

Exogénne podávaný melatonín v prevencii pooperačného delíria u kardiochirurgických pacientov

MUDr. Boris Bilý¹, MUDr. František Sabol, PhD.¹, doc. MUDr. Pavol Török, CSc.², MUDr. Peter Čandík, PhD.², MUDr. Panayiotis Artemiou, PhD.¹, MUDr. Stanislav Saladiak², MUDr. Dušan Rybár², MUDr. Jozefína Cocherová²

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

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

Táto práca predstavuje prospektívnu klinickú observačnú štúdiu. Delírium po kardiochirurgických operačných výkonoch je závažnou komplikáciou. Bolo preukázané, že cirkadiánnny rytmus sekrécie melatonínu býva pooperačne zmenený. Delírium a perioperačne navodené poruchy spánku sú potenciálne prepojené. Predpokladá sa, že obnovením fyziologického spánkového vzoru pomocou substancie, ktorá by bola schopná resynchronizovať cirkadiánnny rytmus – akou je exogénne podaný melatonín – bude možné znížiť výskyt pooperačného delíria. 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 exogénnym melatonínom. V druhej skupine bol pacientom profylakticky exogénne podávaný melatonín večer pred operáciou a následné tri pooperačné dni. 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 8,4 % v skupine pacientov s exogénne podaným melatonínom v porovnaní s 20,8 % incidenciou v kontrolnej skupine ($p = 0,001$). Prediktory pooperačného delíria v skupine s melatonínom predstavovali vek ($p = 0,001$) a vyššia hodnota EuroSCORE II ($p = 0,001$). Realizácia multivariate analýzy veku a EuroSCORE II ($p = 0,014$) 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 ($p = 0,008$), dávka sufentanilu ($p = 0,001$) a umelá pľúcna ventilácia ($p = 0,033$). Podávanie melatonínu významne znižuje výskyt pooperačného delíria u pacientov po kardiochirurgických výkonoch. Profylaktická liečba exogénne podávaným melatonínom by mala byť zvažovaná u každého pacienta plánovaného na kardiochirurgický operačný výkon.

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

Exogenous administration of melatonin in the prevention of postoperative delirium in cardiac surgery patients

This original article represents prospective clinical observational study. Post cardiac surgery delirium is a severe complication. The circadian rhythm of melatonin secretion has shown to be altered postoperatively. Delirium and perioperative sleep disturbance are potentially linked. It was hypothesized that by restoring normal sleeping patterns with a substance that is capable of resynchronizing circadian rhythm such as exogenous administration of melatonin may possibly reduce the incidence of postoperative delirium. Two consecutive groups of 250 consecutive patients took part in the study. The first was the control group and the second was the melatonin group. In second group, the patients received prophylactic melatonin treatment the evening before operation until postoperative day 3. The main objective of the clinical study 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 8.4% in melatonin group versus 20.8% in control group ($p=0.001$). Predictors of delirium in melatonin group were age ($p=0.001$) and higher EuroSCORE II value ($p=0.001$). In multivariate analysis of age and EuroSCORE II ($p=0.014$) by comparing the group together main predictors of delirium were age ($p=0.001$), EuroSCORE II ($p=0.001$), CPB time ($p=0.001$), ACC time ($p=0.008$), sufentanil dose ($p=0.001$), mechanical ventilation ($p=0.033$). The administration of melatonin significantly decreases the incidence of postoperative delirium after cardiac surgery. Prophylactic treatment with melatonin should be considered in every patient scheduled for cardiac surgery.

Key words: melatonin, prevention, postoperative delirium, cardiac surgery.

Anestéziol. intenzívna med., 2014; 3(2): 62–69

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).

Melatonín predstavuje substanciu, ktorá je syntetizovaná v pinealocytoch z tryptofánu. Epifýzou je melatonín uvoľňovaný priamo do krvného obehu v závislosti od cirkadiánného rytmu. Melatonín navodzuje hypnotický efekt urýchlením zaspávania a zlepšuje fá-

zový cyklus spánku, ako aj jeho efektívnosť. Bolo preukázané, že cirkadiánnny rytmus sekrécie melatonínu býva po operácii zmenený, čo s najväčšou pravdepodobnosťou vedie k narušeniu architektiky spánku (3). Okrem toho, u hospitalizovaných pacientov bývajú po operácii znížené aj plazmatické hladiny melatonínu (4).

Perioperačne navodená porucha spánku a pooperačné delírium sú potenciálne navzájom prepojené, buď ako predisponujúce faktory, alebo ako symptómy. Teda sa predpokladá, že obnovením fyziologického spánkového vzoru pomocou substancie, ktorá by bola schopná resynchronizovať cirkadiálny rytmus – akou je *exogénne podaný melatonín* – bude možné znížiť výskyt pooperačného delíria.

Cieľom tejto prospektívnej klinickej observačnej štúdie bolo preskúmať v rámci manažmentu prevencie vplyv exogénne podaného melatonínu na výskyt 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 konšekutívnych skupín. Štúdia prebiehala vo Východoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb, a. s. (VÚSCH, a. s.) od septembra 2012 do júla 2013. 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 bola podávaná profylaktická liečba melatonínom (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 podávaný melatonín v dávke 5 mg večer pred operáciou a následné prvé tri pooperačné dni. 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/klemu, dávky opiátov a benzodiazepínov 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 pacienti rozdelení do troch skupín: nízke < 1,6 %, stredné

1,6 % – 6,7 % a vysoké > 6,7 % riziko perioperačnej mortality.

Včasné pooperačné delírium sa definuje ako delírium manifestujúce sa na 2. – 6. pooperačný deň.

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

Stanovisko etickej komisie

Etická komisia Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Ondavská 8, 040 11 Košice, Slovenská Republika, zastúpená predsedom MUDr. Stanislavom Juhásom, CSc., schválila na svojom zasadnutí dňa 4. marca 2013 uznesením č. 4/3/2013 klinickú štúdiu zameranú na prevenciu pooperačného delíria u pacientov po kardiochirurgických výkonoch exogénnym podávaním melatonínu.

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 (inhalačné anestetikum). 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 pre 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 bola antikoagulácia dosiahnutá podaním heparínu v dávke udržiavajúcej aktivovaný čas zrážania (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 sa pohyboval 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), v ktorom krv a kryštaloid 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 času 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. Pacientovi bola stanovená diagnóza delíria, ak boli u neho/nej prítomné štandardné známky delíria.

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 spojitú premennú boli vyšetřované, aby sa zistila najlepšia spojitosť so vznikom delíria. Odds ratios (OR) boli vypočítané, aby stanovili veľkosť účinku perioperačných rizikových faktorov na vznik delíria. Premenné asociované s výsledkom 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 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Výsledky

Pooperačné delírium sa rozvinulo u 52 z 250 pacientov kontrolnej skupiny (20,8 %). V skupine s exogénne podávaným melatonínom bolo pooperačné delírium prítomné u 21 pacientov (8,4%). 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 dlhší čas na JIS ($p < 0,0001$, respektíve $p = 0,001$), rovnako sa u nich predĺžila aj celková dĺžka hospitalizácie v zdravotníckom zariadení ($p < 0,0001$, respektíve $p = 0,002$). 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 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 všetky prediktory vzniku pooperačného delíria.

Univariate analýza premenných skupiny s melatonínom potvrdila, že vyšší vek ($p = 0,001$) a vyššia hodnota EuroSCORE II ($p = 0,001$) boli silne asociované so vznikom pooperačného delíria. Pokiaľ ide o dĺžku trvania mimotelového obehu, výsledky štatistickej analýzy preukázali, že čas > 120 minút predstavuje slabý prediktor rozvoja pooperačného delíria ($p = 0,097$). Tieto získané výsledky preukazujú, že exogénne podanie melatonínu eliminuje prediktívny vplyv použitia mimotelového obehu, dĺžky naloženia aortálnej svorky a dávky sufentanilu 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 s časom. Súhrne možno konštatovať, že čím dlhšie trvá samotná operácia, tým vyššie je riziko vzniku pooperačného delíria.

V skupine pacientov s profylaktickou liečbou, exogénne podanie melatonínu podľa výsledkov univariate analýzy eliminovalo 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 melatonínom podávanie benzodiazepínov nepredstavovalo prediktor vzniku pooperačného delíria ($p = 0,809$).

Z jednotlivých typov operačných výkonov bola v kontrolnej skupine asociovaná s výskytom pooperačného delíria operácia CABG ($p = 0,010$). 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 melatonínom predstavujú vek a hodnota EuroSCORE II prediktory vzniku pooperačného delíria ($p = 0,014$).

V tabuľke 2 sa nachádzajú výsledky univariate analýzy premenných kontrolnej skupiny, tabuľka 3 prináša výsledky univariate analýzy premenných v skupine s melatonínom a tabuľka 4 znázorňuje výsledky multivariate analýzy premenných oboch skupín.

Po vykonaní párovania sa preukázalo, že oba klinické súbory sú navzájom štatisticky porovnateľné. Jedinou premennou, ktorá sa nezhodovala, bola konzumácia alkoholu. Počet pacientov so zvýšenou konzumáciou alkoholu bol však taký nízky, že nemohol mať žiaden zásadný vplyv na výsledky. Vzájomné porovnanie oboch skupín je znázornené 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 ($p = 0,003$), ako aj kombinované operačné výkony s intervenciou na chlopniach a súčasťou revascularizáciou myokardu ($p = 0,018$, respektíve $p = 0,010$) sú asociované so zvýšeným rizikom vzniku pooperačného delíria. Perioperačné prediktory veľmi úzko súvisiace s parametrom času, akými sú dĺžka trvania mimotelového obehu ($p = 0,001$), dĺžka naloženia aortálnej svorky ($p = 0,008$) a dávka sufentanilu $> 0,15$ mg ($p = 0,001$), boli taktiež asociované so zvýšeným rizikom vzniku pooperačného delíria. Rovnako aj dlhšie trvanie UPV ($p = 0,033$) býva spojené s rozvojom 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 pacientov dosahovala v každej z oboch klinických skupín zhodne 1,6 %.

Diskusia

Melatonín predstavuje substanciu, ktorá je syntetizovaná v pinealocytoch z tryptofánu. Epifýzou je melatonín uvoľňovaný priamo do krvného obehu v závislosti od cirkadiálneho rytmu. Bolo preukázané, že cirkadiálny rytmus sekrecie melatonínu býva po operácii zmenený, čo s najväčšou pravdepodobnosťou vedie k narušeniu architektiky spánku (3). Yoshitaka et al. (5)

vo svojej práci s malým súborom pacientov pozorovali, že koncentrácia melatonínu hodinu po operačnom výkone bola významne nižšia u pacientov s plne manifestovaným delíriom v porovnaní s pacientmi, u ktorých nedošlo k rozvinutiu pooperačného delíria. Robinson et al. (6) vo svojej štúdii realizovanej na kohorte pacientov vyššieho veku pozorovali, že nižšie hladiny tryptofánu (prekurzor melatonínu) pooperačne boli asociované s rozvojom delíria.

Incidenca pooperačného delíria v skupine pacientov s melatonínom predstavovala 8,4 % a bola významne nižšia než výskyt delíria na úrovni 20,8 %, ktorý sa zaznamenal v kontrolnej skupine. Sultan (7) zaznamenal vo svojom súbore pacientov pozostávajúcom z pacientov plánovaných za účelom náhrady bedrového kĺbu pokles incidencie pooperačného delíria na 9,43 % po podaní melatonínu pred operáciou.

V skupine pacientov s melatonínom boli vyšší vek a vyššia hodnota EuroSCORE II silne asociované so vznikom pooperačného delíria. Zo získaných výsledkov je zjavné, že exogénne podávanie melatonínu eliminuje prediktívny vplyv použitia mimotelového obehu, naloženia aortálnej svorky 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 typu CABG, ako aj kombinované operačné výkony s intervenciou na chlopniach a súčasnou revaskularizáciou 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 (8, 9). Osse et al. (10) 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 štúdii predstavujú dlhšie trvanie mimotelového obehu a dlhšie naloženie aortálnej svorky. Viaceré v literatúre dostupné publikované práce udávajú podobné výsledky. Andrejaitiene et al. (11) udávajú, že čas naloženia aortálnej svorky > 68 minút je asociovaný s rozvojom

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

Parameter	Kontrolná skupina spolu (n = 250)	Skupina s melatonínom spolu (n = 250)	P hodnota
Vek, priemerný vek v rokoch +/- SD	65,2 +/-10,3	64,3 +/-10,1	0,211
< 50 rokov	19 (7,6 %)	17 (6,8 %)	
50 – 70 rokov	146 (58,4 %)	165 (66,0 %)	
> 70 rokov	85 (34,0 %)	68 (27,2 %)	
Muži	171 (68,4 %)	179 (71,6 %)	0,378
Ženy	79 (31,6 %)	71 (28,4 %)	
Diabetes mellitus	77 (30,8 %)	84 (33,6 %)	0,502
Artérová hypertenzia	229 (91,6 %)	224 (89,6 %)	0,443
Hypercholesterolémia	187 (74,8 %)	192 (76,8 %)	0,601
Fajčenie	88 (35,2 %)	101 (40,4 %)	0,267
Abúzus alkoholu	26 (10,2 %)	13 (5,2 %)	0,030
Psychiatrické ochorenie v anamnéze	22 (8,8 %)	24 (9,6 %)	0,115
EuroSCORE II, priemerná hodnota +/- SD	2,63 % +/- 2,65 %	2,86 % +/- 2,83 %	0,489
Nízke riziko < 1,6 %	106 (42,4 %)	92 (36,8 %)	
Stredne závažné riziko 1,6 – 6,7 %	124 (49,6 %)	137 (54,8 %)	
Vysoké riziko > 6,7 %	20 (8,0 %)	21 (8,4 %)	
Typ operácie			
CABG	104 (41,6 %)	120 (48,0 %)	0,524
AVR	50 (20,0 %)	50 (20,0 %)	0,290
MVR	20 (8,0 %)	15 (6,0 %)	0,162
CABG + AVR	27 (10,8 %)	18 (7,2 %)	0,363
CABG + MVR	8 (3,2 %)	8 (3,2 %)	1
AVR + MVR	4 (1,6 %)	3 (1,2 %)	0,146
AVR + MVR + CABG	3 (1,20 %)	1 (0,4 %)	1
OPCAB	32 (12,8 %)	24 (9,6 %)	0,317
Iné (ASD, Myxóm, SKN, Bentall)	2 (0,8 %)	11 (4,4 %)	0,002
ACC, priemerný čas v min. +/- SD	55,11 +/- 38,61	49,47 +/- 30,73	0,090
≤ 60 min.	101 (40,4 %)	183 (73,2 %)	
> 60 min.	149 (59,6 %)	67 (26,8 %)	
CPB, priemerný čas v min. +/- SD	72,90 +/- 45,46	66,93 +/- 36,87	0,00
≤ 120 min.	232 (92,8 %)	228 (91,2 %)	
> 120 min.	18 (7,2 %)	22 (8,8 %)	
Sufentanil, priemerná dávka v mg +/- SD	0,15 +/- 0,03	0,15 +/- 0,03	0,286
≤ 0,15 mg	178 (71,2 %)	190 (76,0 %)	
> 0,15 mg	72 (28,8 %)	60 (24,0 %)	
Benzodiazepíny, priemerná dávka v mg +/- SD	4,73 +/- 2,86	3,52 +/- 3,30	0,116
≤ 5 mg	217 (86,8 %)	228 (91,2 %)	
> 5 mg	33 (13,2 %)	22 (8,8 %)	
UPV, priemerný čas v hod. +/- SD	3,70 +/- 2,39	3,85 +/- 3,57	0,00
Hospitalizácia na JIS, priemerná dĺžka v dňoch +/- SD	4,62 +/- 3,47	4,22 +/- 2,99	0,00
≤ 3 dni	126 (50,4 %)	125 (50,0 %)	
> 3 dni	124 (49,6 %)	125 (50,0 %)	
Hospitalizácia v zdravotníckom zariadení, priemerná dĺžka v dňoch +/- SD	10,84 +/- 6,85	9,54 +/- 3,89	0,00
≤ 10 dní	180 (72,0 %)	197 (78,8 %)	
> 10 dní	70 (28,0 %)	53 (21,2 %)	

Legenda: n = počet, SD = smerodajná odchýlka, CABG = chirurgická revaskularizácia myokardu, AVR = náhrada aortálnej chlopne, MVR = náhrada mitrálnej chlopne, OPCAB = chirurgická revaskularizácia myokardu na bijnúcom 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

pooperačného delíria. Podobné výsledky udávajú vo svojich prácach aj ďalší autori (12, 13), ktorí udávajú, že dlhšie trvanie mimotelového obehu je spojené so vznikom pooperačného delíria. Dlhšie trvanie kardiochirurgickej operácie koreluje s dlhším časom stráveným

v podmienkach mimotelového obehu. Brown et al. (14) 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

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 %)	197 (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 %)	41 (60,0 %)				
2.	Pohlavie	250	52	197	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 %)	197 (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	33 (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 %)	0,99	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			0,003	1,010	1,003	1,017
	ACC čas podsk.	250	52 (20,8 %)	197 (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.							
	≤ 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	1241940,111	16,649	926445561,9
13.	Benzodiaz. d. mg	250	52 (20,8 %)	197 (79,2 %)	0,055	1,120	0,998	1,257
	≤ 5 mg	217	46 (21,3 %)	171 (86,3 %)				
	> 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. = významná, hodn. = hodnota, Exp(B) = koeficient, OR = odds ratio, C.I. = interval spoľahlivosti, NR = nízke riziko, SR = stredne závažné riziko, VR = vysoké riziko, DM = diabetes mellitus, AH = arteriálna 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 bijnom srdci, CABG = chirurgická revaskularizácia myokardu, Komb. = kombinovaný, op. = operačný výkon

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. Viacerí autori vo svojich prácach udávajú, že dĺžka trvania UPV (prolongovaná ventilácia > 24 hodín) predstavuje nezávislý prediktor vzniku pooperačného delíria (8, 9, 15, 16).

Výsledky analýzy v našej klinickej štúdií taktiež preukázali, že vyššie dávky sufentanilu (pacientom bola podávaná počas operačného výkonu fixná dávka sufentanilu/kg/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. (17) pozorovali, že zvyšujúca sa dávka perioperačne podaného fentanylu sa javí ako prediktor pooperačného delíria. Vzájomným porovnaním remifentanilu s fentanylom podávaných u kardiochirurgických pacientov Cheng et al. (18) zistili významne nižšiu mieru výskytu stavov zmätenosti v skupine pacientov s remifentanilom. Podávanie remifentanilu by bolo vhodné zvážiť ako alternatívnu formu opiátovej analgézie v budúcich štúdiách so zameraním na prevenciu pooperačného delíria.

Podávanie benzodiazepínov predstavovalo podľa výsledkov analýzy intermediárny prediktor vzniku pooperačného delíria v kontrolnej skupine pacientov, zatiaľ čo v skupine pacientov s melatonínom 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 kardiochirurgickom operačnom výkone, výskyt hypoaktívnej formy

Tabuľka 3. Univariate analýza premenných – skupina s melatonínom

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	21 (8,4 %)	228 (91,6 %)	0,000	1,115	1,050	1,184
	< 50	25	0 (0 %)	25 (10,0 %)				
	50– 70	156	9 (3,6 %)	147 (59,0 %)				
	> 70	68	12 (4,8 %)	56 (22,0 %)				
2.	Pohlavie	250	52	197	0,334	1,731	0,561	5,340
	Muži	179	17 (6,8 %)	162 (65,1 %)				
	Ženy	70	4 (1,6 %)	66 (26,5 %)				
3.	EuroSCORE II	250	21 (8,4 %)	228 (91,6 %)	0,000	1,353	1,174	1,559
	NR < 1,6%	106	1 (1,1 %)	92 (98,9 %)	0,000			
	SR 1,6 – 6,7%	123	12 (8,9 %)	123 (91,1 %)	0,000	0,018	0,002	0,153
	VR > 6,7%	20	8 (38,1 %)	13 (61,9 %)	0,001	0,159	0,055	0,458
4.	DM	84	5 (2,3%)	79 (94,7 %)	0,319	1,697	0,599	4,803
5.	AH	223	20 (9,0%)	203 (91,0 %)	0,389	0,406	0,052	3,157
6.	HLP	191	18 (9,4%)	173 (90,6 %)	0,315	0,524	0,149	1,847
7.	Fajčenie	100	11 (11,0 %)	89 (89,0 %)	0,237	0,582	0,237	1,427
8.	Abúzus alkoholu	13	2 (15,4 %)	11 (84,6 %)	0,364	0,482	0,099	2,333
9.	Psych. ochorenie	22	2 (9,1 %)	20 (90,9 %)	0,171	0,354	0,080	1,566
10.	ACC čas v min.							
	ACC čas podsk.	250	52 (20,8 %)	197 (79,2 %)	0,152	1,008	0,997	1,020
	≤ 60 min.	109	8 (7,2 %)	103 (92,8 %)	0,533			
	> 60 min.	138	13 (9,4 %)	125 (90,6 %)	< 0,533			
11.	CPB čas podsk.							
	≤ 120 min.	227	17 (7,5 %)	210 (92,5 %)	0,533	0,747	0,298	1,871
	> 120 min.	21	4 (18,2 %)	18 (81,8 %)	0,097	0,364	0,111	1,198
12.	Sufentanil d. mg	250	21 (9,4 %)	228 (91,6 %)	0,339	58,382	0,014	244976,192
13.	Benzodiaz. d. mg	250	21 (9,4 %)	228 (91,6 %)	0,809	1,017	0,890	1,161
	≤ 5 mg							
	> 5 mg							
14.	UPV > 24 hod.	250	52 (20,8 %)	197 (79,2 %)	0,231	1,055	0,966	1,152
15.	Hosp. na JIS	82	7 (13,5 %)	45 (86,5 %)	0,149	0,492	0,188	1,290
16.	Cel. hosp., dni	250	21 (21,3 %)	228 (78,7 %)	0,002	0,145	0,042	0,505
17.	Typ operácie							
	OPCAB	24	1 (4,2 %)	23 (95,8 %)	0,441	2,244	0,288	2,320
	CABG	14	2 (14,3 %)	12 (85,7 %)	0,119	0,438	0,155	1,387
18.	Komb. op. + iné	250	98 (38,6 %)	153 (61,4 %)	0,672	0,823	0,333	1,172

Legenda: P. = parameter, Cel. = celkový, No. = počet, sig. = významná, hodn. = hodnota, Exp(B) = koeficient, OR = odds ratio, 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, Hosp. = hospitalizácia, JIS = jednotka intenzívnej starostlivosti, OPCAB = chirurgická revaskularizácia myokardu na bijúcom srdci, CABG = chirurgická revaskularizácia myokardu, Komb. = kombinovaný, op. = operačný výkon

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 a kombinované operačné výkony s intervenciou na chlopniach a súčasnou revaskularizáciou myokardu významne asociované so vznikom pooperačného delíria. V literatúre bola opísaná vyššia

Tabuľka 4. Multivariate analýza premenných oboch skupín

Premenná	Kontrolná skupina	Skupina s melatonínom		
	OR (95 %)	P hodnota	OR (95 %)	P hodnota
Vek	1,106 (1,061 – 1,155)	< 0,050	0,985 (0,972 – 0,997)	0,014
EuroSCORE II	1,331 (1,171 – 1,514)	< 0,050	0,985 (0,972 – 0,997)	0,014
CPB čas	1,009 (1,002 – 1,016)	< 0,050		
ACC čas	1,010 (1,002 – 1,019)	< 0,050		
Sufentanil d.	56575415,084 (2159,372 – 1,1482)	< 0,001		
Benzodiaz. pod.	2,056 (1,036 – 4,081)	< 0,050		
CABG	6,142 (2,248 – 16,782)	< 0,001		

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

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, 22, 23).

Dôvodom tejto skutočnosti podľa autorov môže byť embolizácia vzduchom, ktorý sa dostane do dutín srdca pri operačných výkonoch s intervenciou na chlopniach, ktoré sú realizované na otvorenom srdci. V našej klinickej štúdií relatívne malý počet pacientov podstupujúcich operáciu

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 melat.				Nižšie	Vyššie
	Incidenca		20,8	8,4		0,000			
	Vek (v rokoch)					0,000	1,098	1,063	1,134
1.	< 50	25	0 (0 %)		25 (10,0 %)	0,000			
	50 – 70	156	9 (3,6 %)		147 (59,0 %)	0,997	0,000	0,000	
	> 70	68	12 (4,8 %)		56 (22,0 %)	0,000	0,229	0,136	0,388
2.	Pohlavie					0,432	1,252	0,714	2,197
3.	EuroSCORE II					0,000	1,314	1,203	1,435
	NR < 1,6 %					0,000			
	SR 1,6 – 6,7%					0,000	0,044	0,017	0,114
	VR > 6,7%					0,000	0,221	0,107	0,460
4.	DM					0,516	1,188	0,706	2,000
5.	AH					0,218	1,942	0,675	5,583
6.	HLP					0,709	0,898	0,508	1,584
7.	Fajčenie					0,353	0,779	0,461	1,319
8.	Abúzus alkoholu					0,829	1,101	0,460	2,637
9.	Psych. ochorenie					0,416	0,638	0,215	1,888
10.	Typ operácie								
	CABG					0,003	2,385	1,355	4,198
	OPCAB					0,547	0,771	0,331	1,798
	AVR					0,409	1,248	0,737	2,112
	MVR					0,132	1,695	0,852	3,372
	AVR + MVR					0,248	1,342	0,815	2,208
	iné					0,730	1,312	0,281	6,133
	CABG + AVR					0,018	2,698	1,186	6,138
	CABG + MVR					0,010	2,224	1,210	4,090
CABG+AVR+MVR					0,010	2,224	1,210	4,090	
11.	CPB čas					0,001	1,010	1,004	1,015
12.	ACC čas					0,008	1,009	1,002	1,016
13.	Sufentanil d. > 0,15 mg					0,000	56,793	25,915	124,462
14.	Benzodiaz. pod.					0,142	0,936	0,856	1,023
15.	UPV					0,033	1,078	1,006	1,155
16.	Hosp. na JIS					0,000	1,234	1,145	1,330
17.	Cel. hosp.					0,000	1,107	1,060	1,155

Legenda: P. = parameter, Cel. = celkový/á, No. = počet, neprít. = neprítomné, sig. = významná, hodn. = hodnota, Exp(B) = koeficient, OR = odds ratio, C.I. = interval spoľahlivosti, melat. = melatonín, NR = nízke riziko, SR = stredne závažné riziko, VR = vysoké riziko, DM = diabetes mellitus, AH = arteriálna hypertenzia, HLP = hypercholesterolémia, Psych. = psychiatrické, CABG = chirurgická revaskularizácia myokardu, OPCAB = chirurgická revaskularizácia myokardu na bijúcom 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

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 súčasťou chirurgickou revaskularizáciou myokardu, a nie pacienti, ktorí sa podrobili operačným výkonom s náhradou chlopne.

V dostupnej publikovanej literatúre nie je veľa prác, ktoré by skúmali vplyv profylaktickej liečby melatonínom v prevencii pooperačného delíria a už obzvlášť nie, pokiaľ ide o kohortu pacientov po kardiologických operačných výkonoch. Túto skutočnosť možno považovať za jeden zo silných aspektov v nami realizovanej klinickej štúdií. Taktiež aj v skupine pacientov s melatonínom sme sa pokúsili identifikovať pre-

diktory pooperačného delíria. Pozorovali sme, že väčšina prediktorov pooperačného delíria identifikovaných v kontrolnej skupine pacientov bola po profylaktickej liečbe exogénne podávaným melatonínom eliminovaná. V skupine pacientov s melatonínom jediné identifikované prediktory pooperačného delíria predstavovali vyšší vek a vyššia hodnota EuroSCORE II. V literatúre taktiež nejstúva dostatok dôkazov, pokiaľ ide o prediktory pooperačného delíria u pacientov, ktorým bol podávaný melatonín.

V nami realizovanej klinickej štúdií bolo vykonané aj vzájomné porovnanie oboch skupín pacientov zakladajúce sa na incidencii pooperačného delíria. Vzájomným porovnaním oboch skupín pacientov preukázala štatistická analýza, že vyšší vek, vyššia hodnota EuroSCORE II, čas trvania mimotelového obehu, dĺžka naloženia aortálnej svorky, celková dávka podaného su-

fantanilu, prolongovaná UPV a kardiologické operácie typu CABG, ako aj kombinované operačné výkony s intervenciou na chlopniach a súčasťou revaskularizáciou myokardu sa uplatňujú ako prediktory pooperačného delíria. Aj keď exogénne podávanie melatonínu 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 profylakticky liečených melatonínom v porovnaní s pacientmi, ktorým nebol melatonín podaný v rámci prevencie. Z tohto dôvodu by mali byť, aj napriek pozitívnemu efektu profylaktickej liečby melatonínom, navrhnuté ďalšie intra- a perioperačné stratégie za účelom ešte výraznejšieho zníženia incidencie pooperačného delíria u kardiologických 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 skriningové 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

Exogénne podávanie melatonínu významne znižuje incidencia pooperačného delíria u pacientov po kardiochirurgických operačných výkonoch a eliminuje rôzne rizikové faktory, ktoré boli identifikované u pacientov, ktorým nebol melatonín podávaný v rámci prevencie. Aj napriek profylaktickej liečbe melatonínom 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, prolongovaná UPV a typ kardiochirurgickej operácie, nesie so sebou stále riziko vzniku pooperačného delíria,

ktoré však býva výrazne menšie u preventívne liečených pacientov. Z tohto dôvodu by mali byť navrhnuté ďalšie intra- a perioperačné stratégie za účelom ešte výraznejšieho zníženia incidence pooperačného delíria u kardiochirurgických pacientov. Profylaktická liečba exogénne podávaným melatonínom by mala byť zvážená u každého pacienta plánovaného na kardiochirurgickú operáciu.

Literatúra

1. 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.
2. 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.
3. Dispersyn G, Pain L, Challet E, Touitou Y. General anesthetics effects on circadian temporal structure: an update. *Chronobiol Int.* 2008;25:835–850.
4. Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF, et al. Melatonin secretion after surgery. *Lancet.* 2000;356:1244–1245.
5. Yoshitaka S, Egi M, Morimatsu H, et al. Perioperative melatonin concentration in postoperative critically ill patients: its association with delirium. *J Crit Care.* 2013;28(3):236–242.
6. Robinson TN, Raeburn CD, Angels EM, Moss M. Low tryptophan levels are associated with postoperative delirium in the elderly. *Am J Surg.* 2008;196:670–674.
7. Sultan SS. Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly. *Saudi J Anaesth.* 2010;4(3):169–173.
8. Kazmiersky 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.
9. Nikolic BD, Putnik SM, Lazovic DM, et al. Can we identify risk factors for postoperative delirium in cardiac coronary patients? Our experience. *Heart Surg Forum.* 2012;15(4):195–199.
10. 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.
11. Andrejaitiene J, Sirviskas E. Early post-cardiac surgery delirium risk factors. *Perfusion* 2011;27(2):105–112.
12. Bakker RC, Osse RJ, Tulen JH, et al. Preoperative and operative predictors of delirium after cardiac surgery in elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(3):544–549.
13. 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.
14. 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.
15. Stransky M, Schmidt C, Ganslmeier P, et al. Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;26(6):968–974.
16. Lin Y, Chen J, Wang Z. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg.* 2012;27(4):481–492.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Ebert AD, Walzer TA, Huth C, et al. Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: A comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001;15:15–19.
23. Herrmann M, Ebert AD, Tober D, et al. A constrictive analysis of release patterns of biochemical markers of brain damage after coronary artery bypass grafting and valve replacement and their association with the neurobehavioral outcome after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:513–518.

MUDr. Boris Bilý

Klinika srdcovej chirurgie LF UPJŠ
VÚSCH, a. s.

Ondavská 8, 040 11 Košice
boris_bil@yahoo.co.uk