Původní sdělení | Original research article

Incidencia a rizikové faktory delíria u pacientov po kardiochirurgických operáciách: modifikovateľné a nemodifikovateľné faktory

(Incidence and risk factors of delirium in patients after cardiac surgery: Modifiable and non-modifiable factors)

František Sabol^a, Boris Bilý^a, Panagiotis Artemiou^a, Adrián Kolesár^a, Pavol Török^b, Miroslava Bilecová-Rabajdová^c, Peter Kolarčík^d, Ján Luczy^a

^a Klinika srdcovej chirurgie, VÚSCH a.s., Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Košice, Slovenská republika

^b Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, VÚSCH a.s., Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Košice, Slovenská republika

^c Ústav lekárskej a klinickej biochémie, Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Slovenská republika

^d Ústav verejného zdravotníctva, Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Slovenská republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 2. 12. 2014

Přepřeván: 21. 1. 2015

Přijat: 23. 1. 2015

Dostupný online: 18. 2. 2015

Klíčová slova:

Kardiochirurgia

Pooperačné delírium

Rizikové faktory

SÚHRN

Predmet výskumu: Delírium po kardiochirurgických operáciách predstavuje závažnú komplikáciu. Klinická štúdia mala za úlohu posúdiť včasné rizikové faktory delíria a identifikovať, ktoré z nich by mohli byť potenciálne modifikované za účelom optimalizovania perioperačného manažmentu.

Metodika: Pôvodná práca predstavuje prospektívnu klinickú observačnú štúdiu. Štúdia pozostáva z 250 po sebe nasledujúcich pacientov. Operačné postupy, spôsob vedenia anestézie ako aj pooperačný manažment pacientov boli realizované štandardným spôsobom. Incidencia a rizikové faktory pooperačného delíria boli analyzované v prvom kroku použitím analýzy s jednou premennou. Premenné považované za klinicky významné boli následne použité v analýze s viacerými premennými za účelom identifikovania nezávislých rizikových faktorov delíria. Prítomnosť delíria bola hodnotená pomocou skórovacej škály – The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) – každých 12 hodín po operácii.

Výsledky: Pooperačné delírium sa rozvinulo u 52 pacientov (20,8 %). Analýza s použitím jednej premennej potvrdila, že pokročilý vek ($p = 0,0001$), vyššia hodnota EuroSCORE II ($p = 0,0001$), dlhšie trvanie mimotelového obehu ($p = 0,0001$), dlhšie trvajúce naloženie aortálnej svorky ($p = 0,0001$) a dávka sufentanilu ($p = 0,010$) boli signifikantne asociované so vznikom pooperačného delíria. Podávanie benzodiazepínov sa ukázalo ako intermediárny prediktor pooperačného delíria ($p = 0,055$).

Zhrnutie: Pokročilý vek, vyššia hodnota EuroSCORE II, dlhšie trvanie mimotelového obehu a dlhšie naloženie aortálnej svorky, vyššie dávky sufentanilu podané v priebehu anestézie predstavujú všetko rizikové faktory vzniku pooperačného delíria. Jediným modifikovateľným rizikovým faktorom pooperačného delíria bola dávka podaného sufentanilu, ktorá súvisela s dĺžkou trvania samotnej operácie. Nové preventívne stratégie a podanie nižšej dávky sufentanilu počas samotnej operácie, ako aj použitie iných opiátových prípravkov by malo byť preskúmané a v prípade priaznivých výsledkov aplikované do praxe za účelom zníženia výskytu pooperačného delíria.

© 2015, ČKS. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Adresa: MUDr. Boris Bilý, Klinika srdcovej chirurgie, VÚSCH a.s., Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Ondavská 8, 040 11 Košice, Slovenská republika, e-mail: boris_bil@yahoo.co.uk

DOI: 10.1016/j.crvasa.2015.01.004

ABSTRACT

Background: Post cardiac surgery delirium is a severe complication. This study tried to evaluate the early postoperative delirium risk factors and to identify which of them can be modified in order to optimize perioperative management.

Methods: It is a prospective observational study. Two hundred and fifty consecutive cardiac surgery patients took part in the study. Cardiac surgery, the anesthetic regimen and the postoperative management were standardized. The incidence and the risk factors of the postoperative delirium were analyzed by univariate and multivariate analysis. Delirium was assessed with screening scale – The Confusion Assessment Method for the intensive care unit every 12 h postoperatively.

Results: Delirium developed in 52 patients (20.8%). Univariate analysis of the variables confirmed that older age ($p = 0.0001$), the higher EuroSCORE II value ($p = 0.0001$), longer CPB time ($p = 0.0001$), longer ACC time ($p = 0.0001$), and the sufentanil dose ($p = 0.010$) were strongly independently associated with postoperative delirium. The benzodiazepine administration was shown to be an intermediate predictor for developing postoperative delirium ($p = 0.055$).

Conclusions: Advanced age, higher EuroSCORE II value, longer CPB and ACC times, and higher sufentanil doses during anesthesia were all predictors for the development of postoperative delirium. The only modifiable risk factor was the use of larger doses of sufentanil which is related with the duration of the operation. New preventive strategies and use of reduced dose of sufentanil intraoperatively, or the use of different opioid should be studied and applied in order to reduce the incidence of the postoperative delirium.

Keywords:

Cardiac surgery
Postoperative delirium
Risk factors

Úvod

Delírium po kardiochirurgických operáciách predstavuje závažnú komplikáciu, ktorá sa môže vyvinúť u pacientov počas včasného pooperačného obdobia a vyznačuje sa poruchou vedomia a globálnymi kognitívnymi poruchami. Nástup symptómov býva veľmi rýchly, priebeh delíria fluktuujúci a sprevádzaný narušením cyklu spánok-bdenie. Delírium po kardiochirurgických operáciách je asociované so zvýšením morbidita a mortality pacientov, ako aj s predĺžením hospitalizácie na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) a celkovej dĺžky trvania hospitalizácie v zdravotníckom zariadení [1,2]. Pooperačné kognitívne dysfunkcie sa vyskytujú u 3–79 % pacientov [3] a pooperačné delírium býva prítomné u 10–60 % chirurgických pacientov. Avšak incidencia delíria u chirurgických pacientov vyššieho veku môže dosahovať až 73 % v závislosti od použitej diagnostickej metódy. Navyše, počas hospitalizácie na JIS sa delírium manifestuje až u 81 % pacientov [4,5]. Pacienti s poklesom kognitívnych funkcií po kardiochirurgických operáciách majú zvýšené riziko kognitívneho deficitu, obzvlášť ak ide o starších pacientov, býva zvýšené riziko dlho trvajúcej kognitívnej dysfunkcie [6]. V predošlých prácach bol popísaný veľký počet rizikových faktorov delíria ako napríklad pokročilý vek, demencia, depresia, zhoršenie sluchu a zraku, diabetes mellitus, zhoršená funkcia ľavej komory, elektrolytová dysbalancia, hypertenzia, predoperačne zvýšená koncentrácia kreatinínu, abúzus alkoholu, fajčenie, cerebrovaskulárne ochorenie, prolongovaná riadená pľúcna ventilácia, dlhý čas trvania mimotelového obehu, dlhší čas naloženia aortálnej svorky, dávka fentanyl, perioperačné podanie veľkého množstva krvných derivátov, predoperačne aj pooperačne prítomná fibrilácia predsiení, pooperačné renálne zlyhanie či perioperačné zavedenie intra-aortálneho balónikového kontrapulzátora (IABK) [1–3,7–16].

Komplikované stanovenie diagnózy delíria poukazuje na skutočnosť, že vzťah medzi predoperačným stavom pacienta a perioperačnými či pooperačnými faktormi ovplyvňujúcimi samotnú kardiochirurgickú operáciu zostáva stále pomerne nejasný.

Táto práca si stanovila za cieľ posúdiť predoperačné a včasné pooperačné rizikové faktory delíria a zhodnotiť

ich vplyv na pooperačný výsledok analýzou rizikových faktorov a identifikovaním, ktorý z rizikových faktorov delíria by mohol byť modifikovaný za účelom optimalizácie perioperačného manažmentu.

Materiál a metodika

Dvestopäťdesiat po sebe nasledujúcich pacientov, ktorí sa podrobili rôznym kardiochirurgickým operáciám realizovaným vo VÚSCH a.s. v elektívnom alebo urgentnom režime bolo zaradených do tejto prospektívnej klinickej observačnej štúdie. Pacienti operovaní v emergentnom režime boli vylúčení zo štúdie. U všetkých pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie, sa sledovala: *anamnéza a predoperačná charakteristika* (výskyt pridružených ochorení alebo rizikových faktorov, akými sú hypertenzia, diabetes mellitus, hypercholesterolémia, fajčenie, abúzus alkoholu, psychiatrické ochorenia), *perioperačné údaje* (typ operácie, dĺžka trvania mimotelového obehu a dĺžka naloženia aortálnej svorky, dávky opiátov a benzodiazepínov podaných počas operácie) a *pooperačné údaje* (dĺžka trvania riadenej 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: vysoké, stredné a nízke riziko mortality po kardiochirurgickej operácii (nízke riziko < 1,6 %, stredné riziko 1,6–6,7 % a vysoké riziko > 6,7 %). Medzné hodnoty stratifikácie EuroSCORE II pochádzajú z literatúry [17].

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

Kardiochirurgické operácie, spôsob vedenia 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 Juhasom, CSc., schválila na svojom zasadnutí klinickú štúdiu.

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. K udržiavaniu anestézie nebol podávaný propofol.

Operačný postup a protokol pre použitie mimotelového obehu

U všetkých kardiochirurgických operácií bol realizovaný prístup k srdcu pomocou sternotómie. U pacientov, ktorí podstúpili off-pump operáciu, boli distálne anastomózy vykonané pomocou tkanivového vákuového stabilizátora (ACROBAT V, MAQUET Holding GmbH). Pri operáciách bez použitia mimotelového obehu (MTO) 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 mm Hg a viac počas celej operácie.

U pacientov podstupujúcich operáciu v MTO 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 MTO, prietok pumpou bol nastavený na 2,4–2,8 l/min/m² a stredný arteriálny tlak sa pohyboval medzi 70–75 mm Hg. Hematokrit bol udržiavaný na úrovni 25–35 %. Ochrana myokardu bola dosiahnutá intermitentným podávaním studenej krvnej kardioplegie (kardioplegický roztok St. Thomas ochladený na 3–6 °C), kde krv a kryštaloïd sú v pomere 5 : 1. Inspiračná frakcia kyslíka (FiO₂) bola upravená, aby udržiavala arteriálny tlak kyslíka medzi 150 a 250 mm Hg, a prietok plynov bol nastavený tak, aby udržiaval arteriálny tlak oxidu uhličitého medzi 35 a 40 mm Hg bez korekcie teploty (α -stat).

Potom, čo všetky distálne anastomózy boli našíte, aortálna svorka bola povolená a proximálne anastomózy boli našíte po naložení nástennej svorky na aortu.

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, pO₂ 10–11 kPa a oxygenačný index pO₂/FiO₂ > 300. Na KAIM boli pacienti sedovaní propofolom až do doby extubácie. Analgézia bola docielená intravenóznou infúziou morfénu v dávke 2 mg/h, metamizolom, pitofenonom, fentanylom (Algifen, Zentiva Group a.s., Česká

republika) 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 Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) [18] pooperačne každých 12 hodín. Táto skórovacia škála umožňuje objektívne sledovanie delíria nie len u extubovaných pacientov, ale aj u zaintubovaných pacientov na UPV. Zakladá sa na kritériách DSM (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)].

Zmena stavu vedomia bola sledovaná zdravotnými sestrami na KAIM. Všetky zdravotné sestry boli zaškolené ohľadom používania skórovacej škály CAM-ICU tak u umelo ventilovaných, ako aj extubovaných pacientov.

Úroveň sedácie (úroveň excitability) bola hodnotená pomocou Richmond Agitation-Sedation Scale (skóre RASS) [19].

Štatistická analýza

Údaje sú vyjadrené ako priemerná hodnota $\pm$ smerodajná odchýlka (SD). Kategorické premenné sú udané ako počet pacientov (percento). Analýza jednotlivých premenných bola realizovaná za účelom identifikovania perioperačných rizikových faktorov asociovaných so vznikom delíria použitím χ^2 analýzy alebo Fisherovho exaktného testu. Medzné hodnoty pre spojité premenné boli vyšetrované, aby sa zistila najlepšia spojitosť so vznikom delíria. Pomer pravdepodobnosti (odds ratio, OR) bol vypočítaný, aby stanovil veľkosť účinku perioperačných rizikových faktorov na vznik delíria. Premenné asociované s výsledkom s hodnotou $p < 0,05$ v analýze jednotlivých premenných a premenné považované za klinicky významné boli použité v regresnej analýze viacerých premenných za účelom identifikovania nezávislých rizikových faktorov delíria. K tomuto účelu bola použitá technika postupnej regresnej analýzy. Hodnoty $p < 0,05$ boli považované za signifikantné. Na štatistickú analýzu bol použitý SPSS software, verzia 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Výsledky

Dvestopäťdesiat po sebe nasledujúcich pacientov bolo zaradených do klinickej štúdie. Incidencia pooperačného delíria v našom súbore bola 20,8 % (52 pacientov). U pacientov sa rozvinula hyperaktívna a zmiešaná forma delíria (s hyperaktívnou aj hypoaktívnou výkonnosťou). Stosedemdesiatjeden pacientov bolo mužského pohlavia (68,4 %) a 79 pacientov bolo ženského pohlavia (31,6 %). Priemerný vek pacientov predstavoval $65,2 \pm 10,3$ rokov. Riziko operačnej mortality bolo stanovené pomocou kalkulátora EuroSCORE II. Priemerná hodnota EuroSCORE II bola $2,63 \pm 2,65$ %.

Predoperačná klinická charakteristika pacientov je znázornená v tabuľke 1 a perioperačne i pooperačne získané údaje sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 1 – Predoperačná klinická charakteristika pacientov

Parameter	Celkom (n = 250)
Vek, priemerný vek v rokoch ± SD	65,2 ± 10,3
< 50 rokov	19 (7,6 %)
50–70 rokov	146 (58,4 %)
> 70 rokov	85 (34,0 %)
Muži	171 (68,4 %)
Ženy	79 (31,6 %)
Diabetes mellitus	77 (30,8 %)
Artériová hypertenzia	229 (91,6 %)
Hypercholesterolémia	187 (74,8 %)
Fajčenie	88 (35,2 %)
Abúzus alkoholu	26 (10,2 %)
Psychiatrické ochorenie v anamnéze	22 (8,8 %)
EuroSCORE II, priemerná hodnota ± SD	2,63 % ± 2,65 %
Nízke riziko < 1,6 %	106 (42,4 %)
Stredne závažné riziko 1,6–6,7 %	124 (49,6 %)
Vysoké riziko > 6,7 %	20 (8,0 %)

SD – smerodajná odchýlka.

Pacienti s rozvinutým pooperačným delíriom strávili dlhšiu dobu na JIS ($p < 0,0001$), rovnako sa u nich predĺžila aj celková dĺžka hospitalizácie v zdravotníckom zariadení ($p < 0,0001$). Hospitalizácia pacienta na JIS nie je prediktorom pooperačného delíria ($p = 0,534$).

Analýza jednotlivých premenných 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.

Pacienti so stredným a vysokým rizikom operačnej mortality (vypočítané pomocou kalkúlátora EuroSCORE II) mali 4,5-násobne, respektíve 14,5-násobne vyššie riziko vzniku pooperačného delíria v porovnaní s pacientmi s nízkym rizikom operačnej mortality. Pacienti, 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 operácie fixná dávka sufentanilu $\mu\text{g/kg/min}$). Z výsledkov tejto analýzy možno pozorovať, že niektoré premenné ako použitie mimotelového obehu, doba 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.

Podávanie benzodiazepínov predstavovalo podľa výsledkov analýzy intermediárny prediktor rozvoja pooperačného delíria ($p = 0,055$).

Z jednotlivých typov operácií bola v tejto klinickej štúdii asociovaná s výskytom pooperačného delíria len chirurgická revaskularizácia myokardu ($p = 0,010$).

Tabuľka 2 – Perioperačné a pooperačné klinické údaje

Parameter	Celkom (n = 250)
Typ operácie	
CABG	104 (41,6 %)
AVR	50 (20,0 %)
MVR	20 (8,0 %)
CABG + AVR	27 (10,8 %)
CABG + MVR	8 (3,2 %)
AVR + MVR	4 (1,6 %)
AVR + MVR + CABG	3 (1,2 %)
OPCAB	32 (12,8 %)
Iné (ASD, myxóm)	2 (0,8 %)
ACC, priemerný čas v min ± SD	55,11 ± 38,61
≤ 60 min	101 (40,4 %)
> 60 min	149 (59,6 %)
MTO, priemerný čas v min ± SD	72,90 ± 45,46
≤ 120 min	232 (92,8 %)
> 120 min	18 (7,2 %)
Sufentanil, priemerná dávka v mg ± SD	0,15 ± 0,03
≤ 0,15 mg	178 (71,2 %)
> 0,15 mg	72 (28,8 %)
Benzodiazepíny, priemerná dávka v mg ± SD	4,73 ± 2,86
≤ 5 mg	217 (86,8 %)
> 5 mg	33 (13,2 %)
UPV, priemerný čas v h ± SD	3,70 ± 2,39
Hospitalizácia na JIS, priemerná dĺžka v dňoch ± SD	4,62 ± 3,47
≤ 3 dňí	126 (50,4 %)
> 3 dňí	124 (49,6 %)
Hospitalizácia v zdravotníckom zariadení, priemerná dĺžka v dňoch ± SD	10,84 ± 6,85
≤ 10 dňí	180 (72,0 %)
> 10 dňí	70 (28,0 %)

ACC – naloženie aortálnej svorky; ASD – defekt predsieňového septa; AVR – náhrada aortálnej chlopne; CABG – chirurgická revaskularizácia myokardu; JIS – jednotka intenzívnej starostlivosti; MTO – mimotelový obeh; MVR – náhrada mitrálnej chlopne; OPCAB – chirurgická revaskularizácia myokardu na bijúcom srdci; SD – smerodajná odchýlka; UPV – umelá pľúcna ventilácia.

V analýze viacerých premenných: 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 chirurgická revaskularizácia myokardu ($p < 0,001$) predstavujú všetko prediktory vzniku pooperačného delíria.

V tabuľke 3 sa nachádzajú výsledky analýzy jednotlivých premenných a tabuľka 4 znázorňuje výsledky analýzy viacerých premenných.

Tabuľka 3 – Analýza jednotlivých premenných

Paramater N	Premenná	Cel. N	Delírium prítomné N (%)	Delírium neprítomné N (%)	Sig. hodn. p	Exp(B) OR	95% CI 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			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.	MTO 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	12,419	16,649	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 (86,3 %)				
	> 5 mg	33	6 (18,2 %)	27 (81,8 %)				
14.	UPV > 24 h	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

ACC – naloženie aortálnej svorky; AH – artériová hypertenzia; benzodiaz. – benzodiazepíny; cel. – celkový/á; CABG – chirurgická revaskularizácia myokardu; CI – interval spoľahlivosti; d. – dávka; DM – diabetes mellitus; Exp(B) – koeficient; HLP – hypercholesterolémia; hodn. – hodnota; hosp. – hospitalizácia; JIS – jednotka intenzívnej starostlivosti; komb. – kombinovaný; MTO – mimotelový obeh; n/a – neaplikovateľné; NR – nízke riziko; op. – operačný výkon; OPCAB – chirurgická revaskularizácia myokardu na bijúcom srdci; OR – pomer pravdepodobnosti; podsk. – podskupina; psych. – psychiatrické; sig. – významná; SR – stredne závažné riziko; UPV – umelá pľúcna ventilácia; VR – vysoké riziko.

Tabuľka 4 – Analýza viacerých premenných

Premenná	OR (95% CI)	Hodnota p
Vek	1,106 (1,061–1,155)	< 0,001
EuroSCORE II	1,331 (1,171–1,514)	< 0,001
MTO 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

ACC – naloženie aortálnej svorky; benzodiaz. – benzodiazepíny, CABG – chirurgická revaskularizácia myokardu; CI – interval spoľahlivosti; d. – dávka; MTO – mimotelový obeh; pod. – podanie.

Z pooperačných komplikácií bola najčastejšia fibrilácia predsiení, ktorá sa rozvinula u 82 pacientov (32,8 %). Piatim pacientom (2,0 %) bol pre poruchu prevodového systému zistený po operácii implantovaný permanentný kardiostimulátor (TKS). U 5 pacientov (2,0 %) sa objavila v priebehu hospitalizácie infekcia v mieste operačnej rany po sternotómii. Operačná revízia bola nutná u 5 pacientov (2,0 %) vzhľadom na zvýšené pooperačné krvácanie do drénov. Štyria pacienti (1,6 %) zomreli vo včasnom pooperačnom období počas hospitalizácie na KAIM. U dvoch pacientov bola príčinou smrti náhle vzniknutá bradykardia sprevádzaná hypotenziou bez echokardiografických známok tamponády. Napriek snahám bola kardiopulmonálna resuscitácia neúspešná. U ďalších dvoch pacientov sa rozvinula respiračná insuficiencia sprevádzaná alteráciou renálnych parametrov. U oboch pacientov napriek intenzívnej liečbe bola smrť zapríčinená plne rozvinutým syndrómom multiorgánovej dysfunkcie (MODS).

Diskusia

Incidenca pooperačného delíria v tejto klinickej štúdii predstavovala 20,8 %, čo je porovnateľné s incidenciou 3–50 % udávanou v literatúre [3,20–22]. Výsledky nášho klinického skúmania dokazujú, 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 celková dávka podaného sufentanilu ($p = 0,010$) boli silne nezávisle asociované so vznikom pooperačného delíria.

Dávka podávaných benzodiazepínov predstavuje podľa výsledkov analýzy klinického súboru intermediárny prediktor vzniku pooperačného delíria ($p = 0,055$).

Pokročilý vek je v dostupnej literatúre nepretržite opísaný ako prediktor pooperačného delíria [8,14,20,23]. Navyše Osse a spol. [17] udávajú, že u pacientov starších ako 70 rokov s vysokou predoperačnou koncentraciou pterínu, podstupujúcich kardiochirurgickú operáciu v elektívnom režime sa zaznamenal vyšší výskyt pooperačného delíria. Autori sa domnievajú, že prítomnosť neopterínu v plazme by mohla predstavovať potenciálny biomarker výskytu delíria po kardiochirurgickej operácii u tejto vekovej skupiny pacientov.

Vypočítaná hodnota EuroSCORE II poukazuje na riziko operačnej mortality pacienta. Na základe výsledkov analýzy možno konštatovať, že vyššie hodnoty EuroSCORE II bývajú asociované s výskytom pooperačného delíria. Čím vyššia je hodnota EuroSCORE II, tým väčšia je pravdepodobnosť rozvoja pooperačného delíria. Osse a spol. [17] taktiež preukázali, že hodnota EuroSCORE > 6 je spojená s rozvojom pooperačného delíria. Ejekčná frakcia ľavej komory (EFLK) je jednou z premenných slúžiacich na vypočítanie hodnoty EuroSCORE II. Bucerius a spol. [1] zistili, že EFLK < 30 % predstavuje nezávislý prediktor pooperačného delíria. Pre porovnanie, štúdia Santosa a spol. [9] pracovala s hraničnou hodnotou 50 % odpovedajúcou zníženej funkcii ľavej komory. V takomto prípade by zhoršenie EFLK nepredstavovalo prediktor delíria.

V tejto klinickej štúdii rizikové faktory, akými sú hypertenzia, diabetes mellitus, hypercholesterolémia či fajčenie, nepredstavovali prediktory delíria. Pokiaľ ide o tieto rizikové faktory, ich dokazovanie je v kardiochirurgii doposiaľ rozporuplné. Pozitívna anamnéza hypertenzie a diabetu bola v prácach McKhanna a spol. [2] a Dong-Lianga a spol. [24] nezávislým prediktorom vzniku pooperačného delíria, zatiaľ čo v iných prácach sa toto zistenie nepotvrdilo [3,8]. V prácach Nikolića a spol. [13] a Lina a spol. [16] boli diabetes mellitus, cerebrovaskulárne a periférne cievne ochorenia asociované s výskytom pooperačného delíria.

Okrem toho v klinickej štúdii neboli abúzus alkoholu (chronické, progredujúce ochorenie vyznačujúce sa narušenou kontrolou konzumácie alkoholu) a predošlé psychiatrické ochorenia (najčastejšie sa manifestujúce depresiou, príležitostne ako bipolárna afektívna porucha či schizofrénia) podľa výsledkov analýzy spojené so vznikom pooperačného delíria. Avšak, práce Lina a spol. [16], Kazmierskeho a spol. [8] a Katznelsóna a spol. [25] udávajú, že depresívna porucha je asociovaná s výskytom pooperačného delíria.

Výsledky analýzy v klinickej štúdii taktiež preukázali, že vyššie dávky sufentanilu (pacientom bola podávaná počas operácie fixná dávka sufentanilu $\mu\text{g/kg/min}$) zvyšujú riziko vzniku pooperačného delíria. Dávka podaného sufentanilu závisí predovšetkým od parametra času, takže dlhšie trvanie operácie si vyžaduje podanie väčšej celkovej dávky sufentanilu, čo zvyšuje riziko vzniku pooperačného delíria. Táto vzájomná spojitosť bola skúmaná aj inými autormi. Burkhart a spol. [26] pozorovali, že zvyšujúca sa dávka perioperačne podaného fentanyl sa javí ako prediktor pooperačného delíria.

Gunaydin a spol. [27] zaznamenali vyšší výskyt pooperačného delíria u pacientov, ktorým bola počas anestézie podaná vysoká dávka fentanyl v porovnaní s pacientmi, u ktorých bola anestézia navodená pomocou barbiturátov a udržiavaná bez použitia fentanyl. Vzájomným porovnávaním remifentanilu s fentanylom u kardiochirurgických pacientov Cheng a spol. [28] zistili signifikantne 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 predstavuje podľa výsledkov analýzy nami realizovanej klinickej štúdie interme-

diárny prediktor vzniku pooperačného delíria. Pandharpande a spol. [29] vo svojej práci udávajú, že podávanie benzodiazepínov je jedným z najviac významných rizikových faktorov rozvoja pooperačného delíria. V našom klinickom súbore sa u pacientov rozvinula hyperaktívna a zmiešaná forma delíria. McPherson a spol. [30] pozorovali u pacientov, ktorým boli podávané benzodiazepíny a ktorí boli sedovaní po kardiochirurgickej operácii, výskyt hypoaktívnej formy delíria. Zamedzenie vzniku farmakologicky indukovaného útlmu v dôsledku podania benzodiazepínov, resp. 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.

Dlhšie trvanie mimotelového obehu a dlhšie naloženie aortálnej svorky predstavujú perioperačné rizikové faktory asociované so vznikom pooperačného delíria, ktoré boli potvrdené analýzou našej klinickej štúdie. Viaceré v literatúre dostupné publikované práce udávajú podobné výsledky. Andrejaitiene a spol. [11] udávajú, že čas naloženia aortálnej svorky > 68 minút je asociovaný s rozvojom pooperačného delíria. Podobné výsledky popisujú vo svojich prácach aj iní autori [14,15,25], ktorí udávajú, že dlhšie trvanie mimotelového obehu je spojené so vznikom pooperačného delíria. Predpokladalo sa, že aktívne prebiehajúci proces aterosklerózy v mozgu v kombinácii s pooperačnými zápalovými zmenami môže inhibovať cerebrálny prietok krvi, ktorý býva navyše zhoršený non-pulzatilným tokom MTO [31]. Dlhšie trvanie kardiochirurgickej operácie koreluje s dlhším časom stráveným v podmienkach MTO. Brown a spol. [32] preukázali, že dlhšie trvanie MTO je asociované s nárastom počtu plynových mikroembolizácií unikajúcich do mozgovej mikrocirkulácie. 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.

V našom klinickom súbore pacientov si ich zdravotný stav ani v jednom prípade nevyžiadala potrebu UPV > 24 hodín, z tohto dôvodu sme neboli schopní potvrdiť, či dlhšie trvanie UPV je prediktorom vzniku pooperačného delíria. Viacerí autori vo svojich prácach udávajú, že dĺžka trvania UPV (prolongovaná riadená ventilácia > 24 hodín) je nezávislým rizikovým faktorom vzniku pooperačného delíria [8,10,12,13,16,23].

Zo všetkých typov kardiochirurgických operácií realizovaných u pacientov zaradených do tejto klinickej štúdie bola iba chirurgická revaskularizácia myokardu významne asociovaná so vznikom pooperačného delíria. V literatúre bola popísaná vyššia incidencia pooperačného delíria 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 chirurgickú revaskularizáciu myokardu [1,25,33–36]. Dôvodom tejto skutočnosti podľa autorov môže byť embolizácia vzduchom, ktorý sa dostane do dutín srdca počas kardiochirurgických operácií s intervenciou na chlopniach,

ktoré sú realizované na otvorenom srdci. V našej klinickej štúdiu by relatívne malý počet pacientov podstupujúcich kardiochirurgickú operáciu s náhradou chlopne v porovnaní s početne zastúpenou kohortou pacientov podstupujúcich chirurgickú revaskularizáciu myokardu mohol byť zodpovedný za skutočnosť, že v sledovanej populácii pacienti boli s rozvojom pooperačného delíria asociovaní len pacienti podstupujúci izolovanú chirurgickú revaskularizáciu myokardu a nie pacienti, ktorí podstúpili kardiochirurgickú operáciu za účelom náhrady srdcovej chlopne.

Podľa údajov dostupných v literatúre sa pooperačné delírium vyskytuje najčastejšie počas prvých 5 pooperačných dní [1,3,8,10]. Ak je delírium diagnostikované v deň operácie, resp. 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 [37]. Z tohto dôvodu bol v tejto klinickej štúdiu stanovený časový úsek pre včasné pooperačné delírium na 2.–6. deň po operácii.

Klinická štúdia má určité obmedzenia. Po prvé, u pacientov neboli realizované základné psychiatrické a kognitívne skríningové testy so zameraním na predoperačné 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 by ich skutočná incidencia mohla byť podhodnotená. Po druhé, hodnotenie prítomnosti pooperačného delíria bolo realizované pomocou skórovacej škály CAM-ICU na KAIM i JIS a nepokračovalo na kardiochirurgickej lôžkovej ošetrovateľskej jednotke. Vzhľadom na túto skutočnosť sa výsledky analýzy vzťahujú iba na prítomnosť včasného pooperačného delíria. Po tretie, delírium má multifaktoriálnu etiológiu, a práve z tohto dôvodu u rôznych typov kardiochirurgických operácií zohrávajú dominantnú úlohu vo vzniku pooperačného delíria vždy iné faktory (napr. u chirurgickej revaskularizácie myokardu sú to manipulácia s aortou a solídne mikroembolizácie v dôsledku uvoľnenia aterómových plátov či kalcifikátov, zatiaľ čo u operácií srdcových chlopní zohrávajú vo vzniku delíria významnú úlohu vzduchové bubliny, ktoré uviaznu v trabekulách srdcových dutín). Za účelom získania definitívnych výsledkov by sa mali budúce štúdie zamerať na zostavenie homogénnych súborov (napr. chirurgickej revaskularizácie myokardu s použitím MTO, chirurgickej revaskularizácie myokardu na bijúcom srdci). Okrem toho nebola skúmaná ani vzájomná súvislosť rôznych perioperačne podávaných prípravkov (napr. inotropnej podpory) a jej potenciálneho vplyvu na vznik pooperačného delíria. Nakoniec, v našej klinickej štúdiu sme sa zamerali hlavne na predoperačné a perioperačné prediktory delíria a nesledovali sme potenciálne pooperačné rizikové faktory.

Záver

Súhrne možno konštatovať, že v tejto prospektívnej klinickej observačnej štúdiu predstavovali vyšší vek, vyššia hodnota EuroSCORE II, dlhšie trvanie mimotelového obehu a dlhšie naloženie aortálnej svorky, vyššie dávky sufenu

tanilu podané počas vedenia anestézie prediktory vzniku pooperačného delíria. Jediným modifikovateľným rizikovým faktorom pooperačného delíria bolo podanie vyššej celkovej dávky sufentanilu v priebehu vedenia anestézie. Identifikovanie potenciálne modifikovateľných rizikových faktorov delíria v manažmente starších pacientov podstupujúcich kardiochirurgickú operáciu môže byť dôležité z hľadiska navrhnutia randomizovanej kontrolovanej štúdie, ktorá by dokázala overiť, či modifikácia rizikových faktorov reálne zníži výskyt pooperačného delíria (overiť hypotézu prevencie vzniku delíria podaním perioperačne redukovanej dávky sufentanilu alebo použitím iného opiátu či formy sedácie). Väčšina rizikových faktorov v tejto klinickej štúdii predstavovala nemodifikovateľné rizikové faktory, a práve z tohto dôvodu je vhodné zvážiť nové stratégie prevencie, akými sú napr. predoperačné podanie melatonínu [38] či perioperačná aplikácia dexmedetomidínu [39], ktoré by mali byť u kardiochirurgických pacientov preskúmané, a v prípade pozitívnych výsledkov aplikované do praxe za účelom zníženia incidence pooperačného delíria.

Prehlásenie autorov o množnom strete záujmov

Všetci autori prehlasujú, že pri písaní predkladanej práce nedošlo ku žiadnemu stretu záujmov.

Financovanie

Žiadna inštitúcia neposkytla finančnú podporu na realizáciu klinickej štúdie, ani na prípravu predkladaného článku.

Prehlásenie autorov o publikačnej etike

Klinická štúdia bola realizovaná podľa etických štandardov Helsinskej deklarácie.

Informovaný súhlas

Všetci pacienti súhlasili so zaradením do biomedicínskeho výskumu, čo potvrdili podpísaním písomného informovaného súhlasu.

Literatúra

- [1] J. Bucerius, J.F. Gummert, M.A. Borger, et al., Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery, *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 27 (2004) 57–64.
- [2] G.M. McKhann, M.A. Grega, L.M. Borowicz Jr., et al., Encephalopathy and stroke after coronary artery bypass: incidence, consequences and prediction, *Archives of Neurology* 59 (2002) 1422–1428.
- [3] I. Norkiene, D. Ringaitiene, I. Misiuriene, et al., Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting, *Scandinavian Cardiovascular Journal* 41 (2007) 212–217.
- [4] E.W. Ely, A. Shintani, B. Truman, et al., Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit, *Journal of the American Medical Association* 291 (2004) 1753–1762.
- [5] A. Afonso, C. Scurlock, D. Reich, et al., Predictive model for postoperative delirium in cardiac surgical patients, *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 14 (2010) 212–217.
- [6] M.F. Newman, J.L. Kirchner, B. Philips-Bute, et al., Longitudinal assessment of neurocognitive function after bypass cardiac surgery, *New England Journal of Medicine* 344 (2001) 395–402.
- [7] R. Ille, T. Lahousen, S. Schweiger, et al., Influence of patient-related and surgery-related risk factors on cognitive performance, emotional state and convalescence after cardiac surgery, *Cardiovascular Revascularization Medicine* 8 (2006) 166–169.
- [8] J. Kazmierski, M. Kowman, M. Banach, et al., Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study, *Journal of Psychosomatic Research* 69 (2010) 179–185.
- [9] F.S. Santos, I.T. Velasco, R. Fraguas Jr., Risk factors for delirium in the elderly after coronary artery bypass graft surgery, *International Psychogeriatrics* 16 (2004) 175–193.
- [10] M.C. Tan, A. Felde, M. Kuskowski, et al., Incidence and predictors of post-cardiotomy delirium, *American Journal of Geriatric Psychiatry* 16 (2008) 575–583.
- [11] J. Andrejaitiene, E. Sirvinskas, Early post-cardiac surgery delirium risk factors, *Perfusion* 27 (2011) 105–112.
- [12] M. Stransky, C. Schmidt, P. Ganslmeier, et al., Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 25 (2011) 968–974.
- [13] B.D. Nikolić, S.M. Putnik, D.M. Lazovic, et al., Can we identify risk factors for postoperative delirium in cardiac coronary patients? Our experience, *Heart Surgery Forum* 15 (2012) 195–199.
- [14] R.C. Bakker, R.J. Osse, J.H. Tulen, et al., Preoperative and operative predictors of delirium after cardiac surgery in elderly patients, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 41 (2012) 544–549.
- [15] U. Guenther, N. Theuerkauf, I. Frommann, et al., Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery: a prospective observational cohort study, *Annals of Surgery* (2013) (Epub ahead of print).
- [16] Y. Lin, J. Chen, Z. Wang, Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery, *Journal of Cardiac Surgery* 27 (2012) 481–492.
- [17] R.J. Osse, D. Fekkes, J.H. Tulen, et al., High preoperative plasma neopterin predicts delirium after cardiac surgery in older patients, *Journal of the American Geriatrics Society* 60 (2012) 661–668.
- [18] E.W. Ely, R. Margolin, J. Francis, et al., Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), *Critical Care Medicine* 29 (2001) 1370–1379.
- [19] E.W. Ely, B. Truman, A. Shintani, et al., Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), *JAMA* 289 (2003) 2983–2991.
- [20] L.J. Rudolph, R.N. Jones, L.J. Grande, et al., Impaired executive function is associated with delirium after coronary bypass graft surgery, *Journal of the American Geriatrics Society* 54 (2006) 937–941.
- [21] R.C. van der Mast, W.W. van den Broek, D. Fekkes, et al., Incidence of and preoperative predictors for delirium after cardiac surgery, *Journal of Psychosomatic Research* 46 (1999) 479–483.
- [22] W.J. Hofste, C.A. Linssen, E.H. Boezeman, et al., Delirium and cognitive disorders after cardiac operation: relationship to pre- and intraoperative quantitative electroencephalogram, *International Journal of Clinical Monitoring and Computing* 14 (1997) 29–36.
- [23] M. Banach, J. Kazmierski, M. Kowman, et al., Atrial fibrillation as a non-psychiatric predictor of delirium after cardiac surgery: a pilot study, *Medical Science Monitor* 14 (2008) CR286–CR291.
- [24] D.L. Mu, D.X. Wang, L.H. Li, et al., High serum cortisol levels are associated with increased risk of delirium after coronary artery graft surgery: a prospective cohort study, *Critical Care* 14 (2010) R238.
- [25] R. Katznelson, G.N. Djaiani, M.A. Borger, et al., Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery, *Anesthesiology* 110 (2009) 67–73.
- [26] C.S. Burkhart, S. Dell-Kuster, M. Gamberini, et al., Modifiable and non-modifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 4 (2010) 555–559.
- [27] B. Gunaydin, A. Babacan, Cerebral hypoperfusion after cardiac surgery and anesthetic strategies: a comparative study with

- high dose fentanyl and barbiturate anesthesia, *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 4 (1998) 12–17.
- [28] D.C. Cheng, M.F. Newman, P. Duke, 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, *Anesthesia and Analgesia* 92 (2001) 1094–1102.
- [29] P. Pandharipande, B.A. Cotton, S. Shintani, et al., Prevalence and risk factors for development of delirium in a surgical and trauma intensive care unit patients, *Journal of Trauma* 65 (2008) 34–41.
- [30] J.A. McPherson, C.E. Wagner, L.M. Boehm, et al., Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors, *Critical Care Medicine* 41 (2013) 405–413.
- [31] J.L. Rudolf, R.N. Jones, S.E. Levkoff, et al., Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery, *Circulation* 119 (2009) 229–236.
- [32] W.R. Brown, D.M. Moody, V.R. Chalva, et al., Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli, *Stroke* 31 (2000) 707–713.
- [33] J.A. Hudetz, Z. Igbal, S.D. Gandhi, 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, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 25 (2011) 811–816.
- [34] A.D. Ebert, T.A. Walzer, C. Huth, et al., Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: a comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 15 (2001) 15–19.
- [35] S. Slogoff, K.Z. Girgis, A.S. Keats, Etiologic factors in neuropsychiatric complications associated with cardiopulmonary bypass, *Anesthesia and Analgesia* 61 (1982) 903–911.
- [36] M. Herrmann, A.D. Ebert, D. Tober, et al., A contrastive 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, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 16 (1999) 513–518.
- [37] Z. Ambler, J. Bednařík, E. Růžička, et al., *Klinická neurologie (část obecná)*, Praha: Triton, 2008, 976 s.
- [38] F. Yousaf, E. Seet, L. Venkatraghavan, et al., Melatonin and postoperative delirium: a possible link? *Canadian Journal of Anesthesia* 57 (2010) 794–795.
- [39] Y.Y. Lin, B. He, J. Chen, et al., Can dexmedetomidine be safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? A meta-analysis, *Critical Care* 16 (2012) R169.

Z anglického originálu online verzie článku preložil autor.