

**lek. Michał Paweł Michniewicz**

**Ocena czynników ryzyka wystąpienia majaczenia po  
operacjach kardiochirurgicznych**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych  
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Romuald Cichoń

Klinika Kardiochirurgii I Katedry i Kliniki Kardiologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2020

## **Wstęp**

Majaczenie jest istotnym problemem klinicznym u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych. Występuje nawet u 65% pacjentów poddawanych operacjom serca. Jest to jakościowe zaburzenie poznawcze cechujące się często pobudzeniem psychoruchowym, mogące w skrajnych przypadkach prowadzić do stanu zagrożenia życia. Powoduje znaczący wzrost ryzyka powstania powikłań miejscowych, jak również zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań ogólnych. Stan ten powoduje przedłużenie okresu hospitalizacji, a śmiertelność po przebytych epizodach majaczenia jest 2-krotnie większa.

Większość publikacji na temat majaczenia skupia się na występowaniu tej jednostki chorobowej u pacjentów w podeszłym wieku. Ze względu na wagę problemu, wydaje się istotne określenie czynników ryzyka wystąpienia majaczenia pooperacyjnego po zabiegach kardiochirurgicznych. Pozwoli to na identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka, wdrożenie farmakologicznej i psychologicznej profilaktyki oraz ewentualną optymalizację opieki okołoperacyjnej.

## **Cel pracy**

Celem pracy jest ocena czynników ryzyka wystąpienia majaczenia pooperacyjnego u pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym.

Punkt końcowy badania został zdefiniowany jako wystąpienie majaczenia w okresie pooperacyjnym w trakcie trwania hospitalizacji w ciągu 72 godzin po zakończeniu operacji. Wystąpienie majaczenia pooperacyjnego określano za pomocą skali *Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit (CAM-ICU)*.

## **Materiał**

Retrospektywna analiza polegała na ocenie dokumentacji medycznej 358 pacjentów operowanych w Klinice Kardiochirurgii SPCSK przy ul. Banacha 1 A w Warszawie w 2017 roku, z czego do badania włączono 339 chorych.

Wśród pacjentów predefiniowano podgrupę chorych operowanych z równoczesnym monitorowaniem czynności ośrodkowego układu nerwowego metodą bispektralną (ang. *bispectral index*, BIS; 122 osoby).

Z badania wyłączono chorych, u których:

- w okresie okołoperacyjnym wystąpiły ogniskowe objawy neurologiczne,
- w okresie okołoperacyjnym rozpoznano świeży udar mózgu,
- w okresie okołoperacyjnym konieczna była długotrwała sedacja,
- wystąpił zgon przed odzyskaniem przytomności.

## Metoda

Na podstawie przeglądu literatury określono i analizowano czynniki ryzyka majaczenia pooperacyjnego: przedoperacyjne (wiek > 70 lat, płeć męska, rozpoznana cukrzyca, rozpoznana miażdżyca w tętnicach innych niż wieńcowe, przebyty udar mózgu, choroba psychiczna w wywiadzie, rozpoznane migotanie przedsionków, rozpoznane nadciśnienie tętnicze, frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 30% oceniona w badaniu echokardiograficznym) i okołoperacyjne (czas trwania operacji > 6 godzin, operacja w trybie nagłym, konieczność wykorzystania krążenia pozaustrojowego, otwarcie jamy serca, konieczność przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, spadek prężności tlenu w krwi tętniczej poniżej 60 mmHg /pO<sub>2</sub>/, zastosowanie amin presyjnych).

Analizę statystyczną jednoczynnikową przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 13.

Cechy jakościowe przedstawiono liczbą bezwzględną badanych z procentowym udziałem w badanej populacji lub grupie. Zmienne wyrażone w skali ilościowej zaprezentowano jako wartości średnie, odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*, SD) oraz medianę i wartości graniczne dla pierwszego i trzeciego kwartyla (odpowiednio Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>).

Porównując grupy dla zmiennych jakościowych użyto testu  $\chi^2$  Pearsona (z poprawką na ciągłość Yatesa lub test Fishera, jeżeli wymagała tego liczebność podgrup). Dla zmiennych ciągłych zastosowano test U Manna-Whitneya (U-MW).

Jako kryterium zależności istotnych statystycznie określono wyniki testów statystycznych z wartością p mniejszą niż 0,05.

Analizę statystyczną wieloczynnikową badanej populacji przeprowadzono przy użyciu programu Medcalc 19. W pierwszym modelu prognostycznym w analizie wieloczynnikowej rozważano wyłącznie czynniki przedoperacyjne, następnie model uzupełniano kolejnymi czynnikami śródoperacyjnymi. Modele regresji logistycznej

budowano metodą wsteczną dla całej grupy badanej – kryterium włączenia do modelu  $p < 0,05$ , kryterium wyłączenia z modelu  $p > 0,051$ .

Osobną analizą objęto wpływ zastosowanego opioidu na występowanie punktu końcowego. W pierwszej dobie pooperacyjnej u wszystkich pacjentów stosowano dożylny wlew morfiny lub sufentanylu, w kolejnych dobach analgezja opierała się na kontynuacji wlewu morfiny lub sufentanylu albo ciągłym dożylnym wlewie tramadolu do czasu usunięcia drenów z klatki piersiowej. Dodatkowo przez cały pobyt w oddziale pooperacyjnym stosowano nieopiodowe leki przeciwbólne zgodnie z zasadą drabiny analgetycznej WHO. Ze względu na opisywane w literaturze i obserwowane we wcześniejszych własnych doświadczeniach stosowanie do analgezji pooperacyjnej sufentanylu u pacjentów obciążonych większą ilością czynników ryzyka, w analizie wykorzystano metodę *Propensity Score Matching* (PSM). Wskaźnik obciążenia dla każdego pacjenta został określony na podstawie wartości regresji logistycznej uwzględniającej czynniki ryzyka wystąpienia majaczenia, które okazały się istotne w analizie wieloczynnikowej. Dobór badanej grupy został wykonany z wykorzystaniem środowiska R w oparciu o najbliższe wartości wskaźnika obciążenia w grupie osób, u których stosowano analgezję przy użyciu morfiny i sufentanylu. Ostatecznie do określenia wpływu zastosowanego w okresie pooperacyjnym opioidu na wystąpienie punktu końcowego badania wykorzystano test  $\chi^2$  Pearsona. Osobna analiza wpływu tramadolu na wystąpienie majaczenia wynikała z opisywanych w materiałach rejestracyjnych skutków ubocznych w postaci zaburzeń psychicznych, w tym majaczenia.

Zaplanowano analizę zależności między zdefiniowanymi wcześniej parametrami opisującymi wartości BIS, a występowaniem punktu końcowego. Do analizy włączono pacjentów, u których dokonywano rejestracji wartości BIS podczas zabiegu operacyjnego. Predefiniowane zmienne miały charakter ciągły – do oceny różnic między pacjentami, u których wystąpił i nie wystąpił punkt końcowy wykorzystano test U Manna-Whitneya.

## Wyniki

Jedynie trzy przedoperacyjne czynniki ryzyka (wiek  $> 70$  lat, płeć męska, frakcja wyrzutowa lewej komory serca  $< 30\%$ ) i jeden śródoperacyjny (operacja z otwarciem jamy serca) okazały się mieć istotny statystycznie wpływ na wzrost

częstości występowania majaczenia pooperacyjnego po operacjach kardiochirurgicznych.

Wybór opioidu stosowanego w analgezji pooperacyjnej nie miał statystycznie istotnego wpływu na częstość wystąpienia majaczenia pooperacyjnego.

Użycie tramadolu nie miało wpływu na częstość wystąpienia majaczenia.

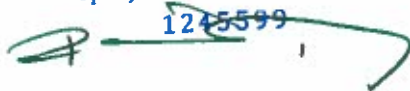
W podgrupie pacjentów monitorowanych śródoperacyjnie metodą analizy bispektralnej EEG żadna z badanych zmiennych nie wpłynęła istotnie statystycznie na częstość wystąpienia majaczenia.

## Wnioski

1. Wystąpienie majaczenia pooperacyjnego jako punktu końcowego było istotnie częstsze u pacjentów z niezależnymi przedoperacyjnymi czynnikami ryzyka: wiek, płeć męska, upośledzona frakcja wyrzutowa lewej komory serca oceniona metodą echokardiograficzną (LVEF<30%). Jedynym istotnym śródoperacyjnym czynnikiem ryzyka była operacja z otwarciem jam serca.
2. Majaczenie pooperacyjne występowało z podobną częstością niezależnie od zastosowanego w analgezji pooperacyjnej opioidu (morfina lub sufentanyl). Zastosowanie tramadolu nie było istotnym czynnikiem wystąpienia punktu końcowego.
3. Zbyt głęboki lub zbyt płytki poziom znieczulenia i jego gwałtowne zmiany (oceniane pomiarem analizy bispektralnej EEG) nie mają wpływu na wystąpienie majaczenia pooperacyjnego w badanej populacji.

Prof. UZ Romuald Cichoni dr hab. n. med.  
specjalista kardiologii

1245599



1882637 MICHAŁ MIŁOŚCIEWICZ  
SPECIALISTA  
I INTENSJWYKŁ. KLIMII

