb. = kombinovaný, op. = operačný výkon

($p = 0,001$), dĺžka naloženia aortálnej svorky ($p = 0,004$) a dávka sufentanilu $> 0,15$ mg ($p = 0,010$) boli taktiež asociované so zvýšeným rizikom vzniku pooperačného delíria. V neposlednom rade, u pacientov s plne manifestovaným delíriom býva prítomná prolongovaná hospitalizácia na JIS ($p = 0,001$), ako aj celková hospitalizácia v zdravotníckom zariadení ($p = 0,001$).

Štatistická porovnávací analýza premenných oboch skupín zakladajúca sa na výskyte pooperačného delíria je znázornená v tabuľke 5.

Nemocničná mortalita dosahovala v kontrolnej skupine 1,6 % a v skupine pacientov s perioperačne podaným dexmedetomidinom 1,2 %.

Diskusia

Táto prospektívna klinická observačná štúdia preukázala, že sedácia dexmedetomidinom bola asociovaná so signifikantným poklesom incidencie pooperačného delíria u pacientov po kardiochirurgických operáciách. Výskyt pooperačného delíria v kontrolnej skupine pacientov

dosahoval 20,8 %, zatiaľ čo incidencia delíria u pacientov, ktorým bol perioperačne podaný dexmedetomidin, predstavovala 5,2 %. Podobne Maldonado et al. (8) vo svojej randomizovanej štúdiu preukázali, že incidencia pooperačného delíria u pacientov, ktorým bol aplikovaný dexmedetomidin predstavovala 3 %, čo bol signifikantne nižší výskyt delíria v porovnaní so skupinami pacientov, ktorým bol za účelom sedácie podávaný propofol, respektíve midazolam.

Okrem toho, randomizovaná štúdia DEXCOM (9) porovnávala prevalenciu delíria u pacientov po kardiochirurgických operáciách, ktorým bol podávaný dexmedetomidin v porovnaní s opiatovou sedáciou morfínom. Výsledky DEXCOM štúdie naznačujú trend smerujúci k nižšej miere výskytu pooperačného delíria u pacientov v skupine s dexmedetomidinom spolu so signifikantne kratším trvaním epizódy delíria ($p = 0,037$).

Lin et al. (10) vypracovali metaanalýzu, v ktorej taktiež potvrdili, že sedácia dexmedetomidinom znižuje incidencia delíria u pacientov po kardiochirurgických operáciách ($p = 0,0004$).

V skupine pacientov s dexmedetomidinom boli vyšší vek, vyššia hodnota EuroSCORE II, dlhšie trvanie mimotelového obehu a vyššia dávka podaného sufentanilu silne asociované s rozvojom pooperačného delíria. Z výsledkov analýzy je zjavné, že perioperačné podanie dexmedetomidinu neeliminuje prediktívny vplyv použitia mimotelového obehu a dávky podaného sufentanilu na vznik pooperačného delíria.

Vykonaním párovania sa preukázalo, že oba klinické súbory sú navzájom štatisticky porovnateľné. Vzájomným porovnaním oboch skupín bolo štatisticky preukázané, že vyšší vek, vyššia hodnota EuroSCORE II a kardiochirurgické operácie zamerané na revaskularizáciu myokardu sú asociované so zvýšeným rizikom vzniku pooperačného delíria. Perioperačné prediktory veľmi úzko súvisiace s časom, akými sú dĺžka trvania mimotelového obehu, dĺžka času naloženia aortálnej svorky a dávka sufentanilu $> 0,15$ mg boli taktiež asociované so zvýšeným rizikom vzniku pooperačného delíria.

Pokročilý vek je v dostupnej literatúre nepretržite opisovaný ako prediktor pooperačného delíria (11). Osse et al. (7) preukázali, že hodnota EuroSCORE II väčšia ako 6 % je asociovaná s výskytom pooperačného delíria.

Ďalšie dva perioperačné prediktory asociované s rozvojom pooperačného delíria zistené v nami realizovanej klinickej štúdiu predstavujú dlhšie trvanie mimotelového obehu a dlhšie naloženie aortálnej svorky. Viaceré v literatúre dostupné

publikované práce udávajú podobné výsledky. Andrejaitiene et al. (12) udávajú, že čas naloženia aortálnej svorky > 68 minút je asociovaný s rozvojom pooperačného delíria. Podobné výsledky uvádzajú vo svojich prácach aj ďalší autori, ktorí udávajú, že dlhšie trvanie mimotelového obehu je spojené so vznikom pooperačného delíria (13). Predpokladá sa, že aterosklerotický proces prebiehajúci na úrovni mozgových ciev v kombinácii s pooperačnými zápalovými zmenami môže zhoršovať prietok krvi mozgovou cirkuláciou, čo môže byť navyše umocnené nepulzatilným tokom mimotelového obehu (14). Dlhšie trvanie kardiochirurgickej operácie koreluje s dlhším časom stráveným v podmienkach mimotelového obehu. Brown et al. (15) preukázali, že dlhšie trvanie mimotelového obehu je asociované s nárastom počtu plynových (vzduch) mikroembolizácií unikajúcich do mozgovej cirkulácie. Dlhé trvanie operácie býva najčastejšie z dôvodu realizácie náročného kombinovaného výkonu vyžadujúceho si častejšiu manipuláciu so srdcom a veľkými cievami, ktorá vedie v niektorých prípadoch k embolizačnému fenoménu.

Rovnako aj dlhšie trvanie UPV bolo podľa výsledkov štatistickej analýzy asociované s rozvojom pooperačného delíria. Aj iní autori vo svojich prácach udávajú, že dĺžka trvania UPV (prolongovaná ventilácia > 24 hodín) predstavuje nezávislý prediktor vzniku pooperačného delíria (10).

Výsledky analýzy našej klinickej štúdie taktiež preukázali, že vyššie dávky sufentanilu (pacientom bola podávaná počas operačného výkonu fixná dávka sufentanilu $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) zvyšujú riziko vzniku pooperačného delíria. Dávka podaného sufentanilu závisí predovšetkým od času, takže dlhšie trvanie operácie si vyžaduje podanie celkovo väčšej dávky sufentanilu, čo zvyšuje riziko vzniku pooperačného delíria. Táto spojitosť bola skúmaná aj inými autormi. Burkart et al. (16) pozorovali, že zvyšujúca sa dávka perioperačne podaného fentanyl sa javí ako prediktor pooperačného delíria.

Gunaydin et al. (17) zaznamenali vyššiu mieru výskytu delíria u pacientov po vedení anestézie s podaním vyšších dávok fentanyl v porovnaní s vedením barbiturátovej anestézie bez podávania fentanyl. Vzájomným porovnaním remifentanilu s fentanylom podávaným u kardiochirurgických pacientov Cheng et al. (18) zistili signifikantne nižšiu mieru výskytu stavov zmätenosti v skupine pacientov s remifentanylom. Podávanie remifentanilu by bolo vhodné zvážiť ako alternatívnu formu opiátovej analgézie v budúcich štúdiách so zameraním na prevenciu pooperačného delíria.

Tabuľka 4. Multivarietná analýza premenných oboch skupín

Premenná	Kontrolná skupina		Skupina s dexmedetomidinom	P hodnota
	OR (95 %)	P hodnota	OR (95 %)	
Vek	1,106 (1,061 – 1,155)	< 0,050	1,179 (1,067 – 1,303)	0,001
EuroSCORE II	1,331 (1,171 – 1,514)	< 0,050		
CPB čas	1,009 (1,002 – 1,016)	< 0,050		
ACC čas	1,010 (1,002 – 1,019)	< 0,050		
Sufentanil d.	5,657 (2,159 – 14,821)	< 0,001		
Benzodiaz. pod.	2,056 (1,036 – 4,081)	< 0,050		
CABG	6,142 (2,248 – 16,782)	< 0,001		

Legenda: OR = pomer pravdepodobnosti, CPB = mimotelový obeh, ACC = naloženie aortálnej svorky, d. = dávka, Benzodiaz. = benzodiazepíny, pod. = podanie, CABG = chirurgická revaskularizácia myokardu

Podávanie benzodiazepínov predstavovalo podľa výsledkov analýzy intermediárny prediktor vzniku pooperačného delíria v kontrolnej skupine pacientov, zatiaľ čo v skupine pacientov s dexmedetomidinom podávanie benzodiazepínov nepredstavovalo prediktor vzniku pooperačného delíria. Pandharipande et al. (19) vo svojej práci udávajú, že podávanie benzodiazepínov predstavuje jeden z najsilnejších modifikovateľných rizikových faktorov vzniku pooperačného delíria. V nami realizovanej klinickej štúdií sa u pacientov rozvinula hyperaktívna a zmiešaná forma delíria. McPherson et al. (20) pozorovali u pacientov, ktorým boli podávané benzodiazepíny a ktorí boli tlmení po kardiochirurgickej operácii, výskyt hypoaktívnej formy delíria. Zamedzenie vzniku farmakologicky indukovaného útľmu v dôsledku podania benzodiazepínov, respektíve fyzioterapeutické postupy – včasná mobilizácia (hneď ako je to možné) – by mali byť súčasťou efektívnej preventívnej stratégie znižujúcej vznik pooperačného delíria. Na našom pracovisku sú pacienti s nekomplikovaným pooperačným priebehom zvyčajne plne mobilizovaní na 4. pooperačný deň, takže v tomto smere existuje možnosť na potenciálne zlepšenie pooperačného výsledku.

Zo všetkých typov operácií realizovaných u pacientov v našej klinickej štúdií boli CABG (v kontrolnej skupine pacientov) a kombinované operačné výkony s intervenciou na chlopniach a súčasnou revaskularizáciou myokardu (skupina s dexmedetomidinom) signifikantne asociované so vznikom pooperačného delíria. V literatúre bola opísaná vyššia incidencia pooperačného delíria aj u pacientov podstupujúcich operáciu s izolovanou náhradou chlopne, prípadne kombinovaný operačný výkon s náhradou chlopne a chirurgickou revaskularizáciou myokardu v porovnaní s pacientmi podstupujúcimi samotnú operáciu CABG (21). Dôvodom tejto skutočnosti podľa autorov môže byť embolizácia vzduchom, ktorý sa dostane do dutín srdca (v menšej miere sa uplatňuje pri chirurgickej revaskularizácii myokardu), respektíve solídnymi čistočkami (kalci-

fikáty, fragmenty aterómových plátov) pri operačných výkonoch s intervenciou na chlopniach, ktoré sú realizované na otvorenom srdci. V našej klinickej štúdií relatívne malý počet pacientov podstupujúcich operáciu s náhradou chlopne v porovnaní s početne zastúpenou kohortou pacientov podstupujúcich CABG by mohol byť zodpovedný za skutočnosť, že v skúmanej populácii pacientov boli s rozvojom pooperačného delíria asociovaní len pacienti podstupujúci izolovanú CABG, respektíve kombinovaný operačný výkon s náhradou chlopne a súčasnou chirurgickou revaskularizáciou myokardu a nie pacienti, ktorí sa podrobili operačnému výkonu s náhradou chlopne.

Podľa údajov dostupných v literatúre sa pooperačné delírium vyskytuje najčastejšie počas prvých 5 pooperačných dní (22). Ak je delírium diagnostikované v deň operácie, respektíve po šiestom pooperačnom dni, nemusí bezprostredne súvisieť so samotným operačným výkonom. V takýchto prípadoch by mala byť vylúčená prítomnosť respiračných a urogenitálnych infekcií, užívanie psychotropných látok, acidóza či rôzne iné elektrolytové poruchy (23). Z tohto dôvodu bol v tejto klinickej štúdií stanovený časový úsek pre včasné pooperačné delírium na 2. – 6. deň po operácii.

Najmenej dve rozličné teórie je možné použiť na vysvetlenie skutočnosti, prečo sa u pacientov, ktorým bol podaný dexmedetomidin, pozoruje nižšia incidencia pooperačného delíria. Prvá teória je názoru, že dexmedetomidin má prirodzený efekt potláčať delírium. Na tento efekt má vplyv niekoľko špecifických charakteristík tejto účinnej látky. Dexmedetomidin sa vyznačuje vysokou a špecifickou receptorovou selektivitou. Viaceré štúdie uverejnili poznatky, že pravdepodobnosť delíria narastá s počtom prerušených neurotransmitterových ciest (4, 24). Dexmedetomidin navodzuje sedatívny účinok vyblokováním noradrenalinu z jeho väzby na α_2 -adrenergický receptor. Ďalšou vlastnosťou je jeho spolupôsobenie v presynaptickej noradrenergickej transmisii. Zmeny v noradrenergickom

Tabuľka 5. Štatistická porovnávací analýza premenných oboch skupín zakladajúca sa na výskyte pooperačného delíria

P. No.	Premenná	Cel. No.	Delírium prítomné No. (%)		Delírium neprít. No. (%)	Sig. P hodn.	Exp(B) OR	95 % C. I. pre Exp(B) OR	
			Kontrolná skupina	Skupina s dexmede.				Nižšie	Vyššie
	Incidencia		20,8	5,2		0,001	0,209	0,110	0,394
	Vek (v rokoch)					0,001	1,099	1,062	1,137
1.	< 50	21	0 (0 %)		21 (100 %)	0,001			
	50 – 70	142	3 (2,1 %)		139 (97,8 %)	0,997	0,000	0,000	
	> 70	87	10 (11,5 %)		77 (88,5 %)	0,001	0,202	0,113	0,364
2.	Pohlavie					0,543	0,838	0,473	1,482
	EuroSCORE II					0,001	1,158	1,076	1,246
3.	NR < 1,6 %					0,001			
	SR 1,6 – 6,7 %					0,001	0,066	0,024	0,180
	VR > 6,7 %					0,010	0,362	0,166	0,786
4.	DM					0,091	1,585	0,930	2,704
5.	AH					0,179	2,279	0,686	7,570
6.	HLP					0,702	0,838	0,558	1,564
7.	Fajčenie					0,071	0,575	0,316	1,049
8.	Abúzus alkoholu					0,920	1,050	0,407	2,706
9.	Psych. ochorenie					0,359	0,568	0,169	1,905
	Typ operácie								
	CABG					0,015	2,095	1,157	3,791
10.	OPCAB					0,742	0,866	0,366	2,045
	AVR					0,597	1,164	0,662	2,049
	MVR					0,139	1,688	0,844	3,374
	iné					0,141	2,770	0,713	10,758
11.	CPB čas					0,001	1,009	1,004	1,015
12.	ACC čas					0,004	1,009	1,003	1,016
13.	Sufentanil d. > 0,15 mg					0,010	24,111	16,649	61,867
14.	Benzodiaz. pod.					0,234	0,944	0,860	1,038
15.	UPV					0,302	1,023	0,980	1,067
16.	Hosp. na JIS					0,001	1,206	1,123	1,295
17.	Cel. hosp.					0,001	1,098	1,054	1,144

Legenda: P. = parameter, Cel. = celkový, No. = počet, neprít. = neprítomné, sig. = signifikantná, hodn. = hodnota, Exp(B) = koeficient, OR = pomer pravdepodobnosti, C. I. = interval spoľahlivosti, dexmede. = dexmedetomidin, NR = nízke riziko, SR = stredne závažné riziko, VR = vysoké riziko, DM = diabetes mellitus, AH = artériová hypertenzia, HLP = hypercholesterolemia, Psych. = psychiatrické, CABG = chirurgická revaskularizácia myokardu, OPCAB = chirurgická revaskularizácia myokardu na bijnúcom srdci, AVR = náhrada aortálnej chlopne, MVR = náhrada mitrálnej chlopne, CPB = mimotelový obeh, ACC = naloženie aortálnej svorky, d. = dávka, mg = miligram, Benzodiaz. = benzodiazepíny, pod. = podanie, UPV = umelá pľúcna ventilácia, Hosp. = hospitalizácia, JIS = jednotka intenzívnej starostlivosti

systéme boli opísané ako potenciálne príčinné faktory vzniku delíria (25). Vítanou vlastnosťou dexmedetomidínu je skutočnosť, že dokáže navodiť sedáciu bez útlmu dýchania. Hypoxia a anoxia v CNS predstavujú kritické situácie vedúce k delíriu (26). Ďalšou výhodou dexmedetomidínu je, že nemá významný anticholinergický účinok. V literatúre je dokumentovaná silná asociácia medzi preparátmi s anticholinergickým účinkom a rozvojom delíria (27). Niekoľko štúdií dospelo k zisteniu, že pacienti po operácii sedovaní pomocou dexmedetomidínu, si vyžadujú menšie celkové dávky opiátov – v priemere až o 40 %. Ide o významné zistenie, pretože vo viacerých prácach bol opísaný priamy vzťah medzi podávaním opiátov a rozvojom delíria (28). Navyše, dexmedetomidin pomáha upravovať

fyziológický cyklus spánok-bdenie. Je to dôležité z toho hľadiska, že spánková deprivácia a prerušenie spánku zohráva svoju úlohu v nástupe a ďalšom udržiavaní delíria (29).

Zástancovia druhej teórie sa domnievajú, že dôvod, prečo majú pacienti po dexmedetomidíne nižší výskyt delíria, nespočíva len v aplikácii samotného preparátu, ale v dôsledku toho, že títo pacienti neboli vystavení účinku iných ďalších účinných látok, ktoré môžu mať oveľa väčší potenciál navodiť delírium. Ako udávajú viacerí autori, GABAergické prípravky (propofol, midazolam) zohrávajú úlohu v rozvoji a zhoršovaní delíria (30).

V dostupnej publikovanej literatúre nie je veľa prác, ktoré by skúmali vplyv sedácie dexmedetomidínom v prevencii pooperačného

delíria a už obzvlášť nie, pokiaľ ide o kohortu pacientov po kardiochirurgických operáciách. Túto skutočnosť možno považovať za jeden zo silných aspektov v nami realizovanej klinickej štúdií.

Pacienti zaradení do štúdie predstavujú špecifickú populáciu, u ktorej operačné techniky, pooperačný manažment a farmakologická liečba boli realizované štandardným spôsobom, aby sa minimalizoval ich vplyv na klinický výsledok štúdie.

V nami realizovanej klinickej štúdií bolo vykonané aj vzájomné porovnanie oboch skupín pacientov zakladajúce sa na incidencii pooperačného delíria. Vzájomným porovnaním oboch skupín pacientov štatistická analýza preukázala, že vyšší vek, vyššia hodnota EuroSCORE II, čas trvania mimotelového obehu, dĺžka naloženia aortálnej svorky, celková dávka podaného sufentanilu a kardiochirurgické operácie typu CABG sa uplatňujú ako prediktory pooperačného delíria. Aj keď perioperačné podávanie dexmedetomidínu významne znižuje výskyt pooperačného delíria, prítomnosť a uplatnenie sa každého z vyššie uvedených rizikových faktorov nesie so sebou riziko rozvoja delíria po operácii, hoci toto riziko sa uplatňuje vo výrazne menšej miere u pacientov sedovaných dexmedetomidínom v porovnaní s pacientmi, ktorým nebol dexmedetomidin podaný v rámci sedácie. Z tohto dôvodu by mali byť aj napriek pozitívnemu efektu sedácie dexmedetomidínom navrhnuté ďalšie perioperačné stratégie za účelom ešte výraznejšieho zníženia incidencie pooperačného delíria u kardiochirurgických pacientov.

Štúdia má určité obmedzenia. Po prvé, táto práca predstavuje prospektívnu klinickú observačnú štúdiu. Randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia so silnejšou výpovednou hodnotou by mala byť vykonaná za účelom potvrdenia výsledkov nami realizovanej štúdie. Po druhé, u pacientov neboli realizované základné psychiatrické a kognitívne skríningové testy so zameraním na predoperačne prítomné mentálne poruchy, ktoré predstavujú silné prediktory rozvoja pooperačného delíria. Údaje o prítomnosti psychiatrických ochorení v sledovanej populácii boli získané z osobnej anamnézy pacientov, a preto ich skutočná incidencia by mohla byť podhodnotená. Po tretie, hodnotenie prítomnosti pooperačného delíria bolo realizované pomocou skórovacej škály CAM-ICU na KAIM a JIS. Vzhľadom na túto skutočnosť sa výsledky analýzy vzťahujú iba na prítomnosť včasného pooperačného delíria. Okrem toho, nebola

skúmaná ani vzájomná súvislosť rôznych perioperačne podávaných preparátov, napríklad inotropnej podpory a jej potenciálneho vplyvu na vznik pooperačného delíria.

Záver

Sedácia dexmedetomidinom signifikantne znižuje incidencia pooperačného delíria u pacientov po kardiochirurgických operáciách a eliminuje niektoré rizikové faktory, ktoré boli identifikované u pacientov, ktorým nebol dexmedetomidin podávaný perioperačne. Aj napriek sedácii dexmedetomidinom, prítomnosť a uplatnenie sa niektorého z rizikových faktorov, akými sú vyšší vek, vyššia hodnota EuroSCORE II, čas trvania mimotelového obehu, dĺžka času naloženia aortálnej svorky, dávka podaného sufentanilu a typ kardiochirurgickej operácie CABG, nesie so sebou určité riziko vzniku pooperačného delíria, ktoré však býva výrazne menšie u preventívne liečených pacientov. Z tohto dôvodu by mali byť navrhnuté ďalšie perioperačné stratégie za účelom ešte výraznejšieho zníženia incidence pooperačného delíria u kardiochirurgických pacientov. Sedácia dexmedetomidinom by mala byť zvážená u každého pacienta plánovaného na kardiochirurgickú operáciu.

Literatúra

- Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, et al. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scan Cardiovasc J*. 2007;41(3):212–217.
- Afonso A, Scurlock C, Reich D, et al. Predictive model for postoperative delirium in cardiac surgical patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;14(3):212–217.
- Ellis JE, Drijvers G, Pedlow S, et al. Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious postoperative sympatholysis. *Anesth Analg*. 1994;79:1133–1140.
- Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazole receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anesthesia*. 1999;54:146–165.
- Yang CL, Chen CH, Tsai PS, Wang TY, Huang CJ. Protective effects of Dexmedetomidine-Ketamine combination against ventilator induced lung injury in endotoxemia rats. *J Surg Res*. 2011;167:e273–e281.
- Sanders RD, Xu J, Shu Y, et al. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal Rats. *Anesthesiology*. 2009;110:1077–1085.
- Osse RJ, Fekkes D, Tulen JH, et al. High preoperative plasma neopterin predicts delirium after cardiac surgery in older patients. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):661–668.
- Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJA, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*. 2009;50:206–217.
- Shehabi Y, Grant P, Woltenden H, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine Compared to Morphine – DEXCOM study). *Anesthesiology*. 2009;111:1075–1084.
- Lin Y, Chen J, Wang Z. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg*. 2012;27(4):481–492.
- Kazmierksy J, Kowman M, Banach M, et al. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery. Results from the IPAC study. *J Psychom Res*. 2010;69(2):179–185.
- Andrejaitiene J, Sirviskas E. Early post-cardiac surgery delirium risk factors. *Perfusion*. 2011;27(2):105–112.
- Guenther U, Theuerkauf N, Fromman I, et al. Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery. A prospective observational cohort study. *Ann Surg*. 2013;257(6):1160–1167.
- Rudolf JL, Jones RN, Levkoff SE, et al. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation*. 2009;119:229–236.
- Brown WN, Moody DM, Chalva VR, et al. Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater number of cerebral microemboli. *Stroke*. 2000;31:707–713.
- Burkhart CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;4:555–559.
- Gunaydin B, Babacan A. Cerebral hypoperfusion after cardiac surgery and anesthetic strategies: A comparative study with high dose fentanyl and barbiturate anesthesia. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;4:12–17.
- Cheng DC, Newman MF, Duke P, et al. The efficacy and resource utilization of remifentanyl and fentanyl in fast-track coronary artery bypass graft surgery: A prospective randomized double-blinded controlled, multi-center trial. *Anesth Analg*. 2001;92:1094–1102.
- Pandharipande P, Cotton BA, Shintani S, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in a surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*. 2008;65:34–41.
- McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, et al. Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors. *Crit Care Med*. 2013;41(2):405–413.
- Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, et al. Postoperative delirium and short-term cognitive dysfunction occur more frequently in patients undergoing valve surgery with or without coronary artery bypass graft surgery compared with coronary artery bypass graft surgery alone: results of a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(5):811–816.
- Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: Effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;27:57–64.
- Ambler Z, Bednařík J, Růžička E, et al. *Klinická neurologie (část obecná)*. Praha: Triton; 2008: 976.
- Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin*. 2008;24:789–856.
- Ross CA. CNS arousal systems: possible role in delirium. *Int Psychogeriatr*. 1991;3:353–371.
- Seaman JS, Schillerstrom J, Carroll D, et al. Impaired oxidative metabolism precipitates delirium: a study of 101 ICU patients. *Psychosomatics*. 2006;47:56–61.
- Buttermann AE, Reid K, Maze M. Are cholinergic pathways involved in the anesthetic response to alpha-2 agonists? *Toxicol Lett*. 1998;100–101:17–22.
- Weinbroum AA, Ben-Abraham R. Dextromethorphan and dexmedetomidine: new agents for the control of perioperative pain. *Eur J Surg*. 2001;167:563–569.
- Nelson LE, Lu J, Guo T, et al. The α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*. 2003;98:428–436.
- Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006;104:21–26.

MUDr. Boris Bily

Klinika srdcovej chirurgie LF UPJŠ
VÚSCH, a. s.
Ondavská 8, 040 11 Košice
boris_bil@yahoo.co.uk