

**МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ
НАЦИОНАЛНА КАРДИОЛОГИЧНА БОЛНИЦА**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

**ПОСТОПЕРАТИВЕН ДЕЛИР СЛЕД КАРДИОХИРУРГИЧНА
ОПЕРАТИВНА ИНТЕРВЕНЦИЯ – ИЗСЛЕДВАНЕ НА
ПЕРИОПЕРАТИВНИТЕ РИСКОВИ ФАКТОРИ**

**АНАЛИЗ НА ВЗАИМОВРЪЗКАТА МЕЖДУ ДЪЛБОЧИНАТА
НА АНЕСТЕЗИЯ, МОНИТОРИРАНА ЧРЕЗ БИСПЕКТРАЛЕН
АНАЛИЗ НА МОЗЪЧНАТА АКТИВНОСТ И РАЗВИТИЕ НА
ПОСТОПЕРАТИВЕН ДЕЛИР**

Д-Р БОРЯНА ПЛАМЕНОВА МАРТИНОВА

СОФИЯ, 2026

**МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НАЦИОНАЛНА
КАРДИОЛОГИЧНА БОЛНИЦА – ЕАД, ГР. СОФИЯ**

**КЛИНИКА ПО СЪРДЕЧНО-СЪДОВА АНЕСТЕЗИЯ И ИНТЕНЗИВНО
ЛЕЧЕНИЕ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД НА ТЕМА :

**ПОСТОПЕРАТИВЕН ДЕЛИР СЛЕД КАРДИОХИРУРГИЧНА
ОПЕРАТИВНА ИНТЕРВЕНЦИЯ – ИЗСЛЕДВАНЕ НА
ПЕРИОПЕРАТИВНИТЕ РИСКОВИ ФАКТОРИ**

**АНАЛИЗ НА ВЗАИМОВРЪЗКАТА МЕЖДУ ДЪЛБОЧИНАТА НА
АНЕСТЕЗИЯ, МОНИТОРИРАНА ЧРЕЗ БИСПЕКТРАЛЕН АНАЛИЗ
НА МОЗЪЧНАТА АКТИВНОСТ, И РАЗВИТИЕ НА
ПОСТОПЕРАТИВЕН ДЕЛИР**

ДОКТОРАНТ:
Д-р Боряна Мартинова

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:
Доц. Д-р Любомир Бакаливанов, д.м.

СОФИЯ – 2026г.

СЪДЪРЖАНИЕ:

Използвани съкращения.....	6
1. Въведение.....	11
2. Литературен обзор.....	13
2.1. Дефиниция на делир.....	13
2.2. Дефиниция на ПОД.....	14
2.3. Честота на ПОД.....	14
2.4. Патофизиология на ПОД.....	15
2.4.1. Хипотеза: „Остаряване на невроните“.....	16
2.4.2. Хипотеза „Оксидативен стрес“.....	18
2.4.3. Остра реакция на стрес.....	19
2.4.4. Невроинфламация.....	23
2.4.5. Невротрансмитерна хипотеза.....	28
2.4.6. Хипотеза за дисрегулация на ритъма сън/бодърствуване и дисрегулация на мелатонин.....	31
2.4.7. Хипотеза: нарушена свързаност на мрежата.....	32
2.4.8. Нови аспекти в изучаването на патофизиологията на ПОД.....	33
2.5. Епидемиология и рискови фактори за развитие на ПОД.....	34
2.5.1. Предразполагащи РФ за ПОД.....	35
2.5.2. Преципитиращи РФ за ПОД.....	37
2.5.3. РФ за развитие на ПОД при кардиохирургични пациенти.....	40
2.6. Видове делир и клинична картина.....	51
2.7. Методи за оценка на ПОД.....	59
2.8. Анестезия и ПОД.....	61
2.8.1. Техники на анестезия.....	62
2.8.2. Дълбочина на анестезия.....	64
2.8.3. Стадии на анестезия – класификация на Guedel.....	65
2.8.4. Методи за мониториране дълбочина на анестезия.....	67
2.8.5. Същност на метода BIS.....	69
2.8.6. Анестезия и Bispectrala index.....	71
2.8.7. BIS и електромиография.....	74
2.8.8. Мониториране на анестезия чрез BIS метод и ПОД.....	75
2.9. Превенция и поведение при ПОД.....	77
2.10. Последници от ПОД.....	80
3. Цел и задачи на изследването.....	82
3.1. Цел на изследването.....	82
3.2. Задачи на изследването.....	82
4. Материали и методи на изследването.....	83

4.1.	Материали на изследването.....	83
4.2.	Методи на изследването.....	95
5.	Резултати.....	98
5.1.	Изследване влиянието на предоперативните показатели за появата на ПОД.....	98
5.1.1.	Разпределение по възраст и проява на ПОД.....	98
5.1.2.	Разпределение по пол и проявление на ПОД	100
5.1.3.	Разпределение на пациентите по степен на образование и проява на ПОД.....	102
5.1.4.	Изследване на показателите тегло, ръст, BMI при проява на ПОД.....	103
5.1.5.	Разпределение на пациентите относно наличието на ИБС, клапен порок, АХ, ДЛП и ПОД.....	105
5.1.6.	Разпределение на пациентите с диабет и други предоперативни показатели относно ПОД.....	114
5.1.7.	Предоперативни лабораторни показатели относно ПОД.....	115
5.1.8.	Оценка на риска по ASA, EUROSCORE II и връзката с ПОД	118
5.2.	Изследване влиянието на интраоперативните показатели за появата на ПОД	118
5.2.1.	Вид оперативна интервенция и ПОД	118
5.2.2.	Продължителност на анестезия и ЕКК и корелация с ПОД	120
5.2.3.	Сравнителен анализ на интраоперативните показатели при пациентите с делир и без делир.....	121
5.2.4.	Изследване влиянието на температурата за възникването на ПОД ...	125
5.2.5.	Изследване влиянието на вида кардиоплегия по време на оперативна интервенция и ПОД	132
5.2.6.	Изследване на показателите употреба на ИАБК, КХА и вазодилататори интраоперативно и връзката им с ПОД	134
5.2.7.	Интраоперативна кръвозагуба и трансфузия на биопродукти и ПОД	136
5.2.8.	Изследване влиянието на АН за възникване на ПОД.....	137
5.3.	Изследване влиянието на биспектралния анализ за възникване на ПОД	142
5.3.1.	Анализ на взаимовръзка между BIS индекс и поява на ПОД.....	142
5.3.2.	Анализ на BIS index и степен на проявление на ПОД	144
5.3.3.	Изследване на зависимост между етапите на приложение на BIS и развитие на ПОД.....	145
5.3.4.	Изследване на връзка между таргетен BIS index и клиничен фенотип ПОД	148
5.3.5.	Изследване на продължителност на АВ при BIS40/BIS60 групи.....	150
5.3.6.	Изследване динамиката на изменение на BIS за пациенти без делир и с делир	151
5.3.7.	Съставяне на обобщени модели, представящи изменение на BIS за пациенти без делир и с делир.....	155
5.3.8.	Определяне на референтни стойности на BIS съгласно получените резултати от емпиричното изследване.....	157
5.4.	Изследване влиянието на постоперативните показатели за възникване на ПОД.....	161
5.4.1.	Определяне времето на възникване на ПОД.....	161
5.4.2.	Сравнителен анализ на постоперативните стойности на SpO ₂ , pO ₂ и pCO ₂ за пациентите с и без ПОД.....	163

5.4.3.	Сравнителен анализ на хипоалбуминемията за пациентите без делир и с ПОД.....	165
5.4.4.	Сравнителен анализ на постоперативните стойности на CRP за пациентите без делир и с ПОД.....	165
5.4.5.	Изследване на връзката между съотношението CRP/Albumin и възникването на ПОД.....	165
5.4.6.	Сравнителен анализ на постоперативните стойности на креатинин при пациентите без и с ПОД.....	171
5.4.7.	Сравнителен анализ на постоперативната кръвозагуба при пациентите без и с ПОД.....	172
5.4.8.	Сравнителен анализ на отрицателния ВЕБ (над 1000 мл./24 ч) на втори СОД и връзката с ПОД.....	172
5.4.9.	Анализ на престоя на пациентите в сърдечна реанимация ICU и общия болничен престой с клиника на ПОД.....	173
5.4.10.	Анализ относно влиянието на АВ върху проявлението на ПОД.....	175
6.	Дискусия	180
6.1.	Анализ на честотата на ПОД и предоперативните РФ за развитие на ПОД.....	180
6.1.1.	Възраст и пол.....	181
6.1.2.	Степен на образование	182
6.1.3.	Индекс на телесна маса – BMI.....	183
6.1.4.	Придружаващи заболявания	183
6.1.5.	Предоперативни лабораторни показатели.....	184
6.1.6.	Предоперативни показатели на сърдечната функция.....	185
6.1.7.	Класификация по ASA, оценка по EUROSCORE II	185
6.2.	Анализ на интраоперативни РФ за развитие на ПОД.....	186
6.2.1.	Вид оперативна интервенция	186
6.2.2.	Влияние на ЕКК като РФ за ПОД	187
6.2.3.	Вид кардиоплегия и развитие на ПОД	189
6.2.4.	ИАБК, КХА и вазодилататори като РФ за ПОД.....	190
6.2.5.	Интраоперативна кръвозагуба и ПОД.....	192
6.2.6.	Хемотрансфузия и развитие на ПОД.....	193
6.2.7.	Артериално налягане и ПОД.....	193
6.2.8.	Влияние на анестезията и дълбочината ѝ, измерени чрез BIS метод за развитие на ПОД.....	195
6.3.	Анализ на постоперативните РФ за развитие на ПОД.....	206
6.3.1.	Период на възникване на ПОД.....	206
6.3.2.	Хипоксемия в ранния следоперативен период като РФ за ПОД	207
6.3.3.	Постоперативна хипоалбуминемия и връзката ѝ с ПОД.....	208
6.3.4.	Анализ на връзката между CRP и ПОД	210
6.3.5.	Анализ на съотношението CRP/Albumin и връзката му с ПОД.....	211
6.3.6.	Анализ на връзката между серумен креатинин и ПОД.....	212
6.3.7.	Анализ на постоперативната кръвозагуба и ПОД	213
6.3.8.	Анализ на ВЕБ и ПОД	214
6.3.9.	Анализ на връзката между дълбочината на анестезия, продължителността на АВ и ПОД	214
6.3.10.	Анализ на престоя в ICU и болница при пациентите с ПОД.....	217

6.3.10.1.	Продължителност на престоя в ICU.....	217
6.3.10.2.	Общ болничен престой.....	218
6.4.	Клинична концепция за превенция на ПОД при пациенти, подложени на сърдечна хирургия под ЕКК	218
7.	Изводи.....	223
8.	Ограничения на изследването.....	225
9.	Приноси на изследването.....	227
10.	Заключение.....	229
11.	Приложения.....	231
12.	Библиография.....	245

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК:

ACh – Acetylcholine Ацетилхолин

AChE - Acetylcholine esterase Ацетилхолинестераза

ACTH – Adrenocorticotrophic hormone

AKI - Acute Kidney Injury остра бъбречна увреда

ARAS – Ascending Reticular Activating System асцендентната ретикуларна активираща система

ASA – American Society of Anesthesiologists

BChE –Butyrylcholine esterase Бутирилхолинестераза

BIS – Bispectral Index

BMI – Body Mass Index

CABG - Coronary artery bypass grafting аорто-коронарен байпас

CA-CBFV - Carotid Artery –Cerebral Blood Flow Velocity

CAM – Cell Adhesion Molecule

CAM-ICU – Confusion Assesment Method for ICU Метод за оценка на объркването в интензивното отделение

cAMP – Cyclic Adenosine Monophosphate

COMT – Catechol-O-Methyltransferase

CPB - Cardiopulmonary Bypass кардиопулмонален байпас

CRH – Corticotropin Releasing Hormone

CRP - C-Reactive Protein C реактивен протеин

CSF – Cerebrospinal Fluid церебро-спинална течност

CVP – Central Venous Pressure

CVVHDF – Continuous Veno-Venous Haemodyafiltration

DA – Dopamine

DRS - Delirium Rating Scale

DSM-V – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition

Диагностично-статистическия наръчник на Американската психиатрична асоциация 5 (пето издание)

Er - Erythrocytes еритроцити

EuroScore II - The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II

GABA – Gaba Amino Butirirc Acid Гама-аминобутирова киселина

GC – Glucocorticoids глюкокортикоиди

GFAP - Glial Fibrilar Acid Protein глиален фибриларен киселинен протеин

GLU - Glutamate глутамат

Hct – Haematocrit хематокрит

Hgb - Haemoglobin хемоглобин

HPA - Hypothalamic-pituitary-adrenal axis ос хипоталамус-хипофиза-надбъбрек

5HT – 5-Hydroxytryptamine серотонин

IABP - Intraaortic Balloon Pump интрааортна балонна помпа

ICDSC - Intensive Care Delirium Screening Checklist.

ICU – Intensive Care Unit – реанимационно/интензивно отделение/звено

IGF-1 - Insulin Growing Factor-1

IL-6 – Interleukin 6 Интерлевкин – 6

Lym - Lymohocytes Лимфоцити

MAC – Minimal Alveolar Concentration Минимална алвеоларна концентрация

MAP – Mean Arterial Pressure Средно артериално налягане

MDAS - Memorial Delirium Assessment Scale

MMSE – Mini Mental State Examination

Mo – Monocytes Моноцити

NAS – Nursing Activity Score

NE – norepinephrine норадриналин

Neu – Neutrophyls Неутрофили

NFL – Neurofilament light chain неврофиламент с лека верига

NIH – Neuroinflammatory hypothesis – невровъзпалителна хипотеза

NREM – Non- Rapid Eye Movement

NYHA - New York Heart Association

PaCO₂ PARTial pressure of carbon dioxide парциално налягане на въглероден диоксид

PACU – Post Anesthesia Care Unit – интензивно звено след анестезия

PaO₂ - Partial Pressure of Oxygen пащиално налягане на кислорода

RCT – Randomized Control Trial

REM – Rapid Eye Movement

SatO₂ - Oxygen Saturation насищане с кислроод

SctO₂ - Cerebral Tissue Oxygen Saturation мозъчна тъканна сатурация

SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome

SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина

Tau – Tau Protein Тау протеин

TIVA – Total Invtravenous Anesthesia/ Тотална венозна анестезия

TNF- α – Tumor Necrosis Factor Alpha тумор-некротичен фактор алфа

TRP – Tryptophane/ триптофан

VAS – Visual Analogue Scale

WBC – White Blood cell/ Бели кръвни клетки

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК:

AB – Апаратна вентилация

АТФ – Аденозин трифосфат

AX – Артериална хипертония

БА – Болест на Алцхаймер

ВЕБ - Водно-електролитен баланс

ГАМК – Гама аминок маслена киселина

ДА – Дълбочина на анестезия

ДЛП – Дислипидемия

ЕА – Епидурална анестезия

ЕЕГ – Електроенцефалография

ЕМГ – Електромиография

ЕКК – Екстракорпорално кръвообращение

ЕхоКГ - Ехокардиография

ЗД – Захарен диабет

ЗД НИЗТ – Захарен диабет неинсулинозависим тип

ИАБК – Интрааортна балонна контрапулсация

ИБС – Ишемична болест на сърцето

ИТМ – Индекс на телесна маса

КМБ – Кръвно-мозъчна бариера

КХА – Катехоламин

МА – Мозъчна авторегулация

Мо – Моноцити

МСБ – Мозъчно-съдова болест

ОА – Обща анестезия

ОБУ – Остра бъбречна увреда

ОСА – Обструктивна сънна апнея

ПЗП – Прясно замразена плазма

ПМ - Предсърдно мъждене

ПОД – Постоперативен делир

ПОКД – Постоперативна когнитивна дисфункция

РФ – Рисков фактор

САД – Сепсис-асоцииран делир

СЕП – Слухови евокирани потенциали

СЗО – Световна здравна организация

СКД – Следоперативна когнитивна дисфункция

СОД – Следоперативен ден

СХ – Сърдечна хирургия

ТИА – Транзиторна исхемична атака

ФИ – Фракция на изтласкване

ХАНК – Хронична артериална недостатъчност на крайниците

ХБН – Хронична бъбречна недостатъчност

ЦВН – Централно венозно налягане

ЦНС - Централна нервната систем

Глава 1.

ВЪВЕДЕНИЕ:

Постоперативният делир (ПОД) представлява едно от най-честите и клинично значими периперативни неврокогнитивни усложнения при възрастни пациенти, подложени на големи хирургични интервенции. Той се характеризира с остро нарушение на вниманието, съзнанието и когнитивните функции, протича с флукуиращ ход и е свързан със значително влошаване на ранните и дългосрочните резултати от хирургичното лечение. През последните години ПОД се разглежда не само като преходно психично разстройство, а като проявление на остра мозъчна дисфункция и важен показател за неблагоприятно периперативно протичане.

Развитието на сърдечната хирургия, усъвършенстването на анестезиологичните техники и интензивните грижи доведоха до значително разширяване на оперативните възможности при пациенти в напреднала възраст и с множество придружаващи заболявания. Наред с подобрената преживяемост обаче нарасна и честотата на следоперативните неврокогнитивни усложнения, като ПОД остава едно от най-честите и клинично значими сред тях. При кардиохирургичните пациенти честотата му е значително по-висока в сравнение с общата хирургична популация, което донякъде може да се обясни с особеностите на хирургичната интервенция, използването на екстракорпорално кръвообращение (ЕКК), системния възпалителен отговор, нарушенията в церебралната перфузия и комплексното периперативно лечение.

ПОД има мултифакторна етиология. В развитието му участват множество предразполагащи и преципитиращи рискови фактори (РФ), които взаимодействат помежду си и определят индивидуалната уязвимост на пациента. Част от тях са немодифицируеми, като възрастта, придружаващите заболявания (ПЗ) и когнитивният резерв, докато други могат да бъдат повлияни чрез оптимизиране на периперативните грижи. Това поставя акцент върху ранното идентифициране на пациентите с повишен риск и върху контрола на потенциално модифицируемите фактори с цел профилактика на делира.

Сред тях особено място заема дълбочината на анестезията (ДА). Съвременният електроенцефалографски (ЕЕГ) мониторинг чрез биспектрален индекс (BIS) позволява обективна оценка на хипнотичния компонент на общата анестезия и индивидуализирано титриране на анестетиците. По този начин се ограничава както рискът от повърхностна анестезия (будност по време на анестезия), така и прекомерното потискане на мозъчната активност, което се свързва с по-бавно възстановяване и повишена честота на неврокогнитивни усложнения.

Въпреки значителния интерес към проблема, литературните данни относно влиянието на ДА върху развитието на ПОД остават противоречиви. Докато редица проучвания показват, че BIS-насоченото титриране на анестетиците намалява честотата на делира и подобрява ранното следоперативно възстановяване, други не установяват самостоятелен ефект на този подход. Освен това повечето публикации анализират отделни РФ, без да оценяват комплексното взаимодействие между предоперативните, интраоперативните и постоперативните фактори при пациентите, подложени на

сърдечна хирургия.

Това определя необходимостта от комплексно проучване, насочено към идентифициране на РФ за развитие на ПОД и към оценка на ролята на ДА като потенциално модифицируем фактор. По-доброто познаване на тези механизми би позволило разработването на ефективни стратегии за профилактика, ранна диагностика и индивидуализирано периоперативно поведение.

Настоящият дисертационен труд има за цел да анализира предоперативните, интраоперативните и постоперативните РФ за развитие на ПОД при пациенти над 65-годишна възраст, подложени на планова сърдечна хирургия с ЕКК, както и да оцени влиянието на различната ДА, мониторирана чрез BIS, върху честотата и клиничната изява на делира (хипоактивен или хиперактивен). Получените резултати имат практическа насоченост към оптимизиране на периоперативните грижи и разработване на стратегии за намаляване на честотата и неблагоприятните последици на постоперативния делир при кардиохирургичните пациенти.

Глава 2

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Дефиниция на делир

Делирът е обект на изследване и изучаване от хилядолетия, въпреки това разпознаването и дефинирането му все още са комплицирани. Опити за дефиниция на делир са направени още в древността. Описания на това, което сега знаем за него, датират от Древна Гърция, с препратки открити в трудовете на Хипократ - хиперактивни и хипоактивни симптоми, които той описва с термини френит (психични отклонения, причинени от треска, отравяне или травма на главата) и летаргия (инерция и притъпяване на сетивата). Думата „делир“ за първи път е използвана в медицински труд от Celsus 1 век пр.н.е., за да опише (или като симптом, или като синдром) психични нарушения по време на треска или травма на главата. [1] Все още се дебатира етимологията на думата „делир“. Думата "делириум" произлиза от латинското "delirare", което означава "да се измъкнеш от клисурата", тоест да се отклониш от правата линия, да полудееш. [2] Дефиницията на делира е хетерогенна. Точното му определение може да доведе до по-добро разбиране на това разстройство и по-качествена оценка на ефикасността на терапевтични или превантивни мероприятия. От клинична гледна точка съществуването на точно определение на делира ще улесни диагностиката и по-ефективните грижи за пациентите в интензивните отделения. [3]

Делирът е многофакторен нервно-психичен синдром, отразяващ остра мозъчна дисфункция и нарушения в съзнанието и вниманието, който се появява все по-често в интензивните отделения (ICU – intensive care unit).

Според Световната здравна организация (СЗО) делирът е: „Етиологично неспецифичен органичен мозъчен синдром, характеризиращ се с едновременни нарушения на съзнание и внимание, възприятие, мислене, памет, психомоторно поведение, емоция и ритъма сън-бодърстване. Продължителността е променлива и степента на тежест варира от лека до много тежка.”. [4] Публикуването на петото издание на Диагностично-статистическия наръчник на Американската психиатрична асоциация (DSM-5) предоставя възможност за изследване на състоянията, лежащи в основата на делира като клинична единица. Според DSM 5 делирът включва следните критерии: А) нарушение във вниманието (т.е. намалена способност за насочване, фокусиране, поддържане и пренасочване на вниманието) и осъзнаването (намалена ориентация в околната среда); Б) нарушението се развива за кратък период от време (обикновено часове до няколко дни), представлява остра промяна на вниманието и съзнание спрямо изходното ниво и има тенденция да варира по тежест в хода на деня; В) допълнително нарушение в познанието (напр. дефицит на паметта, дезориентация, език, визуално-пространствена способност или възприятие); Г) нарушенията в критерии А и В не се обясняват по-добре от предварително съществуващо, установено или развиващо се невро-когнитивно разстройство и не се случват в контекста на силно намалено ниво на възбуда като кома; Д) има данни от историята на заболяването, физикалния преглед или лабораторни данни, че нарушението е пряка физиологична последица от друго медицинско състояние, интоксикация с вещества или синдром на

отнемане (т.е. поради злоупотреба с наркотик или лекарство), или излагане на токсин или се дължи на множество етиологии. [5]

2.2. Дефиниция на постоперативен делир

ПОД е неблагоприятно усложнение, което обхваща всички възрастови групи. Превенцията, диагностицирането и лечението на ПОД са предизвикателства за всеки лекар, в частност реаниматор. В исторически план споменатата от френския хирург Амброаз Паре през 16 век и по-късно удостоверено от Дюпюитрен през 1819г. следоперативната психоза остава ненапълно разбрана и разгадана и до днес. Ранните писатели често използват термини като „психоза“, „лудост“, „състояние на възбуда“, както и „делир на нервната тъкан на Дюпюитрен“. Едно е сигурно: често се среща „функционална психоза“ след операция. [6] Развитието на ПОД е сериозно следоперативно усложнение. По дефиниция ПОД не се различава особено с делира, който се развива при нехирургични пациенти. В конкретика разликата се базира на добавянето на два ключови рисков фактора (РФ) с целия асортимент от последствия по отношение на постоперативния когнитивен дефицит – а именно оперативната интервенция и анестезията, необходима за нейното извършване. ПОД е неврокогнитивен синдром, причинен от обратима невронална увреда. Това е форма на остра органна недостатъчност, която може да се използва като маркер за мозъчна дисфункция. ПОД се развива обикновено 1 до 4 дни след оперативната интервенция, за разлика от делира, който се проявява по време на или непосредствено след събуждането/извеждане от обща анестезия и обикновено отшумява в рамките на минути или часове. [7] ПОД има продължителност около 48 часа, в редки случаи повече от две денонощия. Обикновено се разпознава в отделението за грижи след анестезия (PACU-post anesthesia care unit) като внезапно, променливо и обикновено обратимо нарушение на психичния статус с известна степен на нарушено внимание. Силно намалената възбуда или дълбоката седация не трябва да се бъркат с промени в мозъчната функция. [8] В последните години интересът към този синдром силно се увеличи, поради забележителната си връзка с влошаване прогнозата на пациентите с делир и сигнификантно удължаване на постоперативния престой в интензивно отделение, общия болничен престой и повишаване на заболяемостта и постоперативната смъртност. [9]

2.3. Честота на ПОД

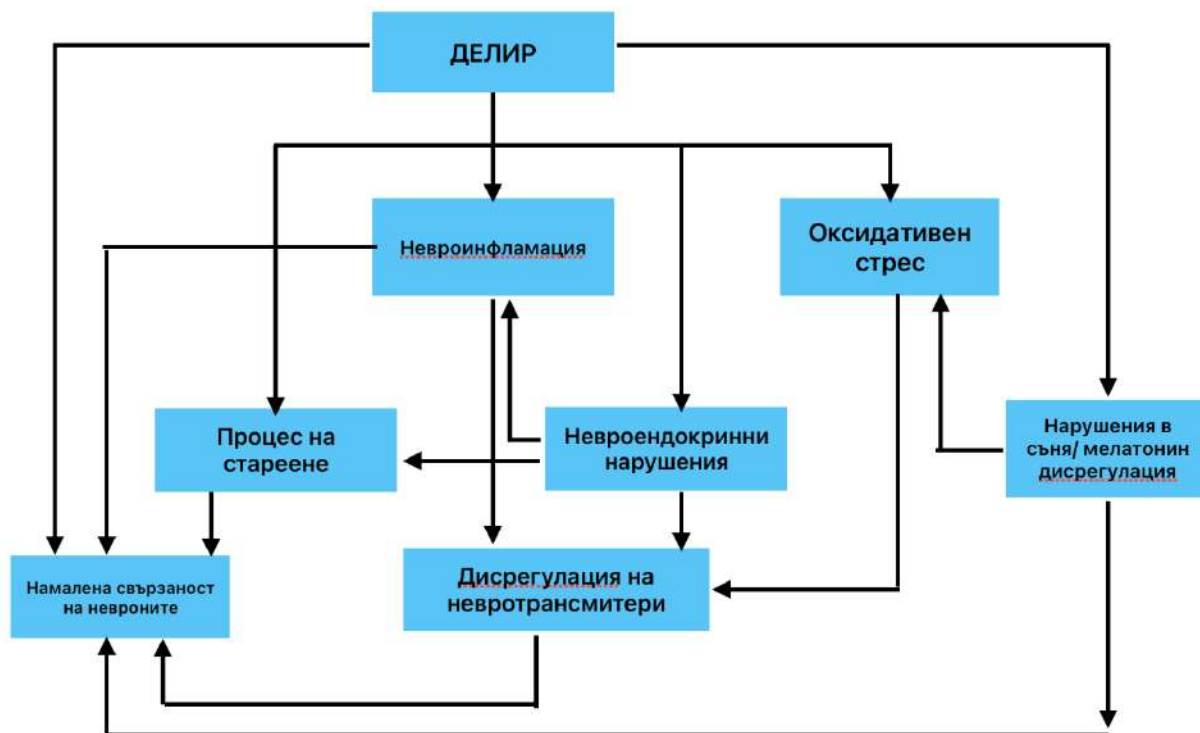
При реанимационните пациенти, които изпитват остра мозъчна дисфункция, може да е налице синдром на делир. Данните в медицинската литература, касаещи честотата на ПОД обхващат голям диапазон. Това се дължи на липсата на унифициран метод за диагностика на ПОД, което от своя страна се обуславя от различната клинична картина (хиперактивен, хипоактивен и смесен тип делир), което понякога допълнително затруднява оценката и точното и навременно разпознаване на състоянието. Общото разпространение на делира при критично болни пациенти варира в различните изследвани популации между 16% до 89%. [10] В общата хирургична популация честотата на следоперативния делир е 2,5-3%. При пациенти на възраст над 60-70 г., честотата на ПОД е неколкостратно по-висока до 10-20%. Сложни оперативни

интервенции, изискващи продължителни интензивни грижи, като например кардиоторакални и чернодробни операции, са свързани с нарастване на риска от развитие на ПОД на - 20-50%. [11-13] Спрямо различни литературни данни честотата на ПОД в популацията на кардиохирургични пациенти е с голяма вариация между 9-73%. [14-17] Съществува разлика в честотата на ПОД сред кардиохирургичните пациенти в зависимост от вида на оперативната интервенция – коронарна хирургия – аорто-коронарен байпас (CABG) (между 18,7%-35,6%), клапна хирургия (между 14,3-58,5%), най-висока честота при смесена/ комбинирана хирургия клапна и коронарна хирургия (около 71,4%), според различни литературни източници. [12]

2.4. Патофизиология на ПОД

Патофизиологията на делира е многокомпонентна и е обект на интерес в миналото, в настоящето и със сигурност и в бъдещето. В медицината, за да се предотврати или излекува дадена болестна единица или патологично състояние, то последното е необходимо да се познава в детайли. Разбирането на патофизиологията (наука, която изучава причините и механизмите на увреда) би спомогнало за изработване на единна концепция за предотвратяване и поведение при ПОД.

Множество механизми допринасят за развитието му: процес на стареене на нервни клетки, невроинфламация, невротрансмисионен дисбаланс, водно-електролитни нарушения, нарушен биологичен ритъм, променена невронална свързаност, оксидативен стрес, както и специфични патологични механизми, свързани с особеностите в сърдечната хирургия: наличие на екстракорпорално кръвообращение (ЕКК), т.нар. кардио-пулмонален байпас (CPB), микроемболи, перфузия-реперфузия. [18] От гореизложеното става ясно, че взаимодействието и взаимовръзката между нервната, ендокринната и имунната система в човешкия организъм и техните патологични отклонения са от есенциално значение за вникването в механизма на делира. В литературата са докладвани няколко хипотези, обясняващи ПОД на патофизиологично ниво:



Фигура 1. Патопфизиологични механизми/хипотези за ПОД

2.4.1. Хипотеза: „Остаряване на невроните“:

Според тази хипотезата придружаващите промени, свързани с процеса на стареене, водят до намаляване на физиологичния резерв, което пък от своя страна прави организма все по-уязвим на физически стрес и заболяване. Стареенето е свързано с редица мозъчни промени: промяна в съотношението невротрансмитери, отговорни за регулиране на стреса, намаляване на кръвния поток в мозъка, намалена съдова плътност, загуба на неврони и вътреклетъчни системи за предаване на сигнали. [19,20] Основните промени, свързани със стареенето, ангажират съдовата система и респективно кръвотока към органите. Напредналата възраст е независим РФ сред хирургичните пациенти за когнитивни нарушения и ПОД. Литературните данни предполагат и реципрочна връзка между делира и когнитивните нарушения. Добре е установено, че лица с компрометирана когнитивна способност преди операцията (например деменция) са изложени на по-голям риск от делир и обратно. Това може да обясни защо именно пациентите над 65 годишна възраст са по-често с клиника на ПОД.

Литературни данни показват, че при пациенти, срещащи трудности с ежедневни умения (решаване на прости математически уравнения, скорост на обработка на информация), както и такива с редуцирани мисловни дейности от по-висок ред (сложна последователност на мисълта, разсъждаване, планиране), може да се очаква развитие на ПОД при липса на явно когнитивно увреждане. [20,21]

Потенциални механизми за развитие на ПОД при възрастни пациенти в подкрепа на теорията за остаряване на невроните на база на обзор на литературата [20, 22-24]

- Загуба на неврони, особено в locus coeruleus и substantia nigra;
- Промени в невротрансмитерни системи;
- Намаляване на целостта на бялото мозъчно вещество, изразяващо се в увеличена водна дифузия и голям обем мозъчни лезии, спад в глобалното и регионалното церебрално усвояване на глюкоза;
- Свързано с възрастта намаляване на регионалния церебрален кръвоток, особено в предния cingulate gyrus, двустранни базални ганглии, ляв префронтален кортекс, ляв латерален фронтален и ляв горен темпорален кортекс;
- Свързани с възрастта промени в мозъчния кръвоток, дължащи се на мозъчни микроваскуларни увреди:
 - намаляване на микроциркулацията в някои области на мозъка;
 - намалена съдова плътност;
 - увредени микросъдове, със свързани микроинфаркти и микрохеморагии, вероятно поради стареене на периферните артерии, дължащо се на вкалцияване и дилатация на възходящата аорта и трансмисия на кръвотока;
 - редукция на цереброваскуларната ангиогенеза;
 - нарушен церебрален кръвоток, поради тортуозни артериоли и повишено отлагане на колаген във вените и венулите.
- Свързано с възрастта намаляване на церебралния аеробен метаболизъм, по-подчертано в зоната на путамен двустранно, кортикално - вляво супратемпорално, вляво инфрафронтално и вляво париеално;
- Намален кислороден приток (хипоксия), водещо до намалена редокс активност, а оттам намалено производство на ацетилхолин - ACh;
- Свързани с възрастта промени в мозъчната неврохимична активност:
 - значително повишена активност на разтворимата хексокиназа;
 - намалена активност на фруктозо-6-фосфат киназа с възрастта, особено в мозъчната кора и путамен
 - значителен спад на карбоанхидразата (важно в регулацията на съотношението PO_2/PCO_2 в мозъчната тъкан) - рН на тъканите, процеси на йонен транспорт и регулиране на церебралния кръвоток имат тенденцията да стават все по-нестабилни с възрастта;

-прогресивно намаляване на сАМР-зависимата ензимна дейност, най-значимо в мозъчната кора, таламус, последван от хипокампус, амигдала и глобус палидус;

- Свързани с възрастта церебрални промени в невротрансмисиите, регулираща стреса и системите за вътреклетъчна сигнална трансдукция;
- Намалени нива на АСh в плазмата и цереброспинална течност CSF:
 - Намален обем на клетките, произвеждащи АСh, свързани с нормалния процес на стареене;
 - Намален синтез на АСh, свързан със стареенето;
 - Повишаване на изходните нива на медиаторите на възпаление в кръвообращението (цитокини и острофазови белтъци).

2.4.2. Хипотеза „Оксидативен стрес“:

Оксидативният стрес е резултат от нарушен баланс между свободните радикали и антиоксидантите в тялото. Свободните радикали са кислородсъдържащи молекули, които съдържат нечетен брой електрони. Нечетното число означава, че те съдържат един несвързан електрон, поради което лесно могат да реагират с други молекули и да образуват различни съединения. Свободните радикали могат да доведат до протичането на мащабни верижни химични реакции в тялото, поради лесната им реакция с други молекули. Това обикновено са процеси на окисление, които могат да бъдат както вредни, така и полезни за организма. Антиоксидантите са молекули, които противодействат на свободните радикали, тъй като могат да предадат електрон на някой свободен радикал, без това да доведе до получаване на нестабилни съединения. Това стабилизира свободния радикал и той става по-малко реактивен. Окислението е нормален и необходим за тялото процес. Оксидативният стрес, от друга страна, възниква, когато има дисбаланс между активността на свободните радикали и антиоксидантната активност. Хипотезата за оксидативния стрес, първоначално предложено от Engel и Romano [25] предлага редица физиологични процеси като тъканна увреда, хипоксия, тежко заболяване и инфекции, които водят до повишена консумация на кислород и/или намалена наличност на кислород, с асоциирани намалени /увеличени енергийни разходи и редуциран мозъчен оксидативен метаболизъм, водещ до мозъчна дисфункция и свързаните с нея когнитивни и поведенчески симптоми на делир. С други думи делирът е клиничният израз на церебрално метаболитно нарушение. [20]

Предполага се, че оксидативният стрес и/или дефицитът на антиоксиданти може да увеличи увреждането на мозъчната тъкан, което причинява когнитивен дефицит и евентуално необратима мозъчна дегенерация, която от своя страна да доведе до развитие на делир. Интраоперативното оксидативно увреждане е следствие от излишно производство или намалено елиминиране на активни кислородни радикали, активни азотни радикали и липидни радикали. Тези съединения се генерират интраоперативно вследствие на исхемия и реперфузия, хипероксигенация, митохондриална дисфункция и хемолiza. Тъканно специфичните източници на свободни радикали и крайни продукти от оксидативен стрес, включително F2-изопростани и изофуран, не са напълно известни,

както и въздействието на системните оксиданти върху мозъка и ролята на кръвно-мозъчната бариера (КМБ) върху движението на F2-изопростани и изофурани между истемното кръвообращение и главния мозък. F2-изопростани и изофураните притежават васкуларна биологична активност, която може да засегне и мозъчното кръвообращение. [26]

Интраоперативното окислително увреждане е свързано с повишена честота на следоперативен делир и невронална увреда. Асоциацията между оксидативната уврежда и увреждата на невроните е по-силна сред пациентите с нарушаване целостта на КМБ в по-голяма степен. Интерес представлява кохортно проучване с 400 пациенти, подложени на сърдечна оперативна интервенция, при които се изследват плазмените концентрации на F2-изопростани и изофурани с помощта на газова хроматография - масспектрометрия за количествено определяне на окислително увреждане, убиквитин карбоксил-терминална хидролаза изоензим L1 за количествено определяне на невронна увреда, и S100 калций-свързващ протеин В с помощта на ензимно-свързан имуносорбентен анализ за количествено определяне на нарушаването на КМБ преди, по време и след операция. Интраоперативният оксидативен стрес е независимо свързан с повишени шансове за развитие на ПОД. Количествено, пациентите от 90-тия перцентил на интраоперативна оксидативна увреда (интраоперативни концентрации на F2-изопростан и изофуран) са били средно 3,7 пъти по-склонни да развият ПОД в сравнение с пациентите от 10-ия персентил на интраоперативни F2-изопростани и изофурани (odd ratio 3,70 [95% CI, 1,41 до 9,70]; P = 0.008). Повишени плазмени концентрации на S100 калций-свързващ протеин В при постъпване в интензивно отделение са независимо свързани с повишено развитие на ПОД и следоперативно невронно увреждане. [27] Пациенти с концентрации на S100 калций-свързващ протеин В от 90-ия персентил имат средно 2,5 пъти по-големи шансове за развитие на ПОД (коефициент на шансове 2,50 [95% CI, 1.13 до 5.51]; P = 0,024) от тези с концентрации от 10-ия персентил, коригиран за потенциални РФ за делир [18]. Промени в системната и регионална перфузия и оксигенация, кардиопулмоналния байпас (СРВ), както и промени в плазменото рН и клетъчния метаболизъм по време на сърдечна хирургия предизвикват оксидативен стрес, който може да допринесе за следоперативен делир. Хипероксичната церебрална реперфузия по време на операция, измерена чрез церебрална оксиметрия, се свързва с повишена честота на следоперативна оксидативна увреда и ПОД. [18,28,29]. Неадекватният окислителен метаболизъм е сериозна причина за метаболитно нарушение, стартиращи каскадата, която води до клинична картина на ПОД. Към тази каскада се отнасят: нарушен йонен градиент (водещ до деполяризация на невроните в мозъчната кора), неправилен синтез, метаболизъм и освобождаване на невротрансмитери и неуспех за ефективно елиминиране на невротоксични странични продукти. [30]

2.4.3. Хипотеза „остра реакция на стрес“:

Обемът, инвазивността и продължителността на операцията са водещи при определяне степента на реакция на организма към стрес. Сред оперативните интервенции, предизвикващи най-изразена реакция на стрес са: голяма отворена съдова и коремна хирургия, ортопедични операции с ендопротезиране и сърдечна хирургия с

използване на ЕКК. Опитът на тялото да поддържа хомеостаза периперативно предизвиква неспецифичен отговор на адаптация, който може да бъде пагубен и да доведе до синдром на системен възпалителен отговор (SIRS), хиперметаболизъм и хиперкатаболизъм. Реакцията на оперативен стрес е модел на физиологични и патофизиологични промени, които настъпват в отговор на стимула от операцията. Отговорът се дели на две групи [31]:

1. Невроендокринен-метаболически отговор

Невроендокринният метаболически отговор се състои от активиране на две системи: вегетативна симпатикова нервна система (отделяне на адреналин и норадреналин от надбъбрек) и ендокринна система (с отделянето на кортикотропин рилизинг хормон CRH). Хипоталамусът както пряко, така и непряко координира сложния процес на отговор на организма при стрес. Ключов механизъм в отговора на остри („борба или бягство“/ “fight or flight” реакция) и хронични (натрупване на незначителни или основни ежедневни реакции) стресори е активацията на оста хипоталамус-хипофиза-надбъбречната жлеза (HPA) (Фигура 2). [20,32]

CRH, секретирани в отговор на хирургичен стрес, активира каскадата по оста хипоталамус-хипофиза-надбъбречна жлеза и оказва влияние върху метаболизма. CRH стимулира предния дял на хипофизната жлеза да отделя адренокортикотропен хормон (ACTH). В нормално „нестресирано“ състояние, физиологичните нива на глюкокортикоидните хормони участват в конвенционалните механизми за отрицателна обратна връзка за инхибиране на секрецията на ACTH и CRH. ACTH действа върху клетките в zona fasciculata на надбъбречната кора, за да стимулира секрецията на глюкокортикоид GC (при приматите основното количество GC е кортизол).

Много проучвания показват, че прекомерното количество на GC може да има пагубен ефект върху нервната клетка и мозъка. „Действието“ се осъществява предимно, но не изцяло в зоната на хипокампуса - структура, богата на кортикостероидни рецептори, силно чувствителни към GC. [33] Хипокампусът е част от лимбичната система и играе важна роля в кодирането на информация, свързана с краткосрочната и дългосрочната памет и пространствената ориентация. [34] Настоящите доказателства сочат, че хипокампусната дисфункция възниква сравнително рано в условия на метаболически стрес, водещ до делир. [32,35-37] Катаболните GC индуцират обща метаболическа невронална нестабилност и компрометират способността им да се съхранят под действието на различни токсични фактори. [38] Хипокампусната увреда може да обясни нарушенията във вниманието, дисфункцията на паметта и грешките при обработване на информация – симптоми често наблюдавани при делир.

- Дендритна атрофия, намалена невропластичност;
- Повишаване на медираната от кислородни радикали невротоксичност;
- Изостряне на токсичността на други невротоксини;
- Редукция активацията и пролиферацията на хипокампаалните глиални клетки;
- Промяна на експресията и сигнализирането на невротропините, особено мозъчен невротропен фактор;
- Засилване разграждането на цитоскелетните протеини (т.е. tau).

Плазмените концентрации на кортизол остават повишени най-малко 7 дни след голяма операция. При минимално инвазивни хирургични процедури, в сравнение с отворените хирургични техники, „пикът“ на кортизола се забавя, а при тежко критично заболяване циркадните вариации се изравняват пропорционално на степента на циркадните нарушения. Предполага се, че високите нива на кортизол, свързани с остър стрес, преципитират и/или поддържат ПОД. [45,46] Kazmierski et al. имат проучване, в което при пациенти, подложени на CABG хирургия, се изследва плазмена концентрация на кортизол предоперативно и постоперативно и връзката на плазмената концентрация на кортизол с ПОД. В резултат субекти с по-висока предоперативна и следоперативна плазмена концентрация на кортизол остават с повишен риск от развитие на ПОД след контрол на други променливи. След мениджмънт на променлива като предоперативна депресия, само предоперативната концентрация на кортизол остава есенциална за развитието на ПОД. Най-оптималните гранични стойности, които предсказват развитието на делир, са както следва: предоперативен кортизол с плазмена концентрация $\geq 353,55$ nmol/l, с чувствителност от 65,85% и специфичност от 63,89%, положителна предиктивна стойност от 50,94% и отрицателна предиктивна стойност от 76,67% (коефициент на шансове = 3,41) (площ под кривата = 0,66; 95% доверителен интервал = 0,55 до 0,76; стандартна грешка = 0,05); и следоперативна концентрация на кортизол $\geq 994,10$ nmol/l, с чувствителност 65,85% и специфичност от 69,44%, положителна предиктивна стойност от 55,10% и отрицателна предиктивна стойност от 78,13% (коефициент на шансове = 4,38) (площ под кривата = 0,72; 95% доверителен интервал = 0,63 до 0,82; стандартна грешка = 0,05). [47]

Освен ендогенно секретирани, стероидите могат да се внесат и екзогенно в организма, под формата на лекарства. Кортикостероидите се прилагат системно в интензивното звено, заради известното си противовъзпалително действие. Стероидите могат да доведат до нарушения в когницията (стероидна психоза), въпреки че такива нарушения не се наблюдават при всички пациенти, лекувани с висока доза стероиди. При пациенти в напреднала възраст може да се наруши регулацията на кортизола чрез обратна връзка, което води до по-високи нива на изходния кортизол и по този начин предполага тази популация към делир. [48,49]

2. Възпалителен имунен отговор

Хирургията е свързана със значителна тъканна травма, предизвикваща сложен възпалителен отговор, който ангажира вродения и придобит (клетъчен) имунитет. В

ранния следоперативен период увреждането на тъканите и други хирургични травми предизвикват физиологичен локален и системен възпалителен отговор, който е от съществено значение за защитата от патогени и за заздравяването на оперативната рана. Иmunният отговор към оперативната интервенция е фино настроен баланс между провъзпалителните имунни клетъчни отговори, включително хуморални фактори (напр. цитокини и системата на комплемента) и имуносупресивни механизми, включени на локално и системно ниво. Дисрегулацията в двете посоки увеличава риска от постоперативни усложнения: явните провъзпалителни имунни отговори, които водят до SIRS, са свързани с тежка заболяемост, докато дълбоката постоперативна имуносупресия може да предразположи пациента към инфекция на следоперативна рана и бактериален сепсис. [50] Вроденият имунен отговор е неспецифичен и активирането му настъпва рано в хода на хирургичния стрес. Моноцитите (Mo) мигрират към местата на тъканна увреда, където се диференцират в макрофаги. Вродени имунни клетки с фагоцитни свойства, способни да представят антиген, като макрофаги и неутрофили (Neu) и естествени клетки убийци (NK), се придвижват в раната и произвеждат провъзпалителни медиатори, наречени цитокини (IL, TNF, интерферон). Цитокините са отговорни за медирането и поддържането на локалния възпалителен отговор при увреждане на тъканите. В началото на възпалителната каскада се произвеждат провъзпалителни цитокини IL-6- интерлевкин-6, IL-1 β , TNF- α и IL-8. Концентрациите на цитокини са най-високи в първия следоперативен ден. Произвеждат се също противовъзпалителни цитокини IL-4, IL-10, трансформиращ фактор- β , IL-1 рецепторен антагонист и разтворими TNF (фактор на туморна некроза- α) рецептори (sTNFR1 и sTNFR2). Те спомагат за намаляване на степента и продължителността на реакцията на SIRS. [31] Отговорът на острата фаза е повишаване на концентрацията на серумни белтъци(острофазови белтъци) в отговор на тъканна увреда и възпаление и е компонент на ранния вроден имунитет. Острофазовите белтъци са голяма група протеини, произведени от хепатоцитите, в отговор на стимулация от цитокини, особено IL-6. Към острофазовите белтъци се отнасят: С-реактивен протеин (CRP), фибриноген, D-димер и α 2 макроглобулин. При възпаление се наблюдават още: втрисане, гранулоцитоза и редукция на транспортните протеини, като албумин и трансферин.

2.4.4. Хипотеза „Невроинфламация“:

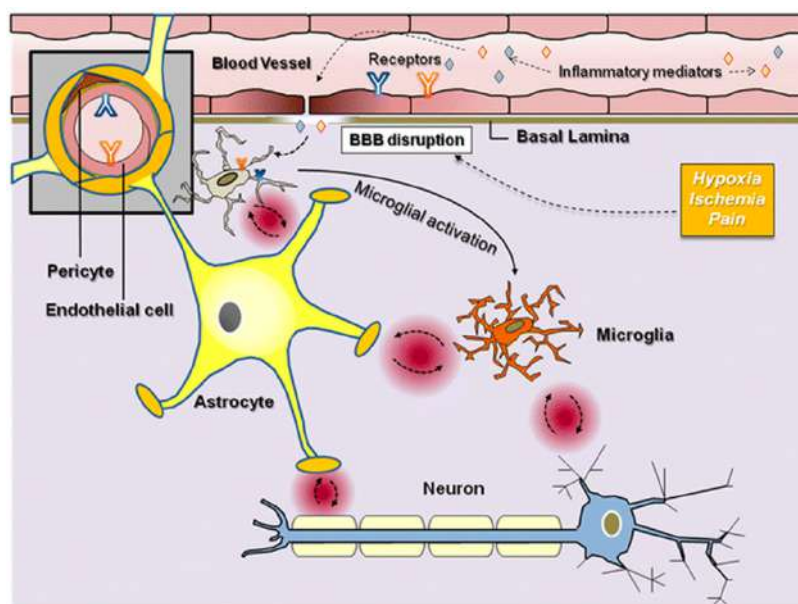
Възпалението отдавна е признато като тригер за епизоди на делир, особено при пациенти в напреднала възраст. Връзката между придружаващи заболявания, възраст, възпаление и делир е ключова. Невровъзпалението представлява периферна възпалителна реакция, предизвикана от операция, травма или инфекция.

Съществуват два пътя, по които може да се осъществи трансдукцията на имунни сигнали до мозъка: невронен и хуморален. [51] В невронния път, периферно произведените патоген-асоциирани молекули и цитокини активират първични аферентни нерви, като нервус вагус – n.vagus. Хуморалният път включва циркулиращ патоген, свързан с молекули, които достигат до мозъка на ниво хороидален плексус и перивентрикуларни пространства, където свързаните с патогена молекулярни модели, индуцират производството и освобождаването на проинфламаторни цитокини от

макрофагоподобни клетки, експресиращи Toll-like рецептори. [20] Няколко проучвания доказват, че пациентите развиват ПОД по време на хоспитализация с повишаване на CRP, IL-6, TNF α , IL-1RA, IL-10 и IL-8 в сравнение с пациентите, които не са имали делир, което предполага връзката между проинфламаторните цитокини и патогенезата на ПОД. По отношение на (невро)възпалението е важно е да се отбележи, че е доказано, че провъзпалителни цитокини като IL-1 могат да бъдат мощни стимулатори на НРА оста [32]. Това показва, че повечето от патофизиологичните пътища, обясняващи ПОД са свързани помежду си и си взаимодействат.

Отделянето на значително количество възпалителни медиатори като IL-6, IL-1 β и TNF- α , които преминават КМБ предизвиква увреждане на централните неврони и синапси. [7] Натрупването на медиатори на възпаление води до загуба на синаптична пластичност, невро-апоптоза и нарушена невrogenеза. [52,53] Активацията на Т клетките води до отделяне на IL 17A, нарушаване на КМБ, а това от своя страна до ПОД.

По време или след различни инфекциозни/неинфекциозни болести и/или травма/хирургия, левкоцитите прилепват към ендотелните клетки, които изграждат по-голямата част от КМБ и се активират, предизвиква дегранулация и освобождаване на свободни кислородни радикали и ензими, което води до разрушаване на ендотела на КМБ, разрушаване на клетъчната адхезия и повишена ендотелна пропускливост.[20,54,55] Това от своя страна причинява екстраваскуларно изместване на течности и развитието на периваскуларен мозъчен оток, което води до намалена перфузия и увеличено разстояние за дифузия за кислород.



Фигура 3. Ефект на възпалението върху развитието на делир.

Разпознаване и разпространение на периферни имунни стимули в ЦНС. Първоначалното взаимодействие на циркулиращите възпалителни медиатори (цитокини) с ендотел възниква чрез огромен брой рецептори и е свързана с повишена парацелуларна пропускливост на КМБ. Освен системните увреждания, други фактори влияят върху целостта на КМБ - хипоксия, исхемия и болка. Разпознаването на периферни инфламаторни стимули в КМБ е последвано от каскада от събития, водещи до активиране на микроглия и последваща модулация на съседни клетки, включително астроцити и неврони (представено с прекъсната линия). (От Cerejeira et al. [56]).

Налице е връзка между невроинфламаторната и невротрансмитерната хипотеза. Описаните процеси при възпаление могат да допринесат за промяна в невротрансмисията например повишен допамин - DA, серотонин – 5 хидрокситриптилин 5HT, и гама-аминомаслена киселина (GABA).

Някои проинфламаторни цитокини повишават активността на индоламин-2,3-диоксигеназа. Активиране на индоламин-2,3-диоксигеназата води до намалени нива на триптофан (TRP), оттам намалено производство на 5HT и мелатонин, преминаване към образуване на кинуренин и други получени от TRP метаболити, които са с невротоксични ефекти. [57,58]

Малко проучвания са фокусирани върху развитието на маркери на невровъзпаление и невродегенерация в ранната фаза след сърдечна хирургия. Неврофиламент с лека верига (NfL) и тау протеин (tau) са специфични биомаркери за откриване на невроаксонално увреждане, както и глиален фибриларен киселинен протеин (GFAP), маркер за астроцитна активация. В проучване на Saller et al. се изследва периоперативния ход на тези маркери в серия от случаи при off-pump аортокоронарен байпас (OPCAB) и пациенти, подложени на CABG хирургия с CPB. В резултат се наблюдават повишени предоперативни нива на tau при пациенти с развитие на ПОД, докато стойностите на NfL и GFAP не се различава. В следоперативния период всички биомаркери са с многократно повишени стойности. Нивата на NfL рязко се повишават при пациенти, подложени на оперативна интервенция с CPB, и достигат най-високи нива при пациентите, оперирани под ЕКК с развитие на ПОД. Тау и NfL могат да бъдат от полза за идентифициране на пациенти в сърдечна хирургия с риск от ПОД и за откриване пациенти с постоперативна поява на делир. [59]

Noah et al. публикуват систематичен преглед и мета-анализ на доклади, изследващи взаимовръзката между предоперативните кръвни нива на възпалителни медиатори и ПОД при пациенти в напреднала възраст. Според него са налице разумни доказателства за връзка между предоперативните стойности на IL-6 и ПОД. По-висок предоперативен CRP може да бъде свързан с развитие на ПОД при пациенти, подложени на сърдечна хирургия. Предоперативните нива на неоптерин също могат да бъдат свързани с ПОД, но са необходими повече висококачествени проучвания за валидиране на това. Има разумни доказателства за липса на връзка между предоперативните нива на IL-8, IL-10, TNF-a и insulin growing factor-1 (IGF-1), и честотата на ПОД. Предоперативното ниво на кортизол не е свързано с честотата на ПОД. Въпреки обширния преглед на литературата, значително трудно остава доказването на връзката между кръвните нива на възпалителни медиатори и честотата на ПОД. Част от трудностите, свързани с доказване на корелацията може да се припише на разлики в дизайна на изследването, времето за оценка на ПОД- събиране на кръвни проби, методи на анализ, на инфламаторни медиатори, модели на набиране и обработка на променливи на деменция. На база на гореизложеното се изгражда концепция, че възпалителните медиатори могат да играят роля в патогенезата на ПОД и може да се използва за идентифициране на риска от ПОД при възрастни хора. [60]

Системни възпалителни медиатори значително се увеличават след операция и остават високи в следоперативния период. Промените в диференциалния брой на белите кръвни клетки WBC, както и концентрацията на CRP могат да покажат, че развитието

на делир след сърдечна хирургия е свързан с неадекватен отговор на имунната система. Нарастващи доказателствата сочат, че неутрофилите (Neu) и лимфоцитите (Lym) са основни фактори за остро възпаление, включително невровъзпаление при делир при пациенти в напреднала възраст. [61]

Сърдечна хирургия, която заедно с СРВ причинява системна възпалителна реакция, е РФ за системна емболия. Освен това възпалителният отговор и положителният водно-електролитен баланс (ВЕБ) могат да причинят мозъчен оток, който заедно с възможните микроемболии увеличава риска от следоперативно объркване, когнитивен дефицит и делир. [62] Все още в литературата съществуват противоречиви данни дали повишените стойности на CRP в следоперативния период са асоциирани с ПОД. Според проучване на Yan Sun et al. постоперативното ниво на CRP е независим индикатор за ПОД сред пациенти с колоректален карцином, което предполага прогностичната роля на постоперативни нива на CRP за ПОД при възрастни пациенти, подложени на операция. [63] Други литературни данни сочат, че при онкологични пациенти и кардиохирургични пациенти не съществува корелационна връзка между нивото на CRP и риска от развитието на ПОД. [61]

„Източници на възпаление“ в кардиохирургията:

1. Придружаващи заболявания:

Кардиохирургичните пациенти често са коморбидни – налице са различни подлежащи предоперативни ПЗ, които са свързани с локално и/или системно възпаление: атеросклероза, дислипидемия, диабет и белодробни и бъбречни заболявания. Тези заболявания се асоциират с анормален редокс статус и оксидативен стрес. [64]

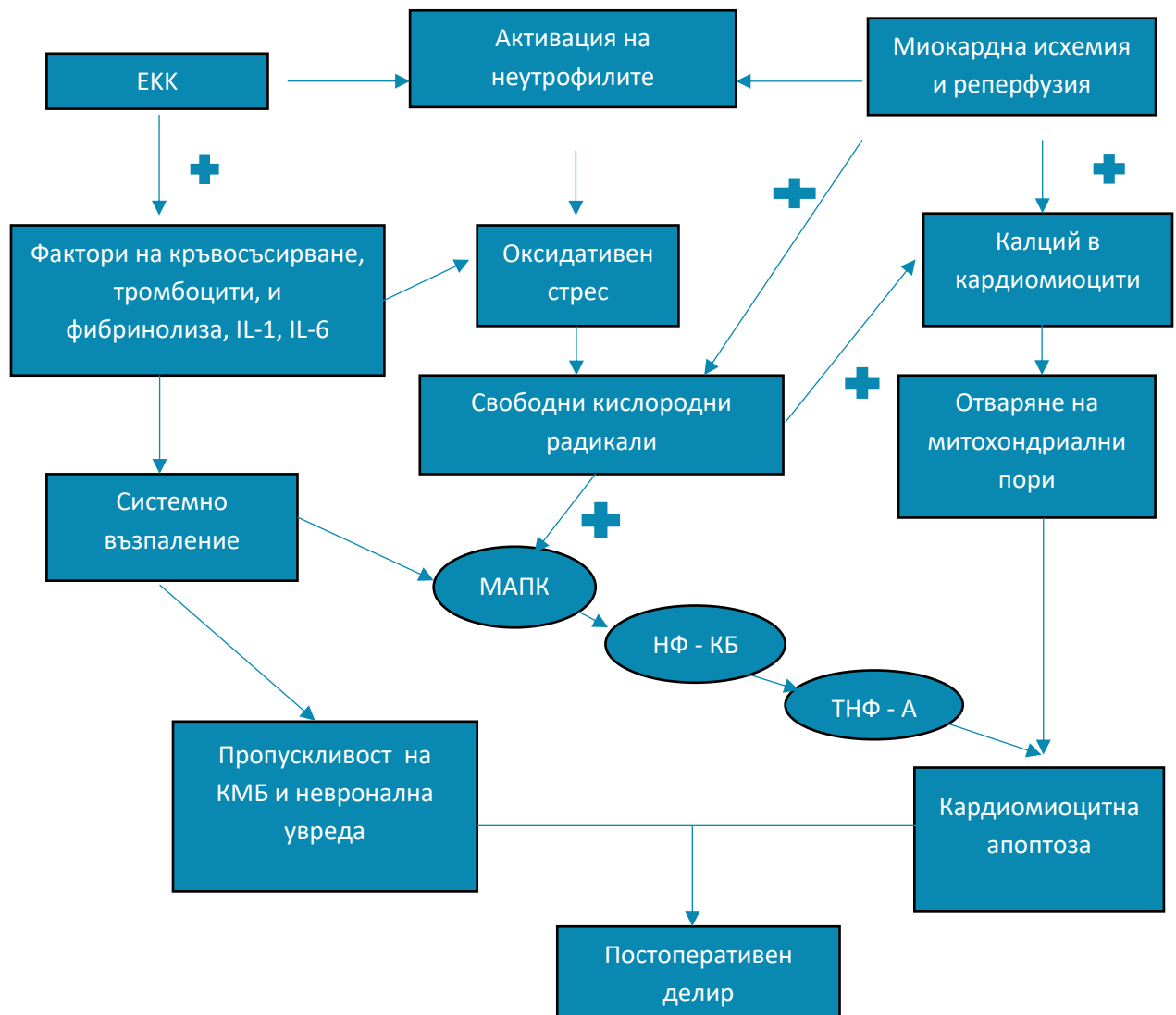
2. Системна възпалителна реакция, дължаща се на СРВ

Най-важният водещ фактор, отключващ системен възпалителен отговор е кардио-пулмоналният байпас (СРВ). СРВ е форма на екстракорпорална циркулация, чиято функция е подпомагане на кръвообращението и дишането, заедно с температурен мениджмънт, за да се улесни операцията на сърцето и големите съдове. СРВ кръгът включва помпи, канюли, тръби, венозен резервоар, оксигенатор, топлообменник и филтър за артериална линия. Съвременните ЕКК машини имат системи за наблюдение на налягания, температура, насищане с кислород, хемоглобин, кръвни газове, електролити, както и функции за безопасност като детектори за мехурчета, сензор за кислород и аларма за откриване на ниско ниво на резервоара. [65] Първоначално контактът на кръвта с чуждата повърхност на СРВ веригата активира коагулационната каскада и системата на комплемента. Фактори на комплемента и техните разпадни продукти могат да упражнят имуномодулиращ ефект, предизвиквайки синтез на провъзпалителни цитокини, усилващи системния възпалителен отговор на първоначалната нокса. [66] Пациентите, подложени на ЕКК демонстрират увеличена експресия на левкоцитна информационна РНК не само за провъзпалителни цитокини,

Cell adhesion molecule - CAMs (т.е. адхезионна молекула на тромбоцитните ендотелни клетки-PECAM), но също и за IL-10 и хемоксигеназа-1. [17] Още няколко фактора могат да причинят възпалителен отговор, включително реперфузия на важни органи след исхемия; ендотоксинемия, освободени ендотоксини от възпалените черва, и системен възпалителен отговор на механична хирургична травма. Някои проучвания установиха, че глобално увреждане от СРВ и сърдечен арест и локализираното увреждане от off pump СРВ (оперативна интервенция без ЕКК) може да причини сърдечна увреда по типа исхемия-реперфузия увреждане. Миокардното реперфузионно увреждане активира неутрофилите и предизвиква възпалителен отговор. [67]

3. Възпалителна реакция по време на миокардна исхемия и реперфузия

Исхемията и реперфузията са патологични състояния, при които реканализацията и реоксигенацията на кръвния поток обикновено са свързани с повишено увреждане на тъканите и възпалителна реакция, наречена реперфузионна увреда. Най-ранната характеристика на кардиомиоцитната исхемия е изчерпването на вътреклетъчен аденозин трифосфат (АТФ). Намаляването на молекулния кислород инхибира куплирането между дихателната верига и окислителното фосфорилиране и инхибира синтеза на АТФ. [68] Изчерпването на АТФ увеличава кардиомиоцитната мембранна пропускливост, концентрацията на вътреклетъчни калциеви йони и задвижва активирането на калций-зависимата фосфолипаза и протеолитични ензими, които могат да повлияят на възстановяването на ендотел, производство на клетъчни кислородни радикали и левкоцит-ендотелни взаимодействия. Миокардното реперфузионно увреждане води до възпаление и оксидативен стрес и произвежда различни възпалителни цитокини и реактивни кислородни видове (ROS), потисната сърдечна функция и апоптоза. В контекста на гореизложеното, кардиомиоцитите са източник на възпалителни фактори и маркери, особено по време на увреда тип исхемия-реперфузия увреждане. [17,68]



МАПК – митоген активирана протеин киназа
 НФ -кБ – нуклеарен фактор капа Б

Фигура 4 - Обобщена схема на възпалителен отговор при пациенти със сърдечна патология и връзката му с ПОД

2.4.2. Невротрансмитерна хипотеза:

Невротрансмитерите са биологично активни ендогенни молекули, чрез които невроните осъществяват връзка помежду си. Те позволяват на мозъка да изпълнява различни функции чрез процеса на химическо синаптично предаване. Тези ендогенни химикали са неразделна част от оформянето на ежедневието и функциите на човешкия организъм. [69,70]

Холинергичната система е една от най-важните модулаторна невротрансмитерна система в мозъка. ACh никотиновият рецептор е свързан главно с процеса на заучаване и памет. Инхибирането на ACh мускаринов (M)1 рецептор в постсинаптичната мембрана може да доведе до халюцинации, объркване и симптоми, присъщи на когнитивна увреда и делир. [71,72] Данните от различни проучвания върху животни и хора подкрепят

хипотезата, че ACh е един от критичните невротрансмитери в патогенезата на делира. [73] Това твърдение се базира на широка гама от източници. Проучвания върху животни сочат, че холинергичната невротрансмисия е нарушена при следните състояния, които са рискови за развитие на енцефалопатия/делир: хипоксия, отравяне с нитрити, дефицит на тиамин, чернодробна недостатъчност, отравяне с въглероден оксид и хипогликемия. От патофизиологична гледна точка има основателни причини да се съсредоточим върху значението на ACh за развитие на ПОД/деменция, особено при пациенти в напреднала възраст. Изследванията както при животни, така и при хора, показват, че невротрансмисията на ACh и холинергичният резерв намаляват с възрастта. Логично, напредналата възраст се явява силен предразполагащ РФ за развитие на ПОД. ACh участва в невропластичността и присъства в няколко нервни пътища, отговорни за вниманието и паметта. Adam EH et al. показват, че развитието на ПОД след съдерчна хирургия (СХ) корелира с постоперативното понижение на дейността на бутирилхолинестеразата (BChE). В допълнение, пациентите, при които се е развил ПОД са със значително по-ниска предоперативна активност на ацетилхолинестераза (AChE) в сравнение с пациентите без делир. [74] В проучване на Mira John et al. [75] се тества хипотезата, че AChE и BChE оказват влияние върху пациенти след СХ с ПОД. Няма статистически значима разлика в стойностите на AChE и BChE между пациентите с и без ПОД. Ефектът от кардиохирургичната процедура върху AChE и BChE остава неясен. Предишни проучвания предполагаха корелация между развитието на делир и имунната и холинергичната система [76] и смятаха активността на плазмената холинестераза като полезен биомаркер за идентифициране на пациенти с по-висок риск от следоперативен делир. [77] Както е показано в проучването, цитирано по-горе [58], AChE се увеличава в рамките на първите 3 дни след операцията и BChE намалява. В други проучвания е установено, че серумната холинестераза (BChE) е основният ензим, хидролизиращ AChE в кръвта. Ролята на този ензим по време на възпаление все още не е напълно проучена. Изследванията обаче показват, че намаляването на активността на BChE е ранен маркер за отключване на системен възпалителен отговор. Следователно BChE може да се понижи вследствие на периперативна невроинфламация. Допълнителни проучвания с пациенти, обект на СХ са необходими за оценка на възможна взаимовръзка между развитието на ПОД и холинергичната система. Може да има възможни взаимодействия между AChE/BChE и употребата на био-продукти и СРВ, които трябва да се изследват по-интензивно и задълбочено.

Проучванията показват, че нивата на ACh в плазмата и CSF са ниски сред пациентите в делир. [72,78,79] Много от проучванията демонстрират делириогенните ефекти на някои лекарства с антихолинергичен потенциал. [72,80,81] Логично е да се предположи, че ПОД може да се дължи на нарушения в холинергичната система. [78,82,83] Освобождаването на ACh инхибира освобождаването на TNF- α , IL-6 и IL-8. На база последното твърдение можем да „припишем“ противовъзпалителните ефекти на холинергичната система и протективен ефект на ACh от хиперактивно възпаление. Потисната холинергична активност може да доведе до невровъзпалителни промени и допълнително да причини когнитивни нарушения при делир. Анализирайки литературните данни за пореден път се потвърждава обвързаността между различните хипотези, формиращи патофизиологичния механизъм на ПОД.

Гама-амино маслена киселина, холинергичната (ACh), допаминергичната (DA) и глутаматергична (GLU) система взаимодействат активно помежду си. Приложението на някои медикаменти (опиоидни аналгетици) може да доведе до проява на делир чрез модулация в невротрансмисията – повишена активност на DA и GLU и намалена активност на ACh. Най-често описваните невротрансмитерни промени, асоциирани с ПОД са: намалена активност на ACh, повишена активност на DA, NE и/или GLU; променена активност (в зависимост от първопричината и други фактори – повишена или понижена активност) на 5-НТ, хистамин H1/H2 и/или GABA. [20,84]

Други невротрансмитерни нарушения, свързани с развитието на делир, включват допамин, серотонин, норепинефрин. Повишеното ниво на допамин се асоциира с развитието на делир, особено такъв от хиперактивен моторен тип. При клиника на ПОД, респейкът на DA е неуспешен. Това води до увеличено количество на DA. С напредване на биологичната възраст е налице дисбаланс между синтезирането на DA и намаляването на броя на DA рецептори. Притокът на Ca^{2+} стимулира тирозин хидроксилазата, а това води до повишено производство на DA и допълнително индуциране на окислителното фосфорилиране в мозъчните митохондрии. Нарушеният приток на кислород към тъканите с напредване на възрастта може да доведе до повишаване на нивото на DA чрез два механизма. Първият е преобразуването на DA в NE. Този процес е зависим от кислорода и значително намалява при възрастни пациенти (позволява натрупването на DA). Вторият механизъм включва ензимът катехол-о-метил трансфераза COMT, необходим за разграждането на DA. Той се инхибира от токсични метаболити при хипоксични условия, което води до допълнително натрупване на DA. От своя страна натрупването на DA води до невроповеденческа промяна, наблюдавана при делир по три начина: (1) директен възбуден/ексцитаторен ефект на DA; 2) DA води до когнитивна уврежда чрез оксидативен стрес; (3) регулирането на DA усилва действието на глутамата GLUT и води до промени в поведението. [20, 73]

Глутаматът GLU е невротрансмитерът на N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторите в ЦНС. Ишемичната уврежда позволява навлизане на Ca^{2+} в клетката и съответно причинява значително повишаване на извънклетъчните нива на GLU и активирането на глутаматния рецептор. GLU – главният невротрансмитер с екситаторно действие, който се повишава при хипоксични условия, активира NMDA рецепторите и може да причини увреждане на невроните. Въпреки това DA е необходим за глутаматна токсичност, която също е известна като Ca^{2+} -свързана невротоксичност. Когато допаминът достигне високи нива, той може да потенцира възбуждащия ефект на GLU като предизвика достатъчна невронална деполяризация на волтаж-зависимите NMDA рецептори. Експесивната стимулация на последните може да причини трайна невронална увреда и клетъчна смърт. [7,20,82,85,86]

Серотонинът 5НТ е важен невротрансмитер в развитието на делир, както при хирургични, така и при нехирургични пациенти. Синтезът и секрецията в мозъка на 5 НТ зависят от наличието на аминокиселината триптофан. Повишената или намалената серотонинергична активност имат значение при развитието на ПОД, делириум тременс, серотонинергичен синдром. Серотонинергичната активност е силно редуцирана при хиперактивен делир и се повишава при хипоактивен делир. Излишъкът от 5НТ води до нарушения в дейности като учене, памет и когниция, които са свързани с развитие на

делир, а прилагането на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (Selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI) се асоциира също с проявления на делир. [20,86]

Повишено ниво на норепинефрин NE води до възбуда, безпокойство, нарушено внимание и психоза, свързано с развитието на хиперактивен делир. Остро освобождаване на NE вследствие на хипоксия или исхемия води до по-нататъшно невронално увреждане и развитие или влошаване на делира. По-специално, в случаи на алкохолна абстиненция, повечето от симптомите се дължат на повишената NE активност (напр. диафореза, тахикардия, повишено кръвно налягане, безпокойство, възбуда, треперене). При нормални обстоятелства, α_2 -рецепторът инхибира пръстена на пресинаптични NE неврони. Спирането на алкохола води до *up* регулация на GLU трансмисия в локус церулеус (основното NE ядро в мозъка), увеличавайки активността NEергичната система. [87,88,89]

Гама-аминобутировата киселина (GABA) е първичният инхибиторен невротрансмитер в централната нервна система. Дисрегулация в нивата на GABA, както излишъкът, така и дефицитът, също са свързани с по-висока честота на делир. GABA активността е различна в зависимост от клиничния фенотип на делира. Намалена GABAергична активност е описана при алкохолен делир и при синдром на отнемането при дългосрочен прием на антипересанти, както и делир, провокиран от прием на антибиотици. [90,91] Нарастват доказателствата, че някои GABAергични вещества (например бензодиазепини) могат сами по себе си да предизвикат ПОД по различни механизми: промяна в ритъма сън-бодърствуване и освобождаването на мелатонин; нарушение в ежедневието ритъм; прекъсване на централна холинергична мускаринова трансмисия; повишена компенсаторна *up* регулация на NMDA рецепторите и калциевите канали; дисфункция на разпределителната функция на таламуса; причинявайки абстинентен синдром при спирането на медикаментите. [20, 90-93]

2.4.3. Хипотеза за дисрегулация на ритъма сън/бодърствуване и дисрегулация на мелатонин

Сънят е основна биологична функция, която е важна, както за физиологичната почивка, така и за емоционалното благополучие на организма. Сънят е динамично, както и сложно физиологично състояние, необходимо за живота. Архитектурата на съня е структурната организация на съня (т.е. модел на етапите и циклите на съня). Небързото движение на очите (NREM non rapid eye movement) и бързото движение на очите (REM-rapid eye movement) представляват две фази на нормалния човешки сън. Както NREM, така и REM сънят имат специфични анатомични, физиологични и поведенчески характеристики. Обикновено и NREM, и REM сънят се редуват циклично. Всеки период на сън се състои от четири до шест цикъла през нощта, с продължителност от 90–110 минути, през които човек преминава от будност през лек сън до дълбок сън. [94]

Хоспитализираните пациенти, особено тези в интензивно звено, често имат лошо качество на съня, изпитват затруднения със заспиването, оплакват се от накъсване на съня, изпитват ранни сутрешни събуждания и имат намалено общо време на сън. Основното заболяване на пациента, болката, шумът от околната среда и апаратурата, изкуствената светлина, дейностите, свързани с грижата за пациента, действието на

лекарствата - всички те са потенциални причини за нарушаването на съня им. [95]

Липсата на сън отдавна е свързана с развитието на делир и психоза. 24-часовият вътрешен часовник на организма (циркаден ритъм) се поддържа от фактори на околната среда, предимно излагане на светлина, което влияе върху секрецията на мелатонин. Нейното прекъсване може да доведе до развитието на делир. Лишаването от сън може да доведе до значителни нарушения на паметта и до симптоми на емоционален дисбаланс, вероятно поради прекъсване на връзката между амигдалата и префронталния кортекс. По същия механизъм „хроничното недоспиване“ (т.е. ограничаване на съня до 4 часа на нощ за 5 последователни нощи) може да доведе до нарушение на вниманието, критичното мислене, времето за реакция и припомняне на събития и данни. Хроничната липса на сън може да причини или да поддържа клиничните прояви на делир. [20,63,96,97]

Мелатонинът е хормон, секретирани от епифизата. Той се синтезира естествено от аминокиселината триптофан (чрез синтез на серотонин) от ензима 5-хидроксиндол-О-метилтрансфераза. Мелатонинът е мощен антиоксидант, който лесно преминава КМБ и играе основна роля в регулирането на съня и управлението на циркадния ритъм. „Хормонът на младостта“, както го наричат, има противовъзпалителни и имуномодулиращи свойства. Мелатонинът проявява и невропротективен ефект при мозъчна увреда, енцефалопатия и невродегенеративни заболявания. [98] Секрецията на мелатонин се провокира от тъмнината. Това спомага за настройването на вътрешния циркаден ритъм. Излагането на светлина през нощта потиска отделянето на мелатонин. Проучванията показват връзка между неправилен циркаден ритъм на мелатонин (т.е. много ниски серумни нива на мелатонин) и ПОД. Chieko Tan et al. аз първи път доказват в своя труд взаимовръзка между предоперативен ритъм сън/бодърствуване и развитието на ПОД при сърдечно-съдови хирургични пациенти. [99]

Прилагането на мелатонинови препарати при пациенти в интензивно отделение подобрява качеството и продължителността на съня, а профилактичното приложение на ниски дози екзогенен мелатонин може да редуцира честотата на проявление на ПОД. [100 - 104]

2.4.4. Хипотеза: нарушена свързаност на мрежата

Мозъкът е свързващото звено между органите в организма, който позволява сложна интеграция на сензорна информация и двигателни реакции. Хипотезата за прекъсване на връзката с мрежата предполага, че хетерогенните прояви на делир се обясняват по-добре от действието на различни фактори (напр. лекарства или токсини), действащи върху специфични мозъчни неврохимични системи. Тази хипотеза постулира, че факторите, влияещи върху различни специфични за невротрансмитерите промени, независимо дали се дължат на стареене (напр. дегенерация), заболяване (напр. възпаление) или фармакологични агенти (напр. антихолинергични медикаменти), ще доведат до проявление на различен фенотип делир (напр. хиперактивен или хипоактивен). В зависимост от степента на обратимост на тези промени, епизодът на делир ще има различна продължителност. Две системи играят ключова роля в този процес: холинергичната и GABA-ергичната система.

Според тази хипотеза два важни фактора определят уязвимостта на субекта към

делир: първият е - изходната мрежова свързаност (дефинирана като свързаност на невронни мрежи в мозъка преди преципитиращата причина за проява на делир), който се влияе от повечето признати непроменливи РФ за делир (напр. възраст, изходно ниво на когнитивно функциониране) и вторият - нивото на инхибиторен тонус, което ще определи степента на промяна в мрежовата свързаност и се влияе от променливи рискови фактори (напр. метаболитни нарушения, нарушения в съня, инфекция и възпаление, лекарства). Моделът предполага, че когато тези два фактора въздействат върху отделни невронни мрежи в различна степен, водят до проявление на различни моторни видове делир (напр. хиперактивен, хипоактивен, смесен). От гореизложеното става ясно, че видът на делира зависи от това кои мрежи на свързаност се разпадат и механизма на дисрегулацията им. Тази хипотеза в същността си показва взаимовръзката между останалите хипотези в механизма на развитие на делир. Включва невротрансмитерната хипотеза с водещата роля на различни невротрансмитери при развитие на ПОД; хипотезата за остаряване на невроните - подчертават се физиологичните промени в невротрансмисията и анатомичните промени в процеса на стареене (обем на сиво мозъчно вещество, интегритет на бяло мозъчно вещество); пресича се с невроинфламаторната хипотеза, т.к. остри невронни възпалителни реакции повлияват физиологични процеси, водещи до неврохимични смущения и функционално прекъсване. [20, 56,105]

Проучване, оценяващо целостта на бялото вещество при пациенти, които развиват делир след СХ, показва аномалии дълбоко в бялото мозъчно вещество и таламуса. Те могат да обяснят предразположеността на пациентите към ПОД след сърдечна операция. Друго проучване докладва, че разпространението на тежка церебрална хиперинтензивност на бялото вещество на ядрено-магнитен резонанс е по-често при пациенти с клиника на ПОД (вероятно важен рисков фактор за развитие на ПОД след СХ). [106,107]

2.4.5. Нови аспекти в изучаването на патофизиологията на ПОД:

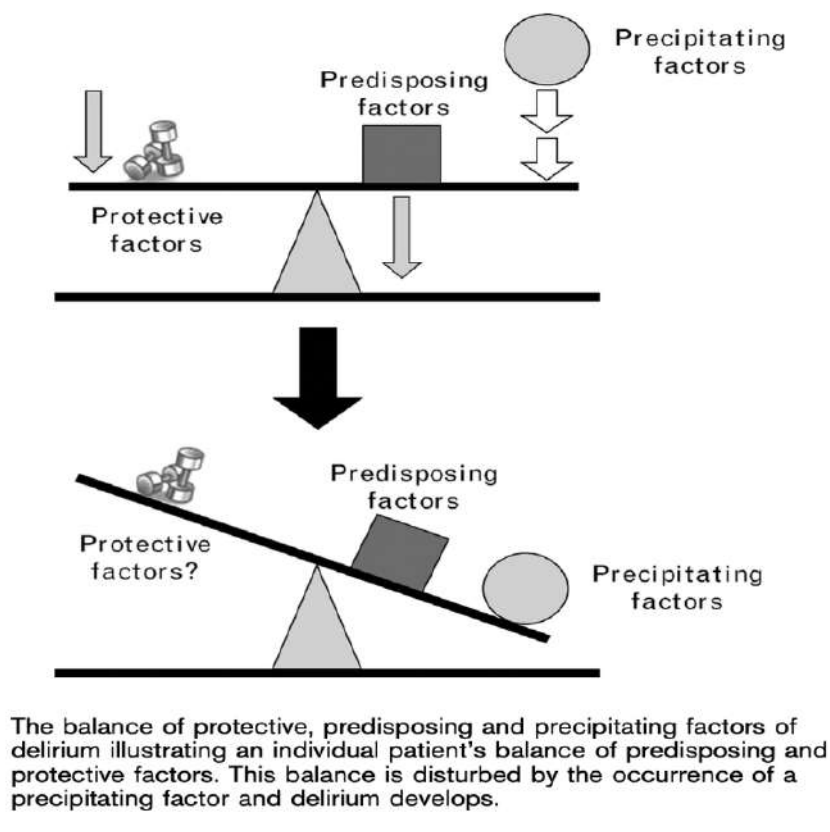
Наскоро се появиха доказателства, описващи дисфункционални глиални клетки и системи при делир. Това включва загуба на астроцитни функции в енергийния метаболизъм на мозъка и глимфатичната система (мрежа от периваскуларни канали, образувани от астроцити), аберантна микроглиална реактивност, увреждане на КМБ и дисфункция на бялото мозъчно вещество. Все още липсват данни за механизма на описаните промени. Според Neffernan използването на съществуващи технологии, образнодиагностични методи с висока разделителна способност и клетъчни подходи, биха предоставили представа за пространствено-времево засягане на глията при делир и определяне на алтернативни механизми за възникване на ПОД. Установяване на глиалните биомаркери също са важни за подобряване на нашето разбиране за ролите на тези клетки в патогенезата на ПОД, превенцията и лечението му. По-задълбоченото разбиране на ролята на глиалните клетки в патогенезата на ПОД, използвайки предклинични и клинични модели, ще допринесе в разработването на ефективни терапевтични стратегии. [108]

Обзорът на литературата потвърждава хетерогенността на патофизиологията на ПОД. Следоперативният делир е невроповеденчески синдром, дължащ се на нарушена

невронална активност. Съществуват няколко хипотези за механизма на делира, но те не са взаимно-изключващи се, а по-скоро взаимно допълващи се и взаимодействат помежду си. Многокомпонентната същност на делира обуславя и многокомпонентната му патофизиология. Най-вероятно има редица споделени пресичащи се пътища, базирани на общи или близки патологични процеси, обясняващи развитието на ПОД. Липсата на една унифицирана теория/хипотеза за развитие на делир, го прави все още толкова актуална тема за изследване.

2.5 Епидемиология и рискови фактори за развитие на ПОД

Делирът бива хипоактивен, хиперактивен или смесен. Той е крайният продукт на поредица от увреди и процеси, които водят до увреда на краен орган - мозъка. Есенциално в характеристиката на синдрома е, че делирът няма една единствена етиология, а по-скоро има множество различни и потенциално взаимодействащи си етиологии. Липсата на ясен и точен механизъм на възникване на ПОД не изненадващо обяснява вариациите в епидемиологията и РФ за развитието му. [5,109] Тъй като патофизиологията му все още не е напълно разгадана, установяването и редукцията на РФ могат да намалят честотата му. ПОД не може да бъде предотвратен при всички пациенти. Наличието на ПОД е резултат от комплексното взаимодействие на разнообразни РФ. Те се групират в предразполагащи и преципитиращи. Предразполагащите фактори са базисните условия, които увеличават риска от делир, докато преципитиращите фактори са тригери, които причиняват делир. [109,110] Пациентите с висок риск за делир, поради наличие на множество или сериозни предразполагащи РФ, се нуждаят от минимални преципитиращи РФ за да се провокира и регистрира епизод на делир. Докато, пациентите с малко на брой предразполагащи РФ биха се „нуждаели“ от много на брой или сериозни преципитиращи РФ, за да се провокира делир. [53,111] Предразполагащите РФ обикновено са дългогодишни при пациента и трябва да бъдат разпознати предоперативно, с цел скрининг на пациенти с повишен риск. Преципитиращите РФ трябва да се имат предвид от клиницистите при лечението на всеки пациент, с висок риск за проява на следоперативен РФ. В контекста на оперативната интервенция и възникването на ПОД, предразполагащите РФ са налични още в предоперативния период, докато преципитиращите РФ обхващат интраоперативния и постоперативния период. Всеки тип рисков фактор може да бъде модифицируем или немодифицируем и, ако е възможно, тези, които са модифицируеми, трябва да бъдат оптимизирани в периоперативния период. Наличието на няколко РФ значително увеличава риска от развитие на ПОД. [112]



Фигура 5. Баланс между предразполагащи и преципитиращи РФ [113]

2.5.1. Предразполагащи РФ:

Литературната справка съобщава за значими РФ, въпреки че тази значимост не е потвърдена статистически за всички изброени. Не са много изчерпателните доклади за предоперативните РФ, свързани с повишен риск от ПОД въз основа на систематичен преглед на клинични изследвания, използващи само валидирани диагностични скали. Едно такова изследване е на Karageorgos et al., което разглежда предоперативните РФ, свързани с повишаване честотата на ПОД при не-кардиохирургични и не-неврохирургични пациенти (включени са оригинални изследвания, използващи поне една валидирана скала за идентифициране на ПОД). [113] Съществува разделение в хирургията, а оттам и в анестезията и интензивното лечение на сърдечна и несърдечна хирургия/анестезия. Това разделение е свързано с особеностите на СХ и необходимостта от употребата на ЕКК, манипулацията върху хемодинамиката, която е пряко зависима от оперирания орган, особеностите в постоперативния период и следоперативното възстановяване. В контекста на гореизложеното, съществува разлика и в РФ за развитие на ПОД при сърдечни и несърдечно оперирани пациенти. В този литературен обзор има отделен подраздел за РФ за развитие на ПОД при пациентите, които са обект на кардиохирургия.

Най-важният предразполагащ РФ е демографският показател – възраст. Напредналата възраст е статистически значим предразполагащ РФ за развитието на ПОД. [72,114-119] Това може да се обясни с хипотезата за „стареене на невроните“, нарушен метаболизъм, намален резерв на физиологична реакция на стресови стимули,

нарушена невротрансмисия, наличие на повече придружаващи заболявания с напредване на възрастта. Към демографските показатели се отнасят още пол и образование. ПОД се развива по-често при мъже, въпреки че са малко рандомизирани проучвания по отношение на пола (но има данни, че хипоактивен делир се развива по-често при жени). [116,118-120]

Налице са противоречиви данни по отношение на степента на образование: някои литературни източници докладват по-високата степен на образование като предразполагащ РФ [121], а според други липсата на образование/основно образование (пациентите с образование под 8 години) се явяват РФ за развитие на ПОД. [113, 119,122]

Друг важен РФ е предоперативния коморбидитет при пациентите и оценката на функционалния им статус. Оценката на предоперативното състояние и коморбидитет и асоциирани с тях риск може да се измери чрез индекс на коморбидност на Чарлсън, ASA class. Според препоръките на Европейското дружество по анестезиология сърдечно-съдовите заболявания се явяват РФ за развитие на ПОД, както и високата оценка на физикалния статус (3 и над 3 точки по ASA – American Society of Anesthesiologists) по ASA. [12,114,123,124] Индексът на коморбидността на Чарлсън (CCI) е разработен и валидиран като мярка за 1-годишен риск от смъртност и тежест на заболяването. [125]

От ПЗ, свързани с повишен риск от ПОД се открояват: инфекции, захарен диабет (ЗД), белодробно заболяване, сънна апнея, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), хронична дихателна недостатъчност (ХДН), малигнено заболяване, хронична бъбречна недостатъчност (ХБН), артериална хипертония (АХ), предсърдно мъждене (ПМ), исхемична болест на сърцето (ИБС), хиподебитна сърдечна недостатъчност, хронична артериална недостатъчност на крайниците (ХАНК), мозъчно-съдова болест (МСБ), стеноза на каротидните артерии, хронична болка, предоперативен когнитивен дефицит и депресия. [115,116,119,123,126,127,128] Предоперативни функционални нарушения като намален слух и намалено зрение също се докладват като предразполагащи РФ за развитие на ПОД. [72,115,116,126,128] Индексът на телесна маса (BMI – Body mass index) <20, както и малнутриция, също се отнася към РФ за развитие на ПОД. [121,116,119,127].

Прием на медикаменти от групата на психофармака, предоперативен прием на бензодиазепини, бета-блокери, нифедипин, кортикостероиди, антихолинергични медикаменти, някои антибиотици (макролиди, цефалоспорини, флуорхинолони) се отнасят към РФ за развитие на ПОД. [115, 129,130-132]

Вредните навици като етилизъм (прекомерна консумация на алкохол), тютюнопушене, злоупотреба с медикаменти и наркотици са предразполагащи РФ за ПОД. [72, 116, 119, 123, 127, 133]

От лабораторните показатели като РФ предоперативно се включват: анемичен синдром, диселектролитемия (стойности на серумен Натрий <135mEq/L и >146mEq/L; серумен Калций < 2,18 mmol/L), завишени азотни тела, завишени чернодробни трансаминази, хипербилирубинемия, хиперамилаземия, метаболитна ацидоза, повисоки от нормата стойности на CRP (стойности над 7 mg/L), [113, 115, 120, 123, 126, 134] ниски стойности на серумен албумин (под 3,9 g/dL), [72,113,120,126,135] ниво на кръвната захар >8,4 mmol/L се счита за предразполагащ РФ. [113] Предоперативното

време за въздържание от прием на течности на гладно (>6 спрямо 2–6 часа) е независимо свързано с повишена честота на ПОД. Това е важен модифицируем РФ за ПОД. [124]

Дали определено ПЗ или състояние се явява РФ за развитието на ПОД е трудно да се докаже категорично. Това зависи от много фактори: спецификата на изследваните пациенти, придружаващи заболявания, особеностите на самата хирургична интервенция и не на последно място на анестезията. Това отново подчертава връзката между предразполагащите и преципитиращи РФ.

2.5.2. Преципитиращи РФ:

Докато разбиране на предоперативните или предразполагащите предикторите за ПОД могат да привлекат вниманието на членовете на екипа за грижи за пациентите със съществуващ риск, идентификацията на преципитиращите интраоперативни и следоперативни РФ могат да променят подхода за лечение на пациента.

Преципитиращите РФ се дефинират като всяко остро нарушение на редовния ежедневен живот, което може да способства развитието на ПОД. Непланираният прием в болница е независимо свързан с повишен риск от ПОД. Всякакъв вид интервенция, диагностична или хирургична, може да предизвика ПОД. Сред хирургичните пациенти, ортопедичните и кардиохирургичните пациентите показват най-висок риск от развитие на ПОД. [114] В зависимост от периода, в който се „развиват“ преципитиращите РФ, те условно могат да се разделят на интраоперативни и постоперативни преципитиращи РФ.

Интраоперативни преципитиращи РФ:

Сред най-рисковите интраоперативни предиктори на ПОД се включват: вида на оперативната интервенция, поредност, продължителност, обем, ниво на спешност, сложност, степен на инвазивност, обем на кръвозагуба, необходимост от хемотрансфузия. Други фактори, които са изследвани, включват: определени класове и дози лекарства, вид и дълбочина на анестезията, интраоперативен мениджмънт на хемодинамични и жизнени показатели - артериално налягане (АН), телесна температура, волемичен статус, насищане с кислород. [72, 115-117,123]

Оперативните интервенции, при които рискът от ПОД е най-голям са: сърдечните, съдовите, ортопедичните, абдоминалните и урологичните. [113]

Спешните оперативни интервенции са свързани с по-висок риск от развитие на ПОД в сравнение с плановите оперативни интервенции. Това се обяснява най-вероятно с липсата на достатъчно време за щателно снемане на анамнеза по отношение на РФ, свързани с ПОД, и адекватната предоперативна подготовка на пациентите от рисковите групи. Сложните и много големите по обем оперативни интервенции водят до по-дълго оперативно време, което пък от своя страна е свързано с продължителна анестезия, което преципитира ПОД в интензивното звено. [115,116,123]

Голямата интраоперативна и постоперативна кръвозагуба е независим преципитиращ РФ за когнитивни нарушения и ПОД в постоперативния период. [136,137] Ниски стойности на хемоглобин (под 90 G/L) увеличават риска от ПОД. Това е свързано с намаления кислородопренасящ капацитет на кръвта и последваща мозъчна хипоксия. [138]

Влиянието на анестезията като самостоятелен преципитиращ РФ е разгледан в отделна глава – 2.8.

Интраоперативната хипотония се разглежда като преципитиращ РФ за ПОД. Като хипотония се дефинира систолично АН под 90 mmHg или АН, налагащо приложението на вазоактивни медикаменти. [119,121,133]

Интраоперативното развитие на шоково състояние, сърдечен арест са преципитиращи РФ за ПОД. Противоречиви са данните за честотата на ПОД сред пациентите с компрометирана хемодинамика интраоперативно. Според Marcantonio не е налична връзка между ПОД и вида на анестезията или хемодинамичните усложнения при пациентите, които са високорискови за развитие на делир. От значение за ПОД е флукуацията в стойностите на АН. [119, 139]

Интраоперативна хипотермия, определена като телесна температура под 36 °C може да възникне по време на операция. Това се обяснява с индуцирано от анестезията нарушение на терморегулацията, престой в студена операционна зала, както и използването на студени интравенозни инфузии. Анестетиците водят до дисбаланс на производството на топлина и разсейването на топлината. Анестетиците водят до вазодилатация и инхибират терморегулацията. Общата анестезия потиска механизма за компенсация на тялото спрямо температурата на околната среда, което води до спад на телесната температура. Появата на интраоперативна хипотермия наскоро беше идентифициран като потенциален РФ за ПОД при пациенти, подложени на несърдечна хирургия. [140,141] В друг мета-анализ се докладва, че интраоперативната хипотермия не е свързана с повишена честота на ПОД. [142]

Интраоперативните усложнения, налагащи удължаване на оперативната интервенция и анестезията, както и необходимостта от прием в интензивно звено/реанимация са преципитиращи РФ за развитие на ПОД. [123]

Постоперативни преципитиращи РФ:

Постоперативните преципитиращи РФ са най-малко изучавани сред РФ, отговорни за развитието на ПОД. В същността си те са свързани с развитие на постоперативни усложнения в реанимация. Голяма част от тях са модифицируеми. Водещи РФ са: необходимост от престой в реанимация, продължителен престой в интензивно звено, продължителна апаратна вентилация (АВ) и интубация. Постоперативните усложнения, свързани с развитието на ПОД са хипоксия, хипоксемия, SIRS, инфекция, сепсис, мозъчен инсулт, тромбози на съдове. Други фактори включват: наличието на инвазивни артериални и венозни канюли, уретрална катетеризация, назо-гастрална сонда, дренажи, използване на физически ограничители, нарушение в съня, лабораторни изменения, постоперативна бъбречна недостатъчност, необходимостта от хемодиафилтрация (екстракорпорални методи на почистване на организма от отпадни метаболитни продукти и излишната течност), употребата на психотропни медикаменти, абстинентен синдром. Други РФ са анемичен синдром (хематокрит под 30%) необходимостта от трансфузия на еритроцитен концентрат. [72,115-117,119,126,128,135,139]

От лабораторните показатели се открояват: анемичен синдром, повишени маркери на възпаление (С-реактивен протеин - CRP), хипоалбуминемия (Албумин <30g/l), диселектролитемия (абнормни стойности на серумен Натрий, Калий, Калций), хипер/хипогликемия, повишени стойности на гликиран хемоглобин - HbA1C, недостатъчност на ниацин, кобаламин, тиамин. [72,135,116,119,143]

Възпалителният отговор след хирургична интервенция е един от ключовите фактори, влияещи върху възникването на ПОД. CRP е широко използван острофазов маркер, който отразява степента на възпаление и хирургична травма. Множество проучвания подчертават значението на CRP, измерен на втория постоперативен ден, като потенциален предиктор за развитие на делир: Vasunilashorn et al. (2017) анализират стойностите на CRP при пациенти след големи некардиохирургични операции и установяват, че пациентите в най-високи стойности на CRP на втори постоперативен ден (>100 mg/L) имат значително по-висок риск от развитие на делир в сравнение с тези с най-ниски стойности. [144] Vasunilashorn et al. (2019) потвърждават значимостта на CRP като независим предиктор за делир, като същевременно разглеждат и влиянието на катехол-ортометил трансфераза COMT генотипа върху възпалителния отговор. [145] Sun et al. (2023) при пациенти с колоректален рак установяват, че повишените стойности на CRP в ранните постоперативни дни са силно свързани с повишен риск от делир. [63] Pol RA et al. (2014) също съобщават, че при възрастни пациенти с големи хирургични интервенции по-високите стойности на CRP корелират с по-голяма честота на делир. [146] Тези данни сочат, че CRP, измерен в ранния постоперативен период, особено на втори следоперативен ден (СОД), е клинично значим показател, който може да допринесе за ранната идентификация на пациенти в риск.

Употребата на различни медикаменти е обособен преципитиращ РФ за ПОД в интензивното звено: психоактивни вещества, бензодиазепини, някои обезболяващи (петидин), стероиди, ацетилхолинестеразни инхибитори, нестероидни противовъзпалителни средства, антибиотици. [7,115, 129-131]

Важен модифицируем РФ е постоперативната болка. Избягване на опиоидните аналгетици или използване на много ниски дози опиоиди след фрактури на бедрото повишава риска от делир при проведено проспективно кохортно проучване от Morrison et al. [147] При пациентите със запазена когнициия и с недостатъчно лекувана болка се наблюдава девет пъти по-голяма вероятност да развият делир, отколкото пациентите, чиято болка е лекувана адекватно. В същата кохорта пациентите, обезболявани с петидин, са изложени на повишен риск от развитие на ПОД в сравнение с пациенти, които са получавали други опиоидни аналгетици. [7,147]

Предразполагащи РФ	Преципитиращи РФ
Демографски показатели: • Възраст • Пол • Степен на образование • Социален статус	Интраоперативни преципитиращи РФ • Вид хирургия • Ниво на спешност • Продължителност на операция • Интраоперативни усложнения • Интраоперативна хипотермия

Когнитивен статус: • Деменция или когнитивен дефицит • Анамнеза за преживян ПОД • Депресия	• Интраоперативна хипотония • Сигнификантна кръвозагуба • Необходимост от хемотрансфузия • Шок
Функционални нарушения: • Нарушено зрение • Намален слух • Уязвимост на пациента • Анамнеза за падане	Постоперативни преципитиращи РФ • Необходимост от престой в интензивно звено/реанимация • Продължителен престой в реанимация
Предоперативен морбидитет и функционална оценка: • Висока оценка по ASA • BMI • АХ, ДЛП, ППМ, ИБС, ХАНК, МСБ, ЗД, ХОББ, сънна апнея, ХДН, ХБН, инфекции, малигнено заболяване, хронична болка • Дехидратация	• Продължителна интубация и апаратна вентилация • Хипоксия • Хипоксемия • Инфекция, SIRS, Sepsis • Мозъчен инсулт
Вредни навици: • Етилизъм • Табакизм • Злоупотреба с наркотици, лекарства	• Сърдечно-съдова недостатъчност • Шок • Тромбоза на съдове • Дихателна недостатъчност
Прием на медикаменти: • Психофармак, Бензодиазепин, Бета-блокатор, Антиаритмици, Калциеви антагонисти, Кортикостероиди, Антибиотици • Антихолинергични медикаменти	• Остра бъбречна увреда • Хемодиалитрация • Употреба на медикаменти: седативи, опиоиди, антиаритмици, антибиотици, антихолинергични медикаменти, КХА
Лабораторни отклонения: • Анемичен синдром • Повишени маркери на възпаление • Повишени чернодробни трансаминази • Повишени азоти тела • Хипербилирубинемия • Хиперамилаземия • Хипо/хипергликемия • Дислектролитемия • Метаболитна ацидоза • Хипоксемия • Хипоалбуминемия Предоперативно въздържане от прием на течности (над 6 часа)	Лабораторни отклонения: (виж предразполагащи РФ) • Наличие на канюли, тръби, катетри • Постоперативна болка • Нарушена архитектура на съня • Положителен ВСБ • Имобилизация

Таблица 1. Предразполагащи и преципитиращи РФ асоциирани с развитие на ПОД

2.5.3. Рискови фактори за развитие на ПОД при кардиохирургични пациенти

В световен мащаб годишно се правят около 2 милиона сърдечни операции. В обширен мета-анализ на Collet et al. (2023) се установява, че ПОД засяга приблизително един на всеки четирима пациенти след сърдечна операция. Делирът обикновено се развива около 1,706-ия СОД, персистира приблизително 2,378 дни и е с умерена тежест по стандартизирани скали за оценка. [3] Голяма хирургична интервенция може да причини следоперативен делир като следствие от съпътстващата стресова реакция, болка, повишена концентрация на възбуждащи невротрансмитери в мозъка, анемия и странични ефекти от лекарствата. Пациентите, претърпели СХ, са изложени на особено висок риск от ПОД, поради сложността на хирургичната процедура, използването на СРВ, макро- и микроемболи, системен възпалителен отговор и реперфузионна увреда, комбинирани със следоперативни усложнения. ПОД е описан при пациентите, положени на сърдечна хирургия още през 1950г. [115] Честотата на развитие е в широк интервал между 9 и 73%. [12] Предразполагащите и преципитиращите РФ при кардиохирургичните пациенти се припокриват в голяма степен с гореописаните при некардиохирургичните пациенти. В тази глава са разгледани специфичите РФ при сърдечносъдовите пациенти.

Предразполагащи РФ:

От предразполагащите РФ се открояват [112,114, 126, 148-157]:

- **Възраст:**

Напредъкът в областта на медицината и в частност на кардиологията, интервенционалната кардиология, кардиохирургията и мини-инвазивната кардиохирургия доведе до по-добри резултати от консервативното и/или интервенционално//оперативно лечение на пациентите, а оттам и увеличаване продължителността на живот. Все по-голяма част от пациентите, подложени на сърдечна операция, са в напреднала възраст. Като напреднала възраст се дефинират пациенти над 65 годишна възраст. Цялостният ефект на добавянето на всяка следваща година към възрастта на пациентите е значителен и възрастта особено над 65 години е предразполагащ РФ за ПОД след сърдечна операция. Този контингент пациенти освен хирургичното си заболяване често имат и редица ПЗ в компенсирани или декомпенсирани стадии.

- **Пол:**

Данните за разпределението по пол са разнопосочни спрямо различните източници. Според едни проучвания ПОД се развива по – често при пациенти от мъжки пол. В ретроспективно проучване случай-контрола се установява, че мъжкият пол е силен РФ при поява на ПОД при пациенти, подложени на отворена сърдечна клапа хирургия. Доказва се още, че хиперактивният делир е по-често срещан при мъжете,

както и че мъжете под 60 годишна възраст демонстрират по-висока честота на ПОД. [146]

- **Придружаващи заболявания:**

Към тях се отнасят: предишна психиатрична патология, налична когнитивна увреда, АХ, ПМ, каротидни стенози, МСБ, ИМИ, транзиторна исхимична атака (ТИА), ХАНК, ЗД, ХБН, нарушен слух/намален слух, нарушено зрение/намалено зрение.

Уязвимостта е все по-разпознаваемо понятие сред пациентите, които са обект на сърдечна хирургия. Определя се като състояние на намалени физиологични резерви поради мултисистемен спад, който оставя пациентите в състояние на повишена уязвимост. Доказано е, че тази уязвимост на пациентите е свързана с множество отрицателни резултати, включително когнитивен спад, риск от падане, фрактури и прогресивно затруднение за извършване на ежедневните дейности. Уязвимостта е РФ за следоперативни усложнения в кардиохирургията като вътреболнична смъртност, дехоспитализация и намалена средна преживяемост. ЗД, МСБ, ХОББ, артрит, анемия, ХАНК, и по-нисък серумен албумин са свързани с повишане на уязвимостта на пациентите. Наличието на изходно регистрирана уязвимост при пациентите е свързана с 3- до 8-кратно по-висок риск от следоперативен делир. Следователно уязвимостта е предразполагащ РФ за ПОД в кардиохирургията. [153]

- **Сърдечен статус:**

Продължителността и тежестта на сърдечното заболяване показват най-ясна връзка с ПОД. Колкото по-голяма е степента на предоперативно сърдечно заболяване (използвайки функционалния клас на Нюйоркската сърдечна асоциация (NYHA), толкова по-висока е честотата на ПОД и психиатрични усложнения. [158] Към предразполагащите РФ за ПОД от гледна точка на сърдечния статус се отнасят: оценка на фракцията на изтласкване (ФИ) на лява камера (ejection fraction EF, високата фракция на изтласкване има протективен ефект), ниската ФИ на лява камера под 30% е РФ за ПОД, сърдечна недостатъчност (III IV функционален клас по NYHA; по-високите класове са РФ за ПОД), предоперативен кардиогенен шок, нелинеарна зависимост между предоперативните стойности на NT – proBNP (T terminal pro B-type natriuretic peptide – показател, който се изследва за скрининг и диагноза на застойна сърдечна недостатъчност), необходимост от интра аортна балонна помпа/контрапулсатор (ИАБП IABP – intraaortic balloon pump). Пациентите със сърдечна недостатъчност може да са особено предразположени към делир с честота, достигаща 1 на 3 пациенти. Концентрациите на BNP са често по-високи при пациенти с ПОД, като връзката вероятно е церебрална хипоперфузия при нисък сърдечен дебит. Плазменият клирънс на делириогенните лекарства също е намален при сърдечна недостатъчност, което може да доведе до токсичност при стандартни дози. [159]

Предсърдно мъждене (ПМ) като РФ за ПОД: повишеният риск от делир при пациенти с ПМ може да се обясни с нарушение на мозъчния кръвоток, следствие на по-нисък сърдечен дебит и увеличен риск от емболични усложнения.

Артериална хипертония (АХ) като РФ за ПОД: установена е връзка между

хипертонията и повишен риск от ПОД след САВГ. Системното АН извън границите на авторегулация може да доведе до промени в перфузията на тъканите с последваща увреда на последните. Атеросклеротичните промени и емболия могат да са резултат от системна хипертония. Системната атеросклероза увеличава риска от емболизация, особено при манипулации върху аортата. Тя е независимо свързана и с ядреномагнитна находка за наличие на промени в бяло мозъчно вещество, асоциирани с увреждане на когнитивната функция.

Увеличен кардиоторакален индекс: повишеният кардиоторакален индекс е косвен признак на сърдечна недостатъчност (СН). СН може да причини мозъчна увреда, обусловена първично от церебрална исхемия (low output syndrome), или вторично от белодробна и чернодробна конгестия. Когнитивните дефицити са независимо свързани със застойна СН.

- **Скали за оценка на предоперативен функционален статус на пациента:**

По-високата оценка на функционалния статус по ASA е РФ за развитие на ПОД. По-високия функционален клас на сърдечна недостатъчност по NYHA е РФ за развитие на ПОД.

Повишен EUROscore (The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) корелира с по-висока честота на ПОД, въпреки че не е независим РФ. EuroSCORE е точкова система, която прогнозира риска от смърт за пациенти, обмислящи сърдечна операция. Като се вземат предвид факторите, свързани с пациента, състоянието на сърцето на пациента и предложената операция, може да се изчисли EuroSCORE на пациента. EuroSCORE на пациента е вероятността (изразена като процент) пациентът да умре по време на или малко след предложената операция.

Преципитиращи РФ:

Интраоперативни РФ в кардиохирургията [126,151,153,160,161]:

Почти всички оперативни интервенции, извършвани в сърдечна операционна, особено тези, налагащи стернотомия, торакотомия, използване на ЕКК, циркулаторен арест, т.е. операциите в голям и много голям обем, налагат прием на пациента в сърдечна реанимация. Необходимостта от прием в интензивно звено е преципитиращ РФ за развитие на ПОД. Сърдечната хирургия (СХ) е свързана с повишен риск от интраоперативни усложнения, периоперативна кръвозагуба, трансфузия на биопродукти (прямо замразена плазма, еритроцитен концентрат, тромбоцитен концентрат), хирургични ревизии, което налага седация, аналгезия и в някои случаи миорелаксация в ранния следоперативен период, следователно и интубация и АВ. Всичко изброено увеличава риска от развитие на ПОД в сърдечна реанимация.

- **Вид оперативна интервенция:**

От голямо значение е вида на операцията – планирана или спешна. Рисковете се увеличават при спешна оперативна интервенция. [161] Пациентите, подложени на

клапна хирургия с или без CABG операция имат по-висока честота на следоперативен делир и когнитивна дисфункция една седмица след операцията в сравнение с тези, подложени само CABG хирургия. Наличието на отворени сърдечни кухини при клапната хирургия (отворена хирургия) и увеличаване на риска от микро и макроемболизъм е причината за повишената честота на делир и намаляване на когнитивните функции, при пациенти, подложени на пластика или подмяна на клапа. [126,160]

• CPB

При всички видове хирургия имат риск от развитие на системно възпаление. CPB засяга множество невротрансмитери, включително серотонинергичната, норадренергичната, допаминергичната и антихолинергичната системи. Ефектите на CPB върху тези невротрансмитери може да са един от многото фактори, причиняващи ПОД след сърдечна операция. Предполага се, че катехоламините (КХА), които са потиснати от повишените нива на стероиди в непосредствения следоперативен период, по-късно се повишават (с понижаване нивата на стероидите) в количества, достатъчни да предизвикат делир. Освен това, промените в нивата на КХА са посочени като централно биохимично разстройство при функционални психози, които имат подобни прояви като делирните състояния. [162]

При кардиохирургичните интервенции, при които се налага използване на CPB кръвта има контакт с чужда повърхност, което стимулира провъзпаление. Възпалението причинява ендотелна дисфункция, което може да доведе до нарушение на целостта на КМБ и оток на тъканите. Невроинфламацията увеличава риска от ПОД. CPB компоненти, които влизат в контакт с кръвта могат да бъдат покрити с материали като поли-2-метоксиетилакрилат, хепарин, трилиум и синтетични протеини. Тези покрития целят намаляване на възпалителните реакции, предизвикани по време на CPB. [163]

Неврокогнитивната дисфункция след сърдечна хирургия с CPB може да възникне и вторично вследствие на интраоперативна церебрална емболизация. Церебралните емболи са замесени в патогенезата на когнитивните нарушения следоперативно. Abu-Omar et al. използват транскраниална доплерова ултрасонография, за да сравнят броя и естеството на интраоперативните микроемболи при пациенти, подложени на CABG без CPB (OPCAB – off pump CABG), CABG с CPB и отворени сърдечни процедури (т.е. смяна на клапа, със или без CABG). Тази група установява седемкратно увеличение на микроемболите при процедури с ЕКК в сравнение с тези, които са без ЕКК, и 22-кратно увеличение при отворените процедури. Освен това, делът на солидните микроемболи, които обикновено се приемат за „най-опасни“, е значително намалял в групата без CPB. Тези резултати могат да обяснят разликата в невропсихологичните увреждания наблюдавани и докладвани между пациенти, подложени на процедури с и без CPB и отворени процедури. [162,164] CPB може да е РФ за по-голямо разпространение на ПОД поради хипотензивни периоди по време на CPB и непулсиращ кръвоток. Освен това рискът от повишено образуване на газове - церебрална емболизация е широко признат проблем по време на CPB. Това се избягва при операции, извършвани на биещо сърце (off pump cardiac surgery). При операции без CPB по-ниската честота на делир може да се обясни с избягването на канюлация на възходяща аорта и манипулации върху аортата

и последващ риск от атеросклеротична емболизация. [153] В задълбочен систематичен анализ на Gosselt et al. се докладва за липса на връзка с пол, образование, съществуващо сърдечно заболяване, СН и продължителност на СРВ. [148]

Ползата от операцията без СРВ е неясна. Някои автори са установили по-ниска честота на ПОД при пациенти с ОРСАВ хирургия. [7,153] Други проучвания са установили, че увеличената продължителност на сърдечната операция е независимо свързана с ПОД. [7]

- **Продължителност на СРВ и клампажно време на аортата**

Съществуват противоречиви данни дали продължителността на СРВ и клампажното време на аортата са РФ за развитие на ПОД. Според едни проучвания като РФ за ПОД са увеличената продължителност на СРВ и клампажа на аортата - те са значително по-дълги при пациентите с ПОД [126,165,166] Всяка минута увеличение на времето на СРВ, както и комбинирана оперативна интервенция, са РФ за развитие на ПОД. [153,155,158] По-дълго време на СРВ води до системно възпаление. СРВ предизвиква невроинфламация, която предизвиква повишена пропускливост на КМБ, водеща до когнитивна дисфункция. [161] След по-дълги хирургични процедури със значително удължено клампажно време на аортата пациентите се нуждаят от повече време за затопляне след хипотермия. Това увеличава изискванията за приложение на анестетици, протрахиране на периода на изкуствената белодробна вентилация на пациента, което може да увеличи честотата на ПОД. [11] Налице са литературни данни, че по-дългото оперативно време е преципитиращ РФ за ПОД, както и увеличаването с една минута на клампажното време над 68 минути води до увеличаване на честотата на ПОД. [167,168]

Комбинацията от възраст, MMSE (Mini Mental State Examination) резултат, индекс на коморбидност на Чарлсън и дължината на СРВ позволява прогнозиране на ПОД с чувствителност 71,19% и специфичност 76,26%. [126] Според друга справка в медицинската база данни продължителността на клампажното време на аортата, т.е. исхемичното време, не се явява преципитиращ РФ за развитие на ПОД. [150]

По време на СРВ се използва кардиоплегичен разтвор. Кардиоплегията служи за умишлено и временно спиране на сърцето с цел кардиопротекция по време на сърдечна операция. Кардиоплегията е съществен компонент на СРВ и има основната цел да намали кислородните нужди на миокарда чрез създаване на електрически покой и охлаждане на сърцето, за да се намалят исхемичните ефекти от байпаса. Използването на кардиоплегия, освен че е кардиопротективно, осигурява и относително безкръвно и неподвижно хирургично поле. Видовете кардиоплегия са кристалоидна и кръвна. Приложената форма на кардиоплегия има влияние върху постоперативната честота на делир – по-често се среща при пациенти с кристалоидна кардиоплегия. [169]

- **Хипотермия**

Хипотермията, дефинирана като понижаване на вътрешната телесна температура под 35°C, е поддържаща техника в кардиохирургията. Могат да се разграничат четири етапа на хипотермия: лека (35-32°C), средна (31.9–28 °C), тежка (27.9–20.1 °C) и дълбока

($\leq 20^{\circ}\text{C}$). Докато стандартната тежка хипотермия се определя като вътрешна телесна температура под 28°C , тази стойност е по-ниска при сърдечна хирургия, под 20°C (средна: $28-20.1^{\circ}\text{C}$; тежка: $20-14.1^{\circ}\text{C}$; дълбока: $\leq 14^{\circ}\text{C}$). Дълбоката хипотермия се използва не само за подобряване на техническия аспект на хирургия, но предимно за предотвратяване на исхемично увреждане на централната нервна система и жизненоважни органи. Протективният ефект на хипотермията се осигурява главно чрез забавяне на клетъчния метаболизъм, което редуцира кислородните нужди и потреблението на енергия. Метаболитната защита, предлагана от хипотермия, позволява безопасно спиране на кръвообращението (циркуляционен арест) по време на кардиохирургични интервенции. Въпреки че дълбоката хипотермия е „стара“ техника за органопротекция, тя остава незаменима при специфични видове кардиохирургични процедури, обхващащи дъгата на аортата, дисекация на аортата тип А, порцеланова аорта, торако-абдоминална аортна хирургия, хирургия при белодробен тромбемболизъм, хипопластично ляво сърце, корекция на вродени сърдечни малформации. [170]

Някои проучвания показват, че хипотермията е по-ефективна, отколкото нормотермията, за защита на мозъка по време на сърдечна операция; други проучвания не съобщават за очевидна разлика между „лека хипотермия“ и „нормотермия“ по отношение на невропсихологично представяне при изписване (49% и 45%, съответно) и на 3 месеца (4% и 8%, съответно). [66] Съществува връзка между ПОД и хипотермия, както и между ПОД и скоростта на повторно затопляне след СРВ. [115,140,167,171]

Интраоперативните топлинни загуби са често срещани и са свързани с нарушения в коагулацията и сърдечно-съдовите и имунологични промени. Установено е, че при пациенти, подложени на сърдечна хирургия, с хипотермия ($< 35^{\circ}\text{C}$), честотата на ПОД е по-висока.

- **Интраоперативни събития:**

Интраоперативните стойности на хематокрит Hct по време на СРВ (особено стойности под 22-23%) са свързани с повишена мозъчна увреда. [172]

Перфузионното налягане по време на СРВ често се поддържа в стойности, които са по-ниски от физиологичното средно артериално налягане (МАР) (МАР под 60 mmHg). Смята се, че това е адекватно за перфузия на тъканите, като се поддържа от достатъчен дебит на основната помпа на СРВ (наподобяващ нормален сърдечен дебит преди СРВ). Поддържане на перфузионно налягане близки до физиологичните нива по време на нормотермичен СРВ (80-90 mmHg) се свързват с намаляване на ранната следоперативна когнитивна дисфункция и делир. [157] Ниското перфузионно налягане може да предизвика регионална хипоперфузия и клинично видима дисфункция на централната нервна система. [173]

Най-голямото проучване на Newmanetal изследва мозъчната авторегулация (МА) при 215 пациенти и заключава, че невропсихологичната дисфункция постоперативно не се обяснява с нарушена МА. Въпреки това увеличаване на екстракцията на кислород (измерена с помощта на термодилуционен балонен катетър в артерия пулмоналис) е свързано с отклонения в някои когнитивни тестове. Дисбаланс в снабдяването с

кислород на церебралната тъкан, може да допринесе за постоперативна когнитивна увреда. [163,174]

Една от главните роли на анестезиолога по време на сърдечна операция е да предотврати клетъчна хипоксия и високи концентрации инспираторен кислород много често се прилагат. От друга страна хипероксията ($PaO_2 \geq 200\text{mmHg}$) по време на СРВ е РФ за развитие на ПОД. Още повече се увеличава рискът от развитие на ПОД, когато след епизод на хипоксия е настъпила продължителна хипероксия. [175]

При възрастните пациенти, подложени на сърдечна хирургия, ПОД се свързва с абсолютното понижаване на регионалната церебрална кислородна сатурация ($SctO_2$), независимо от известните РФ. Установено е, че пациенти с ПОД са имали по-ниски стойности на $SctO_2$ след постъпване в реанимация. При пациентите с ПОД по-често се наблюдават по-дълги церебрални десатурации под абсолютните стойности от 55% и 60% и под 80% от предоперативното изходно ниво. [176]

Близката инфрачервена спектроскопия (Near infrared spectroscopy - NIRS) се използва широко в сърдечната анестезия за наблюдение на мозъчната перфузия по време на СРВ. Основното ѝ приложение като мярка за кислородна сатурация на мозъчната тъкан е обстойно оценено в контекста на СХ. Ниската предоперативна тъканна сатурация е свързана с ПОД, въпреки че възстановяването на нормалната тъканна сатурация интраоперативно, не води до съществено подобрене. Краткосрочните (между три и шест минути) флуктуации в мозъчната сатурация служат като заместителна мярка за мозъчния кръвен поток, с предполагаема стабилност на по-бавно променящи се влияния (например церебрална метаболитна скорост, Hct , кислородна дифузия). Комбинирането на промените в АН и мозъчната сатурация позволява да се изчисли индексът на тъканна оксиметрия и е обстойно изследван за мониторинг на мозъчно-съдовата авторегулация в различни клинични контексти. [177,178] Проспективно наблюдателно проучване на B. Chan и A. Aneman показва, че: пациентите с ПОД демонстрират влошена цереброваскуларна авторегулация, измерена чрез индекс на тъканна оксиметрия, получен от NIRS, и оптимален индекс на тъканна оксиметрия в деня на оперативната интервенция; нарушената цереброваскуларна авторегулация е независим РФ за ПОД, като всяко увеличение от 0,01 на индекса на тъканна оксиметрия се свързва с 5% увеличение на вероятността за развитие на делир; цереброваскуларната авторегулация се подобрява от деня на оперативната интервенция до първи СОД, като пациентите с делир показват по-бързо подобрене от пациентите без делир. [178]

Натоварването с променлив обем течности по време на операцията е силно свързано със ПОД. Тази променлива включва заедно инфузии, прилагани в операционната зала за анестезия, както и обемът течности в СРВ кръг. Биопродуктите не са включени в тези течности. Докладва се, че на всеки литър допълнителен обем, рискът от развитие на ПОД се увеличава почти 3 пъти. От друга гледна точка има доклади, че интраоперативната хемофилтрация е преципитиращ РФ за ПОД. [153,178,179] Дългата продължителност на СРВ, ниско MAP, ниско ниво на хемоглобина, ниската телесна температура, високата нужда от норадреналин и кръвопреливане на еритроцитен и тромбоцитен концентрат са значителни интраоперативни РФ за ПОД. [158,171]

Удължена продължителност на операцията и интраоперативната хемофилтрация

са показатели за повишена оперативна сложност - фактор, който доказано повлиява следоперативните неврологични резултати.

Лекарства като бета-блокери, блокери на калциевите канали, АСЕ-инхибитори, диуретици, дигоксин, антиаритмици и антихиперлипидемични средства могат да бъдат прилагани или модифицирани в периода преди и след сърдечна операция и могат да имат делириозен ефект. Докладвани са клинични случаи на ПОД, асоциирани с употребата на сърдечно-съдови медикаменти, към които се отнасят: прокаинамид, метопролол, лидокаин, амиодарон, и дигоксин. [159,164]

Постоперативни преципитиращи РФ в кардиохирургията:

- **Постоперативни лабораторни показатели, асоциирани с ПОД:**
[151,180,181,182]

Към постоперативните лабораторни показатели, асоциирани с ПОД се отнасят:

Ниски стойности на Hct<30% (налагащи трансфузия на еритроцитен концентрат), хипоалбуминемия, повишени стойности на CRP (най-вероятно възпалителен отговор спрямо СРВ).

Следоперативна скорост на гломерулна филтрация (GFR) е по-ниска при пациенти на възраст над 65 години с ПОД, следоперативни стойности на креатинин (Creat) също са по-високи спрямо изходните. [16] Пациентите с ХБН и повишени стойности на серумен Creat имат по-висока честота на делир след кардиохирургични интервенции. [183] Повишената концентрация на уремични токсини и дислектролитемията могат да доведат до промени в невротрансмитерния баланс и невровъзпаление – ключови механизми в патогенезата на делира. [184]

Кръвозагубата също е от голямо значение за прогнозата на пациентите след СХ. Наличието на хипоперфузия, поради загуба на интраваскуларен обем, може да доведе до делир. Пакетираните еритроцити (еритроцитен концентрат) се свързват с намален деформируемост на еритроцитите и увеличен афинитет към кислорода, както и засилено отделяне на азотен оксид. Това пък от своя страна причинява понижаване на оксигенацията на тъканите и вазодилатация, водещо до увеличаване на инфекциите. Загубата на кръв и обем може да опосредства развитието на делир, индиректно чрез преразпределение на обема и хемодилуция (Hct<24%). [181]

- **Постоперативни промени: [155, 165, 185]**

Продължителната механична вентилация и следоперативната хипоксия са значими РФ. Анемията, хипоксията и ПМ могат да предизвикат церебрална хипоксия, която инхибира синтеза на ацетил-коензим А, Асh и глутамат от цикъла на лимонената киселина, което води до намалени концентрации на холинергични и глутаматергични невротрансмитери, които от своя страна са отговорни за развитието на делир.

- **Промени в хемодинамични показатели:**

От хемодинамичните параметри нисък сърдечен дебит и необходимостта от механично подпомагане от IABP и/или инотропна медикаментозна поддръжка са РФ, свързани с делир. Изглежда, че има корелация между делира и тежестта на сърдечната недостатъчност в ранния следоперативен период. [180]

- **Постоперативни усложнения:**

Следоперативни усложнения при пациенти в напреднала възраст (над 65 години), увеличаващи риска за развитие на ПОД, включват: ПМ, обострена хронична/оста ДН, пневмония, остра бъбречна увреда (ОБУ), изискваща бъбречно-заместителна терапия. [16] Постоперативната хипоксемия ($PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$) е често срещана след сърдечна операция и е независим РФ за развитие на ПОД. [186]

Pisani et al. демонстрират, че острите промени в бъбречната функция, диагностицирани като допустимо ниво на креатинин над 2 mg/dL , са свързани с развитието на делир в интензивно отделение. [187] Голяма част от сърдечните операции се правят с СРВ, водещо до увеличен риск от бъбречна увреда. Възможна корелация между появата на остро увреждане на бъбреците в периперативния период или необходимостта от непрекъсната бъбречна заместителна терапия (хемофилтрация/хемодиафилтрация/хемодиализа), и появата на ПОД при пациенти, подложени на СХ, може да се отдаде на ефекта от СРВ. Ишемичната ОБУ може да доведе до мозъчна увреда. Основната патофизиология на коморбидните неврологични разстройства при бъбречни заболявания могат да се дължат на общи анатомични и вазорегулаторни системи, както и на хуморални и нехуморални двупосочни пътища, които повлияват както бъбреците, така и мозъка. По време на ОБУ и двата органа могат да взаимодействат чрез множество механизми: усилване на цитокин-индуцирано увреждане, екстравазация на левкоцити, елементи на оксидативен стрес и нарушена регулация на натриевите, калиевите и водните канали. Голямо наблюдателно проучване на Katarzyna Kotfis et al. предоставя данни, че ОБУ, трябва да се разглежда като важен и независим РФ за ПОД след СХ. [188]

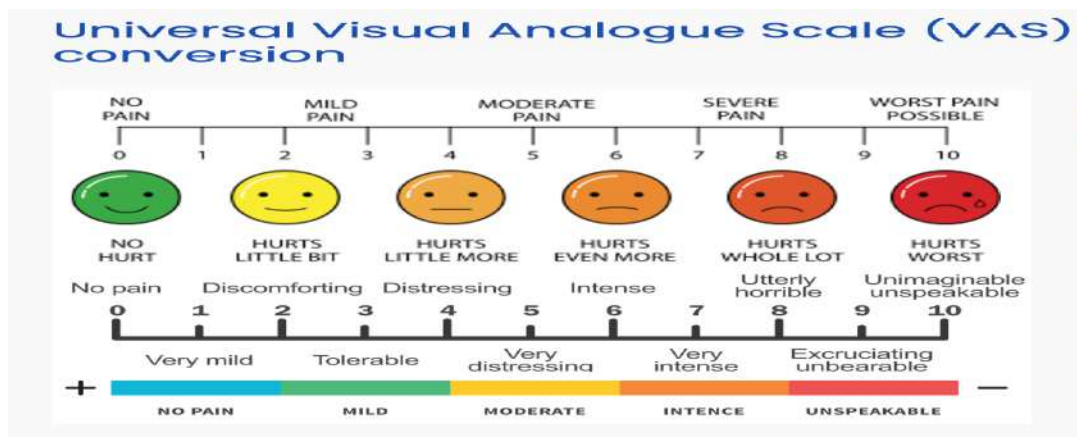
Обемното обременяване (положителен водно-електролитен баланс) може да предизвика венозна хипертония, особено в условията на деснокамерна дисфункция. Венозната хипертония води до намаляване на артерио-венозната разлика и може да причини интерстициален оток. [189] Венозната конгестия може да е отговорна за органна дисфункция – бъбречна, чернодробна, респираторна. Възможно е венозната конгестия да повлияе мозъчната функция в някои случаи, особено при сърдечна дисфункция. При критично болните пациенти положителният водно-електролитен баланс се оказва независим РФ за делир. [190] Това е описано и в труда на Akira Ouchi et al., в който се обсъжда, че е налична връзка между претоварването с течности и острата мозъчна дисфункция при пациенти на АВ. [191] Венозната конгестия се свързва с развитие на енцефалопатия и развитие на делир. [192] При хирургичните интервенции, при които има значително обемно обременяване и увеличаване на обема на кръвообращението, се активират сигнали за „оцеляване“, иницирайки втора фаза – flow phase на метаболитен отговор или хиперметаболизъм. Степента на първоначалната

реакция на увреда пропорционално задвижва хиперметаболическият отговор, но времето за отговор е относително кратко. На втори СОД, почти всички възпалителни и катаболни медиатори достигат своя връх и се връщат към изходните нива до шести/седми СОД. Това е тясно свързано с клиничното протичане на неусложнен следоперативен делир, което предполага, че възпалителният отговор може да бъде патофизиологично включен в ПОД. [135]

Обездвижването, свързано с хардуер, е значителен РФ за делир в интензивното отделение. В допълнение към използването на уретрални катетри, устройства за съдов достъп и ендотрахеална интубация, както и временната механична циркулаторна поддръжка, така и временният пейсмейкър, функционират като „ограничители“ в интензивното отделение. Устройствата, които налагат имобилизация водят до преципитиране на ПОД. [159]

- **Постоперативна болка в интензивно звено:**

Повишената болка в покой е свързана с повишен риск от ПОД. Методът на следоперативна аналгезия, видът опиоид и кумулативната доза опиоиди не са свързани с повишен риск от делир. [193] Пациентите след сърдечна хирургия (стернотомия, наличие на медиастинални, торакални дренажи, торакотомия) изпитват силна болка. Оценката на следоперативната болка се извършва с Визуалната аналогова скала (ВАС VAS – фигура 6) е скала за оценка на болката, използвана за първи път от Хейс и Патерсън през 1921 г. Оценките се основават на самооценка на симптомите, които се записват с единична ръкописна маркировка, поставена в една точка по дължината на 10-сантиметрова линия, която представлява континуум между двата края на скалата – „няма болка“ в левия край (0 см) на скалата и „най-силна болка“ в десния край на скалата (10 см). Измерванията от началната точка (левия край) на скалата до маркировките на пациентите се записват в сантиметри и се интерпретират като силата на тяхната болка. Стойностите могат да се използват за проследяване на прогресията на болката при пациент или за сравняване на болката между пациенти с подобни състояния. В допълнение към болката, скалата е използвана и за оценка на настроението, апетита, астмата, диспепсията и движението. Въпреки че има противоречиви доказателства относно предимството на VAS в сравнение с други методи за регистриране на болка, тя все още се използва често в клинични и домашни условия. [194] Според рандомизирано, плацебо-контролирано проучване ПОД не е асоцииран с постоперативната болка при пациенти, подложени на кардиохирургия. [195]



Фигура 6. Скала за оценка на болката/ Visual Analogue Scale (VAS)

- **Нарушение на съня в интензивното звено:**

Липсата на сън и делирът са състояния, често срещани при пациенти в интензивно отделение. Сънят при тези пациенти се характеризира с фрагментация, увеличаване на повърхностния сън и намаляване както на бавновълновия сън, така и на съня с бързо движение на очите. Най-често срещаните видове делир при тази популация са хипоактивен и смесен тип.

Повечето пациенти, подложени на сърдечна оперативна интервенция са лишени от сън през първата си нощ в интензивното отделение. Много пациенти смятат, че изобщо не са спали, други съобщават, че са спали малко, а според трети - за кратко време са спали продължително и дълбоко. Последиците от пълното или частично лишаване от сън са категоризирани като физиологични и поведенчески. Физиологичните последици включват повишаване на чувствителността към болка, намаляване на форсирания експираторен обем и форсирания витален капацитет [16], повишаване на симпатиковата и намаляване на парасимпатиковата сърдечна модулация, нарушен имунен отговор и промяна в метаболитната и ендокринната системи. Поведенческите последици от лишаването от сън включват нарушено внимание и психомоторна функция, повишена сънливост през деня и нарушено настроение, което включва умора и раздразнителност.

При пациенти в интензивно отделение са открити две основни нарушения на съня: парасомнии и диссомнии. Парасомниите включват нежелани физиологични или поведенчески събития, възникващи по време на специфични фази на сън или преход между сън и бодърстване, които не са свързани с аномалии на самия цикъл сън и бодърстване. Според Американската академия по медицина на съня, диссомниите включват разстройства, свързани с невъзможността за започване или поддържане на сън. Разстройството на циркадния ритъм на съня е диссомния с нередовен режим на сън-бодърстване, която може да засегне пациенти в интензивно отделение. [94] Нарушенията на съня, както предоперативни, така и следоперативни, увеличават риска от ПОД. [196,197]

2.6. Видове делир и клинична картина:

Делирът (наричан още остро състояние на объркване) е сложен невропсихиатричен синдром с остра промяна или променлив ход на психичното

състояние. Характеризира се с нарушено внимание, дезорганизирана или непоследователна мисъл и променено ниво на съзнание (възбуда или сънливост), което е съпроводено с промяна в изходните когнитивни функции, която не може да бъде по-добре обяснена с предшестващо или развиващо се неврокогнитивно разстройство. Видът и тежестта на признаците варират в зависимост от пациента и етиологията. Делирът е проява на мозъчна дисфункция. Колкото по-дълго пациентът страда от органна дисфункция, толкова по-голям е шансът за продължително и необратимо увреждане. Това важи и за ПОД като маркер на остра мозъчна дисфункция.

Всички медицински специалисти трябва да са наясно с клиничната картина на ПОД, за да могат по-лесно да го разпознават и менажират. Клиничната изява на делира е променлива. Обикновено в клиничната характеристика се използват двигателни и свързаните с тях психомоторни отличителни черти за разграничаване на ПОД. [7] Делирът може да се прояви с различни когнитивни и поведенчески клинични характеристики; разпознаването и разбирането на различните фенотипове на ПОД може да подобри клиничните грижи. Променената двигателна активност при физически неразположени пациенти с когнитивни нарушения е позната от над две хилядолетия с термините „летаргичен“ и „френик“, използвани от древните гърци, за да обозначат съответно намалени и повишени профили на активност. [198] Липовски пръв предлага категоризиране на делира въз основа на психомоторно представяне, използвайки термините хиперактивен и хипоактивен, а по-късно добавен и смесен фенотип. [199]

Клиничната картина на делир се характеризира със следните особености: [86, 200]

- **Начало на симптомите:**

Една от най-специфичните характеристики на делира е бързото развитие на неговите симптоми. Те обикновено се появяват в рамките на часове или дни. Началото понякога може да бъде внезапно. Медицинският персонал описва характеристики като остра промяна или спад във когницията, нарушен цикъл на сън/бодърстване или безсъние, бързо нарушение на паметта, „объркване“ или бърза промяна в личността или поведението. Този тип начало помага за разграничаване на делира от други неврокогнитивни разстройства, главно деменция.

- **Продромална фаза:**

При някои пациенти може да има продромални промени 1-3 дни преди началото на класическите симптоми на делир. Пациентите може да изглеждат раздразнителни, объркани и неспокойни. В случаите, когато началото е по-постепенно, може да има леки и временни симптоми като тревожност, намалена концентрация, умора и проблеми със съня. При някои пациенти могат да се забележат определени когнитивни нарушения, като леко объркване или затруднено запомняне, както и свръхчувствителност към светлина и звук, и промени във възприятието. Най-често наблюдаваният признак е нарушение на съня, като сънливост през деня. Продромалните признаци могат да отшумят след кратко време или да се развият в изразен делир. Наличието на

продромални признаци трябва да се вземе предвид, когато възрастните пациенти се лекуват както в стационарни, така и в амбулаторни условия, както и по време на първото им проявление. Интервенциите за диагностика и лечение на общи медицински състояния биха могли да предотвратят развитието на вероятен синдром на делир.

- **Флуктуиращ ход:**

Колебанията и промените в тежестта и вида на симптомите са едни от най-типичните характеристики на делира. Колебанията в клиничната проява с влошаване на вниманието, осъзнаването и други сфери на когнитивната функция, пресичащи се със светли периоди през деня, са диагностична характеристика на делира. Сънливият пациент може да стане напълно буден и по-късно, в рамките на минути, може да се влоши с възбуда. Тази характеристика несъмнено е една от основните причини, поради които диагнозата може да бъде пренебрегната при пациенти, които не се оценяват често. Тези колебания в симптомите и периодичното им влошаване са непредсказуеми и нередовни; въпреки това, често има известно подобрене през деня и влошаване през нощта.

- **Знаци и симптоми:**

При делир, в зависимост от личната уязвимост, когнитивния капацитет, вида и тежестта на основната патология, могат да се наблюдават всички или някои от описаните по-долу симптоми. За да се постави диагноза делир, тези симптоми или признаци може да не са очевидни през цялото време, тъй като те имат флуктуиращ ход, но са започнали наскоро. [5,86,197, 201-206]

- **Нарушения в съзнанието:**

Съзнанието се описва като осъзнаване на вътрешни и външни стимули. За съзнанието е необходимо нормално ниво на възбуда, но не е достатъчно. То също така изисква способност за адекватни реакции на стимулите. Нарушението в съзнанието е основна характеристика на делира, но е трудно да се опише и изследва. В действителност съзнанието показва континуум от хипералертност/хипервъзбуда до кома. За диагноза делир DSM-V изисква да не се наблюдава нарушение на вниманието и други когнитивни функции в контекста на силно намалено ниво на възбуда, като кома. Въпреки това, състоянията на ниско ниво на възбуда с минимални реакции трябва да се разглеждат в контекста на делира. При някои пациенти нарушенията в съзнанието могат да се проявят като хипералертност/хипервъзбуда или с летаргия и намалена възбуда при други. При делир пациентите може да не са напълно будни и да заспят лесно или може да имат повишено внимание с прекомерна бдителност и реакция на стряскане. Някои пациенти могат да се колебаят като поведение между двете крайности през деня.

- **Намалена способност за насочване, фокусиране, поддържане и пренасочване на вниманието:**

Вниманието е процес на насочване и фокусиране на възприятието към избрани стимули. Поддържането на този процес за определени дейности и едновременното обръщане на внимание на различни стимули се описва като съдържание на вниманието. Нарушението на вниманието е най-характерната черта на делира. Това може да се оцени чрез наблюдение на способността на пациента да следва инструкциите по време на медицинския преглед/интервю. Пациентите изпитват затруднения с фокусирането на вниманието върху задачи, въпроси и изпълняване на команди, което налага последните да се повтарят, за да се получи отговор. Способността за внимание може да бъде обективно оценена чрез някои тестове до леглото на пациента.

- **Дезориентация:**

Нарушената ориентация е най-честият признак на делир. Този симптом се среща често при пациентите с делир и играе ключова роля при заподозряването и разпознаването на това критично състояние. Най-честите въпроси, задавани на пациентите са с цел оценка ориентацията за време, място и собствена личност. Липсата на ориентираност е сигнал за по-задълбочено изследване на пациента и оценка на наличните предразполагачи и преципитиращи РФ за делир, а в последствие точна и навременна диагноза и стартиране на ранно лечение. Най-ранното и най-често срещано нарушение се наблюдава във времевата ориентация. Дезориентацията спрямо собствената личност е много рядка и показва сериозността на състоянието.

- **Дезорганизация на мисълта и речта**

При повечето пациенти в напреднала възраст с делир, яснотата, последователността и скоростта на речта са нарушени. Налице е непоследователен поток от мисли, липса на логическа свързаност между думите, изреченията и темите. Това е известно като дезорганизирано мислене, което се наблюдава като трудност за разбиране и непоследователна реч. При делир могат да се появят и други нарушения на речта и езика, като дизартрия, дисномия, дисграфия и дори афазия.

- **Нарушена памет:**

При пациентите с делир са налице проблеми с краткосрочната памет и трудности със запаметяването. Тези нарушения обаче са временни и за разлика от деменцията не са резултат от невродегенеративен процес, а се дължат на колебания в съзнанието и нарушения във вниманието. Наблюдава се нарушение в приемането на информация, припомнянето и разпознаването. Това засяга краткосрочната памет повече, отколкото дългосрочната. Възможно е да не се регистрира проблем с изпълнението на лесни задачи за краткосрочна памет, като например повтаряне на дума или отговаряне на елементарни въпроси. Обикновено обаче има затруднения с относително трудни задачи по време на делира, като например повтаряне на телефонен номер. Регистрирането на новополучена информация в дългосрочната памет изисква високо ниво на концентрация, което често

е нарушено при делир. Припомнянето на стари спомени не представлява проблем при пациенти с делир, т.к. не се изисква концентрация за тази дейност. В случаите, когато основната патология причинява тежко мозъчно увреждане, дългосрочната памет също може да бъде нарушена в резултат на това, а не поради самия делир.

- **Нарушен ритъм сън-бодърстване**

Нарушенията в цикъла сън-бодърстване са много чести при делир и са предложени като основен критерий за диагнозата. Поради нарушение на циркадния ритъм на съня, при повечето пациенти се наблюдава прекомерна сънливост през деня и будност през нощта. Липсата или фрагментацията на нощния сън може да е първият признак на делир при много пациенти. Пациентите имат кошмарни, ярки сънища и често това в комбинация с нарушения циркаден ритъм води до нарушено възприемане на реалността.

- **Нарушения в перцепцията:**

Халюцинации, погрешни възприятия, илюзии и заблуди се срещат в поне 40% от случаите на делир. Перцептивните нарушения обикновено са визуални, но могат да се появят и при други модалности. Те са предимно илюзии. Пациентите могат например да възприемат погрешно апарата за кръвно налягане, който медицинската сестра използва като оръжие, или водопроводната тръба в стаята като змия или гънките в леглото като различни животни. Халюцинациите са възприятия без външни стимули. Халюцинациите обикновено са визуални, вариращи от съноподобни преживявания до ужасяващи видения. Те се изпитват най-вече през нощта, когато е тъмно и когато пациентът е сам. Може да има интересни халюцинации като макропсия (нарушение на зрителното възприятие, при което обектите изглеждат по-големи от действителния си размер) или микропсия (виждане на малки човешки или животински фигури). По-рядко могат да се появят слухови халюцинации или такива, свързани с вкус и обоняние. Може да има и много обезпокоителни тактилни халюцинации, но те са налице при алкохолен делир и абстинентен синдром.

- **Промени в емоциите:**

Емоционалните промени могат да продължат дълго, което може да бъде класифицирано като промяна в личността от близките, или могат да бъдат периодични промени с емоционална лабилност. Няма специфични за делира промени в настроението или емоциите. Често обаче има нарушения под формата на тревожност, гняв, апатия, депресия, еуфория или раздразнителност.

- **Съдържание на мисълта:**

Често има натрапливи заблуди в съдържанието на мисълта („ще ме убият“, „ще ме заколят“). Погрешни възприятия (медицинска сестра, която приготвя лекарство, може да бъде възприета така, сякаш се опитва да отрови пациента) могат да доведат до тези мисли. Заблудите са краткотрайни и временни и не се считат за фиксирани.

- **Други симптоми:**

Засегнати са по-висшите интегративни функции, в следствие на които е налице намалена способност за планиране и решаване на проблеми или нарушена последователност на движения (напр. ставане от легло или ходене, което може да доведе до нараняване или падане). Нарушения могат да възникнат и във визуално-пространствените способности и в писането. Сензорните характеристики са по-рядко срещани при възрастните хора, отколкото при по-младите. Соматични характеристики като уринарна инконтиненция, нарушена походка, тремор и езикови нарушения (включително рецептивна и експресивна дисфазия) са по-чести при възрастните хора с делир.

- **Променена психомоторна активност:**

Това е един от най-важните признаци на делир, който затруднява наблюдението на пациентите. Той варира в зависимост от психомоторния фенотип на делир. В следващите редове са разгледани особеностите на психомоторните видове делир.

Делирът може да се прояви с комбинация от хипер- и хипоактивни фенотипове, докато някои пациенти могат да покажат остра промяна в когнитивните функции, която не отговаря на пълните критерии за делир (субсиндромален делир). Отличителните черти на това преходно неврологично разстройството са нарушена когнитивна способност, променливи нива на съзнание, променена психомоторна активност и нарушен цикъл сън-бодърстване. Обикновено се развива на първия или втория следоперативен ден и симптоми често се влошават през нощта. Най-често ПОД се развива между първи и трети СОД. [116, 207]

Хиперактивен делир – отличава се с видно вълнение, свръхвъзбуда, свръхбдителност, раздразнителност, безпокойство, борбеност, бърза или силна реч, пеене, ругатни, смях, бързи двигателни реакции, халюцинации, нетърпение, гняв. Пациентът е несъдействащ, разсеян, лесно стряскащ се, сънува кошмари, има натрапливи мисли, често свързани с опасност за живота, автономна нестабилност. [208]

Хипоактивният делир - пациентите се оттеглят, те са тихи, неосъзнати, с видна летаргия или апатия, намалена бдителност, втрещаване, психомоторно забавяне, забавени движения, оскъдна или бавна реч. Пациентите с хипоактивен делир могат да изпитват страх и силни емоции. Те много по-често не си спомнят за тези епизоди от болничния престой. [208, 209]

Смесен тип - при него пациентите често попадат някъде в спектъра между хиперактивните и хипоактивни крайности, понякога се „люлеят“ от едната към другата крайност в рамките на минути. [208]

Симптомите може да не бъдат явни и да остане незабелязано, или може да бъде погрешно диагностицирано като депресия. Възстановяването е често срещано. В 20%-30%, от случаите делирът е последван от смърт. Основните нарушения са когнитивните функции, мисленето, възприятието и паметта.

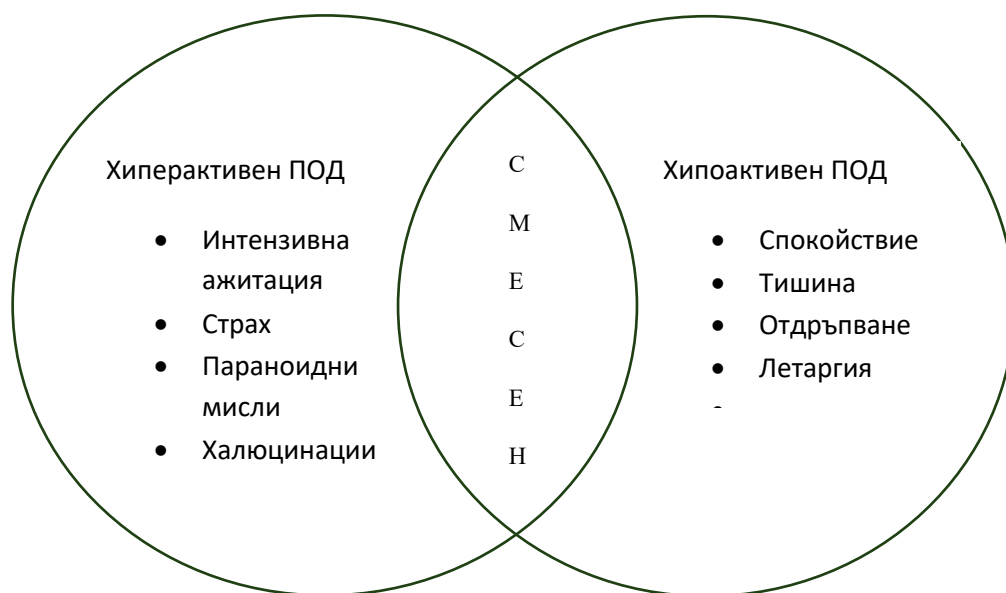
Моторните подтипове на делир се срещат с различна честота в различните популации. Хипоактивният подтип се съобщава с по-висока честота при популациите, получаващи палиативни грижи и интензивно лечение, докато популациите, изискващи

консултации изглежда изпитват относително повече хиперактивност, а пациентите в интензивно лечение имат високи нива на смесен подтип. [198]

Пациентите с хиперактивен делир често получават най-голям клиничен фокус в интензивното отделение, поради тяхното разрушително поведение и в някои случаи опасността, която представляват за себе си чрез изтегляне на канюли, катетри, тръби и монитори. Пациентите с хипоактивен делир е по-малко вероятно да привлекат вниманието към себе си и диагнозата делир може изцяло да е пропусната, освен ако не се прави активен скрийнинг, тъй като те не показват явно разрушително поведение. [210]

Някои проучвания са определили хипоактивния делир като най-често срещаната форма на делир, а смесеният - като втората най-често срещана. Чистият хиперактивен делир е рядкост в интензивното отделение и обикновено е свързан с по-добри резултати от лечение от другите два моторни подтипа. Това, което не е ясно обаче, е дали връзката между хиперактивния делир и по-добрите резултати отразява биологична разлика в механизмите, лежащи в основата на моторните подтипове на делира, или ефектите на седативните лекарства, които често се дават на пациенти в интензивно отделение и които могат силно да повлияят на двигателните характеристики, проявени по време на делир.

Хипоактивният делир е свързан с повишена краткосрочна и дългосрочна смъртност след критично заболяване. [210] Пациентите с хипоактивен делир са с повишен риск от декубитални язви и вътреболнични инфекции. [211] При пациенти с интрацеребрален кръвоизлив, хипоактивният делир е свързан с по-дълъг престой в болница и по-лоши функционални резултати и качество на живот, отколкото хиперактивния делир. [212]



Фигура 7. Клинична картина на трите типа ПОД

Клинични фенотипове делир:

Към момента са идентифицирани пет клинични фенотипа на делир: хипоксичен, септичен, седатив-асоцииран, метаболитен и некласифициран, със съответната честота 71%, 56%, 51%, 64%, 25%, и 22%. [213]

Хипоксичният делир се определя като делир, съпътстващ хипоксемия или шок. Хипоксемията се определя като два или повече интервала от 15 минути, през които най-ниското ниво на насищане с кислород в кръвта е $<90\%$. Шокът е животозастрашаваща проява на сърдечно-съдова/циркулаторна недостатъчност. Циркулаторният шок предизвиква клетъчна и тъканна хипоксия, водеща до клетъчна смърт и дисфункция на жизненоважни органи. Шокът се характеризира с намалена доставка на кислород и/или повишена кислородна консумация или неадекватно усвояване на кислород, водещо до клетъчна и тъканна хипоксия. Това е животозастрашаващо състояние и най-често се проявява като хипотония (систолично кръвно налягане под 90 mm Hg или MAP под 65 mmHg), както и покачване на серумните стойности на лактат. [214] Септичният делир се дефинира като делир в присъствието на известна или подозирана инфекция и ≥ 2 критерия за синдром на системен възпалителен отговор (SIRS). [213]

Делирът при пациенти със септични заболявания, наречен сепсис-асоцииран делир (САД), се различава по няколко специфични аспекта от другите видове делир, които обикновено се срещат в отделенията за интензивно лечение. САД е един от симптомите на сепсис-асоциирана енцефалопатия, която представлява широк спектър от симптоми - от болестно поведение и делир до кома. [215] Между една четвърт и една трета от пациентите със септичен синдром показват признаци на неврологично засягане, включително объркване, възбуда и кома или САД. Делирът, свързан със сепсис, е церебрална проява, често срещана при пациенти с други дисфункции на органи, свързани с инфекция и се причинява от комбинация от невровъзпаление и нарушения в церебралната перфузия. [216]

Делирът, асоцииран със седативи, се определя като делир в условията на приложение на поне един от следните често използвани медикаменти: бензодиазепини, пропофол, опиоиди и/или дексметомидин. [213] Седатив-асоциираният делир бива два вида: бързо обратим и постоянен делир. Бързо обратимият, се дефинира като делир, който намалява скоро след седативно прекъсване (до два часа след спиране на седацията), докато постоянният продължава и след спиране на медикаментите, индуцирали го. [217]

Метаболитният делир се дефинира като делир, едновременно с някое от следните метаболитни нарушения, които представляват бъбречна или чернодробна недостатъчност: урея в кръвта $> 17,85$ mmol/L, глюкоза $<2,5$ mmol/L, INR $> 2,5$, аспартат трансаминаза или аланин трансаминаза > 200 U/L, натрий <120 mmol/L и натрий > 160 mmol/L. Некласифицираният делир – делир, който се развива при липса на хипоксия, сепсис, седация и метаболитно нарушение. [213] В сърдечна реанимация най-често срещаният фенотип на делир е септичен делир (17,2%), следван от хипоксичен делир (16,8%). Некласифицираният делир е по-рядък от другите видове делир. [218]

2.7. Методи за оценка на делир:

Ранната диагностика на ПОД е от решаващо значение за започване на целенасочено и ефективно лечение. Пациентите не трябва да напускат интензивното звено без да бъдат изследвани за ПОД. Настоящите референтни стандарти за диагностициране на делир, включително ПОД, се дефинират от DSM-V или МКБ 10. Необходимо е обширно обучение, за да се използват тези референтни стандарти. Освен това, новата дефиниция на DSM-V в сравнение с DSM IV-TR намалява чувствителността за диагностициране на делир, тъй като нарушенията не се появяват в контекста на силно намалено ниво на възбуда. Въпреки това, насоките на DSM-V поясняват това, като посочват, че пациентите със силно намалено ниво на възбуда (с остро начало) над нивото на кома трябва да се считат за имащи „тежка невнимателност“ и следователно за имащи делир. Тъй като това е от значение в следоперативната и интензивната обстановка, е важно да се използва инструмент за определяне на РФ за седация/възбуда, като например скалата за възбуда-седация на Ричмънд RASS (Richmand Agitation Sedation Score) и други инструменти за скрийнинг на ПОД.

При много пациенти ПОД се разпознава лесно поради тежките и очевидни нарушения в когнитивните функции или вниманието. В практиката обаче хипоактивната форма на делира е изключително трудна за диагностициране. Съобщава се за процент на неоткриване, достигащ 66%. ПОД се проявява в хипоактивна форма в повече от половината от случаите, докато пациентът изглежда спокоен и сънлив; диагнозата при тези пациенти може да бъде особено трудна, с висок риск от подценяване на проблема. Това откритие подчертава важността на оценката на пациентите за делир с честа, систематична и целенасочена дейност и използване на адекватни диагностични инструменти. Използвайки строга психометрична оценка, препоръките за контрол на болката, възбуда/седация, делир, неподвижност и нарушения на съня при възрастни пациенти в интензивно отделение (PADIS) от 2018 г. препоръчват рутинно наблюдение за делир при възрастни пациенти в интензивно отделение и използване или на Метода за оценка на объркването за интензивно отделение (Confusion Assessment Method for the ICU - CAM-ICU), или на контролния списък за скрининг на делир в интензивно отделение (Intensive Care Delirium Screening Checklist ICDSC). [216,219,220]

В медицинската литература са идентифицирани повече от 20 инструмента, използвани за диагностициране на делир. Установено е, че само пет от инструментите могат да бъдат препоръчани като инструменти за скрининг вместо златните стандартни дефиниции. Чувствителността и специфичността на инструментите, обсъдени по-долу, са показани в Таблица 2.

Методът за оценка на объркването (CAM) е бързо прилаган инструмент, който е достъпен на много езици и може да се прилага надеждно от медицински сестри и лекари. Скалата за оценка на делир (DRS - Delirium Rating Scale) е 10-точкова скала за оценка, предназначена за използване от клиницист с опит в психиатрията. Един от недостатъците на този тест обаче е неспособността му да прави разлика между хиперактивния и хипоактивния подтип на ПОД. Поради това е разработена ревизирана версия. Мемориалната скала за оценка на делира (MDAS - Memorial Delirium Assessment Scale) се състои от десет елемента, три от които измерват когнитивните способности.

Тъй като тази скала не включва някои важни характеристики на делира, като например вариабилност на симптомите, е необходимо повишено внимание, когато се използва за скрининг. Тази скала е най-добре използвана за количествено определяне на тежестта на делира, след като диагнозата е поставена с друг инструмент. Скалата за объркване NEECHAM е разработена за бърза оценка до леглото на пациента от медицински сестри. Тази скала е критикувана, тъй като измерва острото объркване, а не делир, дефиниран по критерии. Мини менталната оценка (MMSE) не трябва да се използва за диагностициране на делир, тъй като въпреки високата си чувствителност, специфичността е ниска. Тъй като двете дефиниции на златен стандарт не са идентични, изчисляването на чувствителността и специфичността за всеки инструмент ще се различава в зависимост от това коя от двете дефиниции на златен стандарт се използва. Повечето от тези инструменти не са разработени за употреба в интензивно отделение. Следователно, за или валидирани в интензивна среда са разработени специфични инструменти: метод за оценка на объркването за интензивно отделение (CAM-ICU), чеклист за скрининг на делир в интензивно отделение (ICDSC) и скала за скрининг на делир от медицински сестри (Nu-DESC). CAM-ICU се основава на същите принципи като CAM; той обаче е адаптиран за употреба при интубирани пациенти. В сравнение между CAM-ICU и Nu-DESC е открита сравнима чувствителност, но специфичността на CAM-ICU е по-голяма от тази на Nu-DESC (таблица 2). Mini-Cog, въпреки ограниченията си по отношение на чувствителността и предсказващата валидност, е друг тест, използван за скрининг на когнитивни нарушения. За ICDSC чувствителността и специфичността са докладвани съответно като 99 и 62%, което го прави надежден скринингов инструмент. Какви са критериите, които влияят върху решението за това кой метод да се въведе в конкретно отделение? Освен чувствителността и специфичността, има някои важни разлики между тези инструменти. CAM и CAM-ICU са вероятно най-често използваните в световен мащаб и двата имат отлична специфичност. Те са подходящи за диагностициране на ПОД, но изискват известно обучение и водят до бинарен резултат; няма информация за тежестта на ПОД. Скалата NEECHAM е много популярна сред медицинските сестри и е лесна за използване, но е предимно скринингов инструмент. Ако е желателно да се оцени тежестта на симптомите, ще се използва DRS-R-98 или MDAS, или ICDSC в условията на интензивно отделение. [123, 220-222]

Скриниращ инструмент	Чувствителност %	Специфичност%
Confusion Assessment Method (CAM)	86	93
Delirium Rating Scale (DRS)	95	79
Revised Delirium Rating Scale DRS-R-98	93	89
Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)	92	92
NEECHAM Confusion Scale	30-95	78-92
Mini-Mental Score Examination	96	23-55
Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) ICU use	83	81
Confusion Assessment Method for the ICU (CAM – ICU)	81	96
Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)	99	66

Таблица 2. Чувствителност и специфичност на често използвани инструменти за диагностициране на делир

По-подробно разглеждане на CAM – ICU метод за оценка е поместено в глава Материали и методи на изследването, т.к. това е скалата за оценка на ПОД в нашата клиника и в настоящия научен труд.

Целият екип (включително медицински сестри и лекари) трябва да участва в избора на скала за оценка, която да се използва. За рутинно внедряване е задължително екипът да бъде обучен относно основните характеристики на ПОД, както и относно характеристиките на всички инструменти, които ще бъдат използвани. Това е не само, защото някои скали изискват обучение, но и защото екипът трябва да има общо разбиране за ПОД и да може да комуникира последователно относно резултатите от използваните инструменти.

2.8.Анестезия и ПОД

Общата анестезия (ОА) има за цел да предизвика хипноза (т.е. сън, липса на осъзнатост, липса на спомен), аналгезия (т.е. намалени реакции към вредни стимули) и спокойно хирургично поле (т.е. липса на движение, мускулна релаксация).

Основното изискване към ОА е да не уврежда здравето на пациента, да води до добра аналгезия и амнезия и да създаде оптимални условия за работата на хирурга. Успешната ОА се дефинира като обратима триада от: хипноза, аналгезия и премахване

на рефлексите. Неадекватната ОА може да доведе до будност по време на анестезия, с или без спомен за това, докато предозирането с анестетици може да доведе до забавено възстановяване и възможни следоперативни усложнения. [223] Има ли връзка между анестезията (вид на анестезия, дози на анестетици, продължителност на анестезия, дълбочина на анестезия) и развитието на ПОД все още е обект на изследвания. В следващите редове се разглеждат литературните данни за взаимовръзката на анестезията и развитието на ПОД.

Анестезията е модифируем рисков фактор за ПОД.

Ключовите анатомични структури на ЦНС, които допринасят за състоянието на съзнанието са мозъчен ствол, мост, таламус и мозъчна кора с техните свързващи невронни пътища. Общоприето е, че прилагането на поне 0,5 минимална алвеоларна концентрация (MAC) на който и да е летлив анестетик би трябвало да предотврати осъзнаването по време на ОА. Неспазването на адекватна дълбочина на анестезия (ДА) може да се дължи на междуиндивидуални вариации в лекарствените изисквания, както и на различна степен на интензивност на болката по време на специфична хирургична процедура. Това може да доведе до предозиране или недостатъчно дозиране както при летливи, така и при интравенозни анестетични техники.

Анестезиологът играе ключова роля при идентифицирането на пациенти с висок риск от развитие на делир в периперативния период. При пациенти с висок риск могат да се въведат стратегии за предотвратяване на появата на делир, за проследяване на неговото развитие и адекватно и навременно лечение.

2.8.1. Техники на анестезия

Изборът на анестезиологична техника – обща анестезия, регионална анестезия, локална анестезия, седация и осигуряването на проходимостта на дихателните пътища се определя от вида, продължителността и особеностите на интервенцията, налагаща анестезия, анамнезата и физикалния статус на пациента и преценката на анестезиолога.

Общата анестезия обикновено е първият избор за възрастни пациенти, подложени на голяма операция, поради нейната безопасност, надеждност и удобство. Тя обаче изисква хипнотици, инхалационни анестетици, опиоиди, мускулни релаксанти, анксиолитици, и вазоактивни лекарства за поддържане на постоянно състояние на безсъзнание при пациентите. Употребата на инхалаторни и интравенозни анестетици, бензодиазепини и опиоидни аналгетици са известни или предполагаеми РФ за ПОД според наличните литературни данни. В проучване при пациенти, подложени на отворена сърдечна хирургия с ЕКК поддържането на анестезия с инхалационен анестетик не е довело до значително по-малко случаи на ПОД в сравнение с пациентите с тотална интравенозна анестезия (TIVA) с Пропофол. [224] В друго проучване с пациенти, подложени на обща анестезия за обща хирургична интервенция се докладва, че TIVA е свързана с леко намалена честота на ПОД и честота на заболяемост в сравнение с инхалационна анестезия. [225] Рандомизирано контролирано проучване сравнява поддържането на анестезия със севофлуран или пропофол и не открива разлика в честотата на делир между двете групи. [226] Бензодиазепините са независимо свързани с повишен риск от ПОД. Бензодиазепините, които действат върху GABA рецепторите,

са тясно свързани с когнитивната функция; въпреки това, тяхната роля в ПОД е спорна. Мидазолам често се използва за седация на хиперактивен делир при пациенти в интензивно отделение. Проспективно проучване на некардиохирургични пациенти показва, че предоперативното приложение на мидазолам не е свързано с нарастване честотата на ПОД. [227] Въпреки че ефектът на мидазолам върху ПОД не е медиран от възпалителни сигнални пътища, той може да е свързан с гени на холинестеразата. [228] Употребата на нов ултракратко действащ бензодиазепин – ремимазолам намалява честотата на ПОД в сърдечната хирургия. [229] Дексмететомидин, агонист на алфа-2-адренергичните рецептори, също е установено, че предотвратява ПОД. Дексмететомидинът има противовъзпалителни, антиаритмични и подобряващи миокардната перфузия ефекти, а неговите анти-ПОД ефекти са широко признати. [230] Употребата на дексмететомидин при гериатрична хирургия на фрактури на тазобедрената става намалява честотата на ПОД. За разлика от това, ескетаминът повлиява честотата на ПОД предимно чрез действие върху NMDA-рецептори. Инхалаторните анестетици и опиоидите също се считат за РФ за ПОД. [52] Radtke et al. докладват, че интраоперативна употреба на фентанил, за разлика от ремифентанил, е независим предсказващ фактор за ПОД. [115,124] Интраоперативната употреба на опиоидни аналгетици с удължено действие е свързана с повишен риск от ПОД в сравнение с краткодействащите вещества. Съответно и количеството периоперативно използваният фентанил има количествен ефект върху честотата на делир. [114] Въпреки че периоперативната употреба на опиоиди е РФ за ПОД, е трудно да се избегне употребата им след голяма операция, тъй като неадекватния мениджмънт на болката може да увеличи индивидуалния риск от ПОД. Седативни и анестетични средства с антагонистични на N-метил-d-аспартат рецептора и γ -аминомаслена киселина медирани свойства могат временно да променят мозъчната невротрансмисията чрез взаимодействие на клетъчно ниво, за да се постигне анестезия по време на операция. Десетки проучвания са изследвали дали изборът на анестезия влияе върху неврокогнитивния резултат след сърдечна хирургия. Проучванията показват подобрение, спад и никаква разлика в следоперативния резултат, което потвърждава многофакторната генеза на ПОД. В изследване на Patel се предполага, че изборът на анестезия има потенциал да повлияе на познанието, особено когато оценката на делир се извършва скоро след операцията. Въпреки това, в по-голямата част от по-мощабни проучвания, изборът на анестетик не оказва влияние върху когнитивния резултат. [174]

Различни периоперативно използвани антихолинергични лекарства или лекарства с антихолинергични или антихистаминови ефекти поотделно са свързани с повишен риск от ПОД. [114]

Честотата на делир сред пациентите, които са имали интраоперативни хемодинамични усложнения, не се различава от тази при пациентите, които не са имали тези усложнения. Продължителността на хипотонията също не е свързана с честотата на делир според проучване на Marcantonio et al. Не са установени връзки между ПОД и избора на анестезия или хемодинамичните усложнения в нито една от подгрупите с висок риск за делир, нито след коригиране за общия постоперативен риск. [139]

За разлика от ОА, регионалните анестетични техники, като спинална и епидурална анестезия (ЕА), предлагат различни потенциални предимства. ЕА и

аналгезия се препоръчват и се използват широко при операции на гръдния кош и корема. Ползите включват непрекъснат контрол на болката, ниска консумация на опиоиди и намаляване на стреса и възпалителния отговор при пациентите. Регионалната анестезия също съобщава, че може да намали честотата на ПОД. Въпреки това, няколко висококачествени систематични прегледа през последните години показват, че няма значителни разлики в честотата на ПОД при сравняване на обща анестезия с регионална анестезия. [231] Според проспективно проучване на пациенти, подложени на ортопедична оперативна интервенция по повод фрактура спиналната анестезия и седацията с ниски дози Propofol са ефективни анестетични техники, които могат да се имат предвид за превенция на ПОД.

Понастоящем няма убедителни доказателства, че ОА или регионалните анестезиологични техники или анестетици имат значителен ефект върху ПОД. [233,234] Няма категорични доказателства, предполагащи значителна разлика в честотата на следоперативния делир, когато се съпоставят обща и регионална анестезия. [235]

Има няколко рандомизирани проучвания, сравняващи общата анестезия с различни форми на регионална анестезия при пациенти с бедрени фрактури с противоречиви резултати. [7, 236] Авторите на систематичен преглед по тази тема констатира, че „регионалната анестезия може да намали остро следоперативно объркване“. [237] Един от неразрешените проблеми във всички анализи, сравняващи регионалната с общата анестезия е ролята на седацията, използвана по време на локо-регионалната анестезия. При пациенти с регионална техника на анестезия често се налага седация с цел комфорт на пациента. Двойно слъпо, рандомизирано контролирано проучване, изследващо пациенти, подложени на хирургично лечение на фрактура на бедрото със спинална анестезия и седация с пропофол показва, че честотата на ПОД е значително по-ниска при пациентите с лека седация (биспектрален индекс (BIS) 80), отколкото при пациентите с дълбока седация (BIS от 50) [7,238]. В обобщение ролята на анестезията не е напълно ясна. Досега не е било възможно да се демонстрира недвусмислено предимство на регионалните анестезия пред обща анестезия що се отнася за вероятността от следоперативен делир. При избора на регионална анестезия, седацията може да бъде важен фактор, влияещ върху честотата на делира. Ролята на анестезиолога в интраоперативната профилактика на синдрома делир, се определя от избора на най- подходящата и щадяща анестезия, с индивидуално титрирани по вид и дози медикаменти. [239]

2.8.2. Дълбочина на анестезия

Венозните анестетици (пропофол) и летливите анестетици (Севофлуран) постигат ефекта си чрез модулиране на пропускливостта на ниво синаптично предаване в ЦНС. Анестетиците упражняват действието си в латералния темпоро-парието-окципитален преход и медиалното кортикално ядро и в крайна сметка причиняват загуба на съзнание чрез нарушаване на кортикалната интеграция и кортикалния информационен капацитет. Индуцирането на ОА също така инхибира възбудните пътища, произхождащи от мозъчния ствол и моста, които участват в поддържането на коровата възбуда и образуват т.нар. възходяща ретикуларна формация.

Анестетиците са аполярни и преминават КМБ и взаимодействат с рецепторите,

причинявайки невронна хиперполяризация и повишена инхибиция или намалено възбуждане. Те потенцират активността на инхибиторните гама-аминомаслена киселина GABA тип А рецептори в мозъка, което води до намалена активност на електроенцефалограмата (ЕЕГ). Нисковолтажният, високочестотен модел на будност на ЕЕГ се променя в бавновълнов ЕЕГ на дълбокия сън и след това в ЕЕГ модел на потискане – burst suppression. Редукцията на ЕЕГ активността по време на анестезия е пропорционално на дозата на приложените анестетици. [223]

На рецепторно ниво високата доза анестетици би увеличила инхибиторния тонус чрез активиране на рецепторите на GABA, което прави невроналната мрежа по-уязвима. Анестетиците още блокират централните холинергични рецептори, което допълнително оказва инхибиторен ефект върху нервната система. [240,241] От друга страна, високите дози анестетици по време на ОА могат да потиснат церебралната авторегулация. [240,242, 243] В контекста на последното твърдение, уместно е да се проследи връзката между дълбочината на анестезията и развитието на ПОД.

Дълбочината на анестезията (ДА) е степента, до която ЦНС е потисната от анестетика, в зависимост от ефекта и концентрацията му. ДА е взаимодействието на два лекарствени ефекта, които са основни за клиничната анестезия. Единият лекарствен ефект включва хипнотичния компонент, който създава безсъзнание. Вторият ефект включва аналгетичния компонент, който намалява рефлексната реакция на тялото на вредни стимули. Разумното титриране на тези два компонента от анестезиолога правят анестезията безопасен и ефективен начин за широк спектър от клинични ситуации.

ДА се оценява непрекъснато чрез мониториране на жизнените показатели на пациента и оценка на физиологичните реакции спрямо различните хирургични стимули. Клиничната оценка на дълбочината на анестезията се появява едновременно с възникването на анестезията. Първата класификационна система за обща анестезия е предложена през 1847 г. от Джон Сноу (1813-1858) като 5-те етапа на етеризация и подпомогната от Франсис Пломли в Lancet през същата година. По-късно през 1937г. Guedel предлага четиристепенна класификационна система за оценка на дълбочината на общата анестезия с моноанестезия с инхалационен анестетик – диетилов етер. Тази класификация е била водеща в практиката на поколения анестезиолози, прилагали главно етер, циклопропан или хлороформ. Въпреки по-новите анестетици и различните анестезиологични техники, които са довели до по-бързо започване и възстановяване от ОА (и в някои случаи избягват изцяло някои етапи), класификацията на Guedel все още се използва. [244 - 246]

2.8.3. Стадии на анестезия – класификация на Guedel

I стадий (аналгезия или дезориентация) – слаба до умерена аналгезия, дезориентираност, запазена възможност за словесен контакт, запазен мускулен тонус, наличие на фарингеални рефлексии, средноволтажна мозъчна активност на ЕЕГ. Този стадий често се нарича „индукция/увод”. Пациентите са седирани, но разговорчиви. Дишането е бавно и регулярно. На този етап пациентът преминава от аналгезия без амнезия към аналгезия със съпътстваща амнезия. Този стадий завършва със загуба на съзнание.

II стадий (възбуда или делир) – аналгезия, амнезия, промени в ритъма и характера на дишането, повишена рефлексна и вегетативна активност (повръщане, ларингоспазъм, хипертензия, тахикардия, безконтролно говорене), зениците често са дилатирани, очните ябълки дивергират, генерализирана възбуда, високоволтажен бавен ритъм на ЕЕГ.

III стадий (хирургичен) – таргетно ниво на дълбочината на анестезия за изпълнение на хирургични интервенции. Дели се на четири степени.

III 1 –степен (подходяща за оперативни интервенции) – аналгезия, амнезия, запазен мускулен тонус, ритмично дишане, стабилна хемодинамика, високо-волтажен бавен ритъм на ЕЕГ с поява на нисковолтажни комплекси, постепенни изчезва ларингеалния и палпебралния рефлекс.

III 2 – степен (най-подходяща за оперативни интервенции) – правилно, ритмично дишане, тенденция към хипотензия, високо-волтажен бавен ритъм на ЕЕГ със зони на потискане, отпада рефлекторния мускулен тонус, изчезва трахеален рефлекс, очните ябълки са центрирани и неподвижни, зениците са свити.

III 3 – степен (рискова за оперативни интервенции – дозата на анестетика трябва да се коригира) – прогресивна дихателна и хемодинамична депресия, загуба на мускулен тонус, бавни, високоволтажни ЕЕГ комплекси със зони на потискане, разширяване на зениците при запазена реакция на светлина.

III 4 – степен (предозиране на анестетика, не се извършват никакви оперативни интервенции – анестетика се спира незабавно) – манифестна интоксикация, парадоксални движения на гръдна клетка, тотална парализа на диафрагма, водеща до хиповентилация и апнеа, прогресираща артериална хипотензия, ритъмни миокардни нарушения, тотално разстройство на ЕЕГ – активността, разширени зеници, често нереагиращи на светлина.

IV стадий (ИНТОКСИКАЦИЯ) - анестезията се прекратява незабавно, започва се кардио-пулмонална ресусцитация) – Тежка интоксикация с анестетик, която води до влошаване на и без това тежка мозъчна или медуларна депресия. Този етап започва със спиране на дишането и завършва с потенциална смърт. Скелетните мускули са отпуснати и зениците са фиксирани и разширени на този етап. Прояви на стволова парализа – апнея, асистолия, липса на мозъчна активност, арефлексия.

Третият стадий в класификацията на Guedel е известен още като хирургичния етап на анестезията. Предозирането с лекарства може бързо да доведе до четвърти стадий на анестезия, който води до кардио-респираторен арест. Съществуват устройства, които могат да измерват крайната дихателна концентрация на летлив анестетик или да предскажат плазмената концентрация на венозните анестетици, но те не измерват фармакологичните ефекти на медикаментите върху мозъчната активност. Следователно, устройства, базирани на ЕЕГ, могат да бъдат добър компромис за наблюдение на ДА. Малко вероятно е да се намери един-единствен метод, който да

измерва надеждно ДА за всички пациенти и всички анестетични средства. Точната оценка на ДА допринася за по-точното титриране на анестетиците при отделните пациенти, като по този начин се предотвратява „будността“ по време на анестезия или прекомерното задълбочаване на анестезията. Това от своя страна допринася за подобряване на прогнозата при пациенти след ОА.

2.8.4. Методи за мониториране дълбочината на анестезия

Мониторингът на нивото на съзнание позволява на анестезиолозите да измерват ефектите от анестезията и седацията върху мозъка, което допринася за анестезия с по-голяма прецизност. С разнообразието от анестетични техники, средства и подходи, използвани по време на анестезия, мониторингът на дълбочината на анестезията е един от важните инструменти, които помагат за подобряване на грижите за пациентите и постигане на отлични резултати в периперативния период.

Изискванията към идеалния монитор, отразяващ дълбочината на анестезията:

1. Да показва степенни промени с увеличаване на анестетичната концентрация.
2. Промените да бъдат едни и същи при различните анестетици.
3. Да се отразява баланса: хипнотично състояние – болков стимул.
4. Да показва промени, насочващи будност по време на обща анестезия с достатъчно висока специфичност и сензитивност.

За сега в науката няма златен стандарт в тази област. Търсенето на монитор, отразяващ дълбочината на анестезия, който би позволил обективност, възпроизводимост и непрекъснатост в измерването, е довело до развитието на ЕЕГ (електроенцефалограма) или монитори, базирани на СЕП (слухови евокирани потенциали). Преходът от състояние на будност към състояние на обща анестезия е придружен от дълбоки промени в спонтанната електрическа активност на мозъка, регистрирана от електроди, поставени върху скалпа (електроенцефалограф или ЕЕГ). ЕЕГ отразява сложната синаптична активност на възбудните и инхибиторни постсинаптични потенциали, генерирани от кортикални неврони. Действията на анестетиците на молекулярно ниво се отразяват върху електрическата активност на мозъка като преход от нисковолтажен, високочестотен модел на будност (известен като активна ЕЕГ), до бавно-вълновия ЕЕГ образ на дълбок, NREM non-rapid eye movement сън и накрая до модел на потискане на ЕЕГ (burst suppression - BS).

От гледна точка на инженерите мониторирането на дълбочината на общата анестезия е по същество система на наблюдение и контрол. Ключовият елемент в тази система е т.нар. „мек“ сензор или виртуален сензор, състоящ се от хардуерен сензор (т.е. ЕЕГ или СЕП електроди), които са интегрирани с персонализиран хардуер и софтуер за производство на безразмерно число (например по скалата от 0 до 100), показващо нивото на обща анестезия. След това този номер се използва от анестезиолога като отправна точка, за да се реши дали нивото на общата анестезия е подходящо, а ако не - да се промени стадият на анестезията. [247]

1. Биспектрален индекс – (BIS)

BIS е въведен от Aspect Medical Systems, Inc. през 1994 г. [248] като нова мярка за нивото на съзнание чрез алгоритмичен анализ на ЕЕГ на пациента по време на обща анестезия. Това се използва заедно с електромиография, за да се оцени дълбочината на анестезията. През 1996г. Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) обявява BIS-мониторинг като “метод за оценка на дълбочината на анестезия и седация”. През 2003г. FDA посочва BIS мониторинга като средство за превенция на будност по време на анестезия. Aspect Medical е придобита от Covidien през 2009 г. Биспектралният индекс е статистически базиран, емпирично изведен комплексен параметър. Това е претеглена сума от няколко електроенцефалографски подпараметри, включително времева област, честотна област и спектрални подпараметри от висок ред. [247] BIS монитърът предоставя едно безмерно число, което варира от 0 (изоелектрична ЕЕГ) до 100 (ясно съзнание). BIS корелира с клинични показатели за хипноза, седация и припомняне с висока точност и възпроизводимост.

2. Narcotrend монитър

Монитърът Narcotrend се произвежда от MonitorTechnik и е представен през 2000 година. Narcotrend монитърът класифицира състоянието на анестезия на пет етапа, според работата на Loomis et al. [249] Стадий (A-F) са допълнително подразделени на три подетапа от работата на Kugler. [250] Следователно, Narcotrend Monitor може автоматично да прави разлика между 14 и 15 етапи (в зависимост от версията на софтуера; стадий А – буден до стадий F- дълбока до много дълбока анестезия). Освен това, по аналогия с BIS, новите версии на мониторинга също показва стойността на индекса 0 (не се отчита електрическа активност) до 100 (будност). [247]

3. СЕП –Монитор

Слуховите евокирани потенциали (СЕП) са предизвикан, евокиран отговор в резултата на акустичен сигнал и представляват малки, нискоамплитудни вълни, насложени върху спонтанната ЕЕГ. СЕП са генериран сигнал в отговор на слухов дразнител, който се провежда по слуховия нерв, продълговатия мозък, средния мозък, таламуса, първичното и вторичното слухови полета и асоциираните полета. [244] Първият монитър, базиран на СЕП е представен на пазара от Danmeter през 2001г. След допълнителни изследвания, същата компания представя новата версия на монитора AEP-Monitor / 2, която не се базира само на СЕП, но включва също и спектрални параметри на ЕЕГ. Монитърът използва авторегресивни модели с екзогенен вход (ARX) за откриване на СЕП. [247] Подобно на други успешни монитори за следене дълбочината на анестезията, новата версия на индекса изчислява и AEP-ARXIndex (или AAI — A-line авторегресивен индекс), което е безразмерно число. За разлика от други монитори, AAI може да се показва на две скали: или от 0 до 100, или от 0 до 60; втората скала се препоръчва и оптималната анестезия се постига, ако стойностите на индекса са между 15 и 25.

4. Ентропия

Това е метод, който използва факта, че в будно състояние ЕЕГ – сигнала е във висока степен несинхронизиран, докато задълбочаването на анестезията води до значителна синхронизация в спонтанната електроенцефалографска активност. Ентропия – модул е представен през 2003г. от Datex-Ohmeda Company. Продуктът е базиран върху много изследвания. [251,252] Изчисляват се два индекса: ентропия на състоянието (SE – state entropy) и ентропия на отговора (RE – response entropy), които добре корелират със степенното задълбочаване на общата анестезия. И двете са безмерни числа между 91-0 и 100-0, съответно. Основната разлика от другите монитори е, че този монитор извежда две стойности на индекса. Докато SE включва информация само от ЕЕГ, RE включва и ЕМГ активност и следователно може да се използва като заместващ параметър. Следователно, разликата между индексите, което е по-голямо от 10, показва повишена мускулна активност. Високите стойности на тези индекси показват висока десинхронизация на сигнала (близо до будно състояние), ниските стойности – синхронизация на сигнала, свързана с добро ниво на анестезия. Стойности между 40-60 гарантират адекватна анестезия и блокирани процеси за формиране на спомен във връзка с интраоперативните събития. В заключение, мониторът не извършва сумиране на изчислените характеристики в един индекс, както в предишните случаи (напр. BIS). Следователно тълкуването на резултатите е оставено изцяло на анестезиолога. [244,247]

Известни са още монитори за следене ДА: Cerebral State Monitor (CSM) (Danmeter Company in 2004), Index of Consciousness (IoC) (Morpheus Medical Company), Patient State Analyser 4000 (PSA) (Physiometrix Company), NeuroSENSE (NeuroWave Systems, Inc, Cleveland Heights, OH) и др. Един от най-важните параметри на монитора за ДА е времето за реакция (т.е. закъснение във времето) към бързата промяна в нивото на седация. За съжаление не са провеждани много проучвания, но до момента BIS мониторингът има най-кратко такова време.

В следващата глава се разглежда същността на метода BIS, т.к. в нашата клиника оценката на ДА се извършва чрез BIS метод и той заема ключова роля в настоящето проучване.

2.8.5. Същност на метода BIS

BIS мониторингът поддържа три аспекта на анестезиологичните грижи: наблюдение, вземане на диагностични решения, терапевтично насочване. Има три ключови компонента, неразделни от BIS технологията при мониторинга по време на анестезия: биспектрален анализ, BIS алгоритъм и BIS индекс.

Биспектрален анализ - и резултатите от него, напр. бикохеренция, биспектър, реален троен продукт - е усъвършенствана методология за обработка на сигнали, която оценява взаимоотношения между компонентите на сигнала и улавя синхронизацията в сигнали като ЕЕГ. Чрез количествена оценка на корелацията между всички честоти в рамките на сигнала, биспектралният анализ (заедно със спектрален и кортикален ЕЕГ анализ) дава допълнителен ЕЕГ дескриптор на мозъчната активност по време на хипноза. [248]

BIS алгоритъм: Основните характеристики на ЕЕГ, идентифицирани от анализа на базата данни, описващи целия спектър от индуцирани от анестезията промени, включват: [253]

- Степен на бета или високочестотно (14-30 Hz) активиране;
- Количество нискочестотна синхронизация;
- Наличие на почти потиснати периоди в рамките на ЕЕГ;
- Наличие на напълно потиснати (т.е. изоелектрични, „равни линии“) периоди в рамките на ЕЕГ.

Многовариантни статистически модели са били използвани за извличане на оптималната комбинация от тези ЕЕГ характеристики, които да корелират с клиничните крайни точки на седация. BIS алгоритъмът е емпирично и статистически извлечен. Той е елементът в рамките на системата за мониторинг на BIS, който интегрира и комбинира ЕЕГ характеристики, осигуряващи точност в интерпретацията на ЕЕГ сигнала. Това осигурява надежден нов обработен ЕЕГ параметър на анестетичен и седативен ефект – BIS индекс.

Електроенцефалографският биспектрален индекс BIS отразява хипнотичния компонент на анестезията. ЕЕГ се дигитализира и обработва за откриване и премахване на артефакти. След това сигналът се анализира за откриване на потискане и също така за бързо преобразуване на Фурие (Fourier-transformation). Потискането се използва за изчисляване на коефициента на потискане - Burst suppression Ratio (BSR). Бързото преобразуване на Фурие се използва за изчисляване на относителното бета съотношение (Beta Ratio) и също така за изчисляване на BI спектъра, от който се получава относителният синхрон на бърза и бавна вълна (Synch Fast Slow). Всички тези компоненти се комбинират чрез използване на множители, получени от дискриминантния анализ, с резултат, скалиран от 0 до 100. [254]

За да разберем BIS като променлива, получена от ЕЕГ, първо трябва да разберем фундаменталните ЕЕГ промени, които настъпват със задълбочаването на анестезията с пропофол, таргет контролирана инфузия (TCI – target controlled infusion) или севофлуран. По време на релаксация със затворени очи, има преобладаване на алфа α вълни (7,5–12,5 Hz). Повърхностната анестезия е съпроводена с намаляване на α активността и увеличаване на β активността (12,5–30 Hz). Със задълбочаването на анестезията, активността на бавните вълни – а именно δ (1,5–3,5 Hz) и θ (3,5–7,5 Hz) – се увеличава и става по-изразена, с едновременно намаляване на α и β активността във всички региони. Това представлява намаляване на кортикалното генериране на α и β вълни, с изместване на контрола към таламо-хипокампадно-септалните генератори на δ и θ активността. Всички тези промени са обърнати в същия ред с възстановяването на съзнанието (фигура 9).

BIS – индексът е безмерна цифрова стойност от 0 до 100, който корелира с приложението на анестетици. BIS стойности, близки до 100 съответстват на будно състояние, докато 0 – корелира с т.нар. „корова тишина“, или изоелектрична ЕЕГ.

Колкото по-ниска е измерената стойност, толкова по-задълбочен е хипнотичният ефект. Когато стойностите на BIS са под 70, намалява способността за запаметяване и значително се намалява възможността за отговор при повикване на пациента. Стойности на BIS между 65-85 се препоръчват за седация, докато между 40/45-60 – за целите на обща балансирана анестезия. При стойности под 40 супресията на кората става забележима и с понижаване на измерената стойност се доближава до супресия на мозъчната активност, изобразяваща се с изоелектрична ЕЕГ. [255].

BIS индексът осигурява директно измерване на мозъчното състояние, а не на концентрация на определено лекарство. [256] Стойностите на BIS Index отразяват намалената церебрална метаболитна скорост, произведена от повечето хипнотици. Използвайки позитронно-емисионна томография е измерена значителна връзка между BIS стойности на индекса и намаляване на метаболитната активност в целия мозък. [257]

2.8.6. Анестезия и Bispectral Index

Bispectral Index (BIS) мониторинг позволява на анестезиолога да има достъп до обработена ЕЕГ информация като мярка за ефекта на някои анестетици по време на анестезия на избрани пациенти. Клиничното въздействие на BIS мониторинга е демонстриран в различни рандомизирани контролирани проучвания, които разкриват потенциала на мониторирането чрез BIS за улесняване на подобренията - включително безопасност на пациента - при анестезия. [256] BIS индексът е обработен ЕЕГ параметър с обширна валидност и демонстрирана клинична полза. В проучване с доброволци, подложени на анестезия с Пропофол достигането на прицелна стойност на BIS индекс 60 показва 99% чувствителност и специфичност от 81%, за да се предскаже отговор към словесна команда, показателно за точността на индекса BIS при оценката на безсъзнание. [258] В това проучване на Struys MM et al., BIS индексът има значително по-голяма прогностична стойност по отношение оценка на съзнание в сравнение с хемодинамичните показатели – АН и сърдена честота (СЧ). Системата BIS мониторинг предоставя потенциално полезна информация по време на всяка от трите фази на „типична“ обща анестезия: увод в анестезия, поддържане на анестезия и извеждане от анестезия/събуждане.

ЕЕГ активността се повлиява от обща анестезия, анестетици, физиологични състояния или от медикаменти. Повечето анестетици произвеждат ЕЕГ модели, които напомнят на вретено и δ вълни, особености на ЕЕГ образа при заспиване и съответно дълбок NREM сън. Повечето анестетици първоначално произвеждат високочестотни трептения, последвани от по-ниска честота и по-висока амплитуда на ЕЕГ модел при или откъд точката, при която съзнанието се отнема. [259]

Анестетичният ефект на повечето общи анестетици (например Пропофол, етомидат или халотан) се дължи на увеличаване на активността на инхибиторните (GABA рецептори в мозъка. Това води до редукация на ЕЕГ активността, корелиращо с нивото на анестезията. Изключение от това правило са кетамин, ксенон и азотен оксид N₂O, чиито анестетичен ефект е в резултат от взаимодействие с други мозъчни рецептори, главно, но не изцяло, чрез инхибиране на възбудните NMDA мозъчни

рецептори. Тези три анестетика водят до различна ЕЕГ активност. Кетаминът сам по себе си не променя стойността на индекса BIS, дори когато пациентите са в безсъзнание. Прилагане на кетамин, по време на TIVA с пропофол и фентанил, предизвиква парадоксално увеличение на стойността на BIS. Приложението на кетамин може преходно да доведе до увеличаване на BIS индекс, поради активация на ЕЕГ (увеличаване на β -активност и редукция на δ -вълните). Предизвиканият от Етомидат миоклонус, може да доведе до преходно увеличение на стойността на индекса. Анестезията с Халотан резултира в по-висок BIS индекс в сравнение с Изофлуран, Севофлуран в еквипотентна MAC. Докладвани са случаи на транзиторно парадоксално повишен BIS индекс при употребата на Изофлуран. Севофлуран причинява основно усилване на активността на GABA и глицин-активирани йонни канали и голямо затихване на активността на NMDA, 5-HT₃ (5-хидрокситриптами) и AMPA (а-амино-3-хидроксил-5-метил-4-изоксазол-пропионатни) рецепторни канали. [247, 257]

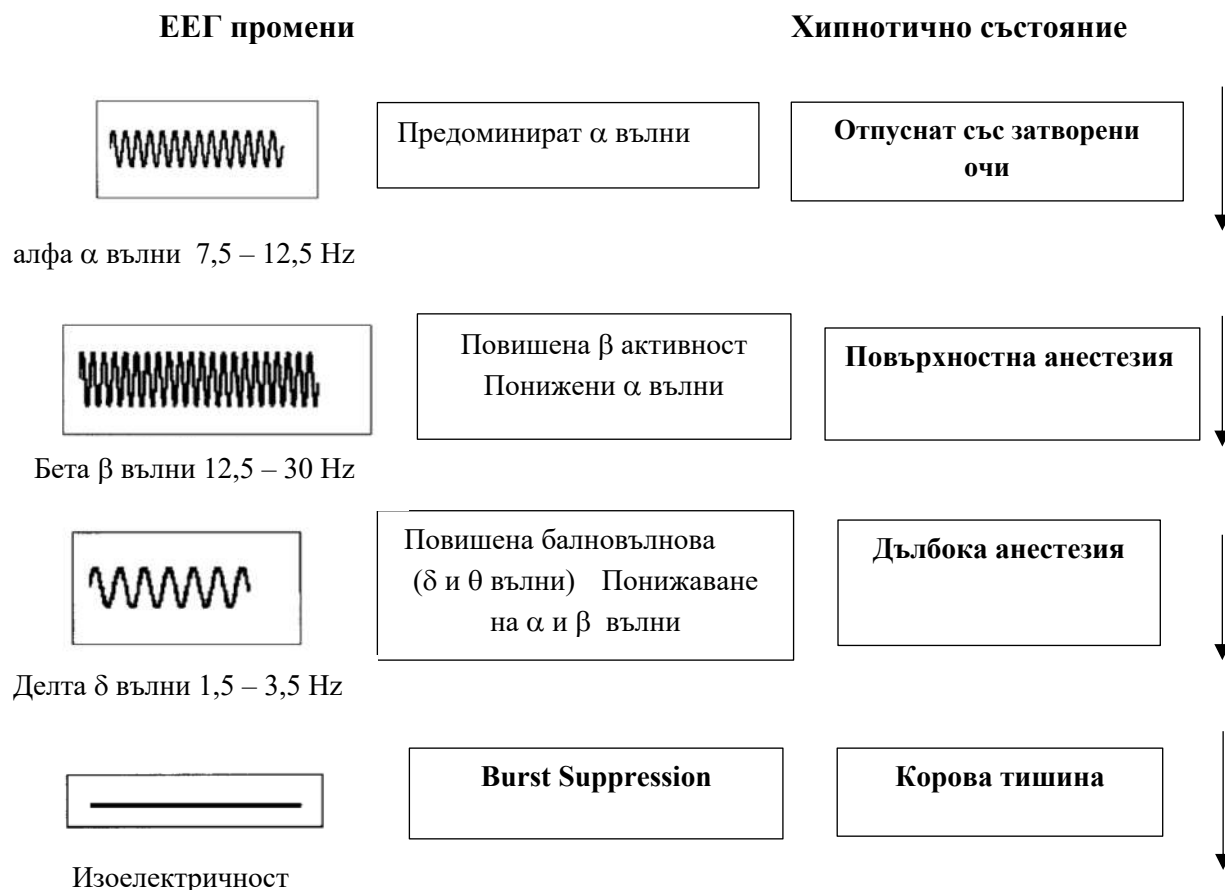
Увеличаването на концентрациите на изофлуран от 0,79% до 1,26% предизвиква „парадоксална реакция на възбуждане“, тъй като води до увеличаване на вълните по модел, подобен на този при лека анестезия. Подобно парадоксално възбуждане в средната стойност на BIS (от 35 до 46) е налице и с увеличаването на концентрациите на изофлуран от 0,8% до 1,6%. BIS се връща към изходните си стойности с връщането до 0,8%. Различните инхалационни анестетици имат различни ЕЕГ „сигнатури“. Например, клиничните концентрации на халотан произвеждат бавни вълни и бързи „вретеновидни“ ЕЕГ ритми, докато севофлуран произвежда остри, бавни ЕЕГ вълни с относително малко бързи ритми. Следователно, стойностите на BIS не са еднакви за еквипотентни концентрации на различни инхалаторни анестетици. Средната BIS стойност от 57 с халотан е значително по-висока от средната BIS стойност от 32–33 за еквипотентни концентрации на севофлуран или изофлуран. Това показва, че алгоритъмът на BIS, който не е написан или валидиран за халотан, не отразява точно хипнотичния ефект на халотанова анестезия и може да доведе до неволно предозиране с халотан. [260-262]

N₂O, когато се използва като газ-носител по време на поддържане на анестезия, също влияе на ЕЕГ активността и следователно на BIS стойността. Прилагането на N₂O на здрави млади възрастни доброволци води до увеличаване на високочестотната и θ -обхватната активност на ЕЕГ, но не променя BIS стойността. Налице са литературни данни, че BIS е по-висок, когато изофлуран се използва в комбинация с N₂O, отколкото когато се използва без N₂O. [263] Подобен ефект се наблюдава и в друго проучване, където стойностите на ентропията се увеличават с добавяне на N₂O до 1,0 MAC изофлуран и севофлуран. Това поражда възможността за погрешно тълкуване на анестетичната хипноза. [264] N₂O значително модулира ЕЕГ активността, когато се използва заедно с други летливи анестетици, което води до по-висока честота на ЕЕГ активност. [265]

Дозировка на опиоиден аналгетик от почти 5 пъти аналгетичните концентрации би била необходима за появата на забележима ЕЕГ депресия. За разлика от венозните или инхалационните анестетици, опиоидите в аналгетични концентрации предизвикват минимални или никакви електрофизиологични промени върху мозъчната кора. Това е така, защото „некортикални“ структури, които са неоткриваеми от ЕЕГ, като например locus coeruleus - норадренергичната система, участват в механизма на опиоидния

лекарствен ефект. При постоянен TCI на пропофол, ремифентанил в ескалиращи концентрации не се променят стойностите на BIS, нито пък поетапното намаляване на ремифентанил променя стойностите на BIS. Това ясно показва, че BIS мониторът не е способен да открие директен опиоиден кортикален EEG ефект. Въпреки това, опиоидите могат да повлияят на BIS мониторинга чрез друг специфичен ефект, тъй като добавянето на фентанил, суфентанил, ремифентанил или алфентанил към TCI пропофол води до загуба на съзнание при по-ниски концентрации на пропофол в мястото на действие и следователно при по-високи стойности на BIS. Това ясно показва, че хипнотичният ефект на пропофол се усилва от μ агонистичните опиоиди. BIS обаче не показва този повишен хипнотичен ефект и отразява само „по-ниските изисквания“ за пропофол и следователно по-високите стойности на BIS, което може да доведе до неволно предозиране с анестетик. Опиоидите могат директно да повлияят на мониторинга на BIS чрез отслабване на реакциите към вредни стимули. При постоянно приложение на пропофол TCI, агонистите на μ опиоидни рецептори отслабват увеличението на BIS в отговор на трахеална интубация, на закрепване на държача на главата Mayfield и на ендотрахеална аспирация. Това означава, че стойностите на BIS при постоянно ниво на анестетичен режим не само показват определено ниво на хипноза, но и отразяват степента на инхибиране на реакцията към вредни стимули, предизвикано от опиоиди. Ако BIS внезапно се увеличи в отговор на вреден стимул, това може да е реакция на кортикално възбуждане, отразяваща дефицит в аналгетичния компонент на анестезията, който би изискал увеличаване на аналгетичните дози. [260, 266, 267]

Употребата на опиоидни аналгетици в комбинация с анестетици може съществено да промени предиктивната стойност на BIS. Sebel et al. посочват, че допълнителната употреба на опиоиден аналгетик обръква употребата на BIS като метод за определяне адекватността на анестезия, когато наличието на движение в отговор на кожен разрез е отправна крайна точка. Sakai et al. показват, че премедикацията с фентанил потенциира ефекта на пропофол за постигане на адекватна седация. Те открили по-високи стойности на BIS и по-ниска концентрация на пропофол в контролната група пропофол-фентанил в сравнение с групата само с пропофол. Налични са данни, че комбинацията ремифентанил с пропофол не повлиява BIS индекс. [266]



Фигура 9. Електроенцефалографски промени при задълбочаване на анестезия

2.8.7. BIS и електромиография (ЕМГ):

Най-честият източник на „замърсяване” на ЕЕГ сигнала по време на седация или повърхностна анестезия при пациенти е електормиографията (ЕМГ). Това се дължи на повишен мускулен тонус на м. фронталис на челото, намиращ се непосредствено под BIS сензора. ЕМГ активност е налична при будност или излизане от анестезия. Честотата на ендогенната ЕМГ активност частично се припокрива с честотния спектър на ЕЕГ в будно състояние. За да се увеличи максимално чувствителността на BIS за откриване на будност, тези високочестотни сигнали се анализират от системата за обработка на BIS. В резултат на това, при наличието на значителна ЕМГ активност, изчислените BIS стойности може да са склонни да бъдат по-високи - в диапазон, който обикновено може да показва неадекватна анестезия - отколкото действително би отразявал истинското състояние на пациента. [257,268] Производителят посочва, че както във всички клинични ситуации, важно е решенията относно пациента да не се основават само на показаната BIS стойност, а по-скоро на пълна клинична оценка на пациента. По време на анестезия, когато ЕМГ отклонява BIS до по-висока стойност, увеличаването на дозата на анестетика или приложението на мускулен релаксant може да доведе до значително намаляване на ЕМГ. Важно е да се отбележи, че въпреки възможността ЕМГ да повиши стойността на BIS, докато пациентът е под анестезия, миорелаксantите нямат директен

ефект върху нивото на анестезия. [257, 269] BIS системите показват ЕМГ параметър, който показва общата мощност на електрическата активност, наблюдавана в честота от 70-110 Hz. Когато ЕМГ мощността надвишава 50 dB, има по-голяма вероятност за ЕМГ замърсяване на основния ЕЕГ сигнал.

За справяне с проблема със „замърсяването“ с ЕМГ, Aspect Medical Systems разработва платформата BIS-XP. Тази система използва двуканална ЕЕГ обработка, което я прави по-устойчива на въздействието на ЕМГ. Потенциалът за фалшиви BIS стойности е намален при използване на платформата XP; обаче не се елиминира изцяло (недостатък на метода). [257] Припокриването на честотния отговор на ЕМГ с гама-лентата обяснява защо невромускулната блокада намалява BIS индекса дори при будни индивиди.

2.8.8. Мониториране на анестезия чрез BIS метод и ПОД

В литературата съществуват противоречиви данни за ползата от ЕЕГ мониторираното ниво на анестезия. Налице е противоречие и по отношение на дълбочината на анестезия и дали тя има връзка с развитието на ПОД.

Мета-анализи на рандомизирани проучвания показват, че прилагането на анестетик под електроенцефалографски контрол намалява честотата на ПОД с една трета до половина. [270] Механизмът за редуциране честотата на делир може да бъде обяснен с избягването на „потискане на взрива“ – burst suppression, електроенцефалографски модел, предполагащ прекомерно дълбока анестезия. Burst suppression се характеризира с изоелектрични периоди (потискане), прекъснати от вълни (взриви) с голяма амплитуда. Това състояние възниква при кома и мозъчна увреда, но не и по време на сън. Потискането на ЕЕГ по време на операция е свързано със следоперативен делир. Причинно-следствената връзка обаче не е установена. Пациенти, които са податливи на делир, биха могли случайно да бъдат предразположени към потискане на ЕЕГ по време на обща анестезия.

По време на обща анестезия, BIS мониторингът улеснява титрирането на анестетиците и намалява епизодите на дълбоки нива на анестезия, както и будността по време на анестезия. Препоръчително е ДА на анестезията да се следи при всички пациенти на възраст над 60 години. Няколко проучвания ясно демонстрират предимствата на оптимизацията на ДА (BIS между 40 и 60) като прагматична интервенция за намаляване на постоперативните когнитивни нарушения. [269] Балансираната анестезия е балансът между количеството на приложените анестетични лекарства и дълбочината на анестезия на пациента. ДА се отнася до степента на потискане на ЦНС и намаляване на реакцията към стандартен хирургичен стимул. Проведени са множество RCT за оценка на ефектите от ДА върху ПОКД и ПОД, но доказателствата за влиянието на техниката на анестезия върху ПОКД и ПОД все още са спорни. Kunst et al. [165,272] установяват, че BIS мониторингът е намалил значително ПОД, като същевременно няма разлика в когнитивната функция на шеста следоперативна седмица в сравнение с контролната група без BIS мониторинг при възрастни пациенти, подложени на коронарна хирургия; Quan et al. [273] докладват, че дълбоката анестезия намалява краткосрочния ПОКД в сравнение с повърхностната

анестезия при пациенти, подложени на коремна операция под TIVA. Wildes et al. [274] провеждат проучването ENGAGES при възрастни пациенти, подложени на голяма операция, и сравняването на ЕЕГ-контролираната група и контролната група с обичайни анестезиологични грижи показва, че няма разлика в честотата на ПОД между двете групи. От друга страна обаче в писмо на редактора в научно списание се изтъкват някои недостатъци на това голямо едноцентрово проучване. [275] В проучването CODA се докладва, че анестезията, навигирана от BIS, понижава риска от ПОД по време на първоначалната хоспитализация с 35% и от ПОКД 3 месеца след операцията с 31%. Пациентите, получаващи BIS мониторинг, се възстановяват от анестезията по-бързо, отколкото при рутинни грижи, с по-ранно отваряне на очите и по-бързо изписване от интензивното отделение. [276] В мета-анализ на Ling, Yang et Lee се докладва, че високата стойност на BIS има протективен ефект върху ПОД и ПОКД на третия месец след оперативното лечение. [165] Редица проучвания са изследвали дали анестезията, навигирана от BIS, е свързана с намален риск от ПОД, в сравнение със „стандартната“ анестезия или използването на целеви концентрации на летливи агенти в края на издишването, като изводът е, че използването на BIS би довело до по-малко „излагане на анестетик“ и следователно до „по-лека“ анестезия. Малки проучвания са използвали фронтален ЕЕГ-базиран BIS монитор като мярка за ДА и са показали връзки между ПОД и много ниски стойности на BIS или потискане на burst suppression. [277] В RCT на пациенти, подложени на голяма по обем операция, BIS-насочената по-лека анестезия е намалила риска от ПОД в сравнение с BIS-насочената по-дълбока обща анестезия. Поддържането на BIS 50 е довело до 34% относително намаление на пациентите с регистриран епизод на ПОД, абсолютно намаление от 9% в сравнение с поддържането на стойности на BIS 35. Проучването BALANCED Anaesthesia изследва едногодишната обща смъртност при възрастни пациенти на 60 или повече години, планирани за голяма операция с продължителност 2 часа или повече, които са били рандомизирани да получат лека (BIS цел 50) или дълбока (BIS цел 35) обща анестезия. [278] В проучване ENGAGED – Canada се докладва, че сред по-възрастните хора, подложени на сърдечна операция, прилагането на анестезия под контрол на ЕЕГ мониторинг за минимизиране на потискането на ЕЕГ, в сравнение с обичайния мониторинг, не е намалило честотата на ПОД. Това откритие не подкрепя ЕЕГ-контролираната анестезия за това показание. Според метанализ на MacKenzie анестезията, контролирана от обработена електроенцефалограма, е свързана с намаляване на ПОД. Механизмът, обясняващ тази връзка, обаче все още не е определен. [279]

В проучване, обследващо деца, подложени на сърдечна оперативна интервенция, от групата пациенти, екстубирани в рамките на 24 часа и развили ПОД, пациентите с по-дълбоки нива на анестезия са имали по-тежки симптоми на делир, отколкото пациентите с по-леки нива на анестезия. [275]

Предоперативната средна стойност на BIS може да има предиктивна роля при прогнозиране на ПОД. В кохортно проучване на Bao L et al., предоперативната средна стойност на BIS на групата с ПОД е значително по-ниска от тази на групата без делир [86,7 спрямо 91,9 $P < 0,001$]. Според ROC кривата на предоперативния BIS индекс, оптималната гранична стойност е 84, с чувствителност от 48% и специфичност от 87%.

Положителната прогностична стойност и отрицателната прогностична стойност за прогнозиране на ПОД са съответно 43% и 89%. [271]

2.9 Превенция и поведение при ПОД

Мениджмънтът на ПОД може да се категоризира в оценка и стратификация на риска, редукция на риска, ранна диагноза и лечение. До 40% от ПОД могат да бъдат предотвратени. Най-ефективното лечение на ПОД е профилактиката.

Има четири основни аспекта на управлението на ПОД: идентифициране и лечение на основните причини; осигуряване на екологични и поддържащи мерки; предписване на лекарства, насочени към овладяване на симптомите; редовни прегледи и оценки за ПОД. Преди и след операцията, клиницистите трябва да стратифицират риска от делир според демографските, биологичните, ятрогенните и психологическите РФ от страна на пациента. Оценяването на многофакторната етиология на ПОД е първата стъпка към намаляване на риска и в идеалния случай - към превенция на делира. Превенцията и мениджмънтът при ПОД включват нефармакологични и фармакологични методи.

Нефармакологичните стратегии са основата на управлението на делира и обикновено се прилагат преди фармакологични интервенции. Тяхната цел е да смекчат факторите на околната среда, да възстановят собственото осъзнаване на пациента за неговата среда и да насърчат мултидисциплинарно сътрудничество в грижите за всеки пациент. Нефармакологичните многокомпонентни интервенции са проучени по-обстойно при хоспитализирани пациенти извън интензивно отделение, отколкото при критично болни в реанимация и представляват най-ефективния начин за предотвратяване на делир и съкращаване на неговата продължителност, когато той се появи в тази обстановка. Един от най-ранните и най-широко използвани подходи е базиран на Програмата за възрастни хора в болница (HELP Hospital Elder Life Program), която набляга на честа ориентация и когнитивна стимулация, ранна мобилизация, оптимизация на съня (използвайки стратегии за намаляване на шума и техники за релаксация), ранно разпознаване и коригиране на зрителни и слухови увреждания (с очила и слухови апарати, ако са налични) и предотвратяване на дехидратация. Към нефармакологичните методи се отнасят бързата рехабилитация на пациентите, ранната вертикализация и мобилизация. Така се профилактира освен развитието на ПОД и постоперативни усложнения като белодробен тромбемболизъм, други емболични усложнения, инфекции, декубитални рани. Интензивното отделение е особено натоварена среда с чести клинични прегледи, медицински грижи, процедури, лабораторни изследвания и други диагностични тестове, насложени върху силен фон шум и изкуствено осветление. Факторите на околната среда може наистина да играят роля в развитието на ПОД. Някои удобства като единични стаи в интензивното отделение с подобрена дневна светлина могат да намалят продължителността на ПОД. [280] В по-широк смисъл, общата хигиена на съня също трябва да се поддържа, доколкото обстоятелствата позволяват. Това включва максимално използване на естествена светлина през деня, като същевременно стаите остават тъмни през нощта и минимизиране на немедицинските и медицинските процедури през нощта, ако е възможно. Освен това, използването на тапи за уши през нощта изглежда значително

намалява риска от ПОД, според мета-анализ на пет интервенционни проучвания. [281]

Методите за физическа имобилизация представляват друг външен фактор, често използван в интензивното отделение, особено при пациенти, които са неспокойни или възбудени и са изложени на риск от неволно отстраняване на канюли, тръби, линии и от падане. Те самите могат да допринесат за влошаване на ажитацията на пациента и има доказателства, които предполагат, че използването на физически ограничения може да е свързано с персистиращ делир. [282] Препоръчва се употребата им да бъде сведена до минимум, когато е възможно.

Редовното общуване с пациента и напомнянето им за времето и мястото, където се намират, подобрява когницията на пациентите в следоперативния период. Включването на близките на пациентите във възстановителния период и процеса на лечение допринася за ориентираността на лекуващите се за собствена личност и запазва чувството им на принадлежност.

Неотдавнашен преглед на Cochrane не открива ясни доказателства в подкрепа на употребата на антипсихотици, инхибитори на холинестеразата, мелатонин или други лекарства с изричната цел за предотвратяване на делир при хоспитализирани пациенти [283]. Освен това, въпреки че някои лекарства могат да помогнат за лечение на симптоми на възбуда, те не намаляват непременно продължителността на делира и вместо това могат да изместят делира на пациента в хипоактивния спектър. Фармакологични методи: към тях се отнася приложение на следните класове медикаменти - антипсихотици, холинестеразни инхибитори, седативи, алфа2 агонисти, обезболяващи, сънотворни.

След като се постави диагноза делир при пациент след сърдечна операция, е важно да се коригират всички основни метаболитни дефекти; да се избягват лекарства, които нарушават способността на пациента да изпитва реалността - като барбитурати; да се увеличат максимално възможностите на пациента да изпитва реалността; и накрая, да се опита да се задържи пациента в хирургичното отделение. [162] Фармакотерапията може да е необходима, особено за контрол на психомоторната възбуда. Медицинското лечение трябва да се използва, когато е необходимо, и то с повишено внимание. Въпреки че съществува значително количество литература относно честотата и етиологията на ПОД, само ограничен брой терапевтични средства са се появили в многократни проучвания. Антипсихотиците са най-често използваните лекарства. Халоперидол, високоефективен невролептик от първо поколение, обикновено се счита за лекарство от първа линия при лечение на делир в интензивно отделение. Според насоките на Американската психиатрична асоциация за лечение на делир, интравенозният халоперидол трябва да започне с 1 до 2 mg на всеки 2 до 4 часа, ако е необходимо. Халоперидол може да се прилага перорално, интрамускулно или интравенозно, но данните сочат, че интравенозното приложение намалява риска от съпътстващи екстрапирамидни странични ефекти. Потенциалните предимства на халоперидол са, че той не потиска дихателния център и до голяма степен няма седативно действие. Но халоперидол има редица потенциални нежелани лекарствени реакции за пациенти със сърдечни заболявания. Той може да причини камерни аритмии, torsades de pointes и сърдечен арест при пациенти с и без предшестващо удължаване на QT интервала. Удължаване на QT интервала е съобщено и при ниски дози халоперидол. [162, 284, 285]

В допълнение към сърдечните усложнения, лекарите трябва да следят

внимателно за появата на акатизия при прилагане на високи дози халоперидол. Пациентите с ПОД може да не са в състояние да съобщят за симптоми на това състояние, което често е причина за невролептична резистентност. В случай на акатизия, ефективното лечение включва спиране на халоперидол, а не бързо повишаване на дозата, което в крайна сметка завършва с пълна седация и/или изтощение на пациента. В светлината на гореспоменатите сърдечни и екстрапирамидни усложнения, много клиницисти предписват по-нови антипсихотици като рисперидон, оланзепин и кветиапин с надеждата за по-малко странични ефекти и по-голяма ефикасност. Шварц и Масанд направиха преглед на ролята на атипичните антипсихотици в лечението на делира и стигнаха до заключението, че тези средства са доказали своята ефективност и добра поносимост при често срещани психотични разстройства, но малко проучвания са ги оценили за лечение на делира. [165,286] Според проучвания оланзепин е безопасна алтернатива на халоперидол за лечение на делир, особено при пациенти със сърдечна патология. [165, 287]

Бензодиазепините са изследвани за лечение на делир, но те не са от полза при лечението на ПОД и водят до седация. Препоръчително е да се избягват, освен ако няма специфична клинична индикация, като например алкохолен делир, безнодиязепинова абстиненция, делир, свързан с гърчове, или когато екстрапирамидни странични ефекти или антихолинергични странични ефекти на антипсихотичните лекарства могат да влошат състоянието на пациента. [116]

Рандомизирани клинични проучвания са показали, че селективните α_2 агонисти (напр. дексметомидин) значително намаляват честотата на ПОД в сравнение с ГАБА ергичните агенти. α_2 агонистите са показали невропротективни качества чрез потискане на нивата на циркулиращите катехоламини по време на церебрална исхемия. Дексметомидин е лекарство, което действа като агонист на α_2 адренорецепторите с висока селективност, което води до блокиране на симпатиковата нервна система, а оттам и до седация, хипноза и аналгезия. Това лекарство се използва в интензивно отделение за следоперативна седация и някои малки инвазивни процедури. Дози от 1 $\mu\text{g/kg}$ са показали, че контролират кашлица, възбуда, хипертония, тахикардия и треперене; оптималната дозировка и време за предотвратяване на ПОД остават неясни. [288]

Мелатонинът може да намали честотата на делир при пациентите. Ролята на мелатонина за намаляване на честотата на делир при хирургични пациенти и пациенти в интензивни отделения изисква допълнително проучване. [289]

Clinical Practice Guidelines for Pain, Agitation, and Delirium (PAD), from the Society of Critical Care Medicine препоръчва използването на многокомпонентен протокол за промотиране на съня при тежко болни възрастни въз основа на обобщения анализ на три наблюдения, показващи цялостно намаляване на разпространението на делира, когато са използвани интервенции за подпомагане на съня. [35,36].

Само няколко проучвания изрично изследват протективните фактори спрямо ПОД. Пациенти, които имат редовни физически упражнения (повече от 120 минути седмично) е по-малко вероятно да развият ПОД. Много подобни резултати се наблюдават при редовни образователни постижения. Въпреки това е трудно да се определи дали самата дейност в свободното време има защитни ефекти или това е просто показател за по-добро физическо и психическо здраве. [114] Перспективно кохортно

проучване съобщава, че шансовете за ПОД се редуцират с 46% при пациенти, които са използвали статини преди сърдечна хирургия. [290]

В проспективно проучване на пациенти, претърпели сърдечна хирургия, делирът е изключително често срещан. Идентифицирани са 4 предоперативни фактора, които са независимо свързани с ПОД: нарушена когнитивна функция, депресивни симптоми, предишен инсулт или ТИА и анормален албумин – всеки фактор носи по 1 точка. С тези фактори авторите разработват правило за клинично прогнозиране и валидират това правило в отделна кохорта. Прилагането на системата за стратификация на риска показва, че в сравнение с липса на точки, наличието на 1 точка повече от два пъти увеличава риска от делир, наличието на 2 точки повече от три пъти увеличава риска от делир, а наличието на 3 точки увеличава риска от делир повече от четири пъти. [291]

2.10 Последници от ПОД

Делирът при хоспитализирани пациенти е силен независим предиктор за смъртност, увеличена продължителност на престоя в болница, последващи хоспитализации, дългосрочна когнитивна увреда и разходи за грижи. [203]

Делирът е една от шестте водещи причини за предотвратими състояния сред хоспитализираните възрастни пациенти. [292] Смъртността при пациенти в напреднала възраст, развили делир в интензивно звено, е много по-висока в сравнение с пациентите без данни за развитие на делир: 8% срещу 1% в проучване на 229 пациенти в напреднала възраст болни. [160,293]

ПОД има и дългосрочни последици, пряко засягащи качеството на живот на пациентите. Скорошно проучване установи, че вероятността ПОД да прерастне в дългосрочна следоперативна когнитивна дисфункция (СКД) след 3 месеца е средно 10%, а периперативните ПОД и СКД заедно са наричани периперативни неврокогнитивни разстройства. [294] Интересна е хипотезата, че ПОД може да прерастне в развитие на болест на Алцхаймер (БА). Това може да се обясни с намаляване на съотношението на β -амилоид и Тау (биомаркери на БА), което се наблюдава при ПОД. [295]

Пациенти с ПОД имат значително по-дълъг престой в интензивното отделение [160] (6 срещу 2 дни; $P < 0,0001$) и по-голяма обща продължителност на хоспитализацията (19 срещу 11 дни; $P < 0,0001$) в сравнение с пациенти, които не са развили такова постоперативно усложнение. [47] 3-годишна смъртност е по-висока - 75% за пациентите, които са развили делир срещу 51% за пациентите без ПОД (коефициент на риск: 2,24). [296] Пациентите с ПОД са били по-дълго време на АВ и са имали по-дълъг престой в интензивното отделение и в болницата, отколкото пациенти без делир. [126]

Продължителността на престой в сърдечна реанимация е по-дълъг при пациенти в напреднала възраст с ПОД ($3,10 \pm 6,69$ спрямо 2.05 ± 5.21 дни, $p=0,001$). Времето за интубация/АВ е по-дълго при пациенти над 65 години с ПОД (1342 ± 2731 минути спрямо $1,244 \pm 2,756$ минути, $p=0,002$). [14] Докладва се, че вероятността за повторен прием в лечебно заведение се увеличава при тези пациенти.

Пациентите с ПОД са по-склонни към постоперативна ДН (до два пъти по-тежка следоперативна дихателна недостатъчност), което може да наложи реинтубация. При

пациентите с клиника на ПОД има значително по-висока честота на нестабилност на гръдната кост, което е по-вероятно да наложи хирургическа реституция на стернума. Пациентите с ПОД имат значително по-дълъг престой в интензивното звено (12,3 дни срещу 3,5 5,8 дни). [153,167] Докладва се връзката между развитието на ПОД и повишената честота на постоперативни инфекции. Пациентите с клиника на ПОД след сърдечно-съдова операция са със значително увеличена 5-годишна смъртност. [161]

Последните оценки показват, че лечението на ПОД добавя 2500 щатски долара към разходите за болничен престой на пациентите на възраст над 65 години, струващи на медицинското обслужване приблизително около 6,9 милиарда щатски долара годишно (а според проучвания в САЩ нарастване на годишни разходи от \$38 милиарда до \$152 милиарда – [119]). В този контекст, профилактиката и лечението на ПОД трябва да се разглежда като приоритет за пациентите, лекарите и болниците.

ГЛАВА 3

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

3.1. Цел на изследването:

Да се идентифицират предразполагащите и отключващи рискови фактори за постоперативен делир при кардиохирургичните пациенти, да се анализира взаимовръзката между дълбочината на анестезията и развитие на постоперативен делир и да се изгради клинична концепция за превенция на постоперативен делир при пациенти над 65 годишна възраст, подложени на сърдечна операция.

3.2. Задачи на изследването:

1. Да се анализират предоперативните, интраоперативните и следоперативните показатели за появата на постоперативен делир.
2. Да се установи дали различното ниво на анестезия (мониторирано чрез стойностите на BIS index) води до различна степен на проявление на постоперативен делир.
3. Да се определи дали поддържането на по-ниски прицелни стойности на BIS индекс води до нарастване честотата на постоперативен делир.
4. Да се установят протективни стойности на BIS индекс по отношение на развитие на ПОД при пациенти над 65 годишна възраст, подложени на сърдечна операция.

ГЛАВА 4

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

4.1.Материали на изследването

В същността си това е проспективно едноцентрово многопараметрично проучване на тема: „Постоперативен делир след кардиохирургична оперативна интервенция – изследване на периперативните рискови фактори. Анализ на взаимовръзката между дълбочината на анестезия, мониторирана чрез биспектрален анализ на мозъчната активност и развитие на постоперативен делир.“

Проучването е проведено в Национална кардиологична болница, гр. София, в Клиника по сърдечно-съдова анестезия и интензивно лечение в периода от юли 2019 година до януари 2023 година. То включва 120 пациенти на и над 65 годишна възраст – мъже и жени - с доказано сърдечно-съдово заболяване, налагащо планово отворено оперативно лечение с обща инхалационна анестезия в условия на екстракорпорално кръвообращение и хипотермия. При всички пациенти се изследва дълбочината на анестезия, определена чрез неинвазивен BIS метод. Те са разделени на случаен принцип на две групи от 60 пациенти, при които се поддържат различни прицелни стойности на BIS index: група BIS 40 – с таргетен BIS индекс 40 (по-ниски препоръчителни стойности на BIS или по-дълбоко ниво на анестезия) и BIS 60 – с таргетен BIS индекс 60 (по-високи препоръчителни стойности на BIS или по-повърхностно ниво на анестезия). При всички пациенти е спазена добрата медицинска практика и етичен кодекс, както и морални задължения към пациента и е поддържано ниво на анестезия, подходящо и адекватно за извършаване на оперативната интервенция. Обект на изследването са пациентите, при които се е развил постоперативен делир.

Проучването е одобрено от етична комисия на Национална кардиологична болница с протокол номер: № 4 съгласно заповед № 108/20.03.2020г. Всички пациенти са подробно запознати с целите и задачите на проучването, същността на проучването, както и всички ползи и евентуални рискове и са дали писмено информирано съгласие за включване в изследването. Протоколът, по който са събирани данните за изследването е приложен в глава Приложения.

Включващи критерии:

1. Възраст на и над > 65г.
2. Образование: =/> средно
3. EF на лява камера над >35%
4. Анамнеза за ИМИ повече от 5 години
5. Двустранни каротидни стенози под 60%

Изключващи критерии:

1. Възраст под 65г.
2. Анамнеза за деменция, депресия, употреба на бензодиазепини, транквилизатори и системна употреба на алкохол

3. Анамнеза за ИМИ преди по-малко от 5 години
4. EF на лява камера под 35%
5. Двустранни каротидни стенози над 60 %

При всички пациенти е проведена преданестезиологична визита, снемане на подробна анамнеза, касаеща и психоемоционалното състояние на пациента, както и приложение на SAM method. Пациентите са оценени по ASA и са премедикирани с Хидроксизинов хидрохлорид (Атаракс) в дозировка 1mg/kg тегло в двукратен прием: вечерта в 22:00 часа преди операцията (ранна премедикация) и в 06:00 часа в деня на операцията (късна премедикация). В клиниката ни е прието последният прием на бистри течности и вода преди операцията да е до 22 часа вечерта преди операцията, а последният прием на лека немазна храна да е в 18 часа преди операцията.

При постъпването в операционната зала след позиционирането на операционна маса, пациентът се мониторира – стандартен мониторинг, включващ пулсоксиметрия, ЕКГ монитроинг с две стандартни събирателни отвеждания II и V5, инвазивно артериално налягане (стандартно се канюлира а. radialis sin. с 20G артериокат), мониторинг на централно венозно налягане, капнография. Преди приложение на късна премедикация с опиоиден аналгетик с/без бензодиазепин се поставя електрод за BIS EEG мониторинг. Електродът се позиционира на главата на пациента, фронтално, спрямо указанията на производител, след щателно почистване на кожата със спиртен разтвор с цел по-добро фиксиране към кожата. В някои случаи е необходима и допълнителна фиксация. Използваме BIS XP електрод като се отчитат стойности на BIS index, SQI, EMG. Интраоперативните данни се записват в хартиен формат на специално разработени бланки, включващи необходимите данни за изготвяне на статистически анализ. На всички ключови етапи от операцията се записват стойностите на BIS index (близки до таргетните) и стойностите на инвазивното артериално налягане. Вписват се и предоперативни и постоперативни данни с цел разширен анализ на рисковите фактори за делир.

Разпределението на пациентите в група BIS – BIS40 или BIS 60 е на случаен принцип. Преди започване на проучването бяха подготвени и надписани запечатани бланки, съдържащи предварително дефинирани протоколи с таргетни BIS стойности 40 и 60 (разпределени по 60 бланки), които се използваха за рандомизирано разпределение на пациентите. Бланките бяха поставени в операционните зали и след изтегляне на бланка на случаен принцип, водещият анестезиолог разбираше какво е таргетното ниво за дълбочина на анестезия – BIS 40 или BIS 60.

Правилно поставяне на електрода:

Подготовка на челото: Почистване в областта на челото и слепоочието с тампон, напоен със спирт, чака се да изсъхне.

Електрод 1: Поставяне на този електрод в центъра на челото, приблизително на 5 см над носа.

Електрод 2: Поставяне на този електрод директно над веждата на пациента.

Електрод 3: Поставяне на този електрод на слепоочието, между външния ъгъл на окото и линията на косата.

Електрод 4: Поставяне на този електрод плоско върху външната половина на веждата.

Важни съображения:

Подготовка на кожата:

Правилната подготовка на кожата е от съществено значение за добър електрически контакт и точни показания.

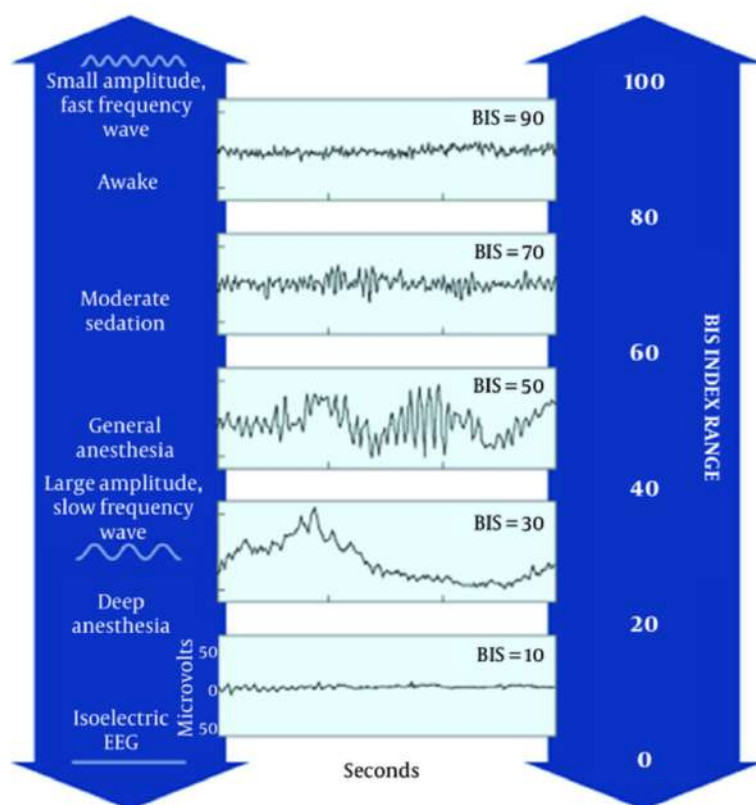
Тип електрод:

BIS мониторингът използва еднократни, мокри гел електроди. Използваният в нашето проучване е BIS XP.

Алтернативни местоположения:

Въпреки че, челото е стандартното място, някои проучвания изследват алтернативни места, като например супралабиалната област (над горната устна), но те не са толкова широко възприети.

Хирургична интервенция: В случаите, когато фронталната област е компрометирана от операция или друг мониторинг, може да се наложи алтернативно



Фигура 10. Стойности на BIS index и EEG промени спрямо ниво на анестезия



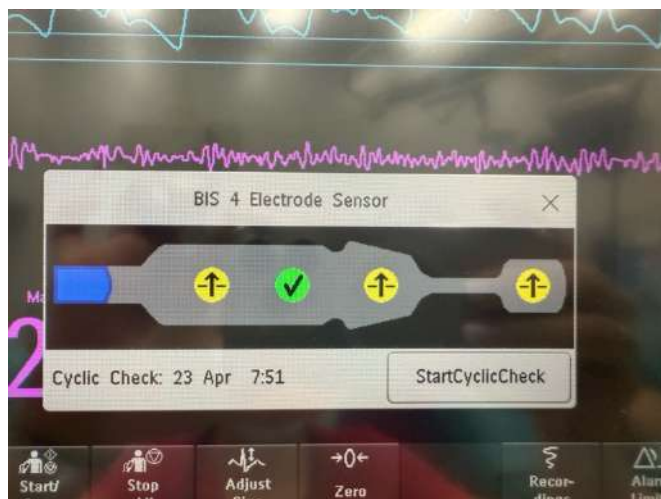
Фигура 11. Електрод за BIS XP



Фигура 12. Модул за BIS мониторинг за монитор Philips



Фигура 13А - Стъпка 1. Позициониране на електрод



Фигура 13Б - Стъпка 2. Проверка за правилно позициониране на сензори (на монитора сигнализира, че електродите, оцветени в жълто е необходимо да се препозиционират).



Фигура 13В - ЕЕГ/BIS мониторинг на анестезия

BIS и най-честите артефакти:

Външни източници на електрически/механични артефакти, взаимодействащи с BIS са: затоплящи системи (течности и системи за затопляне на въздуха), системи, подпомагащи кръвообращението (CPB, Ventricular Assist Device VAD, ЕСМО - Extracorporeal membrane oxygenation), високочестотна джет вентилация, системи за аспирация, хирургични инструменти (радиочестотни устройства), устройства, свързани със сърдечния ритъм (пейсмейкъри, дефибрилатори).

Употребата на външна електрокардиостимулация намира широка употреба по време на отворена сърдечна хирургия. Периодът, в който пациентът вече е затоплен, налице е деклампаж на аортата и постепенно започва отвикване от CPB, едновременно

с възстановяване на сърдечна дейност много често налага повеждане на сърдечен ритъм от външен електрокардиостимулатор (предсърдна, камерна или двукухинна стимулация). В този период от оперативната интервенция в голям процент от случаите се регистрира и камерно мъждене или други ритъмни нарушения, налагащи вътрешна дефибрилация. Обикновено сигналите, излъчвани от пейсмейкъри, имат висока амплитуда и правилен характер. В резултат на това те лесно се идентифицират като артефакт от BIS системите и не се обработват като ЕЕГ. В някои ситуации програмираната скорост и ток на темпото води до интерпретиране на външния темп на сигнал като ЕЕГ сигнал. Наличието на този артефакт влияе върху стойността на BIS. [257]

Всяко външно устройство с потенциал да генерира артефакт, близостта до BIS сензора или до цифровия преобразувател на сигнал увеличава риска от замърсяване на ЕЕГ сигнал и ефектира върху стойността на BIS. Следователно е от решаващо значение да се разгледа физическото местоположение на такива устройства по отношение на компонентите на BIS системата. За да се потвърди артефакт в ситуации, когато външно устройство може да пречи на BIS, временното прекратяване на използването на устройството (ако е възможно) може да разкрие характерния модел на смущение. [257, 267, 297]

Фактори, влияещи върху стойността на BIS

Церебралната исхемия от всякаква генеза може да доведе до намаляване на BIS, ако е достатъчно тежка, за да причини глобално забавяне или потискане на ЕЕГ. Налични са литературни данни, че BIS може да предостави информация относно състоянието на кортикалната функция по време на хиповолемичен сърдечен арест. Фронталното позициониране на електрода за сензора, използван за BIS мониторинг, не открива надеждно епизоди на фокална исхемия, причинени от емболични събития.

Хипотермията ($<33^{\circ}\text{C}$) обикновено води до значително редуциране нивата на BIS, тъй като мозъчните процеси се забавят. Умерената или тежка хипотермия, използвана по време на CPB, причинява потискане на ЕЕГ и ниски стойности на BIS. BIS отразява синергичните ефекти на хипотермията и хипнотичните медикаменти. Затоплянето по време на сърдечна операция обикновено е свързано с бързо покачване на BIS, което е в съответствие с гореспоменатата корелация между BIS и церебралния метаболизъм. [298]

Позицията с глава нагоре индуцира преходно понижаване на стойностите на BIS, докато позицията с глава надолу е свързана с преходно увеличаване на стойностите на BIS без каквато и да е хирургическа стимулация. [2]

Хипогликемията – стойности на серумна глюкоза $4,0\text{ mmol/l}$ причинява леко увеличаване на нискочестотните δ и θ вълни в ЕЕГ. Това води до широко разпространено увеличаване на δ и θ вълните и при ниво на кръвната захар от $3,0\text{ mmol/l}$. С по-нататъшен спад в серумна глюкозата до $1,8\text{ mmol/l}$, увеличението на δ и θ вълните и е свързано със значително намаляване на α вълните, модел, много подобен на този при обща анестезия. BIS може да отрази тези ЕЕГ промени. Нивата на кръвната захар трябва да се считат за допринасящ фактор при интерпретацията на стойностите на BIS. [260]

Същност на изследването:

Уводът в анестезия се извършва след преоксигенация и денитрогенация с подаване на 100% кислородна смес с лицева маска. Късна премедикация с опиоиден аналгетик – фентанил – 5-10 µg/kg и.в., при необходимост мидазолам 0,1 до 0,15mg/kg. и.в. Уводът се извършва с Пропофол 2-2,5mg/kg. и.в. или Етоmidат – 0,8mg/kg. и.в. и деполяризиращ миорелаксant Сукцинилхолин (Листенон) в доза 1,5-2mg/kg. и.в. Осигуряването на дихателните пътища стандартно се извършва с оротрахеална интубация с еднопросветна ЕТТ с необходимия вътрешен диаметър, стандартно без използване на водач. След аускултаторно и капнографско потвърждение на успешна интубация и вентилация, протективна апаратна вентилация в режим на обдишване по обем VCV – volume control ventilation, Vte – 6-8ml/kg +/- PEEP. Дихателна смес от FiO2- 0,6 – 0,8 и въздух, с цел end-tidal CO2 EtCO2 32-35mmHg. Анестезия с инхалационен анестетик Севофлуран в обемни проценти 0,5 – 2,0 об. %, спрямо таргетното ниво на анестезия в двете групи пациенти с BIS index 40 или BIS index 60. След интубация се използва в болус дозировки дългодействащ недеполяризиращ миорелаксant – Пипекурониум бромид (Ардуан) и интермитентно се прилага Фентанил. В ПРИЛОЖЕНИЕ са поместени таблици с дозите на медикаментите, използвани при пациентите.

Интраоперативният мониторинг допълнително включва назофарингеална температура, уретрална температура, часова диуреза. Балон плаващ катетър в белодробната артерия бе поставян, съгласно протокол на клиниката. В случай на хипотония най-често дължаща се на системна вазодилатация, болусни дози Ефедрин 5-10mg. и.в. и норепинефрин със скорост 0,05 до 1 µg/kg/минута са използвани с цел поддържане на MAP над 60 mmHg. Всички пациенти са подложени на планова оперативна интервенция чрез медианна стернотомия, последвана от перикардиотомия, канюлация на аортата, канюлация на дясно предсърдие/горна и долна куха вена (в зависимост от вида оперативна интервенция) и стартиране на ЕКК .

При пациентите се използва различен вид кардиоплегия – съвместно решение на екипа (оператор, анестезиолог, ЕКК с водеща роля на оператора). Методът на подаване на кардиоплегичен разтвор и скоростта на подаване се записват в протокол. Използва се стандартна CPB техника с мембранен оксигенатор, непулсиращ кръвоток и контрол на средното артериално налягане.

В проучването ни сме „разделили“ оперативната интервенция на 10 ключови етапа: влизане в операционна зала, увод в анестезия, стернотомия, канюлация на аортата, клампаж на аортата, начало на ЕКК, период на ЕКК, деклампаж на аортата, край на ЕКК, излизане от операционна зала. Стойностите на BIS се записват в бланката срещу всеки етап. Стойностите на АН и MAP се записват на всеки пет минути в анестезиологичния лист. Стойностите на медикаментите и останалите хемодинамични показатели са налични акуратно записани в анестезиологичния лист. Всички пациенти се извеждат в сърдечна реанимация под остатъчна анестезия, миорелаксация и аналгезия. Продължена е седацията за първите три до шест часа с Пропофол в доза 1 - 1,5mg/kg/ч. и.в. до адекватно физикално затопляне на пациента, стабилизиране на хемодинамика, изключване на остра интраоперативна коронарна исхемия, провеждане

на контролна ЕКГ, рентгенография на бял дроб и сърце, при необходимост ехокардиография и следене на ранна постоперативна кръвозагуба. Оценка на нивото на будност и объркване и степен на постоперативна болка се провежда на всеки шест часа от дежурен лекар в реанимация с помощта на CAM ICU method, RASS, VAS скала за оценка на болка. Медицинските сестри и болногледачи са преминали подробно разяснения на проучването и стриктно следят за промяна в психичния статус на пациента и сигнализират при съмнения за промяна в състоянието на пациента. Пациентите стандартно се обезболяват на осемчасов интервал с комбинация от нестероидно противовъзпалително средство и опиоиден аналгетик, при необходимост добавяне на трети медикамент с цел мултимодален контрол на болката.

На втори СОД в 06:00 часа освен стандартните лабораторни изследвания включващи пълна кръвна картина (ПКК), биохимични показатели (урея, креатинин, АСАТ, АЛАТ, албумин, общ белтък, глюкоза, креатин киназа, креатин киназа – MB фракция, при необходимост високосензитивен тропонин I), артериален кръвно-газов анализ (КГА) се изследват и маркери на възпаление – CRP, а при необходимост и хемокоагулация.

До края на престоя в реанимация оценка на нивото на съзнание и будност чрез регулярни прегледи и използване на RASS и CAM ICU метод се прави на всеки шест часа от дежурен лекар и всеки път при промяна в когнитивното състояние на пациента. Резултатите се записват в декурзус и в бланка, разработена за целта на проучването. Медицинските сестри въвеждат данни за физикалния статус на пациентите на всеки 12 часа в реанимационен лист.

Пациентите са проследени за клиника на делир до края на престоя им в интензивното звено и до 5 дни след извеждане в клиника по сърдечна хирургия.

При съмнение за наличие на делир или разгъната картина на делир, последният се установява чрез провеждане на двустъпковия протокол чрез RASS и CAM ICU method, регистрира се в медицинската документация и се започва лечение на делира.

CAM – ICU method

CAM-ICU първоначално е валидиран при 96 възрастни пациенти в Медицинския център на Университета Вандербилт (САЩ) в интензивно кардиологично отделение. Медицинските сестри, участващи в проучването за интензивно лечение, са извършили 471 двойни оценки и са ги сравнили с оценките от експерти в областта на делира, използвайки критериите от DSM V. В сравнение с референтния стандарт, използван за диагностициране на делир, CAM-ICU има чувствителност от 100% и 93%, специфичност от 98% и 100% и висока междулабораторна надеждност. CAM-ICU може да се проведе за по-малко от 1 минута, включително при невербални пациенти, модифициран е и валидиран при педиатрични, пациенти в спешни отделения и грижи, и е преведен на над 30 езика. [204,299] CAM разполага с най-добрите доказателства за полезността си и обикновено може да бъде завършен за 5 минути или по-малко. [221,300] Скалата CAM-ICU е разработена като адаптация на оригиналната CAM, за да се оцени обективно делирът в предимно невербална популация пациенти - тези на механична вентилация. Тя е инструмент за оценка в определен момент. CAM-ICU оценката включва четири

диагностични характеристики: (1) внезапни промени/колебания в психичното състояние, (2) невнимание, (3) променено ниво на съзнание и (4) дезорганизирано мислене. Пациентът се счита за САМ-ICU позитивен (т.е. с наличие на делир/ПОД, ако той/тя проявява и двете характеристики 1 и 2, плюс характеристика 3 или 4. [86,299,300] На фигура 8 са представени стъпките за извършване на САМ – ICU метод. Оценката на делира трябва да се извършва регулярно, за да се получи най-добрата картина на психичното състояние на пациента. Оценката на ПОД може да се извърши от всеки здравен специалист, въпреки че най-често се извършва от медицинските сестри и трябва да бъде включена като част от стандартните грижи. Ролята на медицинските сестри в този процес е от критично значение, поради постоянния близък контакт и взаимодействие на медицинските сестри с пациента. Тъй като ключова характеристика на делира е флукуацията, насоките препоръчват оценката на делира да се извършва поне на всяка смяна (напр. на всеки 8 или 12 часа) и всеки път, когато се отбележи промяна в психичното състояние на пациента. Резултатът от оценките на ПОД трябва да се запише в медицинските документи на пациента, за да може да се използва от членовете на мултидисциплинарния екип.

Оценката на ПОД е важен елемент от общата оценка на състоянието на съзнанието и се провежда на два етапа. Първата стъпка е да се оцени локалното състояние на съзнанието чрез скалата за агитация-седация на Ричмънд (Richmand Agitation Sedation Scale - RASS) или скалата за седация и агитация (Sedation Agitation Scale - SAS) (фигура 8). Следващата стъпка е да се оцени съдържанието на съзнанието (т.е. делира). В случаи на кома (напр. RASS –4, RASS –5 или SAS 1, SAS 2) е невъзможна оценката на ПОД, защото пациентът не реагира на външни стимули. Комата дисквалифицира пациента от оценка за делир. Пациентът обаче може да бъде оценен за делир, ако има някаква реакция към вербална стимулация (напр. RASS –3 до +4 или SAS 3–7). Когато е възможно да се получат поне зачатъци на смислени реакции (напр. всякаква реакция на глас), съдържанието на съзнанието трябва да се оцени и може да се оцени наличието на делир.

В клиниката, в която е проведено проучването нивото на възбуда/седация на пациента се определя с помощта на RASS. RASS първоначално е проектирана като инструмент за наблюдение на медикаментозна седация в интензивното отделение. RASS може обаче да се прилага и при пациенти, които не са фармакологично седарани като оценка на тяхното ниво на възбуда. RASS включва следните критерии, номерирани между -5 и +4: невъзбудима, дълбока седация, умерена седация, лека седация, сънлив, буден и спокоен, неспокоен, агитиран, силно агитиран и агресивен. [86,297,298,300]

Според RASS, делир-позитивните оценки могат да се прекласифицират като хипоактивни (RASS-3 до 0) или хиперактивни (RASS +1 до +4); следователно са идентифицирани три фенотипни характеристики на субекти с делир (хипоактивни, хиперактивни или смесени) в зависимост от това дали пациентът е проявил при последващите оценки само хипоактивни или хипоактивни характеристики или с редуване на двата профила.

Фигура 8. Стъпка 1 – Оценка на нивото на възбуда/седация Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)

Оценка:	Характеристика:	Описание:
+4	Войнствено настроен	Войнствено настроен, склонен към насиение, пряка опасност за екипа
+3	Силно ажитиран	Издърпва или премахва тръба/и или катетър/и; агресивен
+2	Ажитиран	Чести нецеленасочени движения, „бори“ се с вентилатора
+1	Неспокоен	Тревожен, нетърпелив, движенията не са агресивни
0	Буден и спокоен	Спонтанно обръща внимание на медицинския персонал
-1	Сънлив	Не е напълно буден, събужда се (отваряне на очите / зрителен контакт) при повикване (> 10 секунди)
-2	Лека седация	За кратко време се пробужда – зрителен контакт при повикване гласа (<10 секунди)
-3	Умерена седация	Движение или отваряне на очите при повикване (но без зрителен контакт)

ПОВИКВАНЕ

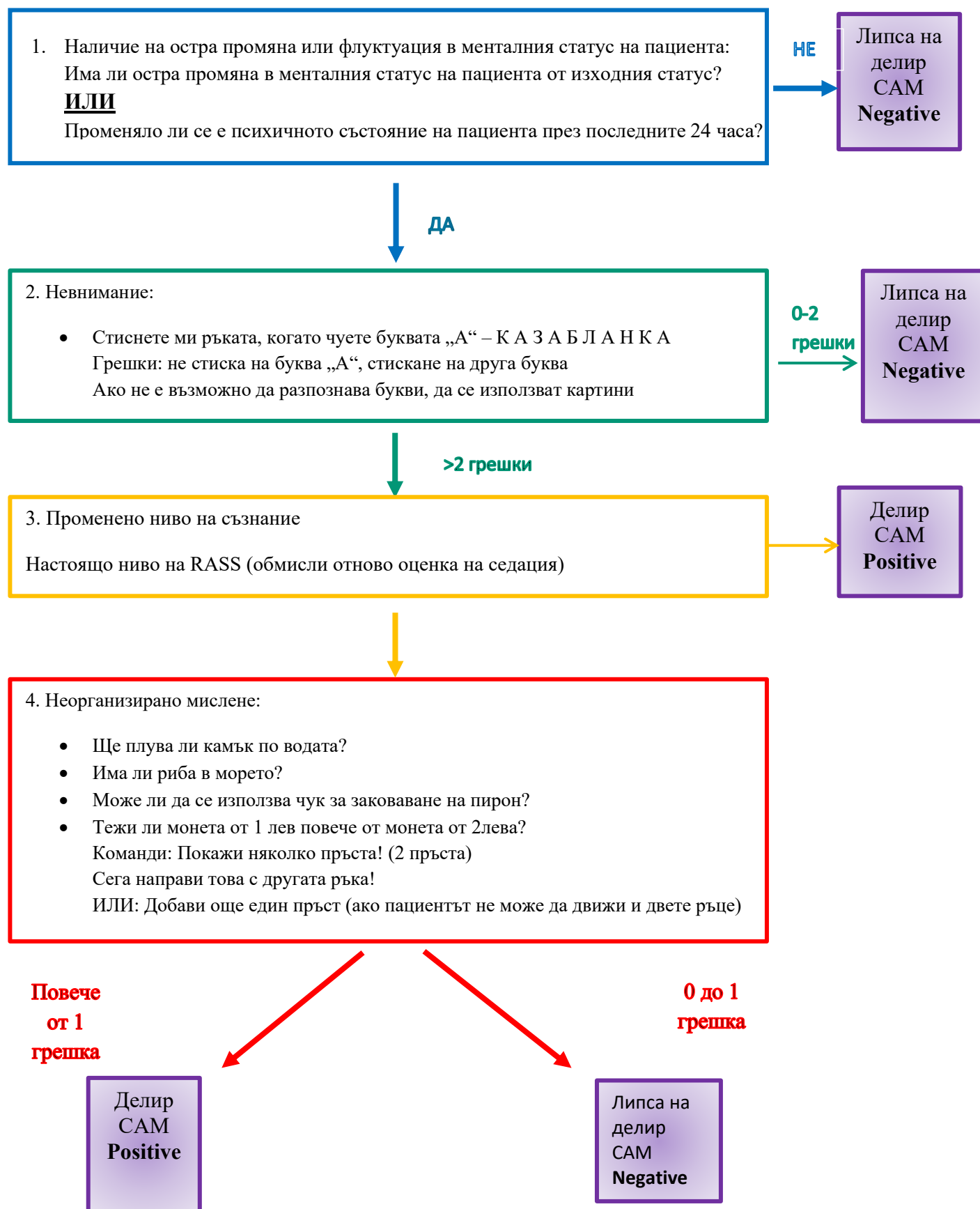
Ако RASS $\geq$ -3 продължете оценката с CAM-ICU (CAM-ICU позитивен или негативен)

-4	Дълбока седация	Липса на отговор при повикване, но наличие на движение или отваряне на очите при физическо стимулиране
-5	Не се събужда	Без отговор на гласова или физическа стимулация

ФИЗИЧЕСКИ СТИМУЛ

Ако RASS е -4 или -5 СПРИ (пациентът е в безсъзнание), ПРОВЕРИ по-късно

Фигура 8. Стъпка 2 – Оценка на делир Confusion Assessment Method (CAM - ICU)



4.2. Методи на изследването:

- **Документален метод:** разглеждане на медицинска документация на пациента (настояща и свързана с предишни заболявания и хоспитализации, ако е налична такава).
- **Клинични методи:** физикален и психичен статус – оценен предоперативно по време на предоперативна анестезиологична консултация и постоперативно на всеки шест часа и по-често при необходимост.
- **Лабораторни методи:** стандартни лабораторни изследвания при прием в НКБ и клиника по сърдечна хирургия предоперативно, и регулярни лабораторни изследвания в сърдечна реанимация, в допълнение към тях на сутринта на втори следоперативен ден изследване на стойностите на CRP. Лабораторните резултати са анализирани спрямо референтните стойности на Клинична лаборатория в НКБ.
- **Статистически методи:**

Настоящото емпирично изследване се базира на приложението на следните статистически методи:

1. **Вариационен анализ** на основните характеристики (параметри) на честотните разпределения на разглежданите величини.
2. **Independent Samples T-test** за проверка на статистически хипотези относно сравняване на средни стойности на две независими групи;
3. **Chi Square анализ** за проверка на статистически хипотези при **двумерни честотни разпределения**;
4. **ANOVA Test** за проверка на статистически хипотези.

Данните са записани и обработени във формата на статистическия пакет SPSS22/2022г.

1. Вариационен анализ на статистически редове

Вариационният анализ изследва изменението (вариането) на статистическите величини. Той дава тяхното едномерно честотно разпределение (в брой и проценти) и служи за измерване на основните характеристики на честотните им разпределения:

- **минималната стойност** (*Minimum*) – най-малката стойност;
- **максималната стойност** (*Maximum*) – най-голямата стойност;
- **средноаритметичната стойност** (*Mean*);
- **стандартното отклонение** (*Standard Deviation*) - мярка за разсейването на статистическата величина и други.

2. Independent Samples T-test

Този тест служи за проверка на статистически хипотези относно сравняване на средни стойности на две независими групи величини. Например – мъже и жени, пациенти без постоперативен делир и с постоперативен делир и други. Прави се проверка на нулевата хипотеза H_0 , която гласи, че няма статистически значима разлика между двете средни стойности на разглежданата величина за двете групи. Анализът се осъществява при статистическа грешка, която най-често е грешката от първи род $\alpha = 0.05 = 5\%$ при гаранционна вероятност $P = 95\%$. В статистическият пакет SPSS се използва равнище на значимост *Significance* (или *Sig.*). Ако характеристиката t е с равнище на значимост $\text{Sig.} > \alpha = 0.05$, то се приема нулевата хипотеза разлика между двете средни стойности на разглежданата величина за двете групи не е статистически значима. В противен случай се приема алтернативната хипотеза H_1 , която гласи, че разликата между двете средни стойности е статистически значима.

3. Chi Square анализ

При двумерните разпределения се сравняват резултатите, получени по данни за две **качествени (категорийни) променливи**. При тях обектите се разпределят в качествени групи (категории). При въвеждането им в програмата SPSS отделните категории се кодират с числа, които обаче не носят количествена информация за обектите, а само показват принадлежността им към дадена качествена група.

Кростаблиците представляват мощен метод за анализ на таблични данни. При тях статистически се обработва информацията от едно или няколко полета по редове, стълбове или общо. Тези полета могат да съдържат суми за броя на случаите в отделните категории, както и относителните им дялове (по редове, стълбове или общо за цялата извадка), така и в проценти.

Chi-Square- анализът по същество е проверка на статистическа хипотеза.

Определят се нулевата хипотеза H_0 и алтернативната хипотеза H_1 . Нулевата хипотеза гласи обикновено, че няма връзка между двете разглеждани величини, А алтернативната хипотеза H_1 гласи, че има връзка между двете величини.

Изчислява се характеристиката *Chi-Square* и се прави оценка на нейното равнище на значимост *Significance* (или *Sig.*). Ако $\text{Sig.} > \alpha$, то се приема за вярна нулевата хипотеза H_0 . Ако $\text{Sig.} \leq \alpha$, то се приема за вярна алтернативната хипотеза H_1 .

4. ANOVA Test

Този тест служи за проверка на статистически хипотези, когато едната величина е категорийна с повече от 2 категории, а другата е количествена.

Определят се нулевата хипотеза H_0 и алтернативната хипотеза H_1 . Нулевата хипотеза гласи обикновено, че няма връзка между двете разглеждани величини. Тя може да се изкаже още и по следния начин: Едната променлива не влияе на другата.

Алтернативната хипотеза H_1 гласи, че има връзка между двете величини или, че едната променлива влияе на другата.

Изчислява се характеристиката F по критерия на Фишер и се прави оценка на нейното равнище на значимост *Significance* (или *Sig.*). Ако $\text{Sig.} > \alpha$, то се приема за вярна нулевата хипотеза H_0 . Ако $\text{Sig.} \leq \alpha$, то се приема за вярна алтернативната хипотеза H_1 .

ГЛАВА 5

РЕЗУЛТАТИ

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ ЗА ПОЯВАТА НА ПОСТОПЕРАТИВЕН ДЕЛИР

Честота на постоперативен делир сред изследваната популация пациенти

Резултатите показват, че от общо 120 пациенти 49 (40,8%) са с проявление на постоперативен делир, а останалите 71 (59.2%) нямат проявление на постоперативен делир.



Фигура 9.– Разпределение на пациентите с и без ПОД

5.1. Изследване влиянието на предоперативните показатели за появата на ПОД Профил на пациентите

5.1.1. Разпределение по възраст и проява на ПОД

Изследването обхваща пациенти в напреднала възраст от 65 до 88 години. Средната възраст на пациентите без ПОД е 72.46 г. със стандартно отклонение 4,97 г. За

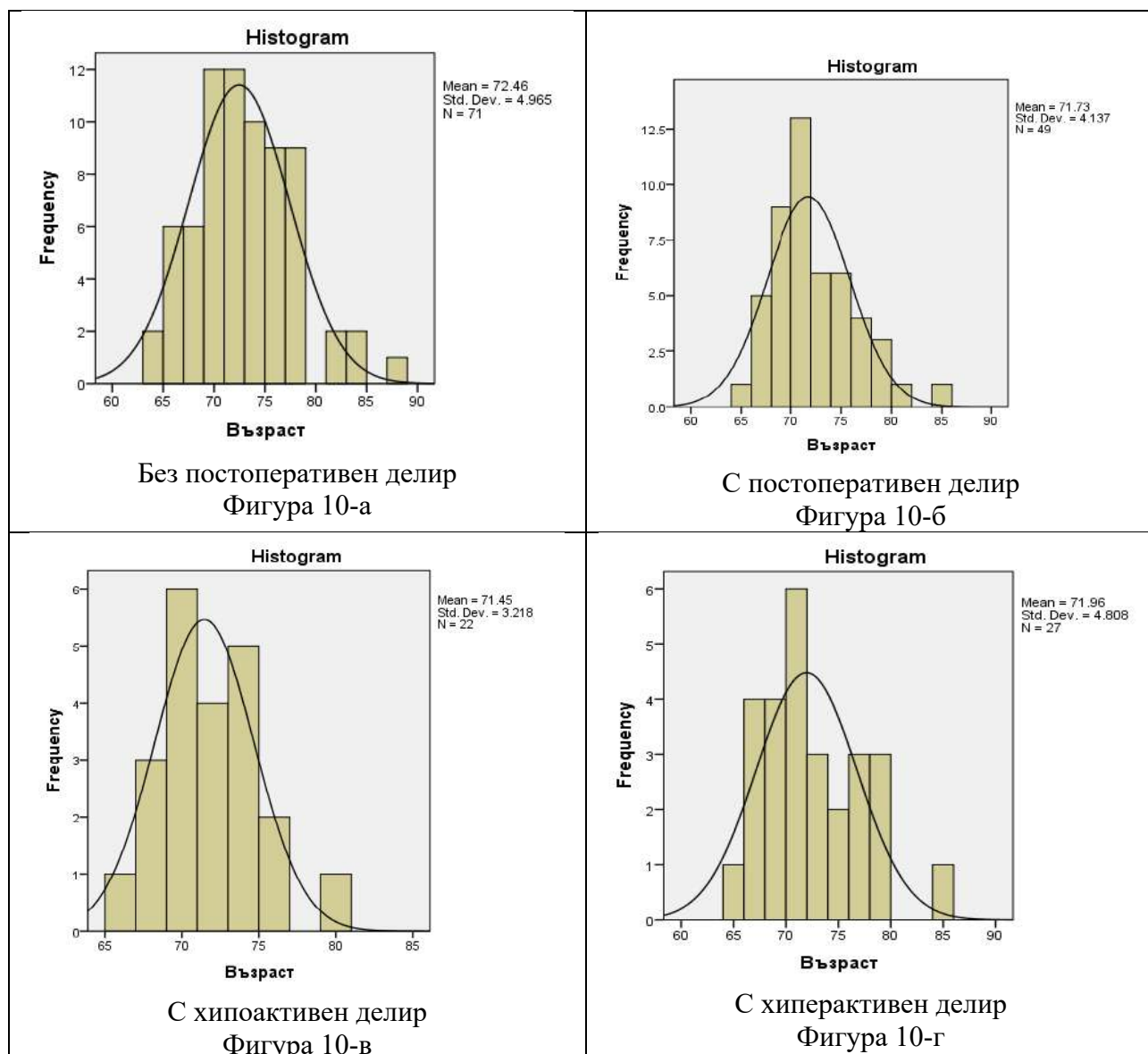
пациентите с постоперативен делир възрастта варира от 65 до 84 г., като средната възраст е 71,73 г. със стандартно отклонение 4.14 г.

Таблица 3. Разпределение на пациентите по възраст и ПОД

	Без делир	С постоперативен делир	С хипоактивен делир	С хиперактивен делир
Брой	71	49	22	27
Средна стойност	72.46	71.73	71.45	71.96
Стандартно отклонение	4.97	4.14	3.22	4.81
Медиана	72.00	71.00	71.00	71.00
Мода	71 ^a	70	70	70
Range	24	19	14	19
Минимум	65	65	66	65
Maximum	88	84	80	84
a. Multiple modes exist. The smallest value is shown				

При пациентите с хипоактивен делир средната възраст възлиза на 71.45 г. при стандартно отклонение 3.22 г., а при тези с хиперактивен делир е 71,96 г. при стандартно отклонение 4.81 г. Като се има предвид напредналата възраст на всички изследвани пациенти би могло да се предположи, че **възрастта се явява РФ за развитието на делир**, особено възрастта над 65 годишна възраст.

Фигури 10-а, 10-б, 10-в и 10-г показват тези четири разпределения по възраст и ПОД.



Фигура 10. Разпределение на пациентите по възраст

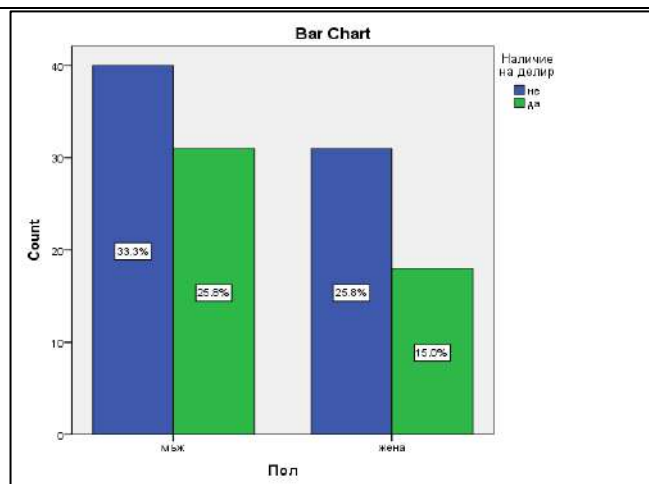
5.1.2. Разпределение по пол и проявление на ПОД

Емпиричното изследване обхваща 120 пациенти, от които 71 (59,2%) са мъже, а 49 (40,8%) – жени. От тях 49 пациенти (40,8%) са с проявления на ПОД, а при останалите 71 пациента (59,2%) няма установен ПОД. Резултатите показват, че **ПОД се среща по-често при мъжете от колкото при жените** – в случая с ПОД са 31 (25,8%) мъже и 18 (15,0%) жени.

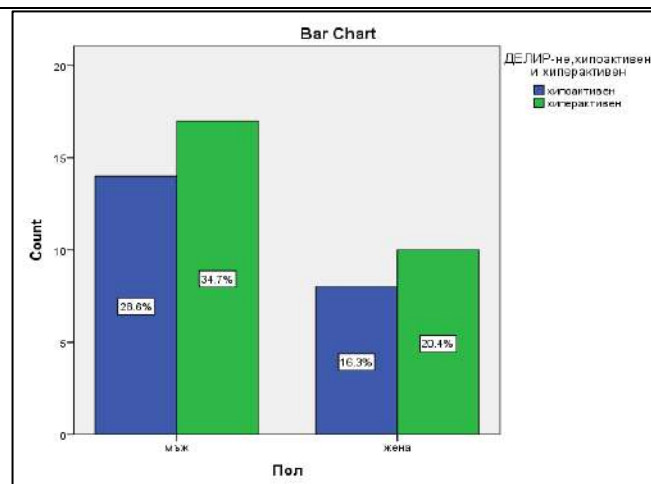
Таблица 4. Разпределение на пациентите по пол и постоперативен делир

			Без делир (1)	С постопера тивен делир (2)	Общо (1)+(2)	С хипоактивен делир (3)	С хиперактивен делир (4)	Общо (3)+(4)
Пол	мъж	Брой	40	31	71	14	17	31
		% от Пол	56.3%	43.7%	100.0%	45.2%	54.8%	100.0%
		% от Наличие на делир	56.3%	63.3%	59.2%	63.6%	63.0%	63.3%
		% от Общо	33.3%	25.8%	59.2%	28.6%	34.7%	63.3%
	жена	Брой	31	18	49	8	10	18
		% от Пол	63.3%	36.7%	100.0%	44.4%	55.6%	100.0%
		% от Наличие на делир	43.7%	36.7%	40.8%	36.4%	37.0%	36.7%
		% от Общо	25.8%	15.0%	40.8%	16.3%	20.4%	36.7%
Общо		Брой	71	49	120	22	27	49
		% от Пол	59.2%	40.8%	100.0%	44.9%	55.1%	100.0%
		% от Наличие на делир	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		% от Общо	59.2%	40.8%	100.0%	44.9%	55.1%	100.0%

В групата на пациентите с установен ПОД 22-ма (44.9% от тази група) са с проявление на хипоактивен делир. От тях 14 са мъже, а 8 са жени. С проявление на хиперактивен делир са 27 пациенти (55.1% от тази група). От тях 17 са мъже, а 10 – жени.



Фигура 11 - а. Разпределение на пациентите по пол и наличие на ПОД



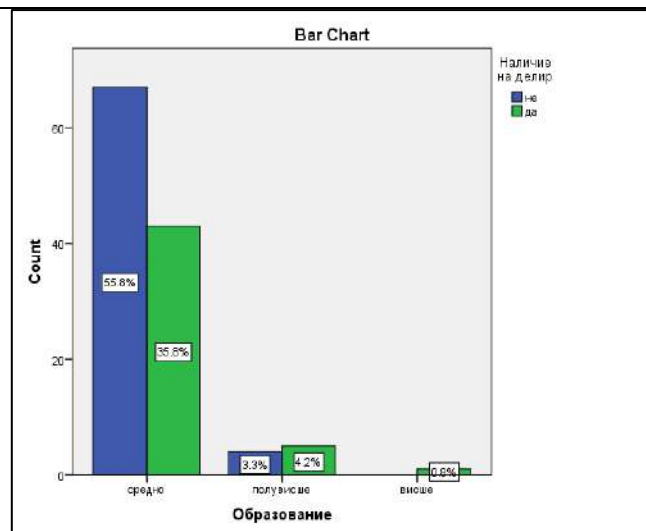
Фигура 11-б. Разпределение на пациентите по пол и вид ПОД

5.1.3. Разпределение на пациентите по степен на образование и проява на ПОД

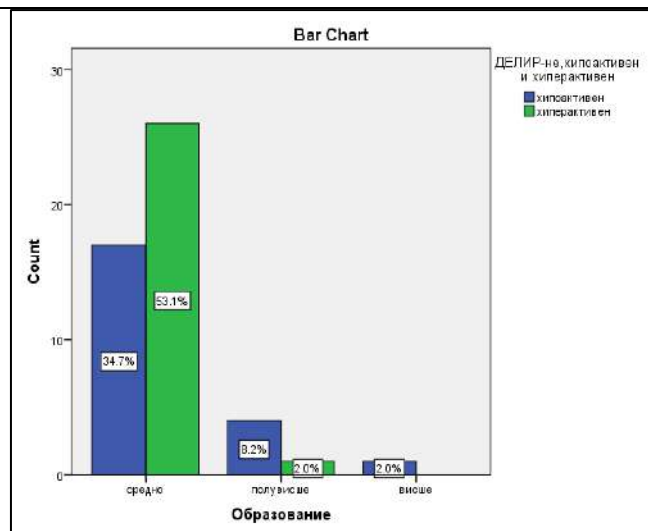
Един от включващите критерии за провеждане на изследването е пациентите да имат средно образование (завършен 12 клас според българското законодателство) с цел разбиране на целта на изследването и получаване на информирано съгласие за провеждането му. Затова са разгледани следните три степени на образование: средно, полувисше и висше образование. Таблица 5. показва, че преобладаващата част от 110 пациенти с относителен дял 91,7% са със средно образование. Само 9 (7,5%) са с полувисши образование и 1 с висше образование.

Таблица 5. Разпределение на пациентите по степени на образование и ПОД

	Без делир (1)	С постоперативен делир (2)	Общо (1)+(2)	С хипоактивен Делир (3)	С хиперактивен Делир (4)	Общо с постоперативен делир (3)+(4)
средно	67 (55.8%)	43 (35.8%)	110 (91.7%)	17 (34.7%)	26 (53.1%)	43 (87.8%)
полувисше	4 (3.3%)	5 (4.2%)	9 (7.5%)	4 (8.2%)	1 (2.0%)	5 (10.2%)
висше		1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)		1 (0.8%)
	120 (59.2%)	49 (40.8%)	120 (100.0%)	22 (44.9%)	27 (55.1%)	49 100.0%



Фигура 12-а. Разпределение на пациентите по степени на образование и наличие на ПОД



Фигура 12-б. Разпределение на пациентите по степени на образование и вид ПОД

В групата на пациентите с установен ПОД 22-ма (44.9% от тази група) са с проявление на хипоактивен делир. От тях 17 са със средно образование, 4 – с полувисше и 1 – с висше образование. С проявления на хиперактивен делир са 27 пациенти (55.1% от тази група). От тях 26 са със средно образование и 1 – с полувисше образование. По-голямата част от изследваните пациенти са със средно образование, затова не можем да отдиференцираме степента на образование като РФ за развитие на ПОД, но прави впечатление, че всички пациенти, които са с по-висока степен на образование (полувисше и висше) развиват ПОД с преобладаваща честота на хипоактивен делир.

5.1.4. Изследване на показателите тегло, ръст, BMI при проява на ПОД

За **пациентите без ПОД** теглото варира в интервала [45 кг. - 122 кг.], като средното тегло възлиза на 77.15 кг. със стандартно отклонение 14.40 кг. Ръстът варира в интервала [149 см. - 188 см.], а средният им ръст възлиза на 167.86 см. BMI на тази група пациенти варира в границите [17.58 – 36.21], а средната му стойност е 27.27 със стандартно отклонение 3.85.

За **пациентите с ПОД** теглото варира в интервала [54 кг. - 112 кг.], като средното тегло възлиза на 80.61 кг. със стандартно отклонение 14.86 кг. Ръстът им варира в интервала [143 см. - 190 см.], като средният им ръст е 168.67 см. BMI на тази група пациенти варира в по-големи граници - [17.28 – 40.90], а средната му стойност е 28.390 със стандартно отклонение 4.872.

За **пациентите с хипоактивен делир** теглото варира в интервала [61 кг. - 110 кг.], като средното тегло възлиза на 82.14 кг. със стандартно отклонение 15.15 кг. Ръстът им варира в интервала [143 см. - 183 см.], като средният им ръст е 167.77 см. BMI на тази група пациенти варира в интервала [23.74 – 36.76], а средната му стойност е 29.064 със стандартно отклонение 3.777.

За **пациентите с хиперактивен делир** теглото варира в интервала [54 кг. - 112 кг.], като средното тегло възлиза на 79.37 кг. със стандартно отклонение 14.79 кг. Ръстът им варира в интервала [145 см. - 190 см.], като средният им ръст е 169.41 см. ВМІ на тази група пациенти варира в по-големи граници - [17.28 – 40.90], а средната му стойност е 27.841 при по-голямо стандартно отклонение в размер на 5.622.

Таблица 6. Дескриптивна статистика на показателите тегло, ръст и ВМІ за пациентите без и със ПОД– общо и по видове делир

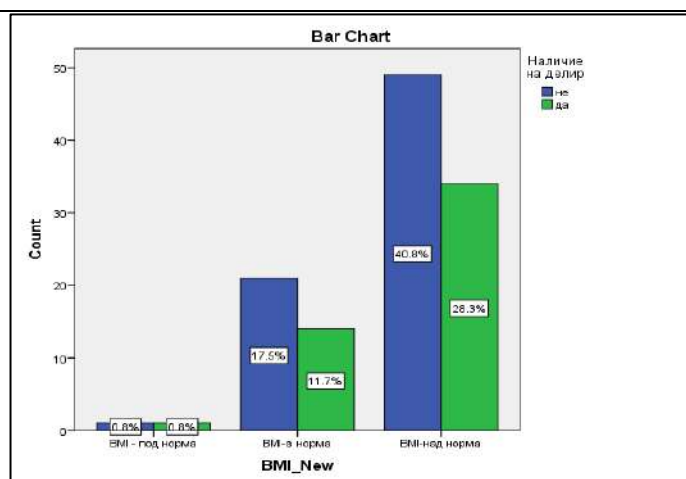
	Без делир			С постоперативен делир			С хипоактивен делир			С хиперактивен делир		
	Тегло (кг.)	Ръст (см.)	ВМІ	Тегло (кг.)	Ръст (см.)	ВМІ	Тегло (кг.)	Ръст (см.)	ВМІ	Тегло (кг.)	Ръст (см.)	ВМІ
Брой	71	71	71	49	49	49	22	22	22	27	27	27
Средна стойност	77.15	167.86	27.27	80.61	168.67	28.390	82.14	167.77	29.064	79.37	169.41	27.841
Стандартно отклонение	14.40	9.90	3.85	14.863	10.869	4.872	15.154	10.672	3.777	14.791	11.174	5.622
Range	77	39	18.63	58	47	23.62	49	40	13.02	58	45	23.62
Минимум	45	149	17.58	54	143	17.28	61	143	23.74	54	145	17.28
Maximum	122	188	36.21	112	190	40.90	110	183	36.76	112	190	40.90

Таблица 7. Разпределение на пациентите според ВМІ и ПОД

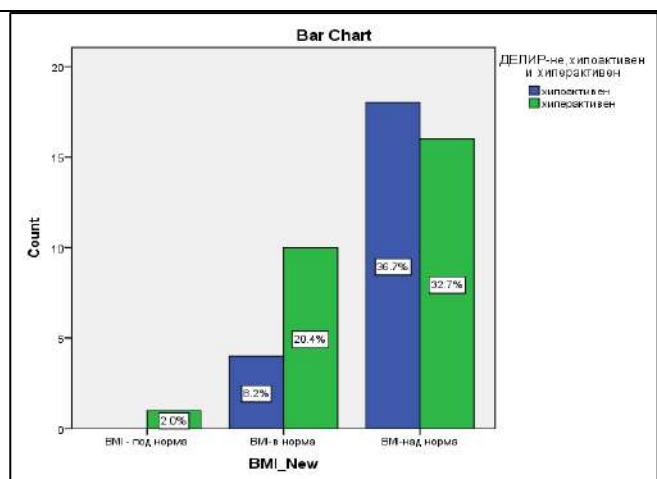
	Без делир (1)	С ПОД (2)	Общо (1) + (2)	С хипоактивен Делир (3)	С хиперактивен Делир (4)	Общо с ПОД (3) + (4)
ВМІ под норма <18	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)		1 (0.8%)	1 (0.8%)
ВМІ в норма (18÷25)	21 (17.5%)	14 (11.7%)	35 (29.2%)	4 (8.2%)	10 (20.4%)	14 (28.6%)
ВМІ над норма (>25)	49 (40.8%)	34 (28.3%)	83 (69.2%)	18 (36.7%)	16 (32.7%)	34 (69.4%)
Общо	71 (59.2%)	49 (40.8%)	120 (100.0%)	22 (44.9%)	27 (55.1%)	49 (100.0%)

Под норма на BMI под 18 са 2-ма пациенти – по един без делир и с ПОД. При 35 с общ относителен дял 29.2% BMI е в норма до 25, а при останалите 83-ма пациенти, съставлящи 69.2% от общия брой, BMI е над нормата. От тях 49 (59.0%) са без делир, а 34 (41.0%) са с ПОД. От пациентите с ПОД 32,7% са с хиперактивен делир, тези пациенти са със средна стойност на BMI 27,841 (наднормено тегло), а 36,7% са с хипоактивен делир със средна стойност на BMI 29,064 (наднормено тегло горна граница 29,9).

В изследваната група не се установи статистически значима зависимост между BMI и честотата на ПОД. Следователно, в настоящето проучване BMI не се явява независим РФ за ПОД.



Фигура 13-а. Разпределение на пациентите по BMI и наличие на ПОД



Фигура 13-б. Разпределение на пациентите по BMI и вид ПОД

5.1.5. Разпределение на пациентите относно наличието на ИБС, клапен порок, АХ, ДЛП, ППМ и ПОД

Изследва се наличието на постоперативен делир при пациенти със сърдечна патология. Показателите, които се разглеждат са:

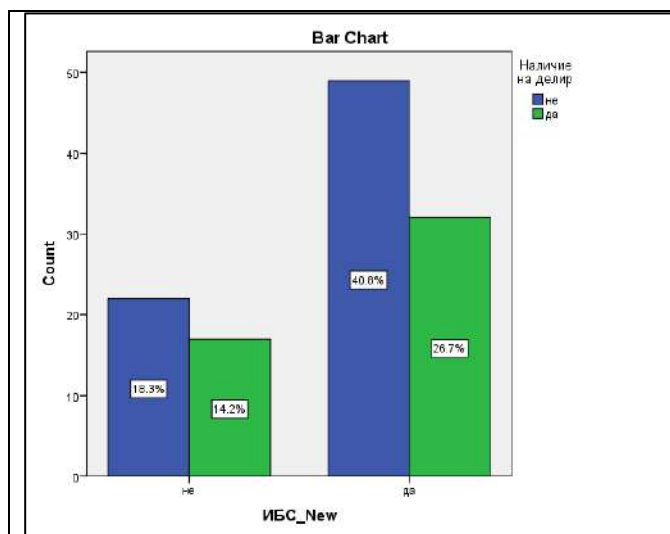
- исхемична болест на сърцето (ИБС)
- клапен порок
- артериална хипертония (АХ)
- дислипидемия (ДЛП)
- перманентно предсърдно мъждене (ППМ)

ИБС се среща при 81 пациенти с общ относителен дял 67.5%. От тях 49 (40.8%) са без делир, а 32-ма (26.7%) са с ПОД. В групата с ПОД 18 (36,7%) пациенти са с хипоактивен делир, а 14 (28,6%) са с хиперактивен делир.

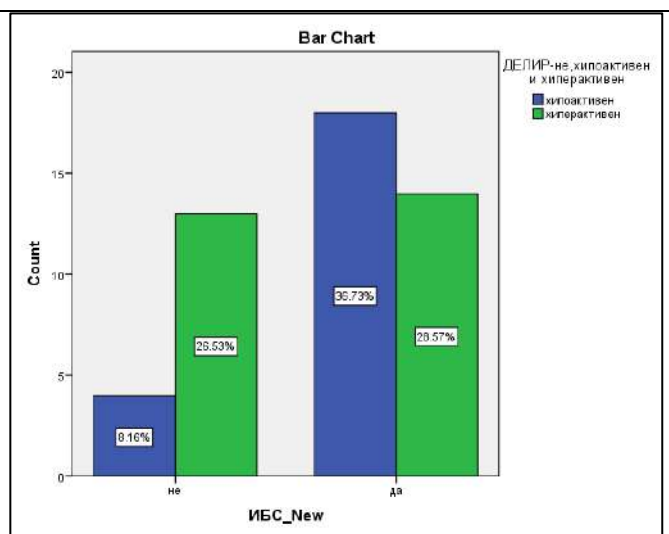
Таблица 8. Разпределение на пациентите според ИБС и ПОД

	Без делир (1)	С постоперативен делир (2)	Общо (1)+(2)	С хипоактивен Делир (3)	С хиперактивен Делир (4)	Общо с постоперативен делир (3)+(4)
не	22 (18.3%)	17 (14.2%)	39 (32.5%)	4 (8.2%)	13 (26.5%)	17 (34.7%)
да	49 (40.8%)	32 (26.7%)	81 (67.5%)	18 (36.7%)	14 (28.6%)	32 (65.3%)
Общо	71 (59.2%)	49 (40.8%)	120 (100.0%)	22 (44.9%)	27 (55.1%)	49 (100.0%)

Следващите две фигури показват относителните дялове на това разпределение на пациентите с ПОД.



Фигура 14-а. Разпределение на пациентите по ИБС и наличие на ПОД



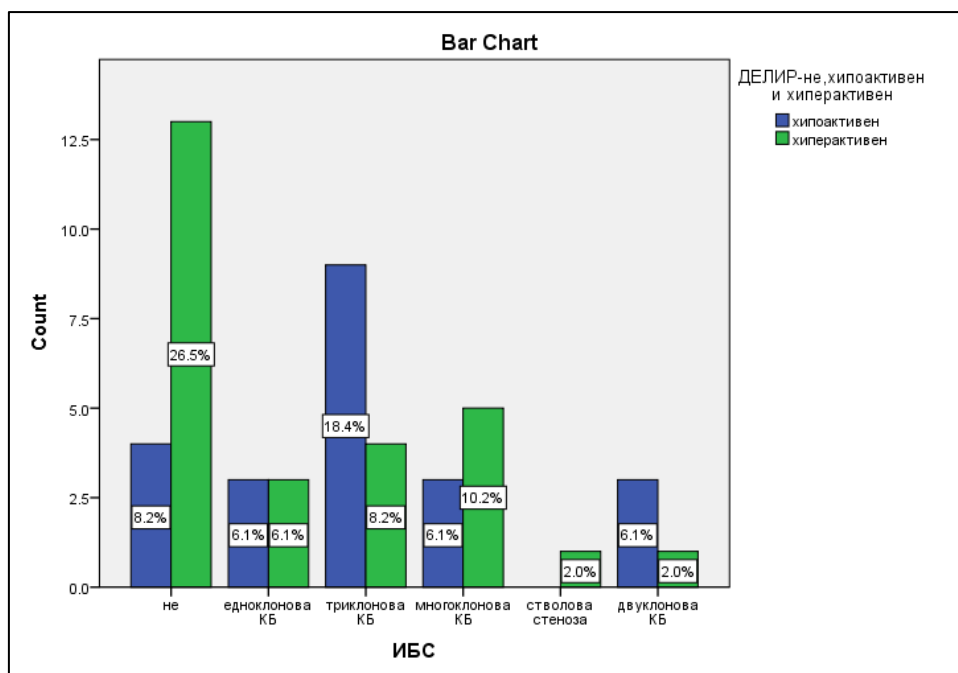
Фигура 14-б. Разпределение на пациентите по ИБС и вид ПОД

Таблица 9. Разпределение на пациентите според вида ИБС и вида ПОД

	Без делир (1)	С постоперативен делир (2)	Общо (1)+(2)	С хипоактивен Делир (3)	С хиперактивен Делир (4)	Общо с постоперативен делир (3)+(4)
не	22 (18.3%)	17 (14.2%)	39 (32.5%)	4 (8.2%)	13 (26.5%)	17 (34.7%)
едноклонова КБ	6 (5.0%)	6 (5.0%)	12 (10.0%)	3 (6.1%)	3 (6.1%)	6 (12.2%)
двуклонова КБ	7 (5.8%)	4 (3.3%)	11 (9.2%)	3 (6.1%)	1 (2.0%)	4 (8.2%)
триклонова КБ	21 (17.5%)	13 (10.8%)	34 (28.3%)	9 (18.4%)	4 (8.2%)	13 (26.5%)
многоклонова КБ	10 (8.3%)	8 (6.7%)	18 (15.0%)	3 (6.1%)	5 (10.2%)	8 (16.3%)
стволова стеноза	4 (3.3%)	1 (0.8%)	5 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
St post OPCAB	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)			
Общо	71 (59.2%)	49 (40.8%)	120 (100.0%)	22 (44.9%)	27 (55.1%)	49 (100.0%)

От 49 пациенти с ПОД 17 (34.7%) са без ИБС, 6 (12.2%) са с едноклонова КБ, 4(3,3%) са с двуклонова КБ, 13 (26.5%) с триклонова КБ, 8 (16.3%) – с многоклонова КБ, 1 със стволова стеноза и 4 (8.2%) - са пациенти след OPCAB. Следователно колкото повече коронарни артерии са ангажирани в процеса на ИБС, толкова повече нараства честотата на ПОД. Триклоновата КБ може да се отграничи като РФ за развитие на ПОД. Повече от половината от пациентите с триклонова КБ са с хипоактивен делир – 18,4%, спрямо пациентите с триклонова КБ и развитие на клиника на хиперактивен делир – 8,2%.

Следващата фигура показва разпределението в относителни дялове по вид ИБС и вид ПОД.



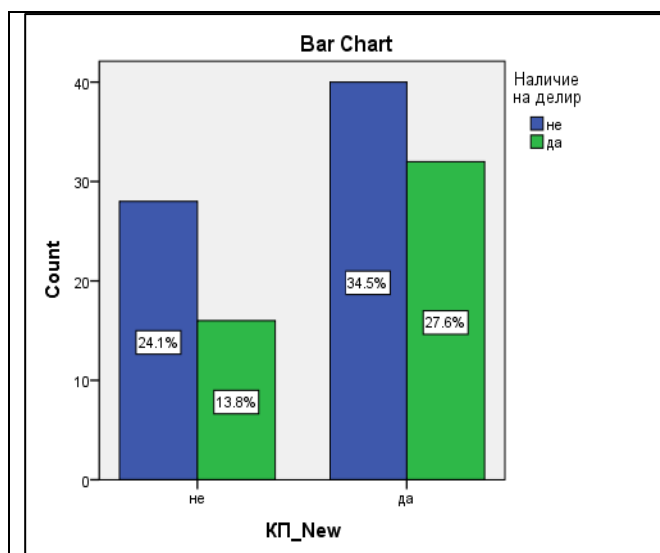
Фигура 15. Разпределение на пациентите по вид ИБС и вид ПОД

Таблица 10. Разпределение на пациентите според наличие на клапен порок и ПОД

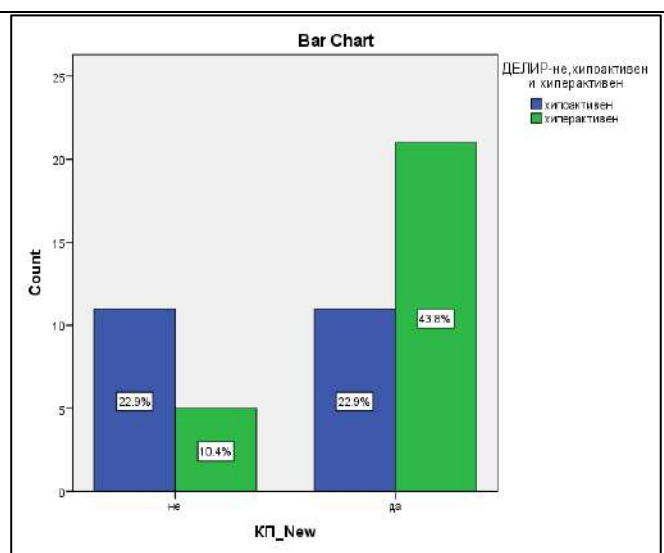
	Без делир (1)	С постоперативен делир (2)	Общо (1)+(2)	С хипоактивен Делир (3)	С хиперактивен Делир (4)	Общо с постоперативен делир (3)+(4)
не	28 (24.1%)	16 (13.8%)	44 (37.9%)	11 (22.9%)	5 (10.4%)	16 (33.3%)
да	40 (34.5%)	32 (27.6%)	72 (62.1%)	11 (22.9%)	21 (43.8%)	32 (66.7%)
Общо	68 (58.6%)	48 (41.4%)	116 (100.0%)	22 (45.8%)	26 (54.2%)	48 (100.0%)

От 48 пациенти с ПОД с клапен порок са 32-ма (27.6%). От тях с хипоактивен делир са 11 пациенти, а с хиперактивен делир - 21. Прави впечатление, че при пациентите с клиника на ПОД почти двойно повече са пациентите с клиника на хиперактивен делир.

Следващата фигура показва разпределенията в относителни дялове относно наличието на клапанен порок и ПОД.



Фигура 16-а. Разпределение на пациентите по клапанен порок и наличие на ПОД



Фигура 16-б. Разпределение на пациентите по клапанен порок и вид ПОД

Прилагайки Chi-Square Test е установено, че съществува **зависимост между наличието на клапния порок и вида ПОД** (Таблица 1.2.4). Основание за това заключение дава характеристиката Pearson Chi-Square = 5.077, чието равнище на значимост Asymp. Sig. (2-sided) = 0.024 < α = 0.05.

Установена е умерена корелационна зависимост между клапния порок и вида ПОД с коефициент Cramer's V = 0.325 > 0.3.

Таблица 11. Резултати от Chi-Square Test

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	5.077 ^a	1	.024
Continuity Correction ^b	3.787	1	.052
Likelihood Ratio	5.150	1	.023
Fisher's Exact Test			
Linear-by-Linear Association	4.971	1	.026
N of Valid Cases	48		
a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.33.			
b. Computed only for a 2x2 table			
Symmetric Measures			

		Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Phi	.325	.024
	Cramer's V	.325	.024
N of Valid Cases		48	

Следващата таблица представя разпределението на пациентите по вид клапен порок и постоперативен делир.

Таблица 12. Разпределение на пациентите по вид клапен порок и ПОД

Вид клапен порок	хипоактивен	хиперактивен	Общо
не	11 (9.3%)	5 (4.2%)	16 (13.5%)
високостепенна аортна стеноза	3 (2.5%)	5 (4.2%)	8 (6.7%)
високостепенна митрална регургитация	3 (2.5%)	8 (6.8%)	11 (9.3%)
високостепенна митрална регургитация, високостепенна аортна стеноза	2 (1.7%)	2 (1.7%)	4 (3.4%)
високостепенна митрална регургитация, умерена аортна регургитация	0 (0.0%)	3 (2.5%)	3 (2.5%)
тромбоза на митрална клапанна протеза	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
високостепенна аортна регургитация, аневризма на абдоминална аорта	1 (0.8%)	2 (1.7%)	3 (2.5%)
тромбоза на аортна клапна протеза	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
високостепенна митрална стеноза, високостепенна аортна регургитация	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Общо	22 (22.0%)	26 (22.0%)	48 (44.0%)

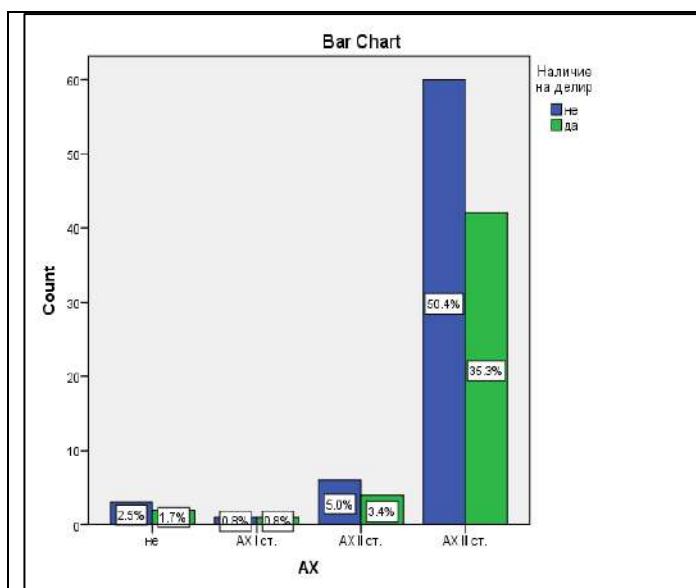
Резултатите показват, че делир се развива по-често при пациенти с високостепенна митрална регургитация – 11 (9.3%), от които преобладават пациентите с хиперактивен делир – 8 (6,8%), следвани от пациентите с високостепенна аортна стеноза – 8 (6.7%), в чиято група отново преобладава клиниката на хиперактивен делир 5 (4,2%), както и тяхната комбинация – при 4 пациенти (3.4%) с високостепенна митрална регургитация и високостепенна аортна стеноза, при които половината от

пациентите са с клиника на хипоактивен делир, а другата половина са с клиника на хиперактивен делир.

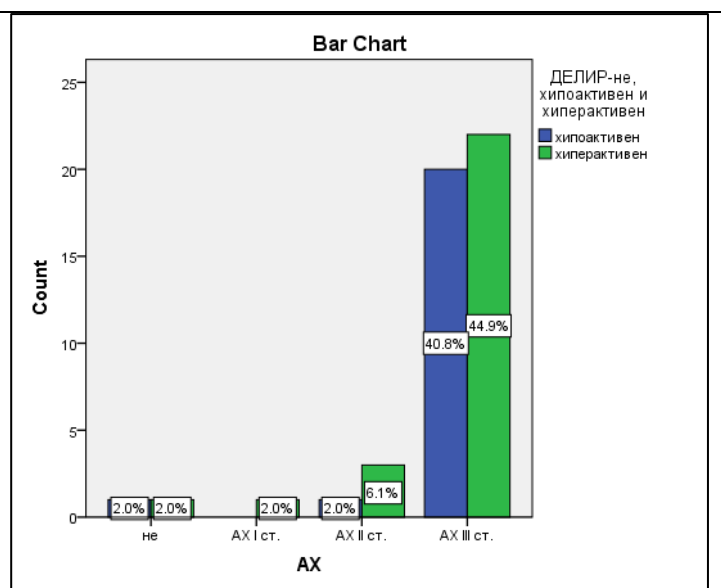
Таблица 13. Разпределение на пациентите с АХ и ПОД

	Без делир (1)	С постоперативен делир (2)	Общо (1) + (2)	С хипоактивен Делир (3)	С хиперактивен Делир (4)	Общо с ПОД (3) +(4)
не	3 (2.5%)	2 (1.7%)	5 (4.2%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (4.1%)
АХ I ст.	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)		1 (2.0%)	1 (2.0%)
АХ II ст.	6 (5.0%)	4 (3.4%)	10 (8.4%)	1 (2.0%)	3 (6.1%)	4 (8.2%)
АХ III ст.	60 (50.4%)	42 (35.3%)	102 (85.7%)	20 (40.8%)	22 (44.9%)	42 (85.7%)
Общо	70 (58.8%)	49 (41.2%)	119 (100.0%)	22 (44.9%)	27 (55.1%)	49 (100.0%)

Анализът показва, че преобладаващата част 42-ма пациенти, съставлящи 35,3% с установен ПОД са с придружаващо заболяване АХ III-та степен. От тях 20 (40.8%) са с хипоактивен делир, а останалите 22-ма (44.9%) – с хиперактивен делир, т.е. няма съществено значение по отношение на моторния фенотопи на ПОД. Нарастването на степента на АХ (т.е. неоптималния контрол на артериалното налягане) увеличава честотата на ПОД.



Фигура 17-а. Разпределение на пациентите с АХ и наличие на ПОД

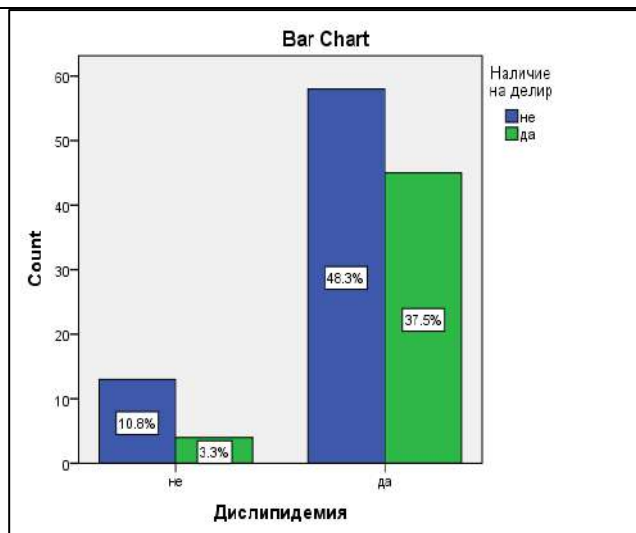


Фигура 17-б. Разпределение на пациентите с АХ и вид ПОД

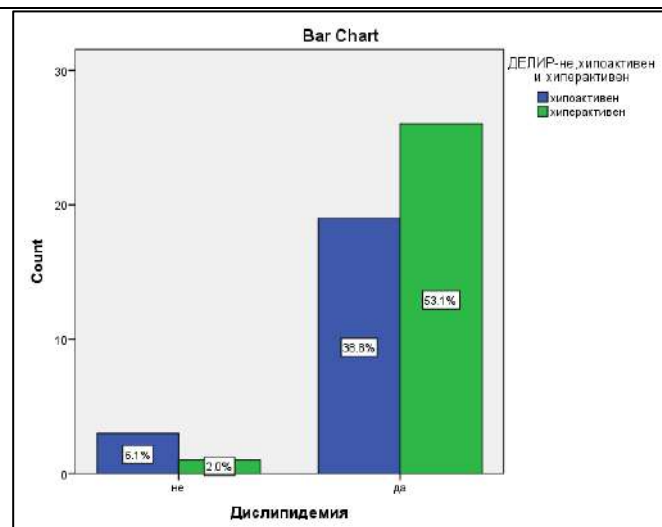
Таблица 14. Разпределение на пациентите с ДЛП и ПОД делир

	Без делир (1)	С постоперативен делир (2)	Общо (1)+(2)	С хипоактивен Делир (3)	С хиперактивен Делир (4)	Общо с постоперативен делир (3)+(4)
не	13 (10.8%)	4 (3.3%)	17 (14.2%)	3 (6.1%)	1 (2.0%)	4 (8.2%)
да	58 (48.3%)	45 (37.5%)	103 (85.8%)	19 (38.8%)	26 (53.1%)	45 (91.8%)
Общо	71 (59.2%)	49 (40.8%)	120 (100.0%)	22 (44.9%)	27 (55.1%)	49 (100.0%)

Преобладаващата част от изследваните пациенти 103 на брой, съставляващи 85,8% от всички пациенти са с придружаващо заболяване дислипидемия. От тях 37,5% са с клиника на ПОД, което показва, че ДЛП е рисков фактор за ПОД. Подразделението спрямо моторния фенотип на ПОД е следното: 19 пациенти (38,8%) са с хипоактивен делир, а преобладаващата част от пациентите с ПОД – 26 (53,1%) са с клиника на хиперактивен делир.



Фигура 18-а. Разпределение на пациентите с дислипидемия и наличие на ПОД

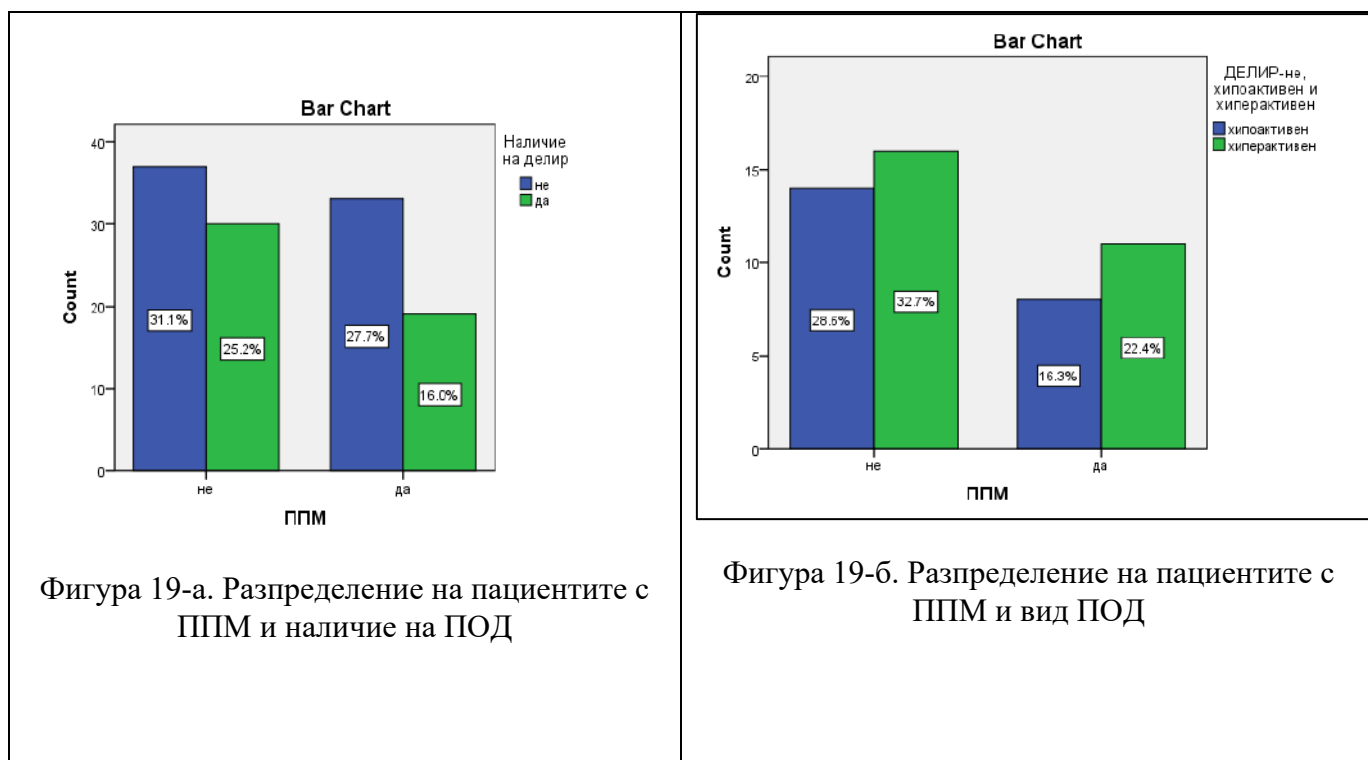


Фигура 18-б. Разпределение на пациентите с дислипидемия вид ПОД

Таблица 15. Разпределение на пациентите с ППМ и ПОД

	Без делир (1)	С постоперативен делир (2)	Общо (1)+(2)	С хипоактивен Делир (3)	С хиперактивен Делир (4)	Общо с постоперативен делир (3)+(4)
не	37 (31.1%)	30 (25.2%)	67 (56.3%)	14 (28.6%)	16 (32.7%)	30 (61.2%)
да	33 (27.7%)	19 (16.0%)	52 (43.7%)	8 (16.3%)	11 (22.4%)	19 (38.8%)
Общо	70 (58.8%)	49 (41.2%)	119 (100.0%)	22 (44.9%)	27 (55.1%)	49 (100.0%)

От общо 119 пациенти 52-ма (43.7%) са с перманентно ПМ, а 19 (16.0%) от тях са с ПОД. Това показва, че ППМ не е рисков фактор. От пациентите с ППМ и ПОД разпределението спрямо моторния фенотип е: хипоактивен делир 8 пациенти (16,3%), хиперактивен делир – 11 пациенти (22,4%).

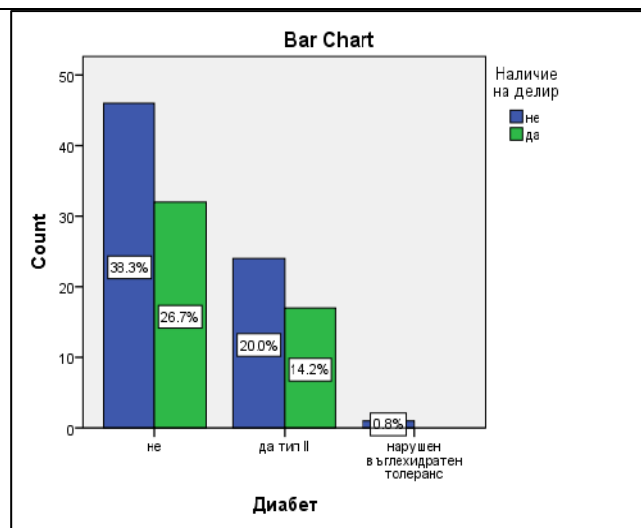


5.1.6. Разпределение на пациентите с диабет и други предоперативни показатели относно ПОД

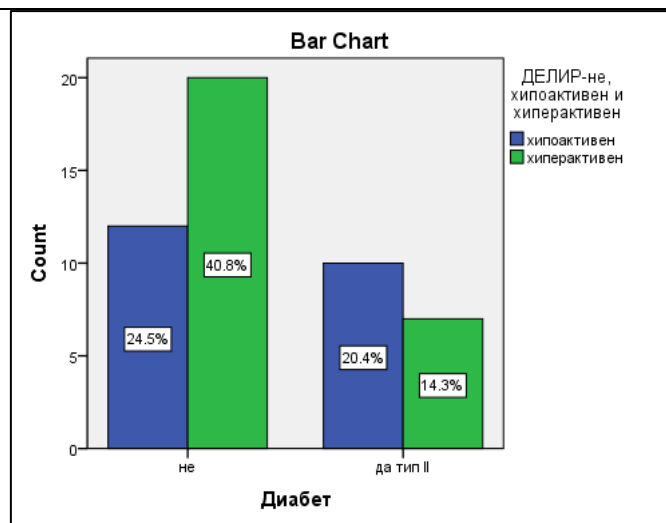
Таблица 16. Разпределение на пациентите с диабет и ПОД

	Без делир (1)	С постоперативен делир (2)	Общо (1)+(2)	С хипоактивен Делир (3)	С хиперактивен Делир (4)	Общо с постоперативен делир (3)+(4)
не	46 (38.3%)	32 (26.7%)	78 (65.0%)	12 (24.5%)	20 (40.8%)	32 (65.3%)
да тип II	24 (20.0%)	17 (14.2%)	41 (34.2%)	10 (20.4%)	7 (14.3%)	17 (34.7%)
нарушен въгледриат ен толеранс	1 (0.8%)		1 (0.8%)			
Общо	71 (59.2%)	49 (40.8%)	120 (100.0%)	22 (44.9%)	27 (55.1%)	49 (100.0%)

Пациентите без развитие на делир са преобладаваща част от пациентите със ЗД тип II – 20% в сравнение с пациентите с клиника на ПОД и ПЗ ЗД тип II - 17 пациенти и съставят 14.2% от изследваните 120 пациенти. От тях с хипоактивен делир са 10 (20.4% в тази група), с хиперактивен делир са 7 (14.3%).



Фигура 20-а. Разпределение на пациентите с диабет и наличие на ПОД



Фигура 20-б. Разпределение на пациентите с диабет и вид ПОД

Следователно диабетът не може да се отнесе към предразполагащите РФ за развитие на ПОД.

5.1.7. Предоперативни лабораторни показатели относно ПОД

Предоперативните лабораторни резултати показват, че пациентите с ПОД са с високи средни стойности на креатинин (Creat 112mmol/l спрямо 105,7 mmol/l при пациентите без клиника на делир), по-ниска фракция на изтласкване на лява камера (средна стойност на ФИ на лява камера 50,47% спрямо 57,50% при пациентите без делир). Останалите показатели не показват значителни различия в изследваните групи пациенти.

Таблица 17. Предоперативни лабораторни показатели, фракция на изтласкаване и централно венозно налягане за пациентите без и със ПОД– общо

	Без делир					С постоперативен делир				
	Брой	Средна стойност	Станд. отклонение	Мин.	Макс.	Брой	Средна стойност	Станд. отклонение	Минимум	Максимум
Hgb g/L	71	137.44	18.511	100	174	49	135.41	16.093	87	167
Hct %	71	0.4062	0.05423	0.28	0.52	49	0.3973	0.05203	0.25	0.54
WBC G/L	71	7.841	2.20082	4.0	14.5	49	8.298	2.6407	4.5	17.0
Albumin g/l	71	40.272	4.1143	29.0	50.1	49	39.690	3.9030	26.0	46.2
Creatinine μ mol/L	71	105.70	29.673	52.0	199.0	49	112.47	90.516	63	697
CRP mg/l	40	11.770	19.1576	0.2	78.6	49	11.463	14.4571	0.1	74./6
EF %	71	57,50	10.281	35	80	49	50.47	9.646	36	68
CVP mmHg	70	11.49	3.161	5	20	49	11.00	3.446	5	21

Таблица 18. Предоперативни лабораторни показатели за пациентите без и със ПОД– по видове делир

	С хипоактивен делир					С хиперактивен делир				
	Брой	Средна стойност	Станд. отклонение	Мин.	Макс.	Брой	Средна стойност	Станд. отклонение	Мин.	Макс.
Albumin g/l	22	39.377	3.4579	31.0	44.0	27	39.944	4.2797	26.0	46.2
CRP mg/l	22	9.723	16.3521	0.4	74.6	27	12.881	12.8545	0.1	57.6
Creatinine μ mol/L	22	94.32	14.164	63	122	27	127.26	120.241	64	697
Hgb g/L	22	136.73	13.809	112	156	27	134.33	17.839	87	167
Hct %	22	0.3964	0.04424	0.32	0.48	27	0.3981	0.05844	0.25	0.54
EF %	22	51.50	9.884	36	68	27	49.63	9.552	36	68
CVP mmHg	22	10.59	3.800	5	21	27	11.33	3.162	6	20
WBC G/L	22	8.705	2.7385	5.7	17.0	27	7.967	2.5617	4.5	16.0

Анализът показва, че при пациентите с хиперактивен делир изходните средни стойности на CRP са по-високи от тези при пациенти с хипоактивен делир (12,881 спрямо 9,73), по-високи средни стойности на креатинин при хиперактивен делир в сравнение с хипоактивен делир (127,26 спрямо 94,32 при пациенти с хипоактивен делир), ФИ на лява камера под 50 % - 49,63%, по-високи средни стойности на ЦВН – +11,33 mmHg. Останалите показатели са без сигнификантни разлики между пациентите с хипо и хиперактивен делир.

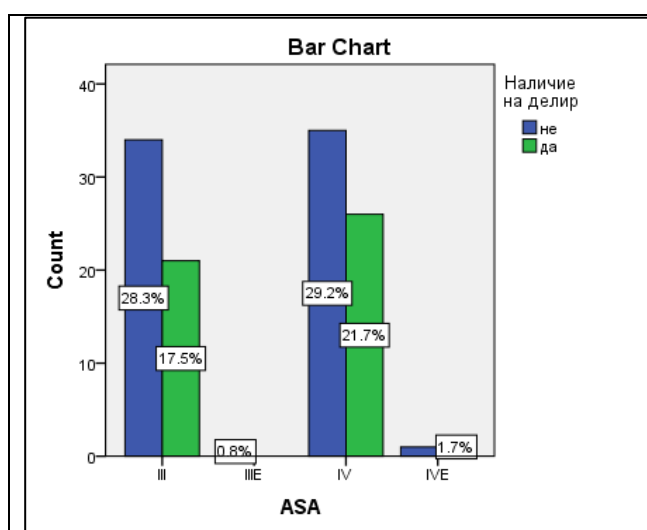
От гореизложеното следва, че няма статистически значима разлика в предоперативните лабораторни показатели при пациентите с и без ПОД.

5.1.8. Оценка на риска по ASA, EUROSCORE II и връзката с ПОД

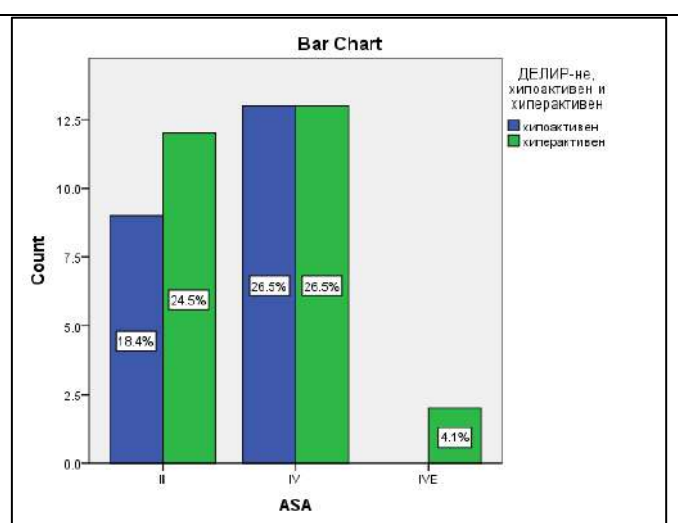
Таблица 19. Оценка на анестезиологичния риск чрез ASA

	Без делир 1	С постоперати вен делир 2	Общо 1+ 2	С хипоактивен Делир 3	С хиперактивен Делир 4	Общо с постоперативен делир 3 + 4
III	35 (29,1%)	21 (17,5%)	56 (46,6%)	9 (18,4%)	12 (24,5%)	21 (42,9%)
IV	36(30%)	28(33,4%)	64 (53,3%)	13 (26,5%)	15 (30,6%)	28(57,1%)
	71 (59.2%)	49 (40.8%)	120 (100.0%)	22 (44.9%)	27 (55.1%)	49 (100.0%)

Пациентите, подложени на сърдечна операция се оценяват на база на основното си заболяване като III и IV клас по ASA. Прави впечатление, че нарастването на оценката по ASA увеличава и броя на пациенти с ПОД – 28 (33,4%), от които 26,5% са с хипоактивен делир, а 30,6% са с хиперактивен делир. Покачването на оценката по ASA води до покачване в честотата на пациенти с хиперактивен делир.



Фигура 21 – а. Оценка на риска без и със ПОД



Фигура 21 – б. Оценка на риска според вида на

Сравнителен анализ и оценка на EUROSCORE2 за пациентите без ПОД, с хипоактивен делир и с хиперактивен делир

Таблица 20. Дескриптивна статистика на показателите

Euroscore2 (%)								
	N	Средна стойност	Станд. отклонение	Станд. грешка	95% Доверителен интервал		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
Не	71	5.2827	7.12765	.84590	3.5956	6.9698	.78	37.64
хипоактивен	22	5.8736	6.16559	1.31451	3.1400	8.6073	.91	21.50
хиперактивен	27	7.9985	8.92463	1.71755	4.4681	11.5290	1.05	38.78

При хиперактивния делир се наблюдава най-голяма средна стойност на Euroscore2 (%) в размер на 7.9985, докато при пациентите без делир този коефициент възлиза на 5.2827, а при тези с хипоактивен делир е 5.8736. Наблюдава се прогресивно повишаване на средните стойности на EuroSCORE II от групата без делир (5.28%) към тази с хипоактивен делир (5.87%), като най-високи стойности се наблюдават при пациентите с хиперактивен делир (8.00%). 95% доверителните интервали между крайните групи не се припокриват напълно, което подсказва възможна статистическа значимост.

ANOVA test показва обаче, че тези разлики не са статистически значими, което се дължи на малкия брой пациенти с хипоактивен и хиперактивен делир под 30 (характеристиката $F = 1.318$ е с равнище на значимост $\text{Sig.} = 0.272 > \alpha = 0.05$).

Пациентите с хиперактивен постоперативен делир показват най-висока средна стойност на EuroSCORE II и най-голяма дисперсия, докато пациентите без делир имат по-ниски рискови профили. Това може да предполага връзка между по-високата предоперативна тежест и риска от развитие на делир.

5.2. Изследване влиянието на интраоперативните показатели за появата на ПОД

5.2.1. Вид оперативна интервенция и ПОД

Следващата таблица представя разпределението на пациентите с и без делир по видове оперативни интервенции.

Таблица 21. Разпределение по видове оперативна интервенция

	Без делир 1	С постоперативен делир 2	Общо 1+2	С хипоактивен Делир 3	С хиперактивен Делир 4	Общо с постоперативен делир 3+4
Коронарна хирургия	30 (25.0%)	18 (15.0%)	48 (40.0%)	12 (24.5%)	6 (12.2%)	18 (36.7%)
Клапна хирургия	27 (22.5%)	19 (15.8%)	46 (38.3%)	6 (12.2%)	13 (26.5%)	19 (38.8%)
Комбинирана хирургия	14 (11.7%)	12 (10.0%)	26 (21.7%)	4 (8.2%)	8 (16.3%)	12 (24.5%)
Общо	71 (59.2%)	49 (40.8%)	120 (100.0%)	22 (44.9%)	27 (55.1%)	49 (100.0%)

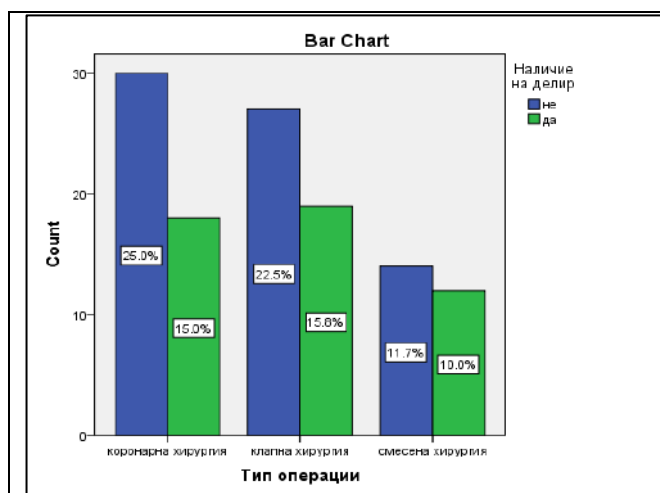
От пациентите с клиника на ПОД най-висок процент се среща сред пациентите, подложени на клапна хирургия – 19 пациенти (15,8%), непосредствено следвани от пациенти, подложени на байпас/коронарна хирургия – 18 пациенти – 15%, на последно място се нареждат пациентите с комбинирана оперативна интервенция – 12 пациенти – 10% от изследваната популация пациенти.

Спрямо вида на ПОД разпределението е следното: при пациентите, претърпели коронарна хирургична интервенция хипоактивният делир се развива два пъти по-често, отколкото хиперактивния. Обратното е валидно за пациентите, подложени на клапна хирургия и на комбинирана оперативна интервенция – двойно по-голяма е честотата на пациентите с хиперактивен делир, в сравнение с хипоактивен делир.

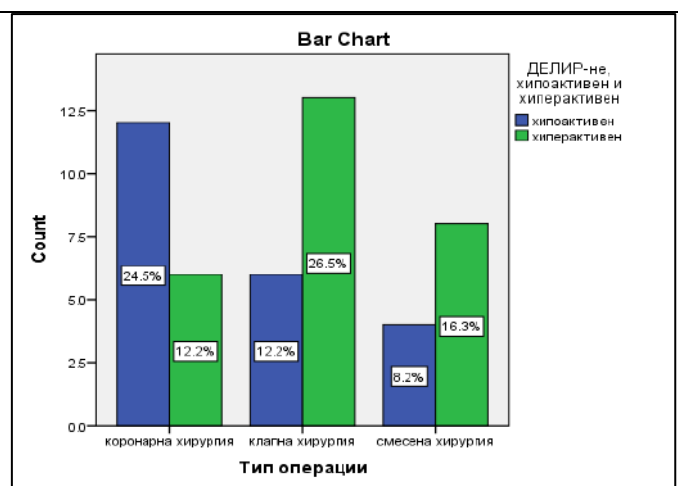
Хипоактивен делир се проявява при 12 пациенти (24.4%) с коронарна хирургия, докато хиперактивен делир – при 13 (26.5%) с клапна и 8 (16.3%) – със смесена хирургия.

Следователно може да се направи заключение, че пациентите, подложени на коронарна хирургия развиват хипоактивен делир с по-голяма честота, а пациентите, подложени на корекция на клапен порок или комбинирана оперативна интервенция развиват по-често хиперактивен делир.

В приложение се намират таблици с разпределение на пациентите с хипоактивен и хиперактивен делир и точната оперативна интервенция, която е извършена. (таблици 22,23,24,25).



Фигура 22. Разпределение на пациентите по вид хирургия и ПОД



Фигура 23. Разпределение на пациентите по вид хирургия и вида на ПОД

5.2.2. Продължителност на анестезия и ЕКК и корелация с ПОД

Таблица 26. Дескриптивна статистика относно наличието на делир и продължителността на анестезията

	Наличие на делир	N	Средна стойност	Станд. отклонение	Стандартна грешка
Продължителност на анестезия (мин.)	не	71	294.00	60.766	7.263
	да	49	301.02	74.470	10.639

Резултатите показват, че средната продължителност на анестезията при пациентите без делир е 294.00 ± 60.766 минути, докато при пациентите с делир тя е по-голяма в размер на 301.02 ± 74.470 минути.

Independent Samples T-Test показва, че разликата между двете средни стойности относно продължителността на анестезията при пациентите без делир и тези с делир, която се равнява на -7.020 минути **не е статистически значима**. Основание за това заключение дава характеристиката $t = -0.565$, която е с равнище на значимост $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.573 > \alpha = 0.05$ (Виж. ПРИЛОЖЕНИЕ 1 –Таблицы 27,28,29).

Прилагайки Independent Samples T-Test е направена проверка на хипотезата, че следоперативният делир е по-чест при пациенти с по-продължително перфузно време (т.е. по-дълга продължителност на ЕКК).

Таблица 30. Дескриптивна статистика относно наличието на делир и перфузното време

Group Statistics					
	Наличие на делир	N	Средна стойност	Станд. отклонение	Стандартна грешка
Перфузионно време (мин.)	не	71	99.77	41.827	4.964
	да	49	112.12	43.896	6.271

Перфузното време при пациентите без делир е 99.77 ± 41.827 минути, а при пациентите с делир е по-продължително и възлиза на 112.12 ± 43.896 минути.

Independent Samples T-Test показва, че разликата между двете средни стойности относно перфузното време при пациентите без делир и с делир, която се равнява на -12.348 минути **не е статистически значима**. Този резултат се потвърждава от характеристиката $t = -1.558$, която е с равнище на значимост $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.122 > \alpha = 0.05$ (Виж. ПРИЛОЖЕНИЕ 1 – Таблица 31).

5.2.3. Сравнителен анализ на интраоперативните показатели при пациентите с делир и без делир

Изследват се следните интраоперативни показатели:

- продължителност на анестезията (мин.)
- перфузно време (мин.)
- клампажно време (мин.) и
- минимална температура в ЕКК (в градуси).

Разглеждайки и сравнявайки тези показатели изказваме **следните хипотези:**

ХИПОТЕЗА 1: Продължителността на анестезия е различна при пациентите с и без ПОД

ХИПОТЕЗА 2: Продължителността на ЕКК е рисков фактор за развитие на ПОД

ХИПОТЕЗА 3: Продължителността на клампажното време на аортата е по-различно при пациентите с и без ПОД

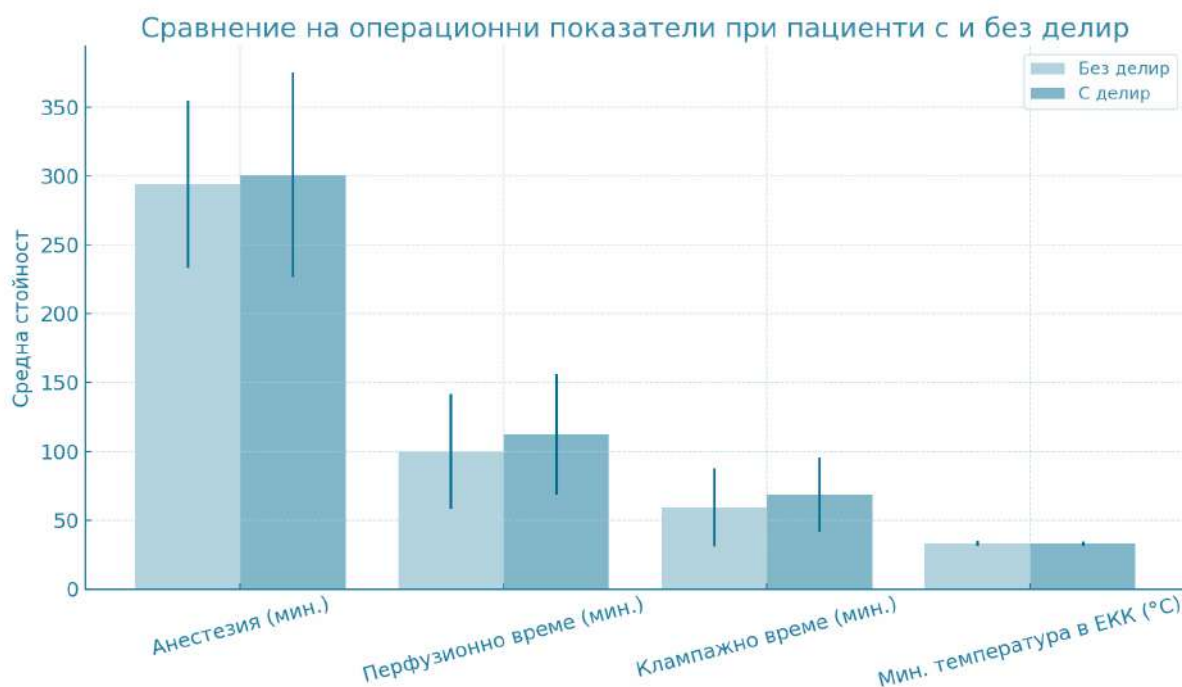
ХИПОТЕЗА 4: Съществува статистически значима разлика в степента на хипотермия при пациентите с и без ПОД

Въз основа на изложените хипотези беше анализирана връзката между продължителността на анестезията, екстракорпоралното кръвообращение, клампажното време на аортата и степента на хипотермия, от една страна, и риска от развитие на постоперативен делир, както и неговия психомоторен фенотип (хипоактивен или

хиперактивен), от друга. Сравнителен анализ на средните стойности на тези показатели за двете групи пациенти е осъществен с *Independent Samples T-Test*. Получените резултати са представени в следващите две таблици.

Таблица 32. Дескриптивна статистика на темпоралните интраоперативни показатели за пациентите без и с ПОД

	Наличие на делир	Брой	Средна стойност	Стандартно отклонение
Продължителност на анестезия (мин.)	Без делир	71	294.00	60.766
	С постперативен делир	49	301.02	74.470
Перфузионно време (мин.)	Без делир	71	99.77	41.827
	С постоперативен делир	49	112.12	43.896
Клампажно време (мин.)	Без делир	71	59.45	28.398
	С постоперативен делир	49	68.47	27.170
Минимална температура в ЕКК градуси	Без делир	71	33.083	1.6879
	С постоперативен делир	49	32.957	1.5575



Фигура 23. Сравнителен анализ на интраоперативните показатели при пациенти с и без ПОД

Анализът показва, че средната продължителност на анестезията за пациентите без ПОД е 294.00 ± 60.766 минути, а при пациентите с ПОД е 301.02 ± 74.470 минути, което е със 7.020 мин. повече от времето при пациентите без ПОД. Т-тестът показва, че **тази разлика в средната продължителност на анестезията за двете групи пациенти не е статистически значима**. Основание за това дава характеристиката $t = -0.565$ (5-та колона от Таблица 33), чието равнище на значимост е $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.573 > \alpha = 0.05$ (Виж. ПРИЛОЖЕНИЕ 1 - Таблица 33).

Средната продължителност на перфузното време за пациентите без ПОД е 99.77 мин., а при пациентите с ПОД е по-голямо и възлиза на 112.12 мин., което е с 12.348 мин. повече от времето при пациентите без ПОД. Т-тестът показва, че **тази разлика в средната продължителност на перфузното време (т.е. продължителност на ЕКК) за двете групи пациенти не е статистически значима**. За нея характеристиката $t = -1.558$ е с равнище на значимост е $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.122 > \alpha = 0.05$.

Средната продължителност на клампажното време на аортата за пациентите без ПОД е 59.45 мин., а при пациентите с ПОД е по-голяма – 68.47 мин. Разликата от 9.019 мин. между клампажните времена за **двете групи пациенти не е статистически значима**. За нея характеристиката $t = -1.740$ е с равнище на значимост е $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.084 > \alpha = 0.05$.

Минималната температура в ЕКК, измерена в градуси, за пациентите без ПОД е 33.083 градуса, а за пациентите с проявление на ПОД е 32.957 градуса. Т-тестът показва, че **разлика не е статистически значима**, тъй като в този случай характеристиката $t = 0.415$ е с равнище на значимост е $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.679 > \alpha = 0.05$. Следователно **хипотеза 4** не се потвърждава.

На база на гореизложеното можем да заключим, че продължителността на анестезията, продължителността на кардио-пулмоналния байпас, продължителността на исхемичното (клампажно) време не се явяват поотделно статистически доказани РФ за развитие на ПОД.

Средните стойности във всички показатели са по-високи (или по-ниски, в случая с температурата) при пациентите с делир. Макар t-тестът да не отчете статистическа значимост за времето на анестезия ($t = -0.565$, $p = 0.573$), разликите при перфузионното и клампажното време предполагат клинична значимост, особено при комбиниране с други РФ.

Таблица 34. Дескриптивна статистика на темпоралните интраоперативни показатели за пациентите с хипоактивен и хиперактивен ПОД

Group Statistics					
	ДЕЛИР- хипоактивен и хиперактивен	Брой	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
Продължителност на анестезия (мин.)	хипоактивен	22	298.86	54.181	11.551
	хиперактивен	27	302.78	88.658	17.062
Перфузионно време (мин.)	хипоактивен	22	114.50	33.605	7.165
	хиперактивен	27	110.19	51.347	9.882
Клампажно време (мин.)	хипоактивен	22	67.82	27.953	5.960
	хиперактивен	27	69.00	27.038	5.204
Минимална температура в ЕКК градуси	хипоактивен	22	33.209	1.0779	.2298
	хиперактивен	27	32.752	1.8554	.3571

Средната продължителност на анестезията за пациентите с хипоактивен ПОД е 298.86 мин., а при пациентите с хиперактивен ПОД е 302.78 мин., като разликата възлиза на 3.914 мин. повече при пациентите с хиперактивен постоперативен делир. Т-тестът показва, че **тази разлика в средната продължителност на анестезията за двете групи пациенти не е статистически значима**, тъй като в този случай характеристиката $t = -0.181$ (5-та колона от Таблица 35) е с равнище на значимост (7-ма колона от Таблица 2.2.4) е $Sig. (2-tailed) = 0.857 > \alpha = 0.05$. Следователно **хипотеза 1** се отхвърля.

Средната продължителност на перфузното време за пациентите с хипоактивен делир е 114.50 мин., а при пациентите с хиперактивен делир е 110.19 мин., като се отчита разлика в размер на 4.315 мин. Но **тази разлика в средната продължителност на перфузното време за двете групи пациенти не е статистически значима**, тъй като характеристиката $t = 0.339$ е с равнище на значимост е $Sig. (2-tailed) = 0.736 > \alpha = 0.05$. Следователно **продължителността на перфузното време/ продължителността на**

СРВ не е фактор за появата на следоперативен делир. Хипотеза 2 се отхвърля и по отношение на този показател.

Средната продължителност на клампажното време за пациентите с хипоактивен постоперативен делир е 67.82 мин., а при пациентите с хиперактивен делир е 69.00 мин. Разликата от 1 мин. **не е статистически незначима**. За нея характеристиката $t = -0.150$ е с равнище на значимост е $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.881 > \alpha = 0.05$. **Хипотеза 3 не се потвърждава.**

Минималната температура в ЕКК за пациентите с хипоактивен делир е 33.209 градуса, а за пациентите с хиперактивен делир е 32.752 градуса. **Разлика между тях не е статистически значима**, тъй като характеристиката $t = 1.023$ е с равнище на значимост е $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.312 > \alpha = 0.05$.

5.2.4. Изследване влиянието на температурата за възникването на ПОД

Таблица 36. представя динамиката на изменение на температурата по етапи на оперативната интервенция за групата от 71 пациенти без ПОД.

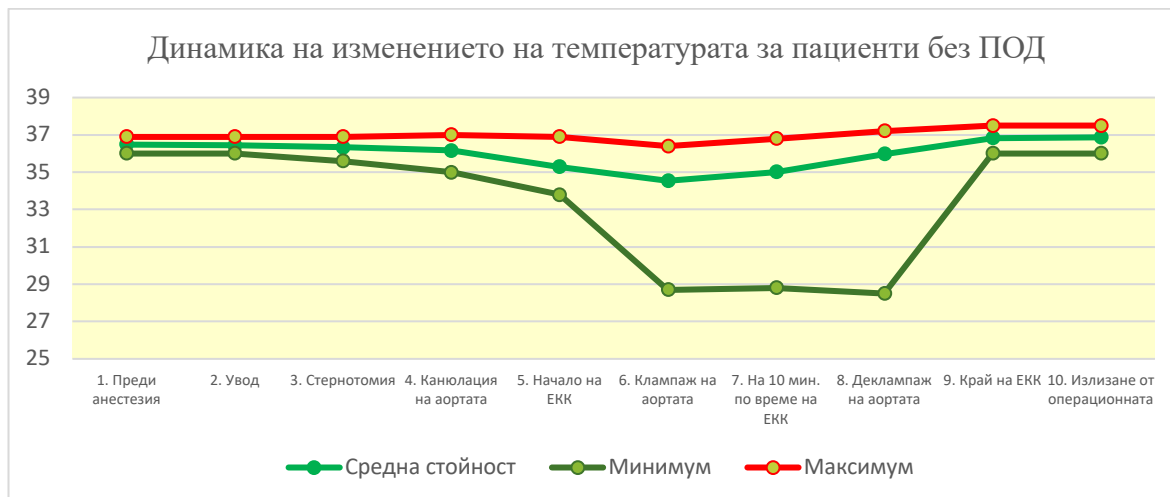
Таблица 36. Дескриптивна статистика относно температурата за групата от 71 пациенти без ПОД

Етапи	Брой пациенти	Средна стойност	Стандартно отклонение	Минимум	Максимум
1. Преди анестезия	71	36.493	0.1831	36.0	36.9
2. Увод	71	36.442	0.1902	36.0	36.9
3. Стернотомия	71	36.332	0.2377	35.6	36.9
4. Канюлация на аортата	71	36.165	0.2972	35.0	37.0
5. Начало на ЕКК	71	35.292	0.7030	33.8	36.9
6. Клампаж на аортата	71	34.540	1.3089	28.7	36.4
7. На 10 мин. по време на ЕКК	71	35.008	1.3828	28.8	36.8
8. Деклампаж на аортата	71	35.976	1.6234	28.5	37.2
9. Край на ЕКК	71	36.835	0.2619	36.0	37.5
10. Излизане от операционната зала	71	36.869	0.2493	36.0	37.5

Температурата за пациентите без ПОД преди анестезия варира от 36.0 до 36.9 градуса, а при излизане от операционната зала от 36.0 до 37.5 градуса. Най-ниски са

стойностите в началото на ЕКК – 33 градуса, при клампаж на аортата 28.7, на 10 минути по време на ЕКК – 28.8 и при деклампаж на аортата – 28.5 градуса.

Фигура 24 показва динамиката на изменение на температурата в групата пациенти без ПОД.

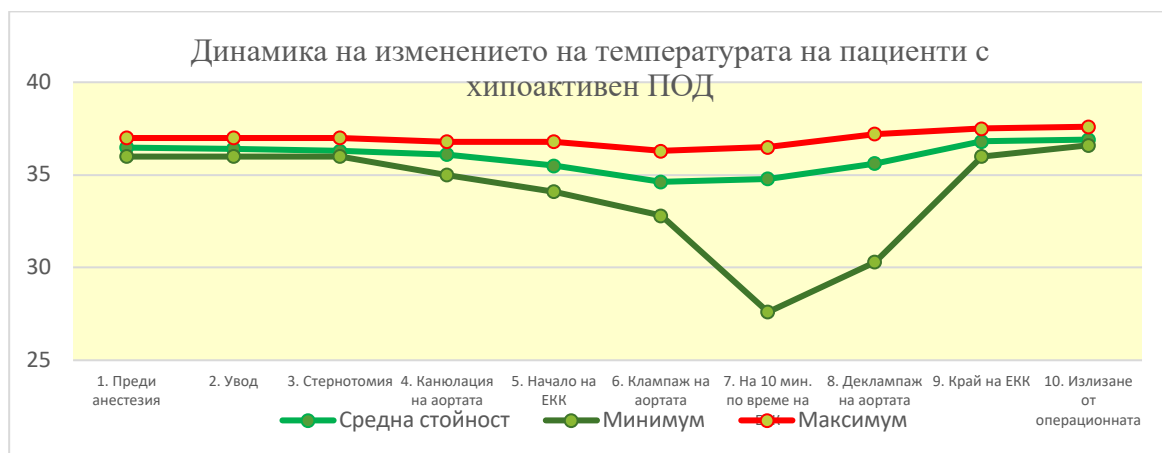


Фигура 24. Динамика на изменението на темпретурата за пациентите без ПОД

Таблица 37. Дескриптивна статистика относно температурата за групата от 22-ма пациенти с хипоактивен ПОД

Етапи	Брой пациент и	Средна стойност	Стандартно отклонение	Минимум	Максимум
1. Преди анестезия	22	36.477	0.2308	36.0	37.0
2. Увод	22	36.418	0.2462	36.0	37.0
3. Стернотомия	22	36.295	0.2699	36.0	37.0
4. Канюлация на аортата	22	36.109	0.4319	35.0	36.8
5. Начало на ЕКК	22	35.495	0.7034	34.1	36.8
6. Клампаж на аортата	22	34.627	0.8178	32.8	36.3
7. На 10 мин. по време на ЕКК	22	34.795	1.9711	27.6	36.5
8. Деклампаж на аортата	22	35.614	1.7887	30.3	37.2
9. Край на ЕКК	22	36.818	0.3187	36.0	37.5
10. Излизане от операционната	22	36.905	0.2236	36.6	37.6

При пациентите с хипоактивен ПОД температурата преди анестезия варира от 36.0 до 37 градуса, а при излизане от операционната от 36.6 до 37.6 градуса. Най-ниски са стойностите в началото на ЕКК – 34.1 градуса, при клампаж на аортата 32.8, на 10 минути по време на ЕКК – рязък спад до 27.6 градуса и при деклампаж на аортата – 30.3 градуса.

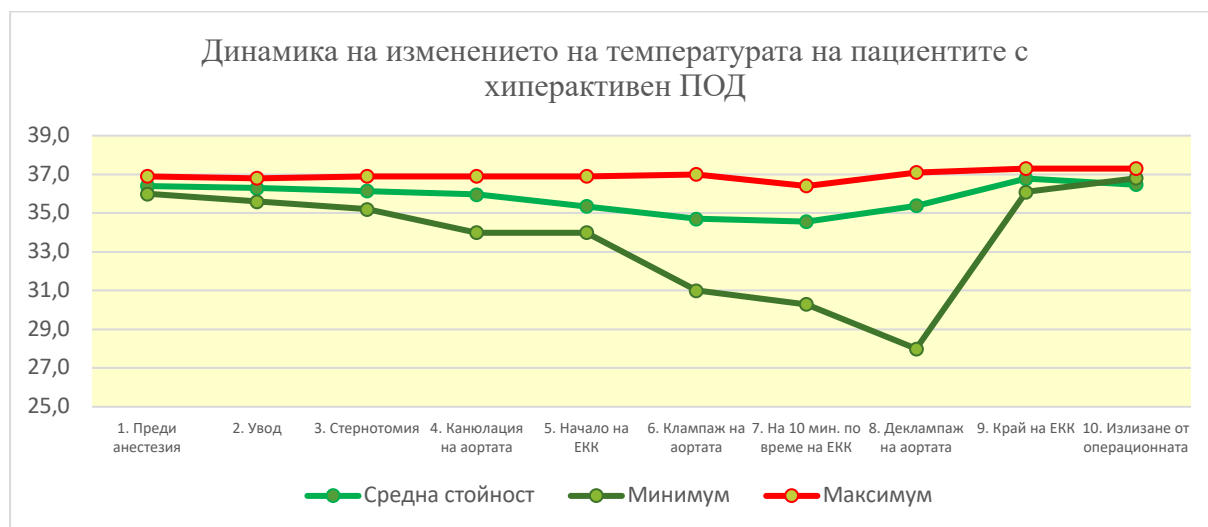


Фигура 25. Динамика на изменението на температурата за пациентите с хипоактивен ПОД

Таблица 38. Дескриптивна статистика относно температурата за групата от 27 пациенти с хиперактивен ПОД

Етапи	Брой пациенти	Средна стойност	Стандартно отклонение	Минимум	Максимум
1. Преди анестезия	27	36.411	0.2517	36.0	36.9
2. Увод	27	36.289	0.2532	35.6	36.8
3. Стернотомия	27	36.148	0.3673	35.2	36.9
4. Канюлация на аортата	27	35.959	0.5250	34.0	36.9
5. Начало на ЕКК	27	35.348	0.6682	34.0	36.9
6. Клампаж на аортата	27	34.700	1.0912	31.0	37.0
7. На 10 мин. по време на ЕКК	27	34.563	1.6717	30.3	36.4
8. Деклампаж на аортата	27	35.385	2.4885	28.0	37.1
9. Край на ЕКК	27	36.785	0.2597	36.1	37.3
10. Излизане от операционната	27	36.474	1.9465	36.8	37.3

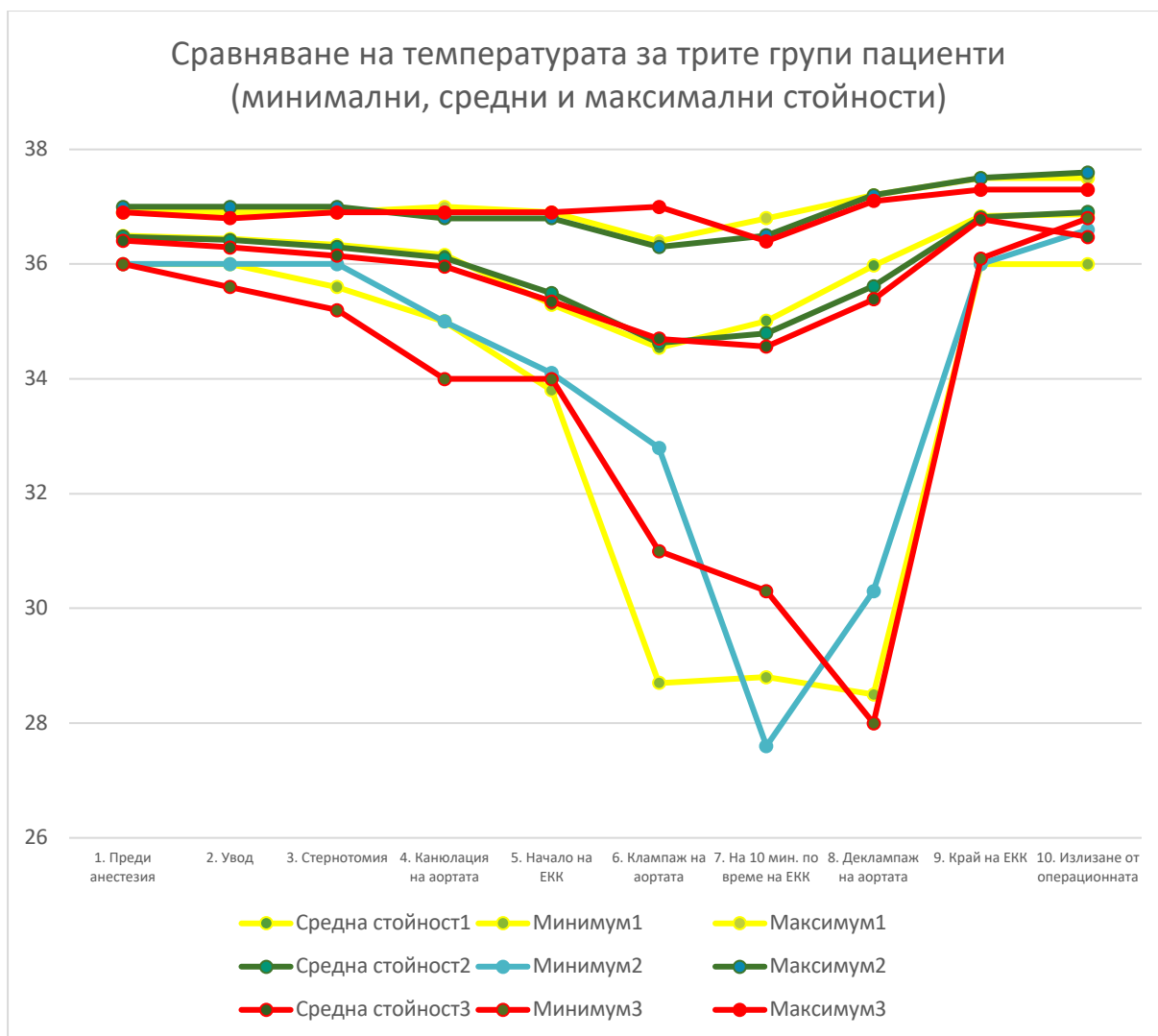
При пациентите с хиперактивен делир температурата преди анестезия варира от 36.0 до 36.9 градуса. Ниски са стойностите при клампаж на аортата 31.0, на 10 минути по време на ЕКК – 30.3 градуса, при деклампаж на аортата – 28.0 градуса. При излизане от операционната температурата на пациентите варира в граници - от 36.8 до 37.3 градуса.



Фигура 26. Динамика на изменението на температурата за пациентите с хиперактивен ПОД

Сравнителният анализ на температурата за трите групи пациенти – без ПОД, с хипоактивен и хирепактивен ПОД показва, че **се наблюдават съществени различия в минималните температури от началото на ЕКК до излизането от операционната.**

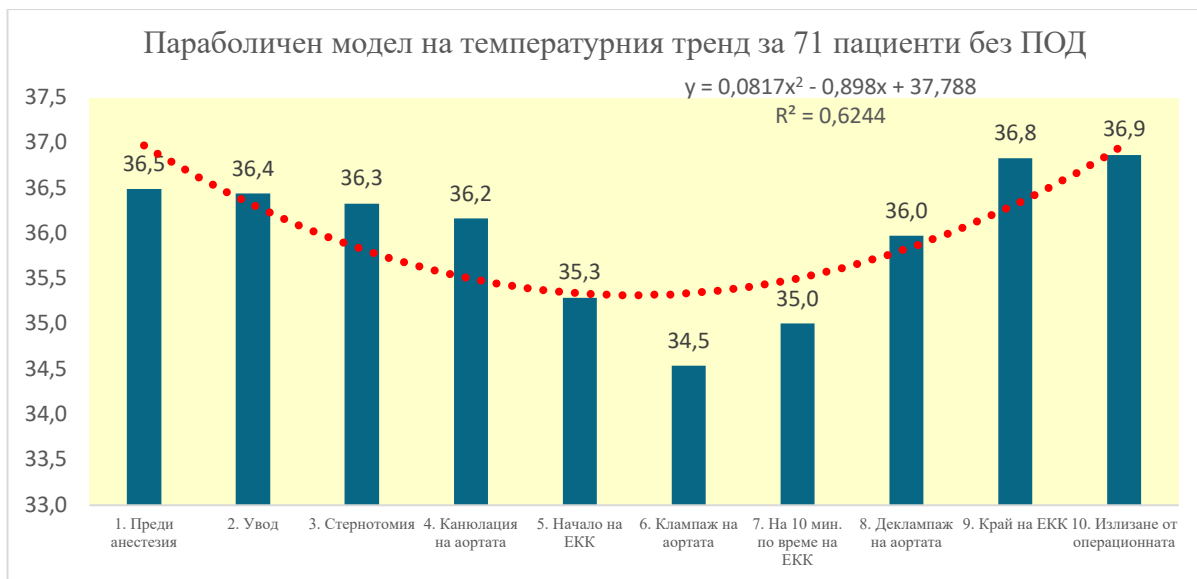
Следващата графика показва тези изменения в динамиката на минималните и максималните стойности на температурата за трите групи пациенти.



Фигура 27. Динамика на изменението на минималните и максималните стойности на температурата за пациентите от трите групи: 1 - без ПОД; 2 – с хипоактивен делир и 3 – с хиперактивен делир

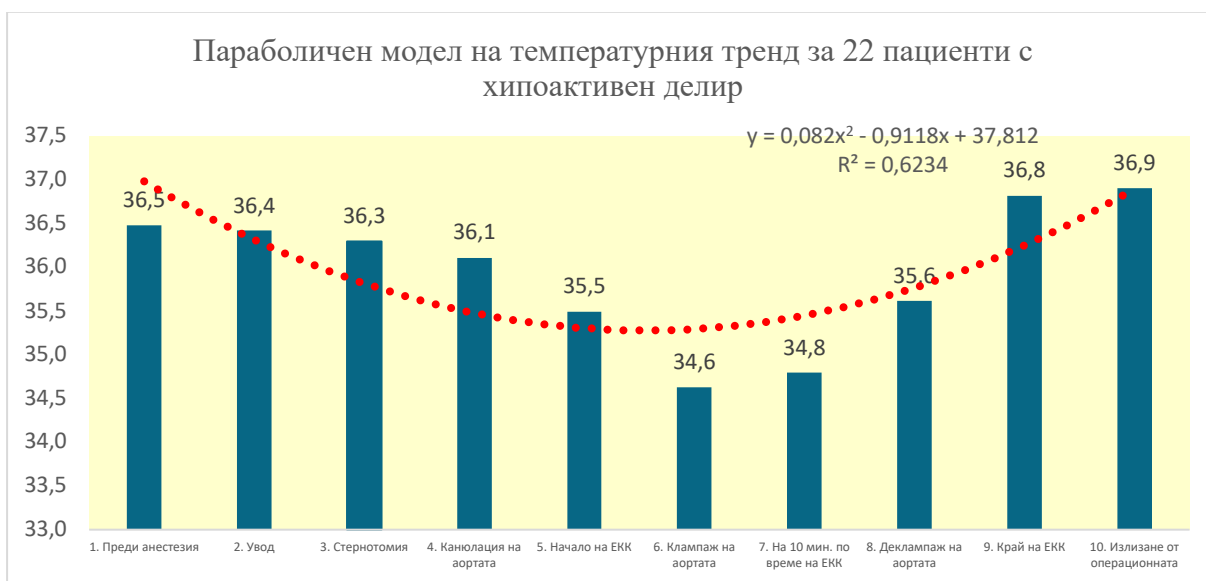
За определяне динамиката на изменение на температурния тренд за всяка от трите групи пациенти (без ПОД; с хипоактивен и с хиперактивен делир) е приложен регресионен статистически анализ. Резултатите показват, че и за трите групи пациенти е налице **параболичен модел на тренда**.

Фигура 28 показва динамиката на изменението на средната температура при групата от 71 пациенти без ПОД. Установеният параболичен модел на тренда е получен с **коефициент на детерминация $R^2 = 62.44\%$** . Той показва, че 62.44% от изменението на температурата се дължи на нивото на анестезия, мониторирано чрез BIS през отделните етапи на проследяване, като минималната стойност 34.5 градуса се достига при клампаж на аортата. Т.е. температурата се повлиява не само от контрола от перфузиониста и ЕКК – чрез тоблообменник, но и нивото на анестезия има влияние върху интраоперативно измерената температура. Това може да се обясни с ефекта на анестетиците върху циркулацията и терморегулацията.



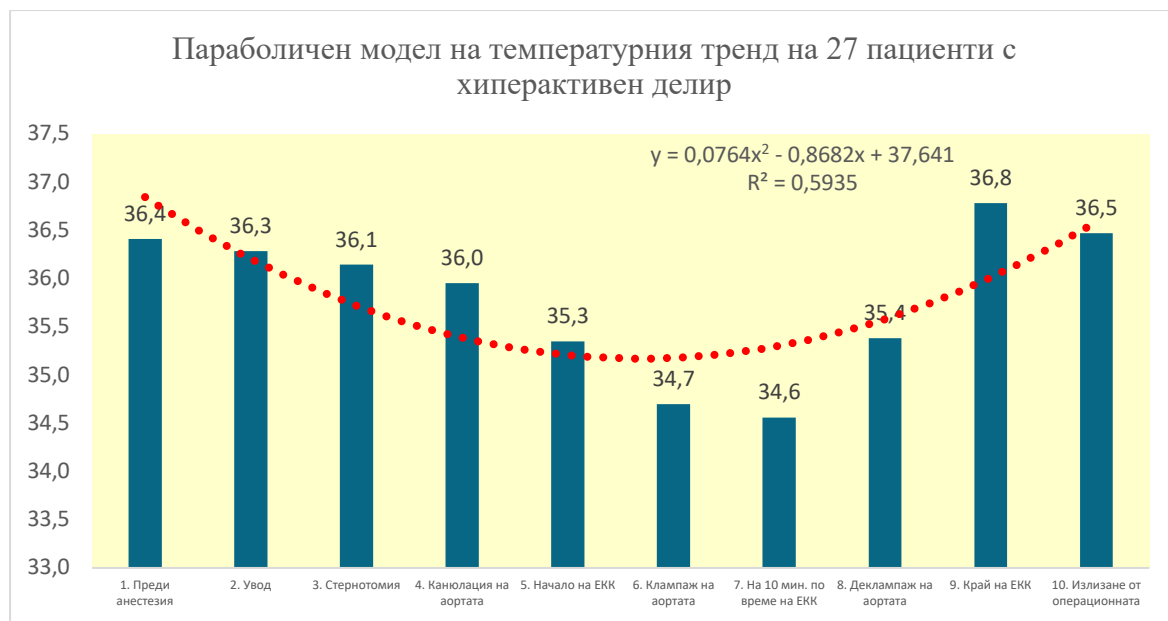
Фигура 28. Динамика на изменението на средната температура при групата пациенти без ПОД

Фигура 29. показва динамиката на изменението на средната температура при групата от 22-ма пациенти с хипоактивен ПОД. Установеният параболичен модел на тренда е получен с **коефициент на детерминация $R^2 = 62.34\%$** . Той показва, че 62.34% от изменението на температурата се дължи на нивото на анестезия, измерено чрез BIS метод през отделните етапи на проследяване, като минималната стойност 34.6 градуса се достига при клампаж на аортата, но и на 10 мин. по време на ЕКК средната температура е също ниска – 34.8 градуса. При деклампаж на аортата тя достига 35.6 градуса.



Фигура 29. Динамика на изменението на средната температура при групата пациенти с хипоактивен ПОД

Фигура 30 показва динамиката на изменението на средната температура при групата от 27 пациенти с хиперактивен ПОД делир. Установеният параболичен модел на тренда е получен с **коэффициент на детерминация $R^2 = 59.35\%$** . Той показва, че 59.35% от изменението на температурата се дължи на нивото на анестезия, измерено чрез BIS метод през отделните етапи на проследяване, като при клампаж на аортата температурата достига 34.7 градуса, а минималната стойност 34.6 градуса се достига на 10 мин. по време на ЕКК. При деклампаж на аортата тя е 35.4 градуса.



Фигура 30. Динамика на изменението на средната температура при групата пациенти с хипоактивен ПОД

Наличието на параболичен температурен тренд и при трите групи пациенти показва типичния модел на охлаждане и последващо затопляне по време на кардиохирургичната операция с ЕКК. Минималните температурни стойности се достигат по време на клампажа на аортата и ранната фаза на ЕКК, когато метаболизмът е потиснат и се прилага контролирана хипотермия с цел органопротекция. След деклампажа температурата постепенно се повишава в резултат на реперфузията и активното затопляне.

Съществено медицинско значение произтича от факта, че при пациентите с постоперативен делир – особено при хиперактивната форма – ниските температурни стойности се задържат по-продължително по време на ЕКК. Това предполага, че тези пациенти могат да бъдат по-чувствителни към ефектите на хипотермията и дълбоката анестезия върху мозъчната функция. Известно е, че хипотермията влияе върху церебралния кръвоток, метаболизма на мозъка, невротрансмитерния баланс и възпалителния отговор. Продължителното охлаждане може да доведе до нарушена невронална функция, по-бавно възстановяване на мозъчната активност и по-висок риск от когнитивни нарушения и делир в ранния следоперативен период.

Високите стойности на коефициента на детерминация ($R^2 \approx 59\text{--}62\%$) показват, че значителна част от температурните промени са свързани с нивото на анестезия,

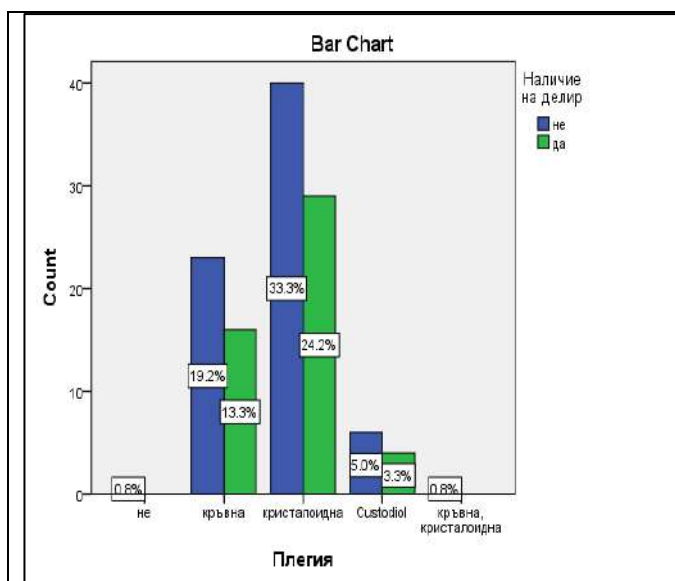
измерено чрез BIS мониторинг. Това има важно практическо значение, защото потвърждава, че ДА влияе не само върху съзнанието и неврофизиологичната активност, но и върху терморегулацията. Анестетиците потискат централните механизми на температурен контрол в хипоталамуса, предизвикват периферна вазодилатация и преразпределение на топлината, което улеснява развитието на интраоперативна хипотермия. От клинична гледна точка това означава, че прекомерно дълбоката анестезия може да допринесе за по-изразена хипотермия; продължителната интраоперативна хипотермия може да бъде РФ за ПОД делир; BIS мониторингът може да има двойна роля – както за контрол на ДА, така и индиректно за ограничаване на неблагоприятните температурни промени; оптимизирането на температурния контрол и избягването на прекомерно дълбока анестезия могат да намалят риска от неврокогнитивни усложнения след кардиохирургични операции.

Резултатите подкрепят концепцията, че постоперативният делир е мултифакторно усложнение, при което взаимодействат хипотермията, възпалителният отговор, мозъчната хипоперфузия и ДА. Това подчертава необходимостта от индивидуализиран анестезиологичен и перфузионен подход при пациенти с висок риск от развитие на делир.

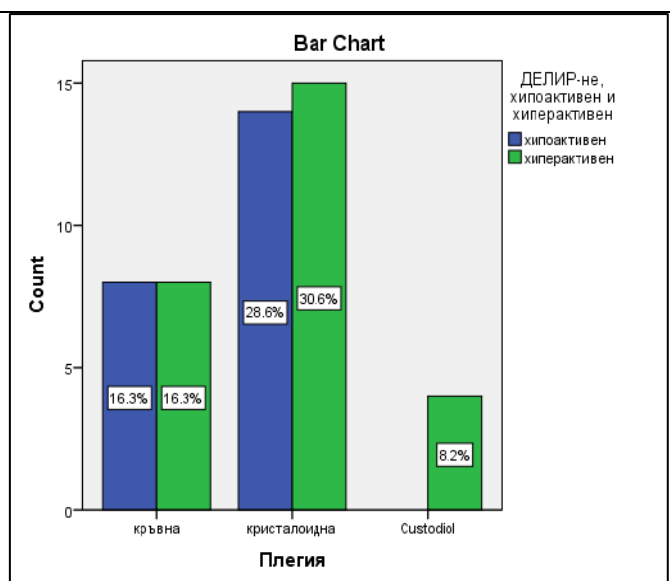
Коефициентът на детерминация показва „силата“ на връзката между модела и реалността. При резултатите от настоящото проучване той потвърждава, че интраоперативната температура е значимо, но не единствено зависима от факторите в модела — което е типично и очаквано за сложни клинични процеси като ПОД.

5.2.5. Изследване влиянието на вида кардиоплегия по време на оперативна интервенция и ПОД

Дескриптивната статистика показва, че от 120 пациенти 69 (57.5%) са с **кристалоидна кардиоплегия**. От тях 29 (24.2%) са с постоперативен делир, а останалите 40 (33.3%) - без посоперативен делир. С кръвна плегия са общо 39 пациенти (32.5%). От тях 16 (13.3%) са с постоперативен делир, а останалите 23 (19.2%) са без делир. Изказваме **хипотеза 5**: ПОД се среща по-често при пациенти, при които е използвана кристалоидна кардиоплегия.



Фигура 31. Разпределение на пациентите по вид плегия и ПОД



Фигура 32. Разпределение на пациентите по вид плегия и вида на ПОД

Таблица 39. Разпределение на пациентите според вида кардиоплегия и ПОД

	Без делир (1)	С ПОД (2)	Общо (1)+(2)	С хипоактивен Делир (3)	С хиперактивен Делир (4)	Общо с постоперативен делир (3)+(4)
Не/без плегия	1	0	1			
	0.8%	0.0%	0.8%			
кръвна	23	16	39	8	8	16
	19.2%	13.3%	32.5%	16.3%	16.3%	32.7%
кристалоидна	40	29	69	14	15	29
	33.3%	24.2%	57.5%	28.6%	30.6%	59.2%
Custodiol	6	4	10	0	4	4
	5.0%	3.3%	8.3%	0.0%	8.2%	8.2%
кръвна, кристалоидна	1	0	1			
	0.8%	0.0%	0.8%			
Общо	71	49	120	22	27	49
	59.2%	40.8%	100.0%	44.9%	55.1%	100.0%

Резултатите от Chi-Square Test потвърждават хипотеза 5, че **делирът се среща по-често при пациенти с кристалоидна кардиоплегия.**

Разпределението на пациентите спрямо подтипа делир, който се развива: половината от пациентите, при които е използвана кръвна кардиоплегия са с хипоактивен делир – 8 (16,3%), другата половина 8 (16,3%) са с хиперактивен делир.

При пациентите с ПОД, при които е използвана кристалоидна кардиоплегия също няма сигнификантна разлика в броя на пациентите с клиника на хипоактивен и хиперактивен делир – съответно 14 пациенти (28,6%) и 15 пациенти (30,6%).

Следователно употребата на кристалоидната кардиоплегия може да се разглежда като преципитиращ РФ за развитие на ПОД.

5.2.6. Изследване на показателите употреба на ИАБК, КХА и вазодилататори интраоперативно и връзката им с ПОД

Изследват се следните интраоперативни показатели:

- приложение на интрааортна балонна контрапулсация ИАБК;
- приложение навазоактивни медикаменти - катехоламини КХА
- приложение на вазодилататорни медикаменти
-

За определяне дали съществува връзка между ПОД и посочените интраоперативни показатели е приложен *Chi-square Test*. Получените резултати са представени в следващите две таблици.

Таблица 40. Показатели ИАБК, КХА, вазодилататор и дефибрилация за пациенти без и със делир

	Без делир (1)			С хипоактивен Делир (3)		С хиперактивен Делир (4)		Общо с постоперативен делир (3)+(4)		
	Не	Да	Общо	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Общо
ИАБК	63 (52.5%)	8 (6.7%)	71 (59.2%)	15 (12.5%)	7 (5.8%)	22 (18,3%)	5 (4.2%)	37 (30.8%)	12 (10.0%)	49 (40.8%)
КХА	21 (17.5%)	50 (41.7%)	71 (59.2%)	2 (1.7%)	20 (16.7%)	6 (5.0%)	21 (17.5%)	8 (6.6%)	41 (34.2%)	49 (40.8%)
Вазодилататор	31 (27.4%)	38 (33.6%)	69 (61.2%)	11 (9.7%)	8 (7.1%)	13 (11.5%)	12 (10.6%)	24 (21.2%)	20 (17.6%)	44 (38.8%)

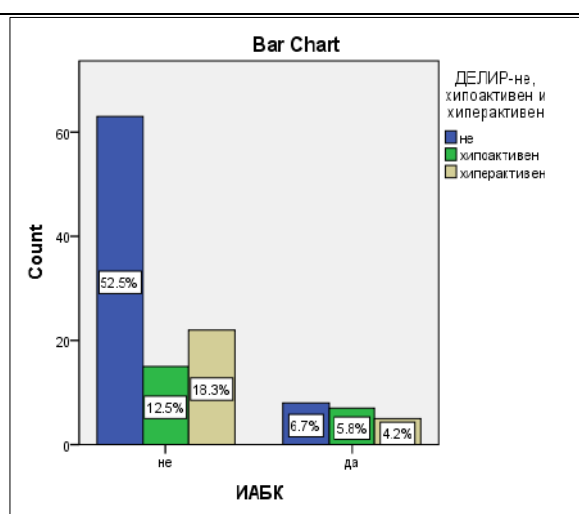
ХИПОТЕЗА 6: Не съществува взаимовръзка между приложението на ИАБК, КХА, вазодилататори и ПОД

ИАБК е приложена на 12 пациенти от общо 49, при които се регистрира ПОД, което представлява 10.0%, от тях 5,8% са с клиника на хипоактивен делир, а 4,2% са с клиника на хиперактивен делир.

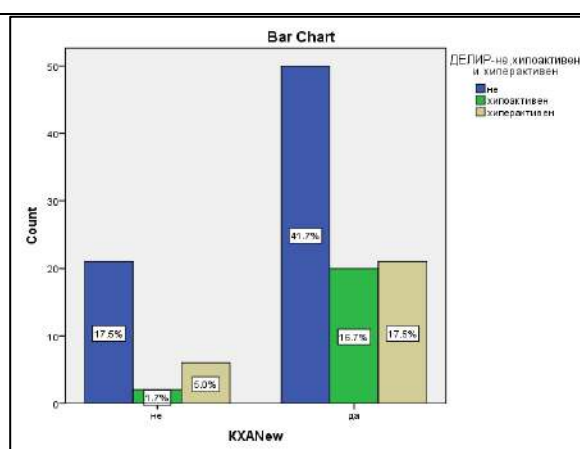
КХА са приложени при 41 пациенти с ПОД с общ относителен дял 34.2% с почти еднакво разпределение на пациентите спрямо клиничната картина на ПОД – 20% са с хипоактивен делир, 21% са с хиперактивен делир.

Вазодилататори са използвани при 20 пациенти, съставлящи 17.6%, от тях 8 са с клиника на хипоактивен делир, 12 са с хиперактивен делир.

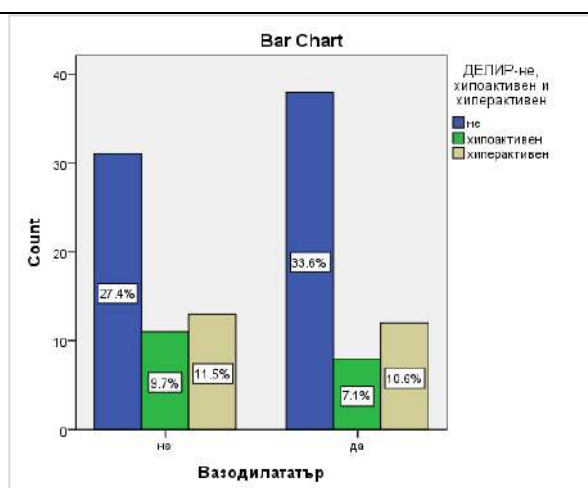
Следващите четири фигури показват получените разпределения.



33-а .Разпределение на пациентите с ИАБК



33-б Разпределение на пациентите с инфузия на КХА



35-в. Разпределение на пациентите с инфузия на вазодилататор

Приложеният *Chi-square Test* показва, че няма връзка между ПОД делир и ИАБК, КХА, използването на вазодилатор и дефибрилация. Основание за приемането на **хипотеза 6**, че **няма връзка между тези показатели и ПОД** съответните коефициенти *Pearson Chi-Square*, всеки от които е с равнище на значимост *Asymp. Sig.(2-sided) > α = 0.05* (Виж в ПРИЛОЖЕНИЕ 1 – Таблица 41).

5.2.7. Интраоперативна кръвозагуба и трансфузия на биопродукти и ПОД

ХИПОТЕЗА 7: Интраоперативната кръвозагуба е преципитиращ РФ за развитие на ПОД.

Таблица 41. Дескриптивна статистика на интраоперативна кръвозагуба при пациентите без и със ПОД– общо и по видове делир

	Без делир (1)	С постоперативен делир (2)	С хипоактивен делир (3)	С хиперактивен Делир (4)
Брой	71	49	22	27
Средна стойност	412.68	526.33	507.27	541.85
Стандартно отклонение	122.392	313.533	200.765	385.188
Range	650	1600	900	1600
Минимум	250	300	300	300
Maximum	900	1900	1200	1900

При **пациентите без делир** интраоперативната кръвозагуба варира в интервала от 250 до 900 мл., като средната ѝ стойност възлиза на 412.680 мл. със стандартно отклонение 122.392 мл.

При **пациентите с делир** интраоперативната кръвозагуба варира в много по-широки граници - от 300 до 1900 мл. при по-голяма средна стойност от 526.33 мл. със стандартно отклонение 313.533 мл.

За **пациентите с хипоактивен делир** тя варира в интервала от 300 до 1200 мл., като средната стойност е 507.27 мл. със стандартно отклонение 200.765 мл. А за **пациентите с хиперактивен делир** - в интервала от 300 до 1900 мл., като средната стойност е 541.85 мл. със стандартно отклонение 385.188 мл.

Прави впечатление, че при пациентите с хиперактивен делир средната стойност на интраоперативна кръвозагуба е 541,85мл, а при пациентите с хипоактивен делир е

507,27мл.

Прилагайки Independent Samples T-Test се установява, че **разликата между интраоперативната кръвозагуба при пациентите с постоперативен делир и тези без делир, която възлиза на 113.650 мл. е статистически значима.** Основание за това заключение дава характеристиката $t = -2.768$, която е с равнище на значимост $Sig. (2-tailed) = 0.007 < \alpha = 0.05$ (Виж ПРИЛОЖЕНИЕ 1 – Таблица 42).

Таблица 43. Трансфузия на биопродукти интраоперативно

		Без делир (1)	С ПОД (2)	Общо (1)+(2)	С хипоактивен Делир (3)	С хиперактивен Делир (4)	Общо с ПОД (3)+(4)
да	Брой	70	49	119	22	27	49
	% от Трансфузия на биопродукти	58.8%	41.2%	100.0 %	44.9%	55.1%	100.0%
	% от Наличие на делир	98.6%	100.0%	99.2%	100.0%	100.0%	100.0%
	% от Общо	58.3%	40.8%	99.2%	44.9%	55.1%	100.0%
не	Брой	1	0	1			
	% от Трансфузия на биопродукти	100.0%	0.0%	100.0 %			
	% от Наличие на делир	1.4%	0.0%	0.8%			
	% от Общо	0.8%	0.0%	0.8%			
Общо	Брой	71	49	120	22	27	49
	% от Трансфузия на биопродукти	59.2%	40.8%	100.0 %	44.9%	55.1%	100.0%
	% от Наличие на делир	100.0%	100.0%	100.0 %	100.0%	100.0%	100.0%
	% от Общо	59.2%	40.8%	100.0 %	44.9%	55.1%	100.0%

Трансфузия на биопродукти е извършена на всички пациенти с изключение на един, при който не се развива ПОД. При пациентите с ПОД разпределението по подвид на делир е следното: 44,9% са с хипоактивен делир, 55,1% са с хиперактивен делир.

Имайки предвид, че трансфузия на биопродукти е осъществена при 99,2% от изследваната популация, е затруднена оценката по отношение на риска от развитие на ПОД.

5.2.8. Изследване влиянието на АН за възникване на ПОД

Динамиката на АН на пациенти без делир и с делир е представена по етапи, спрямо ключови моменти в хода на операцията:

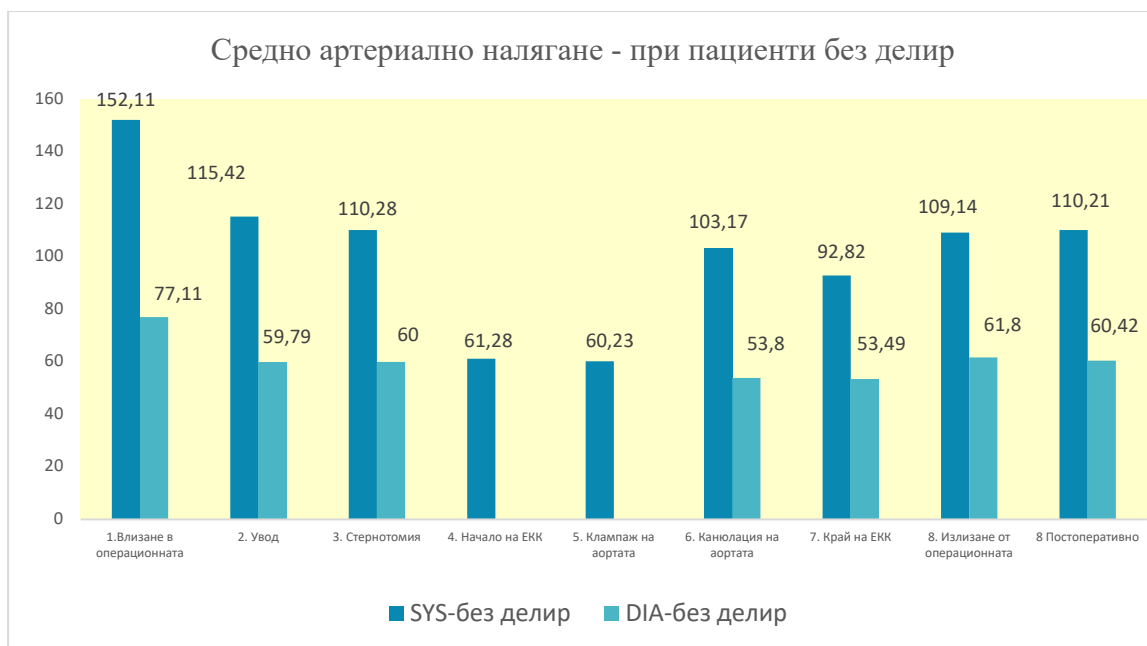
1. при влизане в операционната зала

2. увод в анестезия
3. стернотомия
4. начало на ЕКК
5. клампаж на аортата
6. канюлация на аортата
7. край на ЕКК;
8. излизане от операционната
9. постъпване в сърдечна реанимация - СР

Таблица 44. МАР на пациентите без делир, с хипо- и хиперактивен делир

	Без делир		С хипоактивен делир		С хиперактивен делир	
	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
1.Влизане в операционната	152.11	77.11	158.18	82.27	148.4	80.4
2. Увод	115.42	59.79	125.68	68.18	114.44	61.11
3. Стернотомия	110.28	60	117.95	62.27	110.19	58.52
4. Начало на ЕКК	61.28		59.64		61.19	
5. Клампаж на аортата	60.23		58.45		58.88	
6. Канюлация на аортата	103.17	53.8	106.59	54.77	101.48	54.81
7. Край на ЕКК	92.82	53.49	92.36	52.27	90.63	52.11
8. Излизане от операционната	109.14	61.8	108.91	62.45	108.81	59.78
9. Постъпване в СР	110.21	60.42	115.91	61.18	113.15	64.81

Прави впечатление, че стойностите на систолично и диастолично инвазивно налягане са по-високи стойности при пациентите с хипоактивен делир на етапи: влизане в операционна зала, увод в анестезия, стернотомия, канюлация на аортата и първото измерване при постъпването в СР в сравнение с пациентите с хиперактивен и тези без делир. От друга страна при пациентите с хипоактивен делир са регистрирани по-ниски стойности на средно артериално налягане в сравнение с пациентите с хиперактивен делир и тези без делир. Това нагледно е изобразено на последващите фигури.



Фигура 36-а. Средни стойности на АН при пациенти без делир



Фигура 36-б. Средни стойности на АН при пациенти с хипоактивен и хиперактивен делир

Изследване за наличието на зависимост между АН и развитието на ПОД

ХИПОТЕЗА 7: Предполага се, че изменението на АН по време на етапите за контролиране на анестезията чрез BIS метод влияе на проявлението на ПОД.

За анализ на тази хипотеза се прилага ANOVA Test. Получените резултати са представени в следващите две таблици.

Таблица 45. Резултати от проведения ANOVA тест

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
АН при влизане в операционната	Between Groups	1140.917	2	570.458	1.579	.211
	Within Groups	41546.371	115	361.273		
	Total	42687.288	117			
АН Увод	Between Groups	2010.403	2	1005.202	3.514	.033
	Within Groups	33468.763	117	286.058		
	Total	35479.167	119			
АН стернотомия	Between Groups	1065.272	2	532.636	2.989	.054
	Within Groups	20851.395	117	178.217		
	Total	21916.667	119			
АН канюлация на аортата	Between Groups	327.136	2	163.568	1.999	.140
	Within Groups	9572.031	117	81.812		
	Total	9899.167	119			
АН - начало на ЕКК	Between Groups	47.260	2	23.630	.256	.774
	Within Groups	10781.531	117	92.150		
	Total	10828.792	119			
АН - клампаж на аортата	Between Groups	69.934	2	34.967	.666	.516
	Within Groups	6092.503	116	52.522		
	Total	6162.437	118			
АН на 10мин по време на ЕКК	Between Groups	27.347	2	13.674	.754	.473
	Within Groups	2122.207	117	18.139		
	Total	2149.555	119			

АН деклампаж на аортата	Between Groups	236.885	2	118.442	2.043	.134
	Within Groups	6782.040	117	57.966		
	Total	7018.925	119			
АН край на ЕКК	Between Groups	93.985	2	46.992	.385	.682
	Within Groups	14296.007	117	122.188		
	Total	14389.992	119			
АН излизане от операционната	Between Groups	2.441	2	1.221	.007	.993
	Within Groups	21106.484	117	180.397		
	Total	21108.925	119			
АН постоперативно	Between Groups	598.110	2	299.055	1.657	.195
	Within Groups	21111.057	117	180.436		
	Total	21709.167	119			

Резултатите от ANOVA теста показват, че само на етапа увод в анестезията разликите между средните стойности на АН за трите групи – без делир, с хипоактивен и с хиперактивен делир са статистически значими. Основание за това заключение дава критерия на Фишер $F = 3.514$, чието равнище на значимост е $\text{Sig.} = 0.033 < \alpha = 0.05$.

Таблица 46. Резултати от проведения ANOVA тест

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
АН при влизане в операционната	Between Groups	531.360	2	265.680	1.366	.259
	Within Groups	22365.462	115	194.482		
	Total	22896.822	117			
АН_Увод	Between Groups	1192.355	2	596.177	3.140	.047
	Within Groups	22215.770	117	189.878		
	Total	23408.125	119			
АН_стерното мия	Between Groups	172.062	2	86.031	.715	.491
	Within Groups	14077.104	117	120.317		
	Total	14249.167	119			

АН_канюлац ия_на_аортат а	Between Groups	28.615	2	14.307	.180	.836
	Within Groups	9321.177	117	79.668		
	Total	9349.792	119			
АН_край_на_ ЕКК	Between Groups	50.015	2	25.007	.282	.755
	Within Groups	10366.777	117	88.605		
	Total	10416.792	119			
АН излизане от операционна та	Between Groups	106.506	2	53.253	.537	.586
	Within Groups	11609.361	117	99.225		
	Total	11715.867	119			
АН постоператив но	Between Groups	381.029	2	190.515	2.175	.118
	Within Groups	10246.671	117	87.578		
	Total	10627.700	119			

Резултатите от ANOVA теста показват, че с само на етапа увод разликите между средните стойности на инвазивното АН за трите групи – без делир, с хипоактивен и с хиперактивен делир са статистически значими. Основание за това заключение дава критерия на Фишер $F = 3.140$, чието равнище на значимост е $\text{Sig.} = 0.047 < \alpha = 0.05$.

Допълнителни резултати от изследванията са поместени в ПРИЛОЖЕНИЕ 1 – таблици 47 – 55.

Следователно **Хипотеза 7** се потвърждава само за входния етап на контролиране на анестезията чрез BIS метод. Изменението на АН по време на входния етап за контролиране на BIS влияе на проявлението на ПОД.

5.3. Изследване влиянието на биспектралния анализ за възникване на ПОД

5.3.1. Анализ на взаимовръзка между BIS индекс и поява на ПОД

Анализ на Хипотеза 8: Предполага се, че между стойностите на BIS индекс и появата на делир съществува взаимовръзка

За изследване влиянието на ДА, контролирана чрез BIS метод на мониторинг на нивото на анестезия върху появата на ПОД е направено сравнение междуд двете групи пациенти с поддържане на прицелни стойности на BIS index:

- **BIS40** – поддържане на по-ниски стойности /по-дълбоко ниво на анестезия
- **BIS60** - поддържане на по-високи стойности / по-повърхностно ниво анестезия.

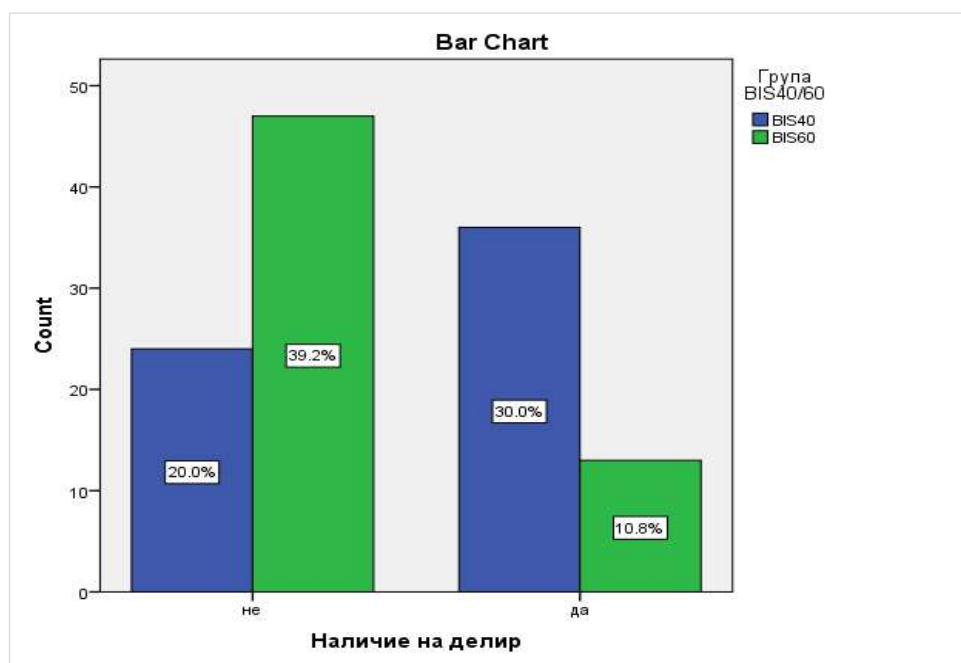
Прави се проверка на **Хипотеза 8**, че **между BIS индекс и появата на делир съществува взаимовръзка**. За анализ на тази хипотеза е приложен **Chi-Square Test**.

Резултатите показват, че от общо 120 пациенти 49 (40,8%) са с проявление на ПОД, а останалите 71 (59.2%) нямат проявление на ПОД. От тези с ПОД 36 (30.0%) са с таргетен BIS 40, а 13 (10.8%) са с таргетен BIS 60.

Таблица 56. Разпределение на пациентите относно BIS 40, BIS 60 и наличието на ПОД

		Група BIS40/60		Общо
		BIS40	BIS60	
не	Общо	24	47	71
	% от Общо	20.0%	39.2%	59.2%
да	Общо	36	13	49
	% от Общо	30.0%	10.8%	40.8%
	Общо	60	60	120
	% от Общо	50.0%	50.0%	100.0%

Следващата фигура показва полученото двумерно разпределение в относителни дялове от общия брой пациенти.



Фигура 37. Разпределение на пациентите относно BIS индекс и ПОД

Chi-Square Test показва, че между **BIS индекс** и появата на делир съществува **взаимовръзка**. Основание за това заключение дава характеристиката *Pearson Chi-Square* = 18,247, която е с равнище на значимост *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0,000 < α = 0,05. (ПРИЛОЖЕНИЕ - Таблица 57). Следователно се приема, че между **BIS** и появата на делир съществува **взаимовръзка**, т.е. между нивото на дълбочината на анестезия и развитие на ПОД съществува **взаимовръзка**.

5.3.2. Анализ на BIS index и степен на проявление на ПОД

Анализ на Хипотеза 9: Предполага се, че пациентите от двете групи с BIS индекс 40 и BIS индекс 60 развиват делир с различна степен на проявление

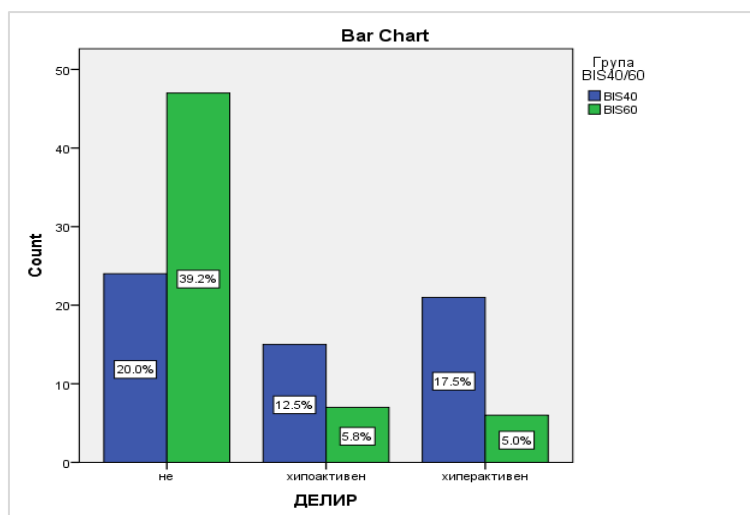
За анализ на тази хипотеза е приложен **Chi-Square Test**.

Фигура 38. показва друмерното разпределение относно BIS40, BIS60 и степените на проявление на ПОД – хипоактивен и хиперактивен делир.

Таблица 58. Разпределение на пациентите относно BIS40, BIS60 и степените на проявление на ПОД

		Група BIS40/60		Общо
		BIS40	BIS60	
не	Общо	24	47	71
	% от Общо	20.0%	39.2%	59.2%
хипоактивен	Общо	15	7	22
	% от Общо	12.5%	5.8%	18.3%
хиперактивен	Общо	21	6	27
	% от Общо	17.5%	5.0%	22.5%
Общо	Общо	60	60	120
	% от Общо	50.0%	50.0%	100.0%

Резултатите показват, че от 49 пациенти с наличие на делир 22-ма (18,3%) са с **хипоактивен делир**, а 27 (22,5%) - с **хиперактивен делир**. От групата пациенти с **хипоактивен делир** преобладават тези с **BIS индекс 40** - те са 15 (12,5%), докато в групата с **BIS индекс 60** са само 7 пациенти (5,8%). От групата пациенти с **хиперактивен делир** също преобладават тези с **BIS индекс 40** - те са 21 (17,5%), докато в групата с **BIS индекс 60** са само 6 пациенти (5,0%). Прави впечатление, че в групата на пациентите с таргетен **BIS индекс 40**, по-висока е честотата на **хиперактивен делир** 21 пациенти (17,5%).



Фигура 38. Разпределение на пациентите по степени на проявление на ПОД

Chi-Square Test показва, че между групите с BIS индекс 40 и BIS индекс 60 и степените на проявление на ПОД съществува взаимовръзка. Основание за това заключение дава характеристиката *Pearson Chi-Square* = 18,693, която е с равнище на значимост *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0,000 < α = 0,05. (ПРИЛОЖЕНИЕ - Таблица 59). Следователно Хипотеза 9 се приема, т.е. пациентите от двете групи с таргетен BIS индекс 40 и BIS индекс 60 развиват делир с различна степен на проявление. Подълбокото ниво на анестезия (поддържане на BIS индекс около 40) е преципитиращ РФ за развитието на ПОД, а поддържането на по-повърхностно ниво на анестезия или стойности на BIS индекс около 60 намалява риска от ПОД.

5.3.3. Изследване на зависимост между етапите на приложение на BIS и развитие на ПОД

Анализ на Хипотеза 10: Предполага се, че между етапите на приложение на BIS и пациентите с делир съществува зависимост

За анализ на тази хипотеза е приложен ANOVA Test.

Таблица 59. Дескриптивна статистика за BIS индекс по групи пациенти без делир и с делир

		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
1.BIS индекс - преди анестезия	не	71	94.69	6.997	48	100
	хипоактивен	22	94.77	5.485	80	100
	хиперактивен	27	94.07	9.507	50	100
	Общо	120	94.57	7.344	48	100
	не	71	51.69	7.692	38	72

2.BIS индекс-увод	хипоактивен	22	45.55	7.385	39	61
	хиперактивен	27	45.81	7.343	40	62
	Общо	120	49.24	8.061	38	72
3.BIS- индекс стернотомия	не	71	50.30	6.997	38	65
	хипоактивен	22	45.09	6.007	38	56
	хиперактивен	27	44.52	5.409	37	55
	Общо	120	48.04	7.001	37	65
4.BIS – индекс канюляция на аортата	не	71	50.28	7.476	34	60
	хипоактивен	22	45.09	7.211	37	60
	хиперактивен	27	44.89	6.589	39	60
	Общо	120	48.12	7.641	34	60
5.BIS индекс-начало ЕКК	не	71	50.75	7.323	39	62
	хипоактивен	22	44.77	7.400	38	59
	хиперактивен	27	44.93	6.650	38	60
	Общо	120	48.34	7.702	38	62
6.BIS индекс клампаж на аортата	не	71	50.24	10.162	0	65
	хипоактивен	22	45.14	6.971	39	63
	хиперактивен	27	45.11	6.835	39	60
	Общо	120	48.15	9.269	0	65
7.BIS индекс - деклампаж на аортата	не	71	50.90	9.148	0	63
	хипоактивен	22	45.45	7.269	36	59
	хиперактивен	27	44.93	6.793	36	59
	Общо	120	48.56	8.757	0	63
8.BIS индекс – Край на ЕКК	не	71	51.56	7.344	40	64
	хипоактивен	22	45.27	7.113	39	60
	хиперактивен	27	45.07	6.504	37	58
	Общо	120	48.95	7.738	37	64
	не	71	53.00	7.907	40	61

9.BIS индекс - излизане от операционната	хипоактивен	22	45.95	8.103	39	60
	хиперактивен	27	45.04	7.277	39	62
	Общо	120	49.92	8.597	39	62

От Таблица 59 се вижда, че средните стойности за **BIS индекс преди анестезия** са над 94 за всяка от разглежданите групи пациенти.

Таблица 60. Резултати от ANOVA теста

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
BIS индекс - преди анестезия	Between Groups	8.568	2	4.284	.078	.925
	Within Groups	6408.899	117	54.777		
	Total	6417.467	119			
BIS индекс - увод	Between Groups	1043.280	2	521.640	9.125	.000
	Within Groups	6688.712	117	57.168		
	Total	7731.992	119			
BIS индекс - стернотомия	Between Groups	887.444	2	443.722	10.498	.000
	Within Groups	4945.348	117	42.268		
	Total	5832.792	119			
BIS индекс - канюлация на аортата	Between Groups	815.516	2	407.758	7.779	.001
	Within Groups	6132.851	117	52.418		
	Total	6948.367	119			
BIS индекс - начало ЕКК	Between Groups	1005.840	2	502.920	9.721	.000
	Within Groups	6053.152	117	51.736		
	Total	7058.992	119			

BIS индекс клампаж на аортата	Between Groups	759.113	2	379.556	4.692	.011
	Within Groups	9464.187	117	80.890		
	Total	10223.300	119			
BIS индекс - деклампаж на аортата	Between Groups	957.975	2	478.988	6.861	.002
	Within Groups	8167.616	117	69.809		
	Total	9125.592	119			
BIS индекс - Край на ЕКК	Between Groups	1188.020	2	594.010	11.705	.000
	Within Groups	5937.680	117	50.749		
	Total	7125.700	119			
BIS индекс - излизане от операционната	Between Groups	1663.249	2	831.625	13.643	.000
	Within Groups	7131.918	117	60.957		
	Total	8795.167	119			

Резултатите от ANOVA теста показват, че с изключение на BIS индекс-преди анестезията, за всички следващи етапи, **разликите между средните стойности на показателите за трите групи (без делир, с хипоактивен делир и с хиперактивен делир) са статистически значими.** Основание за това заключение дават характеристиките F, които са с равнища на значимост Sig. < 0.05. **Следователно Хипотеза 10 се приема, т.е. между етапите на приложение на BIS метод за мониторинг на анестезия и прицелните стойности на дълбочина на анестезия и пациентите с делир съществува зависимост.**

5.3.4. Изследване на връзка между таргетен BIS index и клиничен фенотип ПОД

Анализ на Хипотеза 11: Предполага се, че пациентите с таргетен BIS индекс 40 развиват по-често хиперактивен делир, докато тези с таргетен BIS индекс 60 развиват по-често хипоактивен делир

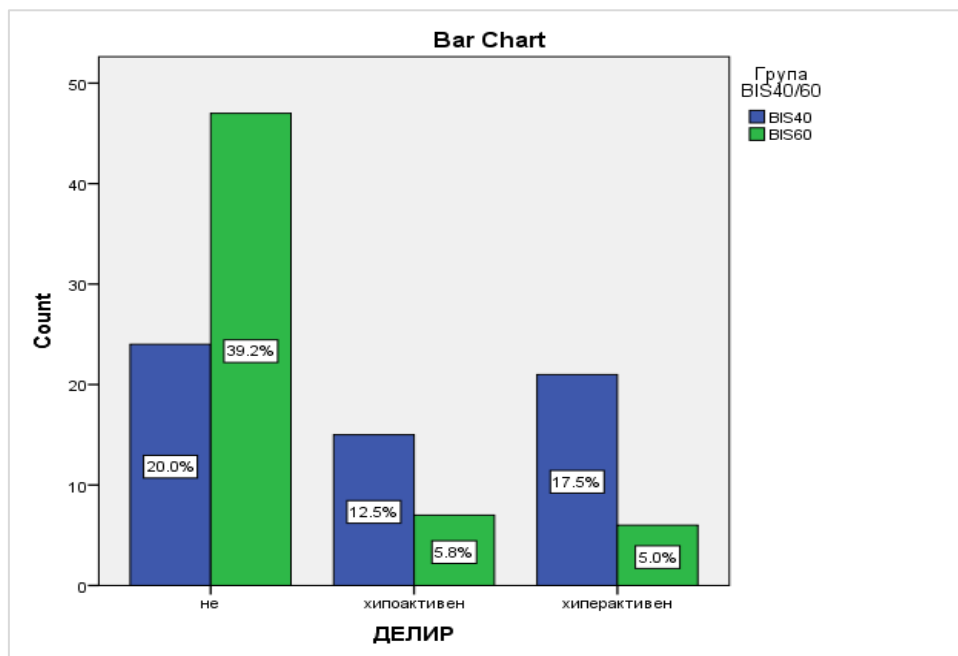
За анализ на тази хипотеза е приложен Chi-Square Test.

Таблица 61. Разпределение на пациентите относно BIS индекс и наличие на делир

		хипоактивен	хиперактивен	Общо
BIS40	Брой	15	21	36
	% от Общо	12.5%	17.5%	30.0%
BIS60	Брой	7	6	13
	% от Общо	5.8%	5.0%	10.8%
Общо	Брой	22	27	49
	% от Общо	18.3%	22.5%	48.0%

От общо 49-те пациенти с проявление на ПОД, 36 (30.0%) са с таргетен BIS индекс 40, а само 13 (10.8%) са с таргетен BIS индекс 60. При пациентите с BIS индекс 40 15 (12.5%) са с хипоактивен делир, а 21 (17.5%) - с хиперактивен делир. При пациентите с BIS индекс 60 6 (5.0%) - са с хиперактивен делир, а други 7 (5.8%) – с хипоактивен делир.

Това разпределение е показано на Фигура 39.



Фигура 39. Разпределение на пациентите според таргетен BIS индекс и степените на проявление на ПОД

Chi-Square Test показва, че между групите BIS индекс 40 и BIS индекс 60 и степените на проявление на ПОД съществува зависимост. Основание за това заключение дава характеристиката *Pearson Chi-Square* = 18.693, която е с равнище на значимост *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.000 < α = 0.05. (ПРИЛОЖЕНИЕ - Таблица 62). Следователно Хипотеза 11 се приема - пациентите с по-дълбоко ниво на анестезия – таргетен BIS индекс 40 развиват по-често хиперактивен делир, докато пациентите с по-повърхностно ниво на анестезия с таргетен BIS индекс 60 развиват по-често хипоактивен делир.

5.3.5. Изследване на продължителност на АВ при BIS40/BIS60 групи
Анализ на Хипотеза 12: Предполага се, че пациентите с BIS индекс 40 са с по-продължителна АВ (над 12 часа) в сравнение с пациентите с BIS 60

Установено е, че пациентите от групата BIS 40 са били на АВ средно 38.25 часа при голямо стандартно отклонение 123.036 часа, докато за групата BIS 60 апаратната вентилация е средно 19.72 часа при стандартно отклонение 25.490 часа.

Таблица 63. Средна стойност на апаратна вентилация за BIS 40 и BIS 60 (в часове)

Група BIS 40/60	N	Mean	Std. Deviation
BIS40	60	38.25	123.036
BIS60	60	19.72	25.490

Поради голямото стандартно отклонение за апаратната вентилация при BIS40 за анализ на ХИПОТЕЗА 12 е приложен **непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney)**. Този тест показва, че средната стойности на ранга на разглежданата величина апаратна вентилация за BIS 40 е 68.73, а за BIS60 е 52.27.

Таблица 64. Резултати от теста на Mann-Whitney

Група BIS40/60	N	Mean Rank	Sum of Ranks
BIS40	60	68.73	4124.00
BIS60	60	52.27	3136.00
Total	120		
Test Statistics ^a			
	Апаратна вентилация (часове)		
Mann-Whitney U	1306.000		
Wilcoxon W	3136.000		
Z	-2.600		
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009		
a. Grouping Variable: Група BIS 40/60			

Резултатите от анализа показват, че характеристиката *Mann-Whitney U* = 1306.000 е с равнище на значимост *Asymp. Sig. (2-tailed)* = 0.009 < α = 0,05. Следователно разликата между средните стойности на АВ за двете групи BIS 40 и BIS 60 $38.25 - 19.72 = 18.53$ часа е статистически значима. Следователно Хипотеза 12 се приема, т.е. че пациентите от групата с BIS 40 са с по-продължителна АВ над 12 часа в сравнение с пациентите от групата BIS 60.

5.3.6. Изследване динамиката на изменение на BIS за пациенти без делир и с делир

Разглеждат се следните етапи на приложение на BIS:

1. Преди анестезия.
2. Увод.
3. Стернотомия.
4. Канюлация на аортата.
5. Начало на ЕКК.
6. Клампаж на аортата.
7. На 10 минути по време на ЕКК.
8. Деклампаж на аортата.
9. Край на ЕКК.
10. Излизане от операционната.

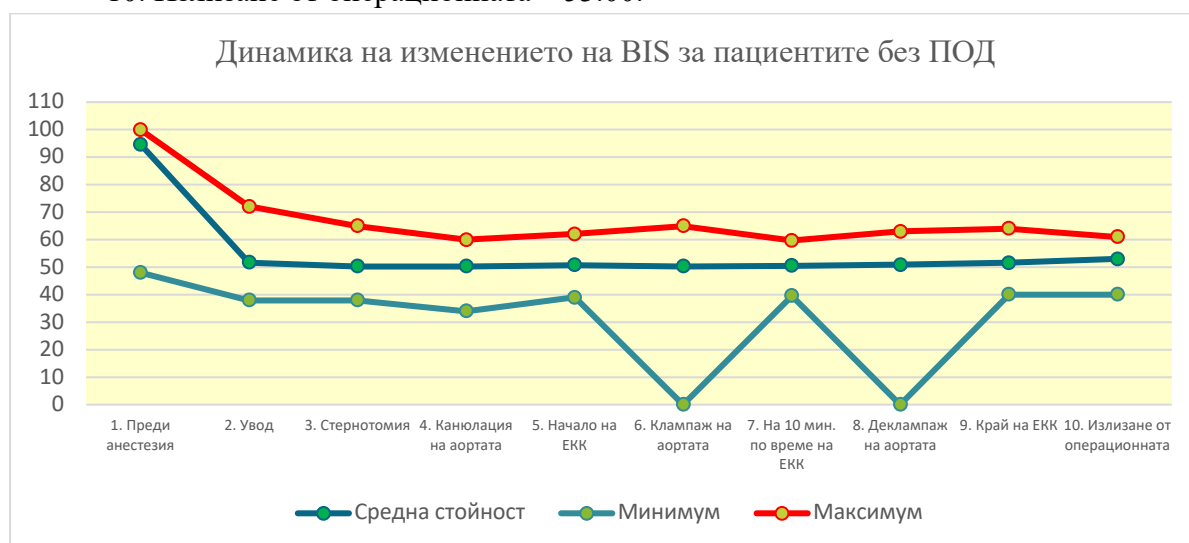
Следващата таблица представя резултатите от дескриптивната статистика по време на етапите на приложение на BIS за групата от 71 пациенти без постоперативен делир.

Таблица 65. Дескриптивна статистика на BIS за групата от 71 пациенти без ПОД

етапи	Брой пациенти	Средна стойност	Стандартно отклонение	Минимум	Максимум
1. Преди анестезия	71	94.69	6.997	48	100
2. Увод	71	51.69	7.692	38	72
3. Стернотомия	71	50.30	6.997	38	65
4. Канюлация на аортата	71	50.28	7.476	34	60
5. Начало на ЕКК	71	50.75	7.323	39	62
6. Клампаж на аортата	71	50.24	10.162	0	65
7. На 10 мин. по време на ЕКК	71	50.56	6.770	40	60
8. Деклампаж на аортата	71	50.90	9.148	0	63
9. Край на ЕКК	71	51.56	7.344	40	64
10. Излизане от операционната	71	53.00	7.907	40	61

Средните стойности на BIS за пациентите без делир по етапи на оперативната интервенция са следните:

1. Преди анестезия – 94.69.
2. Увод – 51.69.
3. Стернотомия – 50.30.
4. Канюлация на аортата – 50.28.
5. Начало на ЕКК – 50.75.
6. Клампаж на аортата – 50.24.
7. На 10 мин. По време на ЕКК – 50.56.
8. Деклампаж на аортата – 50.90.
9. Край на ЕКК – 51.56.
10. Излизане от операционната – 53.00.



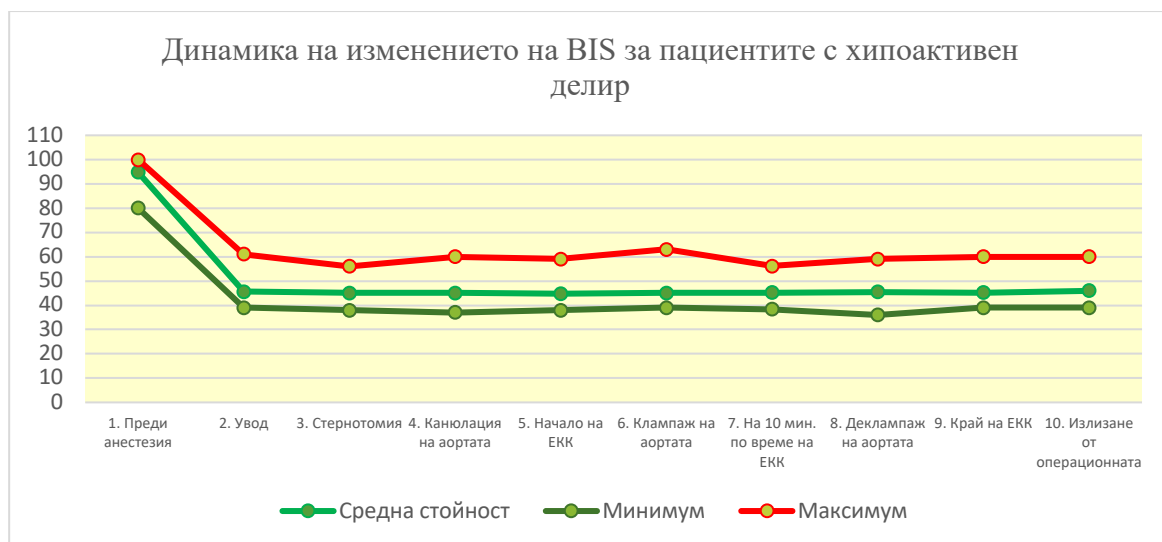
Фигура 40. Динамика на изменението на BIS за пациентите без делир

Таблица 66. Дескриптивна статистика на BIS за групата от 22-ма пациенти с хипоактивен ПОД

етапи	Брой пациенти	Средна стойност	Стандартно отклонение	Минимум	Максимум
1. Преди анестезия	22	94.77	5.485	80	100
2. Увод	22	45.55	7.385	39	61
3. Стернотомия	22	45.09	6.007	38	56
4. Канюлация на аортата	22	45.09	7.211	37	60
5. Начало на ЕКК	22	44.77	7.400	38	59
6. Клампаж на аортата	22	45.14	6.971	39	63
7. На 10 мин. по време на ЕКК	22	45.27	6.049	38	56
8. Деклампаж на аортата	22	45.45	7.269	36	59
9. Край на ЕКК	22	45.27	7.113	39	60
10. Излизане от операционната	22	45.95	8.103	39	60

Средните стойности на BIS за пациентите с хипоактивен делир по етапи на оперативната интервенция са съответно:

2. Увод – 45.55.
3. Стернотомия – 45.09.
4. Канюлация на аортата – 45.09.
5. Начало на ЕКК – 44.77.
6. Клампаж на аортата – 45.14.
7. На 10 мин. По време на ЕКК – 45.27.
8. Деклампаж на аортата – 45.45.
9. Край на ЕКК – 45.27.
10. Излизане от операционната – 45.95.



Фигура 41. Динамика на изменението на BIS за пациентите с хипоактивен ПОД

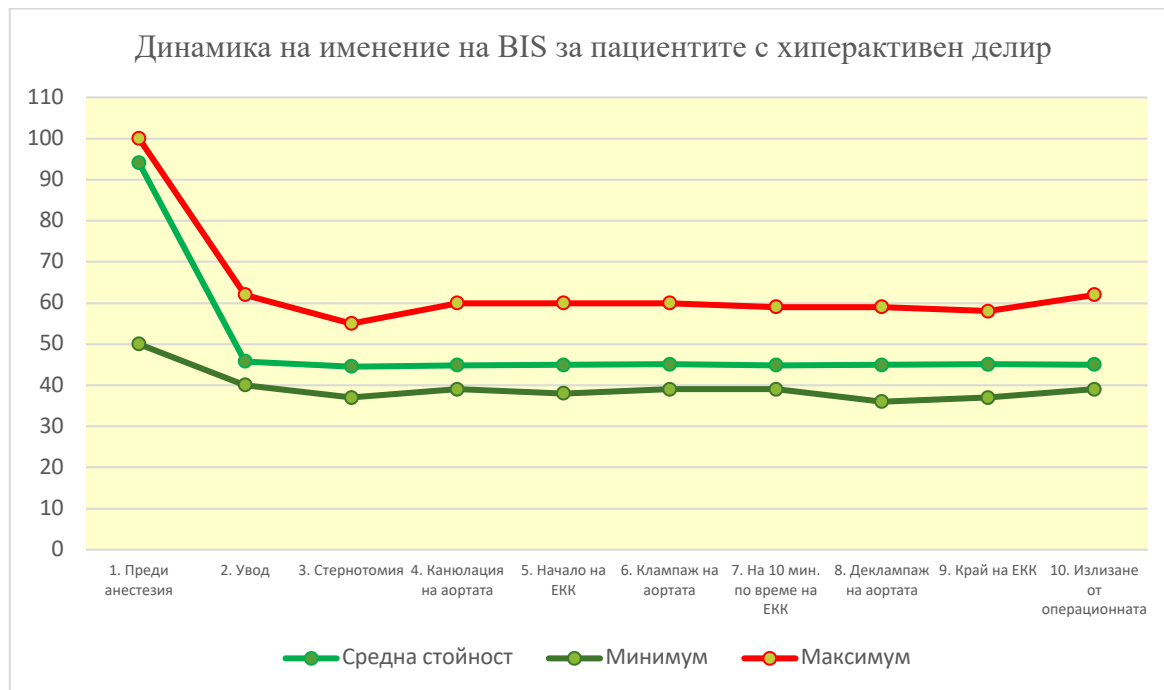
Таблица 67. Дескриптивна статистика на BIS за групата от 27 пациенти с хиперактивен ПОД

етапи	Брой пациенти	Средна стойност	Стандартно отклонение	Минимум	Максимум
1. Преди анестезия	27	94.07	9.507	50	100
2. Увод	27	45.81	7.343	40	62
3. Стернотомия	27	44.52	5.409	37	55
4. Канюлация на аортата	27	44.89	6.589	39	60
5. Начало на ЕКК	27	44.93	6.650	38	60
6. Клампаж на аортата	27	45.11	6.835	39	60
7. На 10 мин. по време на ЕКК	27	44.84	6.504	39	59
8. Деклампаж на аортата	27	44.93	6.793	36	59
9. Край на ЕКК	27	45.07	6.504	37	58
10. Излизане от операционната	27	45.04	7.277	39	62

Средните стойности на BIS за пациентите с хиперактивен делир по етапи на оперативната интервенция са следните:

1. Преди анестезия (влизане в операционна зала) – 94.07.
2. Увод – 45.81.
3. Стернотомия – 44.52.
4. Канюлация на аортата – 44.89.
5. Начало на ЕКК – 44.93.
6. Клампаж на аортата – 45.11.

7. На 10 мин. По време на ЕКК – 44.84.
8. Деклампаж на аортата – 44.93.
9. Край на ЕКК – 45.27.
10. Излизане от операционната зала – 45.04.



Фигура 42. Динамика на изменението на BIS за пациентите с хиперактивен ПОД

5.3.7. Съставяне на обобщени модели, представящи изменение на BIS за пациенти без делир и с делир

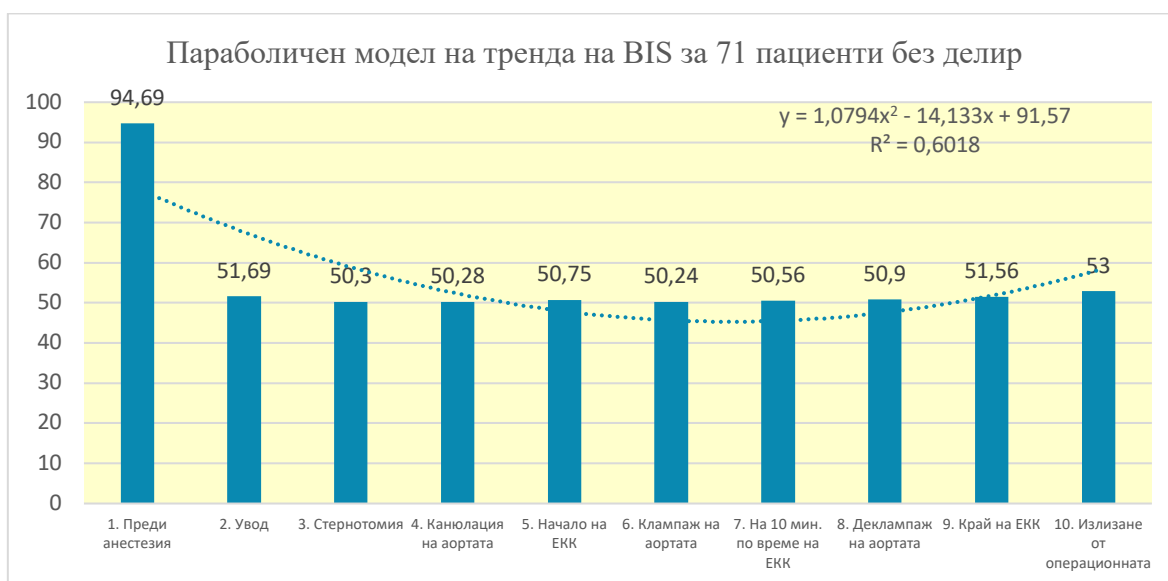
Въз основа на изчислените средни стойности на BIS за отделните етапи на хирургическата интервенция са съставени обобщени модели, представящи общата тенденция на изменение на BIS поотделно за всяка група пациенти – без делир, с хипоактивен делир и хиперактивен делир. Всеки от тези три обобщени модели има формата на парабола, която е вдлъбната, гледана отгоре в етапа с минимална стойност на BIS.

За пациентите без делир полученият модел с формата на парабола има следния аналитичен вид:

$$Y = 1.0794 X^2 - 14.133X + 91.57.$$

Параболата има минимална стойност на BIS, равна на 50.24, които се достига на етапа на клампаж на аортата (виж Фигура 43).

Този параболичен модел представлява изглаждаща функция на BIS за 10-те етапа на хирургичната интервенция. Друга важна характеристика на модела е коефициентът на детерминация R^2 , който показва обяснителната способност на модела. В този случай $R^2 = 0.6018 = 60.18\%$. Следователно 60.18% от изменението на BIS зависят от етапите на хирургичната интервенция.



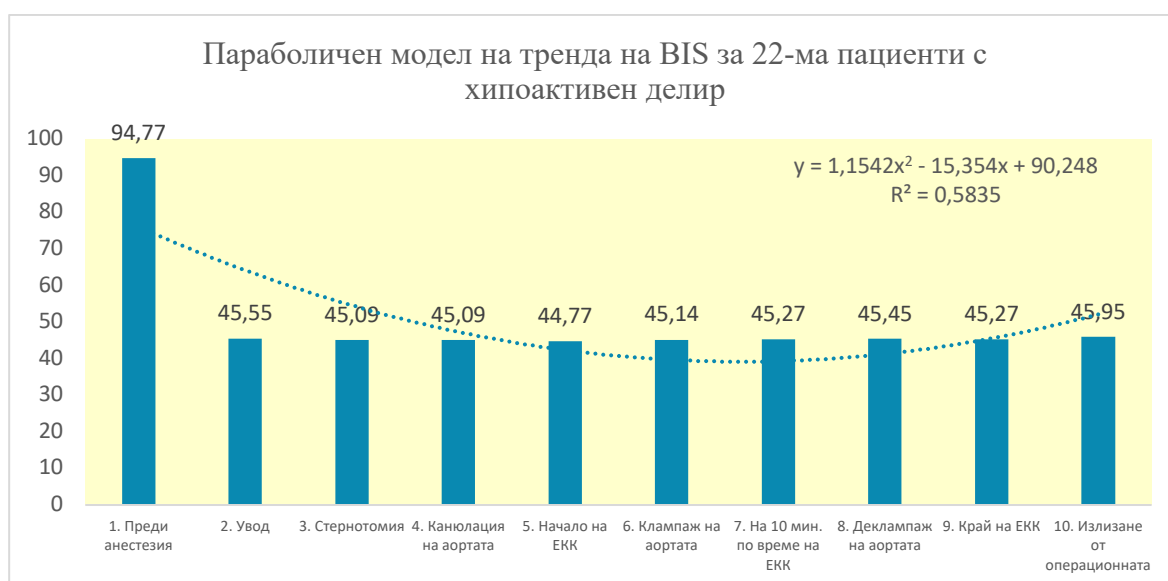
Фигура 43. Параболичен модел на тренда на BIS за 71 пациенти без делир

За пациентите с хипоактивен делир полученият модел, който също е с формата на парабола, има следния аналитичен вид:

$$Y = 1.1542 X^2 - 15.354X + 90.248.$$

Параболата има минимална стойност на BIS, равна на 45.14, които се достига на етапа на клампаж на аортата (виж Фигура 3.1.2).

Коефициентът на детерминация, представящ обяснителната способност на модела, е $R^2 = 0.5835 = 58.35\%$. Той показва, че 58.35% от изменението на BIS зависят от етапите на хирургичната интервенция.



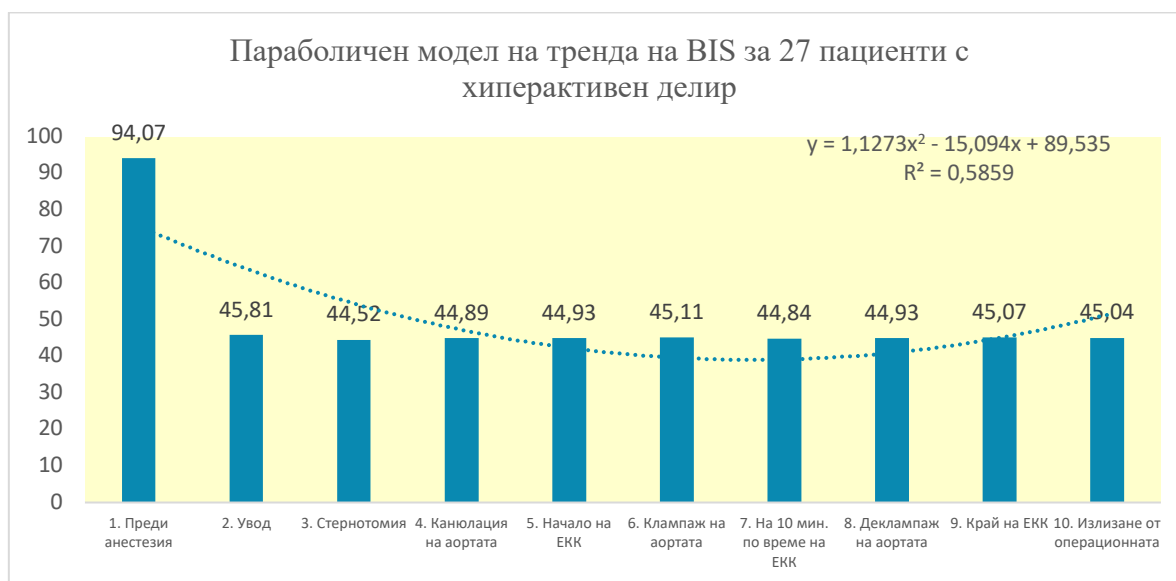
Фигура 44. Параболичен модел на тренда на BIS за 22 пациенти с хипоактивен делир

За пациентите с хиперактивен делир динамиката на изменението на BIS по етапите на хирургичната интервенция показва, че е налице аналогична тенденция с формата на парабола от вида

$$Y = 1.1273 X^2 - 15.094X + 89.535.$$

Параболата има минимална стойност на BIS, равна на 45.11, които се достига на етапа на клампаж на аортата (виж Фигура 3.1.3).

Коефициентът на детерминация, изразяващ обяснителната способност на модела, е $R^2 = 0.5859 = 58.59\%$. Следователно 58.59% от изменението на BIS зависят от етапите на хирургичната интервенция.



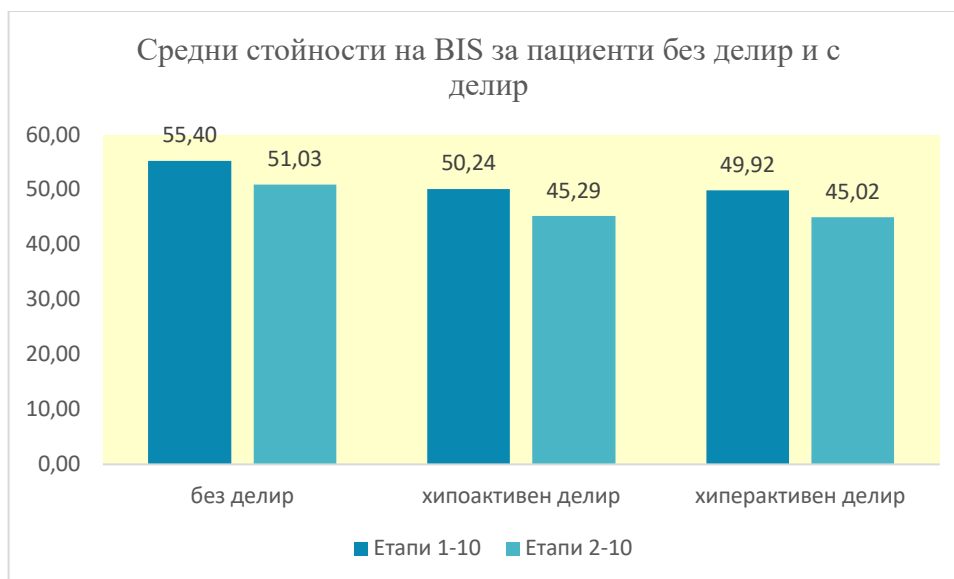
Фигура 45. Параболичен модел на тренда на BIS за 27-те пациенти с хиперактивен делир

5.3.8. Определяне на референтни стойности на BIS съгласно получените резултати от емпиричното изследване

Изчислени са средните стойности на BIS за пациентите без делир, пациентите с хипоактивен и хиперактивен делир в два варианта:

- обобщено - за всички етапи на оперативната интервенция 1-10 и
- за етапи 2-10, като е изключен етап 1. Преди анестезия, в който BIS се отличава значително в началото на хирургичния процес.

Получените средни стойности на BIS за разглежданите два варианта са представени на Фигура 46.



Фигура 46. Средни стойности на BIS за пациенти без делир и с делир

Прилагайки *Paired Samples T-Test* за две независими групи пациенти последователно са установени статистически значими разлики в средните стойности на BIS за групите:

- без делир и с хипоактивен делир;
- без делир и хиперактивен делир;
- с хипоактивен делир и хиперактивен делир.

Таблица 68. Средни стойности и стандартни отклонения на групите

		Средна стойност	Брой етапи	Стандартно отклонение
Pair 1	без делир	55.40	10	13.83282
	с хипоактивен делир	50.24	10	15.65121
Pair 2	без делир	55.40	10	13.83282
	с хиперактивен делир	49.92	10	15.51578
Pair 3	с хипоактивен делир	50.24	10	15.65121
	с хиперактивен делир	49.92	10	15.51578

Таблица 69. Резултати от *Paired Samples T-Test*

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviati on	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	без делир - с хипоактивен делир	5.16	1.9450 0	.61506	3.77063	6.55337	8.39 3	9	.000
Pair 2	без делир - с хиперактивен делир	5.48	1.8733 2	.59239	4.13591	6.81609	9.24 4	9	.000
Pair 3	с хипоактивен делир - с хиперактивен делир	0.32	.37807	.11956	.04354	.58446	2.62 6	9	.028

Разликата между средните стойности на групите пациенти без делир и с хипоактивен делир е $\text{Mean} = 55.40 - 50.24 = 5.16$. Тя е **статистически значима**, тъй като за нея характеристиката $t = 8.393$ е с равнище на значимост $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.000 < \alpha = 0.05$.

Разликата между средните стойности на групите пациенти без делир и с хиперактивен делир е $\text{Mean} = 55.40 - 49.92 = 5.48$. Тя е също **статистически значима**, тъй като за нея характеристиката $t = 9.244$ е с равнище на значимост $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.000 < \alpha = 0.05$.

Разликата между средните стойности на групите с хипоактивен делир и с хиперактивен делир е $\text{Mean} = 50.24 - 49.92 = 0.32$. И тя е **статистически значима**, тъй като за нея характеристиката $t = 2.626$ е с равнище на значимост $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.028 < \alpha = 0.05$.

Следователно тези резултати показват, че е необходимо в хирургичната практика да се въведат нови референтни стойности на BIS, които да гарантират отсъствието на ПОД. Такива стойности за BIS могат да бъдат апробирани в **интервала (50 – 55)** относно **10-те етапа** на хирургичната интервенция.

При втория вариант с етапи 2-10, при който е изключен Етап 1. Преди анестезия, за BIS получените средните стойности са представени в Таблица 70.

Таблица 3.3.3. Средни стойности и стандартни отклонения на групите

		Средна стойност	Брой етапи	Стандартно отклонение
Pair 1	без делир	51.03	9	.91057
	с хипоактивен делир	45.29	9	.33586
Pair 2	без делир	51.03	9	.91057
	с хиперактивен делир	45.02	9	.34468
Pair 3	с хипоактивен делир	45.29	9	.33586
	с хиперактивен делир	45.02	9	.34468

Таблица 71. Резултати от *Paired Samples T-Test*

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Devia tion	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	без делир - с хипоактивен делир	5.74	.6629 1	.22097	5.23488	6.25400	25.99 6	8	.000
Pair 2	без делир - с хиперактивен делир	6.01	.8202 9	.27343	5.38502	6.64609	22.00 0	8	.000
Pair 3	с хипоактивен делир - с хиперактивен делир	.27	.3743 1	.12477	-.01661	.55883	2.173	8	.062

Разликата между средните стойности на групите пациенти без делир и с хипоактивен делир е $\text{Mean} = 51.03 - 45.29 = 5.74$. Тя е **статистически значима**, тъй като за нея характеристиката $t = 25.996$ е с равнище на значимост $\text{Sig. (2- tailed)} = 0.000 < \alpha = 0.05$.

Разликата между средните стойности на групите пациенти без делир и с хиперактивен делир е $\text{Mean} = 51.03 - 45.02 = 6.01$. Тя е също **статистически значима**, тъй като за нея характеристиката $t = 22.000$ е с равнище на значимост $\text{Sig. (2- tailed)} = 0.000 < \alpha = 0.05$.

Разликата между средните стойности на групите с хипоактивен делир и с хиперактивен делир е $\text{Mean} = 45.29 - 45.02 = 0.27$. Но тя не е **статистически значима**, тъй като за нея характеристиката $t = 2.173$ е с равнище на значимост $\text{Sig. (2- tailed)} = 0.062 > \alpha = 0.05$.

Следователно тези резултати показват, че е необходимо в хирургичната практика да се въведат нови референтни стойности на BIS, които да гарантират отсъствието на ПОД. Такива стойности за BIS могат да бъдат апробирани в **интервала (50-51)** относно **9-те етапа** на хирургична интервенция.

5.4. Изследване влиянието на постоперативните показатели за възникване на ПОД

5.4.1. Определяне времето на възникване на ПОД

Таблица 72. Ден на възникване на ПОД при пациенти с BIS 40

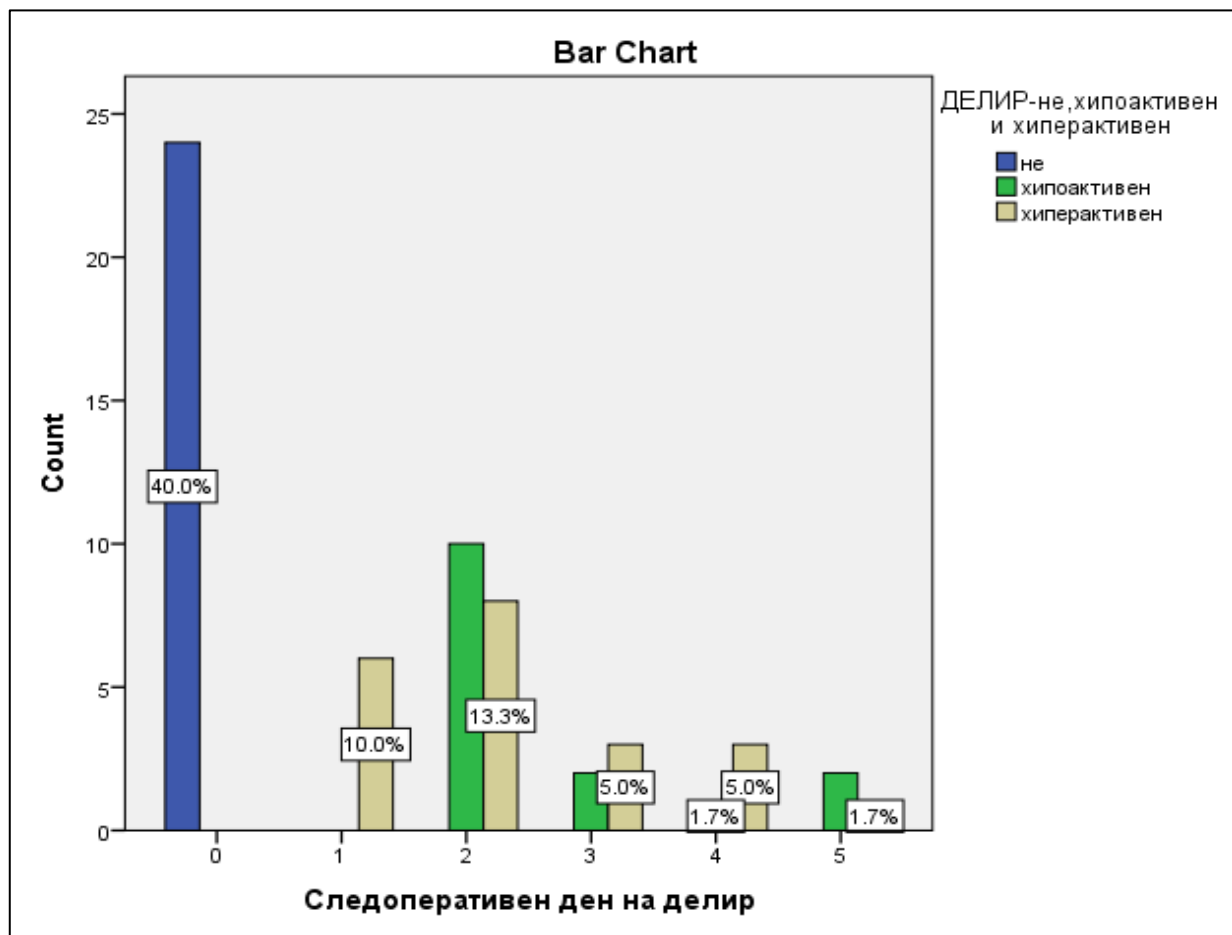
Ден		Наличие на делир
		да
0	Брой	0
	% от Общо	0.0%
1	Брой	6
	% от Общо	5.0%
2	Брой	27
	% от Общо	22.5%
3	Брой	7
	% от Общо	5.8%
4	Count	5
	% of Total	4.2%
5	Count	4
	% of Total	3.3%
	Count	49
	% of Total	40.8%

Това изследване показва, че е налице следното разпределение:

- 1-ви СОД– 6 пациенти (5.0%);
- 2-ри СОД– 27 пациенти (22.5%);
- 3-ти СОД– 7 пациенти (5.8%);
- 4-ти СОД– 5 пациенти (4.2%);
- 5-ти СОД– 4 пациенти (3.3%).

Следователно най-често ПОД след сърдечна хирургична интервенция, ЕКК и мониторинг на дълбочината на анестезията с BIS метод е втори СОД. На второто място се

нарежда трети СОД, а след него първи СОД. Следователно може да се направи заключението, че **при пациентите с контролирана анестезия чрез BIS 40 най-голям е броят на случаите на възникване на ПОД на 2-я СОД.** Тези резултати са показани на Фигура 4.1.



Фигура 47. Относителен дял на пациентите според СОД на възникване на делир

Таблица 73. Ден на възникване на ПОД при пациенти с BIS 60

Ден		Наличие на делир
		да
0	Брой	0
	% от Общо	0.0%
1	Брой	0
	% от Общо	0.0%
2	Брой	9
	% от Общо	15%
3	Брой	2
	% от Общо	3.3%
4	Count	1
	% of Total	1.67%
5	Count	1
	% of Total	1,67%
	Count	13
	% of Total	21,67%

Това изследване показва, че и при пациентите от групата с BIS 60 ПОД се развива най-често на втори СОД.

5.4.2. Сравнителен анализ на постоперативните стойности на SpO2, pO2 и pCO2 за пациентите с и без ПОД

Хипотеза 13 гласи: Предполага се, че всеки от разглежданите показатели, изследвани в 06 часа сутринта на втори следоперативен ден (СОД) - сатурация SpO2, парциално налягане на кислород pO2, и парциално налягане на въглероден диоксид pCO2 влияе за поява на ПОД.

Тази хипотеза може се анализира, като се проверява дали разликите в стойностите на показателите за пациентите без делир и за тези с ПОД са статистически значими. В този случай се прилага за сравняване на средните стойности на показателите и техните разлики е приложен *Independent Samples T-Test*.

Таблица 74. Дескриптивна статистика на постоперативните показатели SpO2 Post, pO2 Post и pCO2 Post

	Без делир			С постоперативен делир		
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
SpO2 Post %	71	98.92	1.795	49	98.24	1.809
pO2 Post (mmHg)	71	126.35	32.386	49	111.10	31.021
pCO2 Post (mmHg)	71	39.08	4.211	49	38.59	5.208

Independent Samples T-Test показва, че разликите в средните стойности на SpO2 Post % и pO2 Post (mmHg) за пациентите от двете групи без делир и с делир **са статистически значими**. Основание за това заключение дават съответните характеристики $t = 2.005$ с равнище на значимост $0.047 < \alpha = 0.05$ и $t = 2.579$ с равнище на значимост $0.011 < \alpha = 0.05$ (ПРИЛОЖЕНИЕ – Таблица 75).

За показателя pCO2 Post (mmHg) се доказва, че **няма статистически значима разлика в средните му стойности за двете групи пациенти – без делир и с делир**.

Следователно Хипотеза 13 се потвърждава само за показателите SpO2 Post % и pO2 Post (mmHg).

5.4.3. Сравнителен анализ на постоперативните стойности на албумин за пациентите без делир и с ПОД

Проверява се Хипотеза 14 според която хипоалбуминемията влияе за възникването на ПОД. За тази цел се изследва дали разликата в средните стойности на показателя за двете групи пациенти – без делир и с ПОД е статистически значима.

За проверка на тази хипотеза е приложен *Independent Samples T-Test*.

Таблица 75. Дескриптивна статистика на серумния албумин

	Без делир			С постоперативен делир		
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
Albumin Post (g/L)	69	32.310	3.4993	47	30.998	3.4734

Independent Samples T-Test показва, че разликата между средните стойности на серумния албумин за пациентите от двете групи - без делир и с делир, която е 1.3123 **е статистически значима**. Основание за това заключение дава характеристиката $t = 1.989$, която е с равнище на значимост $0.049 < \alpha = 0.05$ (ПРИЛОЖЕНИЕ – Таблица 76). Следователно Хипотеза 14 се **потвърждава** - хипоалбуминемията влияе на следоперативния делир, т.е. е преципитиращ РФ за развитие на ПОД.

5.4.4. Сравнителен анализ на постоперативните стойности на CRP за пациентите без делир и с ПОД

Анализира се **Хипотеза 15, която гласи: Има статистически значима разлика в средните стойности на постоперативната стойност на CRP за пациентите без делир и с постоперативен делир.**

За проверка на тази хипотеза е приложен *Independent Samples T-Test*. Получените резултати са представени в Таблицы 77 и Таблица 78, която се намира в ПРИЛОЖЕНИЕ.

Independent Samples T-Test показва, че разликата между средните стойности на CRP за пациентите от двете групи - без делир и с делир, която е 17.2864, **не е статистически значима**. Основание за това заключение дава характеристиката $t = -1.667$, която е с равнище на значимост $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.098 > \alpha = 0.05$. (ПРИЛОЖЕНИЕ – Таблица 78). Следователно **Хипотеза 15 не се приема**.

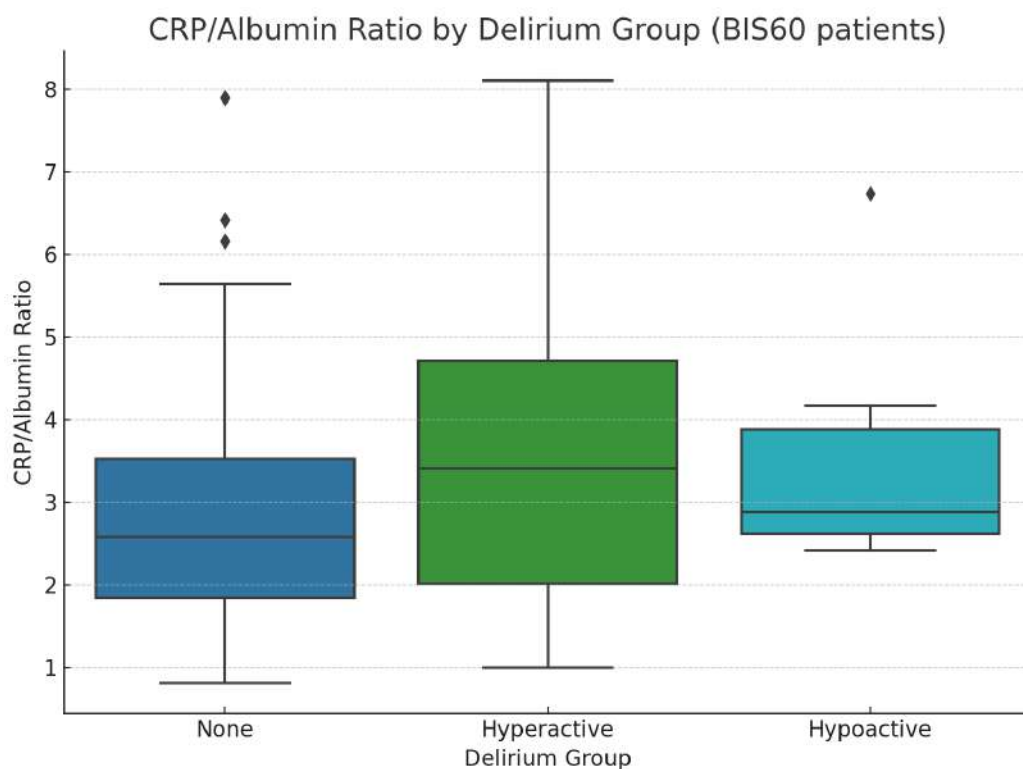
Таблица 77. Дескриптивна статистика на CRP

	Без делир			С постоперативен делир		
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
CRP Post mg/l	71	94.420	45.2982	49	111.706	68.3674

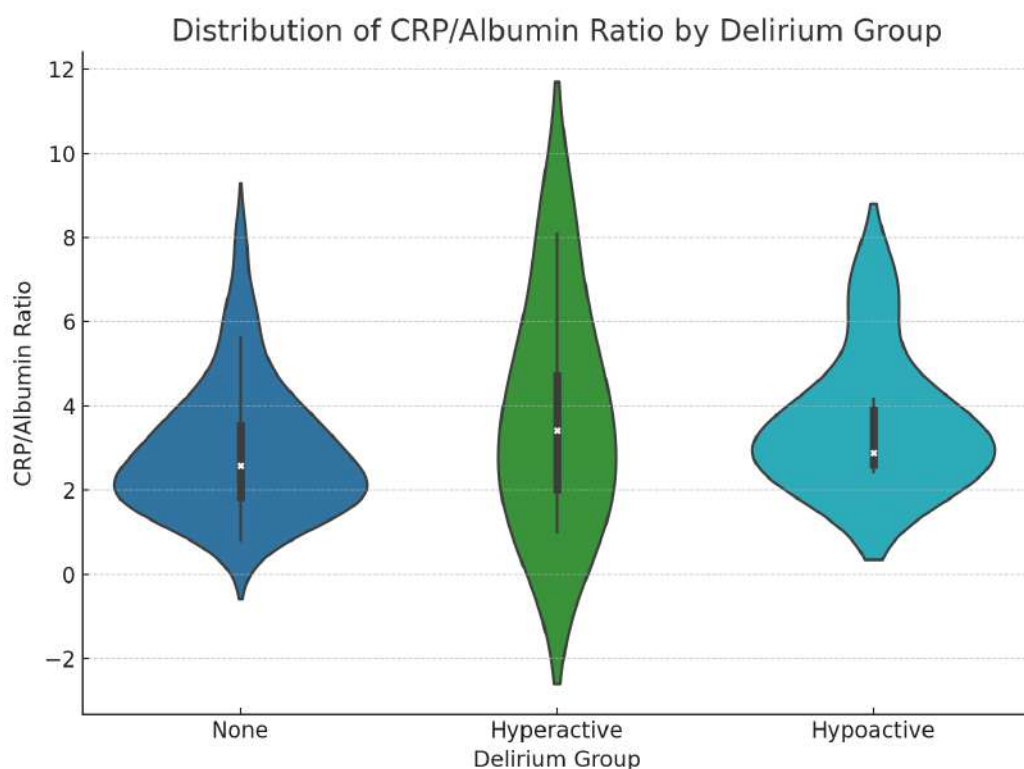
5.4.5. Изследване на връзката между съотношението CRP/Albumin и възникването на ПОД

В изследването се прави оценка на връзката между съотношението CRP/Albumin и възникването на различни типове ПОД (хиперактивен и хипоактивен) при пациенти с

BIS 60 мониторинг. Изследването включва пациенти от групата с таргетен BIS 60 мониторинг, подложени на кардиохирургични интервенции. За всеки пациент са събрани данни за CRP, серумен албумин, изчислено е съотношението CRP/Albumin. Пациентите са разделени в три групи: без делир, хипоактивен делир, хиперактивен делир. Статистическият анализ включва описателна статистика, Kruskal-Wallis тест за сравнение между трите групи и Mann-Whitney U тест за pairwise сравнения. Статистическата значимост е определена при $p < 0.05$. Съотношението CRP/Albumin е изчислено за всички пациенти. Наблюдава се тенденция към по-високи стойности при пациенти с постоперативен делир, особено при хиперактивния тип, въпреки че резултатите не достигат статистическа значимост. Kruskal-Wallis тестът показва $p \approx 0.33$. Pairwise сравненията също не откриват значими разлики ($p > 0.05$).



Фигура 48: Boxplot на CRP/Albumin Ratio по групи делир



Фигура 49. Violin plot на разпределението на CRP/Albumin Ratio по групи делир

Таблица 78. Описателна статистика за CRP/Albumin Ratio по групи делир.

Delirium Group	count	mean	std	min	25%	50%	75%	max
Hyperactive	6.000	3.769	2.579	0.997	2.020	3.410	4.708	8.100
Hypoactive	7.000	3.577	1.527	2.420	2.618	2.883	3.883	6.735
None	47.000	2.920	1.513	0.812	1.843	2.579	3.531	7.891

Таблица 79. Резултати от Mann-Whitney U тест за сравнение между групи.

Group 1	Group 2	Mann-Whitney U	p-value	Median Group 1	Median Group 2	N1	N2
None	Hyperactive	116.000	0.501	2.579	3.410	47	6
None	Hypoactive	110.000	0.168	2.579	2.883	47	7
Hyperactive	Hypoactive	20.000	0.945	3.410	2.883	6	7

Анализ на CRP/Albumin Ratio при пациенти от групата BIS 40

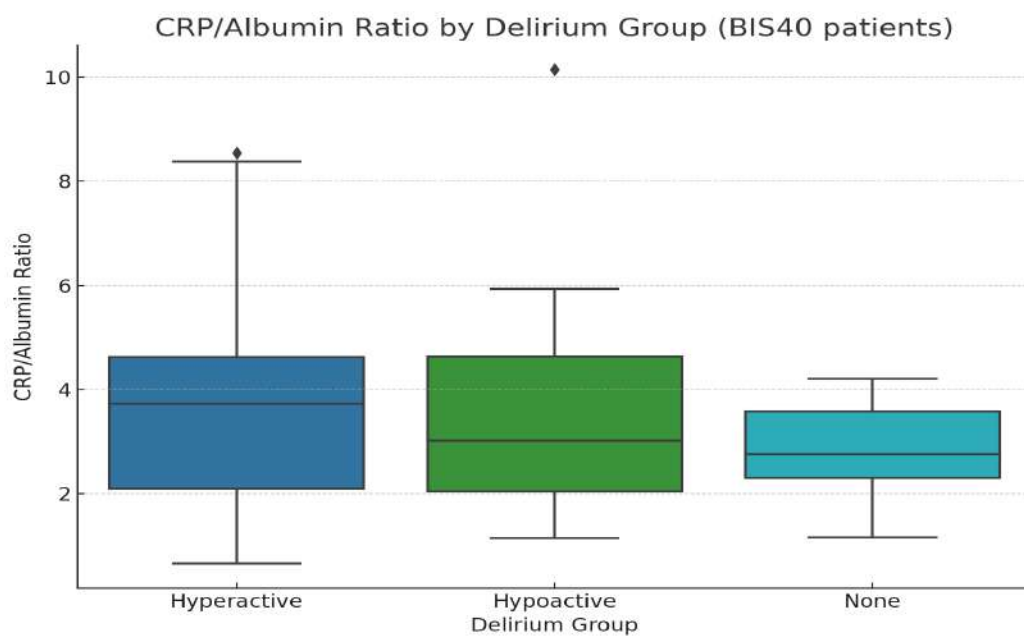
В тази секция са представени резултатите за пациентите от групата с BIS40 мониторинг. Изчислено е съотношението CRP/Albumin за всеки пациент и са извършени статистически сравнения между три групи: пациенти без делир, с хипоактивен делир и с хиперактивен делир. Резултатите не показват статистически значими разлики между групите, но се наблюдава тенденция към по-високи стойности при хиперактивен делир.

Таблица 80. Описателна статистика за CRP/Albumin Ratio по групи делир (BIS40).

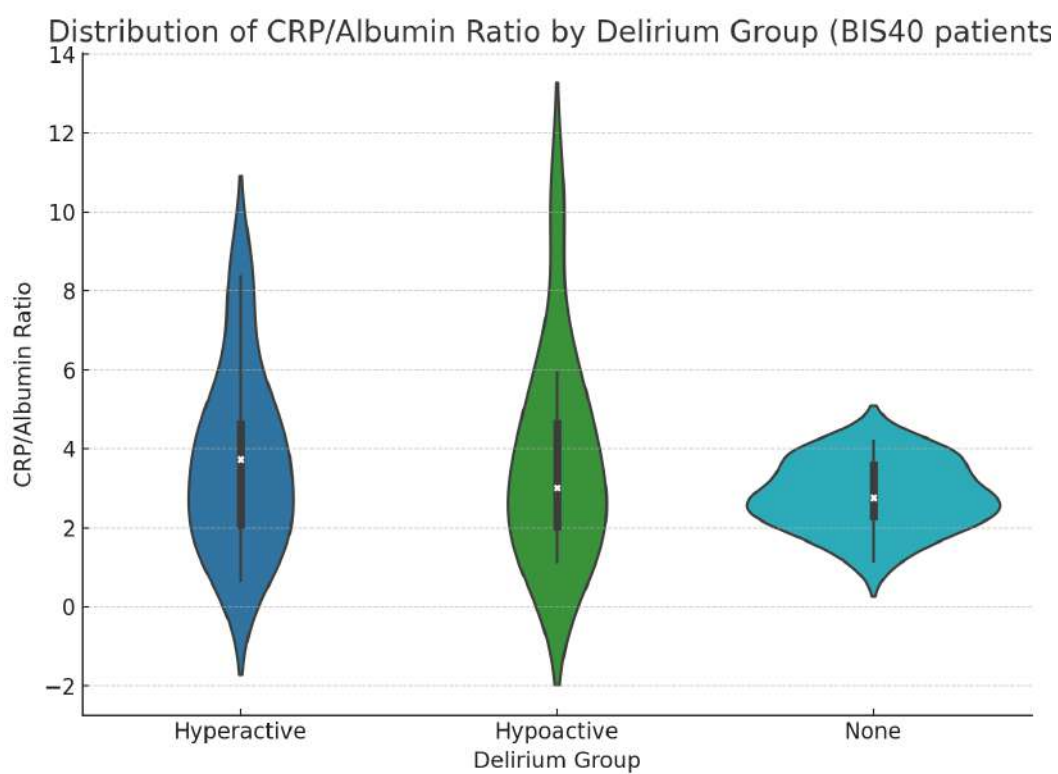
Delirium Group	count	mean	std	min	25%	50%	75%	max
Hyperactive	23.000	3.666	2.223	0.660	2.093	3.732	4.626	8.544
Hypoactive	12.000	3.723	2.571	1.147	2.040	3.020	4.636	10.147
None	23.000	2.824	0.836	1.160	2.296	2.759	3.584	4.208

Таблица 81. Резултати от Mann-Whitney U тест за сравнение между групи (BIS40).

Group 1	Group 2	Mann-Whitney U	p-value	Median Group 1	Median Group 2	N1	N2
None	Hyperactive	218.000	0.312	2.759	3.732	23	23
None	Hypoactive	122.000	0.590	2.759	3.020	23	12
Hyperactive	Hypoactive	137.000	0.986	3.732	3.020	23	12



Фигура 50. Boxplot на CRP/Albumin Ratio по групи делир (BIS40).

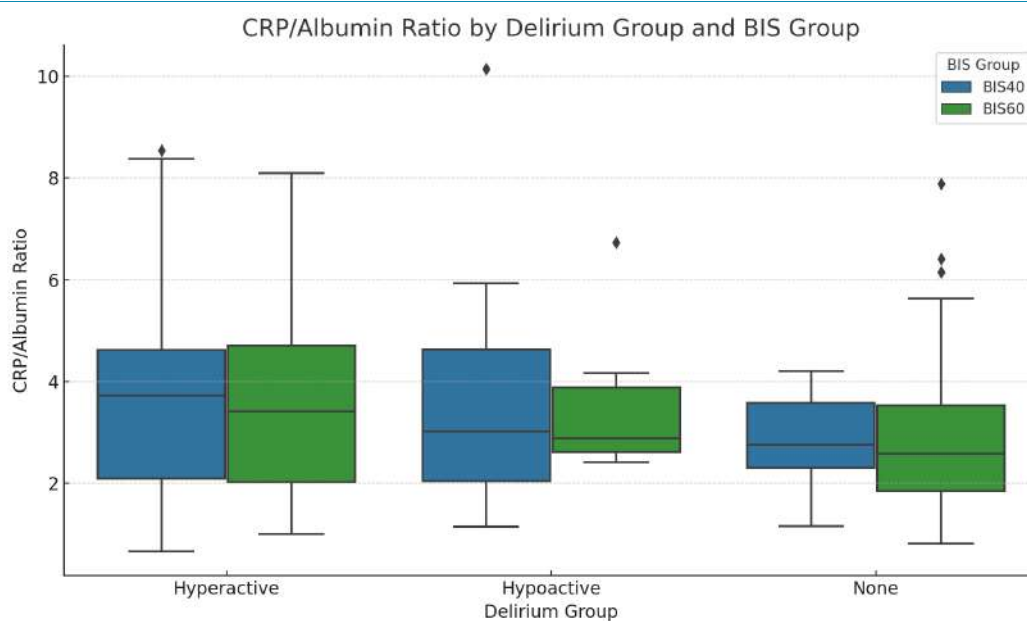


Фигура 51. Violin plot на разпределението на CRP/Albumin Ratio по групи делир (BIS40).

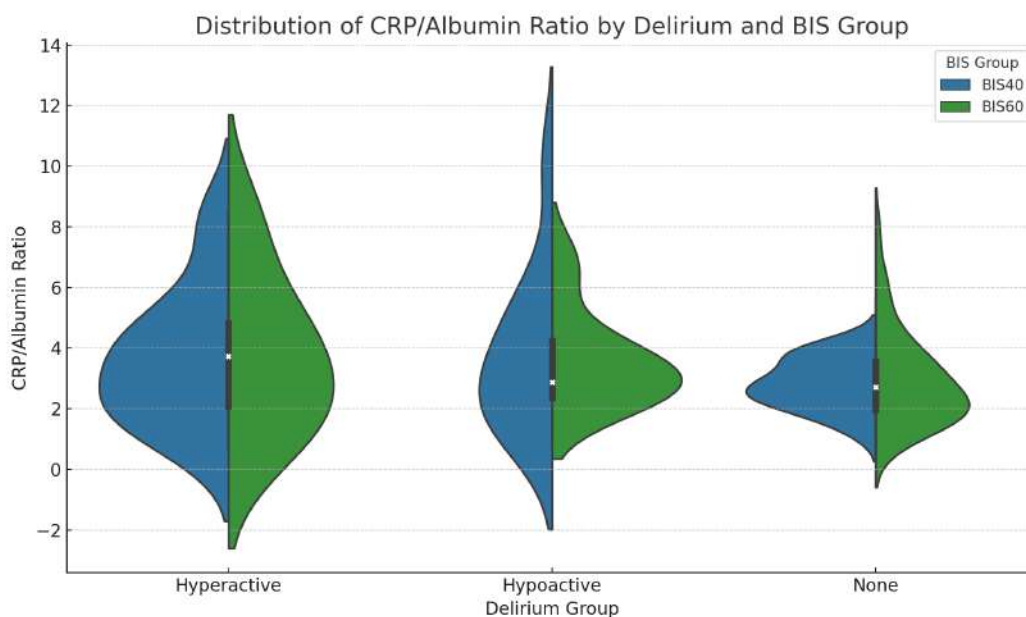
В тази секция се представя сравнение на стойностите на CRP/Albumin Ratio между групите пациенти, мониторираны с BIS40 и BIS60. Резултатите са стратифицирани по вид на делира: без делир, хипоактивен и хиперактивен. И двете групи показват тенденция за по-високи стойности на CRP/Albumin Ratio при пациенти с делир, като най-високи са стойностите при хиперактивния тип.

Таблица 82. Сравнение на CRP/Albumin Ratio по групи BIS и вид на делир.

BIS Group	Delirium Group	count	mean	std	min	25%	50%	75%	max
BIS40	Hyperactive	23.000	3.666	2.223	0.660	2.093	3.732	4.626	8.544
BIS40	Hypoactive	12.000	3.723	2.571	1.147	2.040	3.020	4.636	10.147
BIS40	None	23.000	2.824	0.836	1.160	2.296	2.759	3.584	4.208
BIS60	Hyperactive	6.000	3.769	2.579	0.997	2.020	3.410	4.708	8.100
BIS60	Hypoactive	7.000	3.577	1.527	2.420	2.618	2.883	3.883	6.735
BIS60	None	47.000	2.920	1.513	0.812	1.843	2.579	3.531	7.891



Фигура 52. Boxplot за сравнение на CRP/Albumin Ratio по групи BIS и делир.



Фигура 53. Violin plot за разпределението на CRP/Albumin Ratio по групи BIS и делир.

5.4.6. Сравнителен анализ на постоперативните стойности на креатинин при пациентите без и с ПОД

Изследва се стойността на креатинин със сутрешната проба кръв в деня след оперативното лечение. Анализира се **Хипотеза 16, която гласи: Има статистически значима разлика в средните стойности на креатинин за пациентите без делир и с ПОД.** За проверка на тази хипотеза е приложен също *Independent Samples T-Test*.

Таблица 83. Дескриптивна статистика на креатинина за пациентите без и със следоперативен делир

		Без делир			С постоперативен делир		
		N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
Creatinine (μmol/L)	Post	71	99.10	34.320	49	115.76	75.007

Independent Samples T-Test показва, че разликата между средните стойности на креатинина за пациентите без делир и с делир, която е -16.657, **не е статистически значима**, тъй като характеристиката $t = -1.641$ е с равнище на значимост $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.103 > \alpha = 0.05$ (ПРИЛОЖЕНИЕ – Таблица 84). Следователно Хипотеза 16 не се приема, т.е. серумният креатинин не е фактор за възникване на постоперативен делир.

5.4.7. Сравнителен анализ на постоперативната кръвозагуба при пациентите без и с ПОД

Хипотеза 17 гласи: Предполага се, че следоперативният делир е по-чест при пациенти със следоперативна кръвозагуба над 1000 мл. За проверка на тази хипотеза е приложен *Independent Samples T-Test*. Получените резултати са представени в следващите две таблици.

Таблица 85. Deskриптивна статистика за следоперативната кръвозагуба при пациентите без и със следоперативен делир

	Наличие на делир	Брой пациенти	Средна стойност	Стандартно отклонение
Кръвозагуба Post (24ч.ml.)	без делир	71	851.34	761.973
	с делир	49	1032.45	1026.388

Средната кръвозагуба на пациентите без делир е 851.34 при стандартно отклонение 761.973 мл. При пациентите с делир средната кръвозагуба е по-голяма и възлиза на 1032.45 с голямо стандартно отклонение от 1026.388 мл. *Independent Samples T-Test* показва, че разликата между средната кръвозагуба на пациентите без и с делир възлиза на 181.111 мл. Но тя е **статистически значима**. Основание за това заключение дава характеристиката $t = -1.109$, която е с равнище на значимост $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.027 < \alpha = 0.05$ (ПРИЛОЖЕНИЕ – Таблица 86). Следователно **Хипотеза 17 се приема**, т.е. **високата кръвозагуба за първото денонощие следоперативно е преципитиращ РФ за развитие на ПОД**.

5.4.8. Сравнителен анализ на отрицателния ВЕБ (над 1000 мл./24 ч) на втори СОД и връзката с ПОД

Над 1000 мл. водно-електролитен баланс (ВЕБ) се среща само при 5-ма пациенти. От тях 3-ма са без делир със средна стойност на водно-електролитния баланс 1260 мл. и 2-ма с делир, за които средният ВЕБ възлиза на 1325 мл. На базата на тази извадка е трудно да се направи заключение дали отрицателният ВЕБ е РФ за развитие на ПОД. (ПРИЛОЖЕНИЕ – Таблица 87)

Таблица 88. Разпределение на пациентите с водно-електролитния баланс (ВЕБ) над 1000 мл.

Водно-електролитен баланс (ml.)					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1060	1	20.0	20.0	20.0
	1320	2	40.0	40.0	60.0
	1330	1	20.0	20.0	80.0
	1400	1	20.0	20.0	100.0
	Total	5	100.0	100.0	

Таблица 89. Среден ВЕБ над 1000 мл. за пациентите без делир и с делир

	Без делир			С постоперативен делир		
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
Водно-електролитен баланс (ml.)	3	1260.00	177.764	2	1325.00	7.071

5.4.9. Анализ на престоя на пациентите в сърдечна реанимация ICU и общия болничен престой с клиника на ПОД

Изследва се хипотеза 18, че наличието на следоперативен делир удължава престоя в реанимация и болничния престой.

Анализът показва, че от 49 пациенти с делир 21 от тях с относителен дял 42.9% са били в реанимация 3 дни. При останалите пациенти с делир продължителността в реанимация е по-голяма от 3 дни. Четирима пациенти са били в реанимация 8, 13, 35 и даже 48 дни. Следователно **потвърждава предположението, че следоперативният делир удължава престоя в реанимация, а следователно и общия болничен престой.**

Таблица 90. Продължителност на престоя в ICU на пациентите с клиника на ПОД (в дни)

Брой дни	Честота	Отн. дял (%)	Кумулативен процент
3	21	42.9	42.9
4	9	18.4	61.2
5	7	14.3	75.5
6	6	12.2	87.8
7	2	4.1	91.8
8	1	2.0	93.9
13	1	2.0	95.9
35	1	2.0	98.0
48	1	2.0	100.0
Total	49	100.0	

Анализ на престоя в болница на пациенти с ПОД

Анализ на Хипотеза 19: Следоперативният делир удължава общия болничен престой.

За анализ на тази хипотеза се прилага *Independent Samples Test*.

Таблица 91. Групова статистика

Group Statistics					
	Наличие на делир	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Общ болничен престой (дни)	не	71	11.04	7.450	.884
	да	49	13.53	9.781	1.397

Груповата статистика показва, че средната продължителност на общия болничен престой за пациентите, които нямат делир е 11,04 дни при стандартно отклонение 7,450

дни, докато при пациентите с ПОД тя е по-голяма и възлиза на 13,53 дни при стандартно отклонение 9,781 дни.

Таблица 92. Резултати от Independent Samples Test

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Общ болничен престой (дни)	Equal variances assumed	2.199	.141	-1.581	118	.117	-2.488	1.574	-5.606	.629
	Equal variances not assumed			-1.505	84.806	.136	-2.488	1.654	-5.776	.799

Таблица 90 показва, че **общият болничен престой на пациентите с ПОД е удължен с 2 дни и половина в сравнение с общия болничен престой на пациентите без делир**. Но тази разлика се оказва статистически незначима. Основание за този извод дава характеристиката $t = -1,581$, която е с равнище на значимост $Sig. (2-tailed) = 0,117 > \alpha = 0$. За двете групи пациенти **средният болничен престой е над 7 дни, което означава, че следоперативният делир удължава болничния престой** (ПРИЛОЖЕНИЕ – Таблица 93).

5.4.10 Анализ относно влиянието на АВ върху проявлението на ПОД

Сравнителен анализ на АВ при пациенти с BIS40 и BIS60

Анализ на Хипотеза 20: Предполага се, че пациентите от групата с BIS индекс 40 са с по-продължителна АВ в сравнение с пациентите с BIS индекс 60.

Пациентите от групата BIS40 са били на АВ средно 38.25 часа при голямо стандартно отклонение 123,036 часа, докато за групата BIS640 АВ е средно 19.72 часа при стандартно отклонение 25,490 часа.

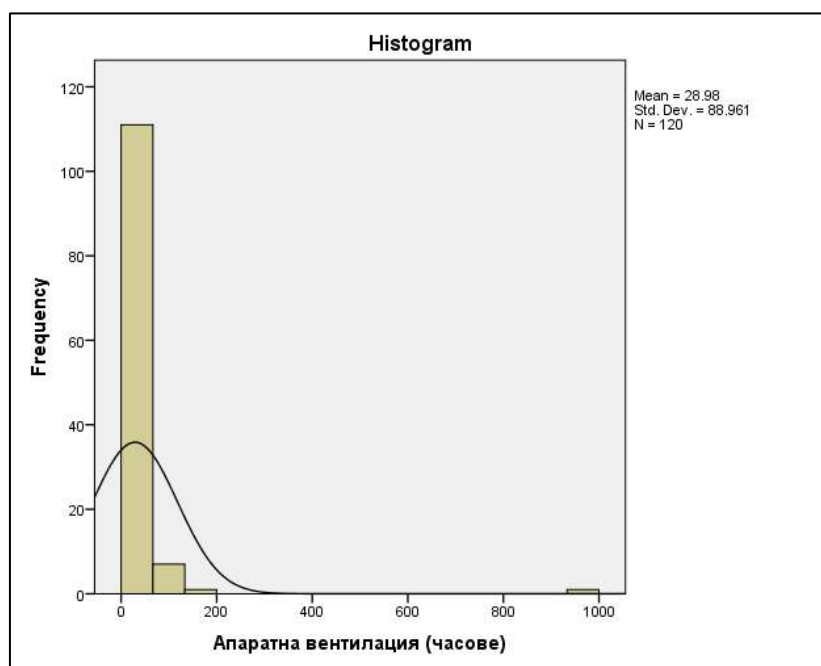
Таблица 94. Средна стойност на апаратна вентилация за BIS40 и BIS60

Group Statistics					
	Група BIS40/60	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Апаратна вентилация (часове)	BIS40	60	38.25	123.036	15.884
	BIS60	60	19.72	25.490	3.291

Поради голямото разсейване за АВ и това, че тази величина няма разпределение, близко до нормалното разпределение (виж Таблицы 95 и Фигура 54), за проверка на Хипотеза 20 е приложен непараметричен анализ на Mann-Whitney.

Таблица 95. Честотно разпределение на АВ

Апаратна вентилация (часове)					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	6	1	.8	.8	.8
	7	4	3.3	3.3	4.2
	8	8	6.7	6.7	10.8
	9	8	6.7	6.7	17.5
	10	16	13.3	13.3	30.8
	11	14	11.7	11.7	42.5
	12	6	5.0	5.0	47.5
	13	2	1.7	1.7	49.2
	15	2	1.7	1.7	50.8
	16	6	5.0	5.0	55.8
	17	9	7.5	7.5	63.3
	18	8	6.7	6.7	70.0
	19	4	3.3	3.3	73.3
	20	4	3.3	3.3	76.7
	21	1	.8	.8	77.5
	22	3	2.5	2.5	80.0
	23	6	5.0	5.0	85.0
	24	2	1.7	1.7	86.7
	27	1	.8	.8	87.5
	39	1	.8	.8	88.3
	40	2	1.7	1.7	90.0
	41	1	.8	.8	90.8
	44	1	.8	.8	91.7
	64	1	.8	.8	92.5
	68	1	.8	.8	93.3
	72	1	.8	.8	94.2
	82	1	.8	.8	95.0
	85	1	.8	.8	95.8
	96	2	1.7	1.7	97.5
	120	1	.8	.8	98.3
	170	1	.8	.8	99.2
	960	1	.8	.8	100.0
	Total	120	100.0	100.0	



Фигура 54. Честота на разпределение на апаратната вентилация

Тестът на Mann-Whitney показва, че средната стойности на ранга на разглежданата величина е 68,73 за пациентите от група BIS40, а за тези от група BIS 60 тя е 52,27.

Таблица 96. Описателна статистика на теста Mann-Whitney

Ranks				
	Група BIS40/60	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Апаратна вентилация (часове)	BIS40	60	68.73	4124.00
	BIS60	60	52.27	3136.00
	Total	120		

Таблица 97 Резултати от теста на Mann-Whitney

Test Statistics ^a	
	Апаратна вентилация (часове)
Mann-Whitney U	1306.000
Wilcoxon W	3136.000
Z	-2.600
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009
a. Grouping Variable: Група BIS40/60	

Резултатите от анализа показват, че характеристиката *Mann-Whitney U* = 1306.000 е с равнище на значимост *Asymp. Sig. (2-tailed)* = 0,009 < α = 0,05. **Приема се хипотезата, че разликата между средните стойности на АВ за двете групи BIS 40 и BIS 60 38,25 – 19,72 = 18,53 часа е статистически значима. Следователно Хипотеза 20, че пациентите от групата BIS 40 имат по-продължителна АВ с 18,53 часа в сравнение с пациентите от групата BIS60.**

Анализ на влиянието на АВ върху проявлението на ПОД

Хипотеза 21: Предполага се, че пациентите с по-продължителна АВ развиват по-често следоперативен делир

Таблица 98. Групова статистика относно наличие или отсъствие на делир

Group Statistics					
	Наличие на делир	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Апаратна вентилация (часове)	не	71	19.77	25.722	3.053
	да	49	42.33	135.456	19.351

Груповата статистика показва, че за 71 пациенти без делир средното време за АВ е 19.77 минути при стандартно отклонение 19.77 минути, докато за 49-те пациенти с делир то е над 2 пъти по-голямо и възлиза на 42.33 минути при голямо стандартно отклонение от 135.456 минути. Поради голямата разлика в стандартните отклонения на АВ за двете групи допълнително е изпълнен **непараметричен тест на Mann-Whitney**.

Таблица 99. Рангова статистика за АВ

Ranks				
	Наличие на делир	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Апаратна вентилация (часове)	не	71	54.70	3883.50
	да	49	68.91	3376.50
	Total	120		

Ранговата статистика показва, потвърждава различието между двата случая на АВ. За групата без делир средният ранг е 54.70, а да групата с делир той е 68.91.

Таблица 100. Резултати от Mann-Whitney Test

Test Statistics ^a	
	Апаратна вентилация (часове)
Mann-Whitney U	1327.500
Wilcoxon W	3883.500
Z	-2.206
Asymp. Sig. (2-tailed)	.027
a. Grouping Variable: Наличие на делир	

Резултатите от непараметричния тест на Mann-Whitney **потвърждават хипотеза 21, че пациентите с по-продължителна АВ развиват по-често следоперативен делир.** Това заключение е направено при характеристика Mann-Whitney U = 1327.500 с равнище на значимост Asymp. Sig. (2-tailed) = 0.027 < α = 0.05. Следователно продължителната АВ е преципитиращ РФ за развитите на ПОД.

ГЛАВА 6

ДИСКУСИЯ

Настоящото проучване е насочено към изследване на пациентите с ПОД, развил се в ранния следоперативен период след сърдечна оперативна интервенция, проведена при условията на балансирана обща интубационна анестезия с ЕКК. Изследването обхваща две основни направления. Първото е свързано с анализа на периоперативните РФ за развитие на ПОД при кардиохирургични пациенти на възраст над 65 години, а второто – с оценката на взаимовръзката между дълбочината на анестезията, мониторирана чрез биспектрален индекс (BIS), и развитието на ПОД. В съответствие с периода на въздействие върху развитието на ПОД РФ са разделени на предоперативни, интраоперативни и постоперативни.

В съвременната литература са публикувани многобройни проучвания, анализиращи РФ за развитие на ПОД при различни хирургични популации. Въпреки че периоперативните фактори в значителна степен се припокриват независимо от вида на хирургичната интервенция, кардиохирургията се отличава със специфични особености, най-вече поради използването на ЕКК. Именно тази специфика поставя въпроса дали развитието на ПОД при кардиохирургичните пациенти се определя предимно от особеностите на анестезиологичното поведение или от патофизиологичните промени, свързани с СРВ. Настоящото изследване има за цел да допринесе за изясняването на този въпрос чрез комплексен анализ на РФ. Сравнителният анализ между пациентите с и без ПОД потвърждава, че развитието на това усложнение е резултат от взаимодействието на множество взаимосвързани фактори. Паралелното изследване на пациентите с хипоактивен и хиперактивен фенотип на делира позволява по-прецизно идентифициране на РФ, характерни за отделните клинични прояви на ПОД.

6.1. Анализ на честотата на ПОД и на предоперативните РФ за развитие на ПОД

Честотата на ПОД варира значително между различните хирургични популации и отделните клинични проучвания. Причините за тази вариабилност включват различия в методологията на изследванията, размера на извадката, диагностичните критерии, използваните инструменти за скрининг и характеристиките на пациентите. Допълнително значение има липсата на универсално възприет диагностичен алгоритъм, което затруднява директното сравнение между публикуваните резултати.

Особен интерес представлява честотата на постоперативния делир в настоящото проучване. При изследваните 120 пациенти ПОД се установява при 49 (40,8%), което потвърждава, че това усложнение остава значим клиничен проблем в кардиохирургията. Получените резултати са съпоставими с тези на Kirfel et al., които съобщават честота 50% сред 254 пациенти, подложени на планова кардиохирургична операция [12]. Сходството между двете проучвания вероятно се дължи не само на сходния профил на пациентите, но и на системното приложение на валидирани методи за активно откриване на делир, включително САМ-ICU, както и на целенасоченото проследяване на когнитивния статус в ранния следоперативен период.

Следва да се отчете, че в литературата честотата на ПОД варира в широки граници (9–73%), което се обяснява с различията в диагностичните критерии, използваните инструменти за оценка, характеристиките на включените популации и вида на извършената хирургична интервенция [12,14–17]. Това налага предпазливост при директното сравнение между отделните изследвания. В настоящото проучване честотата на ПОД е 40,8%, като са включени както пациентите с хипоактивен, така и тези с хиперактивен фенотип на делира. Получените резултати съответстват на публикуваните данни за кардиохирургичната популация, при която напредналата възраст, множеството придружаващи заболявания и високата сложност на оперативната интервенция значително увеличават риска от развитие на ПОД [14–17].

Вероятно една от причините за установената сравнително висока честота е системното и активно търсене на делир през целия следоперативен период. Особено важно е разпознаването на хипоактивния фенотип, който често остава недиагностициран поради липсата на изразена психомоторна възбуда. Активният скрининг намалява вероятността тези пациенти да останат неразпознати и вероятно обяснява по-високата честота на ПОД в настоящото изследване.

Получените резултати са по-високи от докладваните в голямо ретроспективно българско проучване сред пациенти, подложени на сърдечна операция, където честотата на ПОД е 24,21% [302]. Това несъответствие най-вероятно се дължи на различията в дизайна на изследванията, диагностичния подход и честотата на активното проследяване на пациентите в ранния следоперативен период, а не непременно на реална разлика в риска за развитие на делир.

Анализ на предоперативните РФ за развитие на ПОД

6.1.1. Възраст и пол

Според литературните данни възрастта е един от най-добре установените и независими немодифицируеми РФ за развитие на ПОД. Напредването на възрастта е свързано с намаляване на когнитивния резерв, по-висока честота на придружаващи заболявания, повишена уязвимост към периоперативен стрес и по-изразена невровъзпалителна реакция, които увеличават вероятността за развитие на делир.

В настоящото проучване всички пациенти са на възраст над 65 години, което позволява анализ на РФ в сравнително хомогенна популация с висок базов риск за развитие на ПОД. Средната възраст на пациентите с делир е 71,73 години, като при хипоактивния делир тя е 71,45 години, а при хиперактивния – 71,96 години. Макар разликите между отделните подгрупи да не са големи, получените резултати потвърждават, че напредналата възраст остава важен предразполагащ фактор за развитието на ПОД. Тези наблюдения съответстват на литературните данни, според които възрастта последователно се идентифицира като един от най-силните предиктори за ПОД. [303,304]

Следва да се има предвид, че поради включването единствено на пациенти над 65-годишна възраст настоящото изследване не позволява да бъде оценен ефектът на възрастта като независим количествен предиктор. По-скоро резултатите показват, че

дори в рамките на възрастова група с повишен риск възрастта остава съществен компонент от общия рисков профил.

По отношение на пола в настоящото проучване се установява по-висока честота на ПОД при мъжете (25,8%) в сравнение с жените (15%). Получените резултати са в съответствие с част от публикуваните данни, които определят мъжкия пол като независим РФ за развитие на ПОД. [116,118-120,304] Подобни резултати съобщават и Wang et al. [154], които идентифицират мъжкия пол като предразполагащ фактор при кардиохирургични пациенти.

Въпреки това ролята на пола остава дискутабилна. Част от авторите не установяват самостоятелен ефект на пола, докато други предполагат, че наблюдаваните различия могат да бъдат резултат от по-високата честота на придружаващи заболявания, обструктивна сънна апнея, злоупотреба с алкохол и други съдови РФ при мъжете, които индиректно увеличават вероятността за развитие на делир. [154] Поради това е вероятно полът да действа не като изолиран РФ, а като показател за натрупване на други предразполагащи фактори.

6.1.2. Степен на образование

Образователното ниво се разглежда като потенциален индиректен показател за когнитивния резерв и способността на мозъка да компенсира въздействието на периперативния стрес. Именно поради тази причина през последните години се обръща все по-голямо внимание на неговата възможна роля при развитието на ПОД.

В настоящото проучване един от критериите за включване е пациентите да притежават минимум средно образование, което осигурява адекватна комуникация по време на предоперативната оценка и получаването на информирано съгласие. Това обаче води и до силно неравномерно разпределение на образователните степени, като 91,7% от пациентите са със средно образование, 7,5% – с полувисше и едва 0,8% – с висше образование. Поради тази причина не може категорично да се направи извод за влиянието на образователното ниво върху риска от развитие на ПОД. Макар всички пациенти с по-висока степен на образование да развиват предимно хипоактивен делир, малкият им брой не позволява това наблюдение да бъде интерпретирано като статистически или клинично значима закономерност.

Получените резултати са в съответствие с публикуваните данни, които също не достигат до еднозначно заключение относно ролята на образованието. Tognoni et al. [121] съобщават по-висока честота на делир при пациенти с по-продължително образование, но без статистическа значимост, докато други автори не установяват съществени различия между пациентите с и без ПОД. [296] Това предполага, че евентуалното влияние на образованието вероятно се медира от други фактори, включително когнитивния резерв, социалния статус и предоперативното когнитивно функциониране.

Следователно резултатите от настоящото проучване не подкрепят степента на образование като независим предоперативен РФ за развитие на ПОД.

6.1.3. Индекс на телесна маса - BMI

Индексът на телесната маса (BMI) е широко използван показател за оценка на хранителния статус и степента на затлъстяване. Повишеният BMI традиционно се свързва с по-висока честота на АХ, ЗД, ДЛП и хронично системно възпаление – фактори, които могат да повлияят мозъчната перфузия и когнитивното функциониране. Поради това BMI често се разглежда като потенциален предоперативен РФ за развитие на ПОД.

В настоящото проучване преобладаващата част от пациентите са с BMI >25. Въпреки това не се установява статистически значима зависимост между BMI и честотата на развитие на ПОД, поради което индексът на телесната маса не може да бъде определен като независим РФ в изследваната популация.

Интерес представлява фактът, че по-голямата част от пациентите без ПОД също са с BMI над 25. Това наблюдение съответства на описания в литературата „парадокс на затлъстяването“, според който умерено повишеният BMI при възрастни пациенти може да бъде свързан с по-добра преживяемост и по-нисък риск от някои следоперативни усложнения, включително делир. [305] Вероятно този ефект не се дължи на самото затлъстяване, а на по-добрия хранителен резерв и по-ниската честота на малнутриция при тези пациенти. Тази хипотеза се подкрепя и от данните за хранителния риск, оценяван чрез NRS-2002, при който недохранването е идентифицирано като независим предоперативен и интраоперативен РФ за развитие на ПОД след CABG хирургия. [306]. Следователно настоящите резултати подкрепят разбирането, че хранителният статус вероятно има по-голямо значение за развитието на делир от самостоятелната стойност на BMI.



Фигура 55. Индекс на телесната маса BMI

6.1.4. Придружаващи заболявания

Коморбидността е един от основните компоненти на риска за развитие на ПОД. Наличието на хронични сърдечно-съдови заболявания води до дълготрайни промени в

мозъчната перфузия, хронично възпаление и намален физиологичен резерв, което увеличава чувствителността на централната нервна система към оперативния стрес. В настоящото проучване най-ясно се откроява ролята на ИБС. По-голямата част от пациентите с ПОД имат ангиографски доказана ИБС, като най-висока честота на делир се наблюдава при пациентите с триклонова коронарна болест. Тази зависимост вероятно отразява по-голямата тежест на системната атеросклероза и по-изразеното нарушение на съдовия резерв при тези пациенти.

Особено значение има установената зависимост между клапната патология и вида на ПОД. В настоящото проучване е доказана статистически значима връзка между наличието на клапен порок и клиничния фенотип на ПОД, като е установена умерена корелационна зависимост. Това предполага, че клапната патология може да оказва влияние не само върху риска от развитие на делир, но и върху начина на неговата клинична изява.

По-честото развитие на хиперактивен делир при пациентите с високостепенна митрална регургитация и високостепенна аортна стеноза вероятно се обуславя от по-изразените хемодинамични нарушения, хроничната мозъчна хипоперфузия и по-високата честота на ритмно-проводни нарушения при тези пациенти. Въпреки че настоящото проучване не позволява категорично потвърждение на тези механизми, получените резултати са патофизиологично обосновани.

По отношение на останалите ПЗ – АХ, ДЛП, перманентно ПМ и ЗД тип 2 – не се установява статистически значима зависимост с развитието на ПОД. Това не означава, че тези заболявания нямат клинично значение, а по-скоро че тяхното влияние вероятно е модифицирано от множество други фактори, включително възрастта, тежестта на сърдечното заболяване и периоперативното лечение.

6.1.5. Предоперативни лабораторни показатели

Предоперативните лабораторни показатели са широко използвани като обективни маркери за общото физиологично състояние на пациента и потенциалния риск от развитие на следоперативни усложнения.

В настоящото проучване не се установяват статистически значими разлики между пациентите с и без ПОД по отношение на изследваните лабораторни показатели. Това вероятно се обяснява с факта, че всички пациенти са подложени на планова оперативна интервенция след цялостна предоперативна подготовка и корекция на установените отклонения.

Независимо от липсата на статистическа значимост, няколко лабораторни показателя демонстрират тенденции, които заслужават внимание. Пациентите с ПОД показват по-ниски минимални стойности на хемоглобина и хематокрита, по-високи стойности на левкоцитите, по-ниски стойности на серумния албумин и по-високи стойности на креатинина. Тези резултати са в съответствие с литературните данни, според които анемията, нарушеното хранене и бъбречната дисфункция увеличават риска от развитие на постоперативен делир. [113,115,120,123,126,134]

Интерес представляват стойностите на CRP. За разлика от част от публикуваните изследвания, в настоящата популация не се установява връзка между стойностите на

CRP и развитието на ПОД. Вероятно това се дължи на строгия предоперативен подбор на пациентите и изключването на активен инфекциозен процес преди оперативната интервенция.

Следователно получените резултати не опровергават публикуваните данни, а по-скоро показват, че ефектът на отделните лабораторни показатели вероятно е ограничен при добре подготвени пациенти и се проявява по-ясно при по-големи популации.

6.1.6. Предоперативни показатели на сърдечната функция

Предоперативната оценка на сърдечната функция има съществено значение при кардиохирургичните пациенти, тъй като намаленият сърдечен дебит може да доведе до хронична мозъчна хипоперфузия и понижена устойчивост към периоперативен стрес. В настоящото проучване всички пациенти са с фракция на изтласкване над 35%, което позволява елиминирането на тежката левокамерна дисфункция като основен обръкващ фактор. Въпреки това пациентите с ПОД имат по-ниска средна фракция на изтласкване в сравнение с пациентите без делир. Макар тази разлика да не достига статистическа значимост, тя предполага възможна връзка между по-ниския функционален резерв на миокарда и развитието на ПОД.

По отношение на централното венозно налягане не се установяват съществени различия между изследваните групи, което не позволява да се приеме като независим предоперативен рисков фактор.

6.1.7. Класификация по ASA, оценка по EUROSCORE II

Класификацията на Американското дружество по анестезиология (ASA) е широко използван метод за предоперативна оценка на физиологичното състояние на пациента. Пациентите с кардиологично заболяване, налагащо оперативно лечение се оценяват в по-голямата част от случаите с ASA над III.

Получените резултати потвърждават утвърденото значение на класификацията ASA като индикатор за общото предоперативно състояние на пациента. По-високата оценка по ASA се асоциира с по-висока честота на ПОД, което е в съответствие с публикуваните данни. [139,282,291] Вероятното обяснение е, че високият ASA клас отразява натрупването на множество предразполагащи фактори, включително тежка коморбидност, намален физиологичен резерв и повишена чувствителност към хирургичния стрес.

За разлика от ASA, при EuroSCORE II не се установява статистически значима връзка с развитието на ПОД. Независимо от това пациентите с хиперактивен делир демонстрират най-високи средни стойности и най-голяма вариабилност на EuroSCORE II, което предполага тенденция към по-висок предоперативен риск.

Липсата на статистическа значимост вероятно се дължи на ограничения размер на извадката, а не на отсъствие на клинична зависимост. Това предположение се подкрепя и от публикуваните проучвания, които определят EuroSCORE II като възможен прогностичен маркер не само за оперативна смъртност, но и за развитието на следоперативни когнитивни усложнения. [307]

6.2. Анализ на интраоперативни РФ за развитие на ПОД

По отношение на изследването на интраоперативните РФ съществуват противоречиви резултати в следствие на текущия анализ, което може да се обясни с не толкова големия брой пациенти, включени в проучването, както и с многопараметричния анализ.

6.2.1. Вид оперативна интервенция

Видът на извършената сърдечна операция се разглежда като потенциален интраоперативен РФ за развитие на ПОД, тъй като определя сложността на хирургичната интервенция, продължителността на ЕКК, исхемичното време, степента на хирургичната травма и интензивността на системния възпалителен отговор. Поради това редица автори анализират дали различните видове кардиохирургични процедури са свързани с различен риск от развитие на ПОД.

Резултатите от пилотно проучване върху ПОД и постоперативната когнитивна дисфункция показват, че пациентите, подложени на клапна хирургия, самостоятелно или в комбинация с коронарна реваскуларизация, развиват по-често ПОД и ПОКД в сравнение с пациентите, претърпели изолирана аортокоронарна байпас хирургия. Авторите предполагат, че тази зависимост е свързана с по-продължителното ЕКК и по-високата сложност на оперативната интервенция. [160]

Подобни резултати съобщава и Lin Y, чийто метаанализ показва, че клапната хирургия е асоциирана с приблизително 70% по-висок риск от развитие на ПОД в сравнение с коронарната хирургия. [173] При особено сложни реконструктивни процедури, включващи едновременно протезиране на митралната и аортната клапа, честотата на ПОД достига до 90%.

Получените в настоящото проучване резултати са в съответствие с тези наблюдения. Сред пациентите с ПОД най-висока честота се установява при болните, подложени на клапна хирургия (19 пациенти; 15,8%), следвани от пациентите с коронарна хирургия (18 пациенти; 15,0%), докато най-ниска честота се наблюдава при комбинираните оперативни интервенции (12 пациенти; 10,0%). Тези резултати предполагат, че клапната хирургия е свързана с по-висок риск от развитие на ПОД в сравнение с останалите видове оперативни интервенции.

Особен интерес представлява анализът на моторните подтипове на делира. В настоящото изследване пациентите, подложени на изолирана коронарна хирургия, развиват по-често **хипоактивен** делир, докато при клапната и комбинираната хирургия преобладава **хиперактивният** фенотип. Това наблюдение предполага, че видът на хирургичната интервенция може да повлияе не само върху честотата, но и върху клиничната изява на ПОД.

Сходни резултати са публикувани от Mufti и Hirsch, които съобщават, че всяка процедура, различна от изолираната коронарна хирургия, представлява РФ за развитие на хиперактивния моторен подтип на ПОД. [309] Получените в настоящото проучване данни подкрепят това становище.

Вероятното обяснение за тези резултати е, че клапните и комбинираните

операции обичайно са по-продължителни, изискват по-дълго екстракорпорално кръвообращение и клампажно време, както и са свързани с по-изразен системен възпалителен отговор и по-голяма вероятност за микроемболизация. Комбинацията от тези фактори вероятно увеличава уязвимостта на централната нервна система към развитието на делир.

Следователно резултатите от настоящото проучване потвърждават, че **видът на оперативната интервенция представлява важен компонент на риска за развитие на ПОД**, като клапната хирургия е асоциирана с най-висока честота на ПОД, а различните оперативни техники вероятно оказват влияние и върху фенотипната изява на делира.

6.2.2. Влияние на ЕКК като РФ за ПОД

Ролята на ЕКК в патогенезата на ПОД продължава да бъде предмет на активни научни дискусии. Въпреки че редица проучвания определят продължителността на СРВ независим РФ за развитие на ПОД, други автори не установяват статистически значима връзка. Тези противоречиви резултати вероятно се обясняват с различията в дизайна на проучванията, характеристиките на включените пациенти, използваните хирургични техники и периоперативното поведение.

В настоящото изследване средната продължителност на перфузионното време е по-голяма при пациентите с ПОД в сравнение с пациентите без делир. Въпреки отчетената тенденция към по-продължително ЕКК статистически значима зависимост не беше установена. Получените резултати показват, че в изследваната популация продължителността на ЕКК сама по себе си не може да бъде определена като независим РФ за развитие на ПОД.

Липсата на статистическа значимост не изключва възможността продължителното ЕКК да допринася за развитието на делир чрез взаимодействие с други предразполагащи фактори. Вероятно влиянието му е по-изразено при пациенти в напреднала възраст, с тежка коморбидност, намален когнитивен резерв или усложнен следоперативен период.

Получените резултати са съпоставими с публикуваните данни, според които всяка минута удължаване на кардио-пулмоналния байпас увеличава риска от развитие на ПОД, особено при комбинирани оперативни интервенции. [153,155,158] От друга страна, настоящото проучване не потвърждава тази зависимост като статистически значима, което вероятно се дължи на ограничения размер на извадката и сравнително голямата вариабилност на перфузионното време.

Редица автори съобщават сходни наблюдения. Guenther et al. установяват значително по-продължително ЕКК и клампажно време при пациентите с ПОД, като същевременно показват, че тези пациенти са и с по-напреднала възраст. [126] Аналогични резултати са публикувани и от други изследователи, които демонстрират статистически значимо по-дълга продължителност както на СРВ, така и на аортния клампаж при пациентите с ПОД. [122,166]

Особено интересни са резултатите на Andrejaitiene и Sirvinskas, според които удълженото оперативно време и продължителното клампажно време представляват

независими преципитиращи фактори за развитие на ПОД, като удължаването на аортния клампаж над определен праг е свързано със значително повишаване на риска. [167,168] За разлика от тези проучвания Cai S et al. не установяват връзка между продължителността на аортния клампаж и развитието на ПОД. [150] Сходно становище изразява и Inoue, който не идентифицира използването на ЕКК като самостоятелен РФ за развитие на ПОД и не установява съществени различия в неврокогнитивните резултати между пациенти, оперирани с и без ЕКК. [310] Тези различия в литературните данни показват, че ролята на ЕКК вероятно не се определя единствено от неговата продължителност, а от комплексното взаимодействие между възрастта на пациента, тежестта на основното заболяване, системния възпалителен отговор и качеството на периперативното лечение.

Патофизиологичните механизми, чрез които ЕКК може да допринесе за развитието на ПОД, са добре описани. Контактът на кръвта с изкуствените повърхности на екстракорпоралната система активира комплементната система, стимулира освобождаването на провъзпалителни цитокини, води до активация на левкоцитите и образуване на реактивни кислородни видове. Последващата ендотелна дисфункция, нарушаването на КМБ и развитието на невровъзпаление се приемат като основни механизми, които повишават чувствителността на мозъка към развитие на делир. [141]

Температурен контрол по време на ЕКК

Друг важен аспект на интраоперативното поведение е температурният контрол по време на ЕКК. В настоящото проучване минималната температура по време на ЕКК е по-ниска при пациентите с ПОД, както и при пациентите с хиперактивен фенотип, но разликите не достигат статистическа значимост.

Въпреки това регресионният анализ на температурната динамика демонстрира ясно изразен параболичен модел във всички изследвани групи. Най-същественото понижение на температурата се наблюдава по време на аортния клампаж и ЕКК, последвано от постепенно възстановяване до нормотермия. Най-голяма температурна стабилност се установява при пациентите без ПОД, докато пациентите с хиперактивен делир показват най-голяма индивидуална вариабилност на температурната крива. Тези наблюдения предполагат, че значение може да има не само минималната достигната температура, но и динамиката на охлаждането и последващото затопляне.

Получените резултати намират подкрепа в публикуваните данни, според които интраоперативната хипотермия може да наруши церебралната перфузия, енергийния метаболизъм и невроналната функция. [141] Други автори съобщават, че дори леката хипотермия е свързана с повишен риск от ПОД [142], а при кардиохирургични пациенти по-ниската минимална интраоперативна температура се асоциира с по-висока честота на ПОД. [171]

Съвременните препоръки за провеждане на ЕКК подчертават значението на прецизния температурен мониторинг, плавното охлаждане и постепенното повторно затопляне с цел ограничаване на церебралната увреда. [311] Вероятно именно оптимизирането на температурния контрол представлява един от потенциално модифицируемите фактори за намаляване на риска от развитие на ПОД.

В обобщение настоящото проучване не установява статистически значима връзка между продължителността на анестезията, кардио-пулмоналния байпас, аортния клампаж и минималната температура по време на ЕКК с развитието на ПОД. Независимо от това последователната тенденция към по-големи стойности на тези показатели при пациентите с делир, както и съответствието с голяма част от публикуваните данни, предполагат, че те следва да се разглеждат като компоненти на комплексния периперативен риск, а не като изолирани независими фактори.

6.2.3 Вид кардиоплегия и развитие на ПОД

Видът на използваната кардиоплегия е потенциален интраоперативен фактор, който може да повлияе развитието на ПОД чрез въздействие върху миокардната протекция, системния възпалителен отговор и метаболитната хомеостаза по време на ЕКК. Въпреки това ролята на различните кардиоплегични разтвори в патогенезата на ПОД остава недостатъчно изяснена и наличните литературни данни са ограничени. В настоящото проучване най-често е използвана кристалоидна кардиоплегия, следвана от кръвна кардиоплегия и Custodiол. Сред пациентите с ПОД най-висока честота се наблюдава при използване на кристалоидна кардиоплегия, като при тази група преобладава хиперактивният фенотип на делира. При пациентите с кръвна кардиоплегия разпределението между двата моторни подтипа е относително равномерно, докато при пациентите, при които е приложен Custodiол, всички регистрирани случаи са с хиперактивен делир.

Получените резултати предполагат връзка между използването на кристалоидна кардиоплегия и по-високата честота на ПОД, следователно кристалоидната кардиоплегия може да се разглежда като РФ за развитие на ПОД. Тази зависимост обаче следва да бъде интерпретирана предпазливо, тъй като не може категорично да се изключи влиянието на други интраоперативни фактори, включително сложността на оперативната интервенция, продължителността на ЕКК и тежестта на основното сърдечно заболяване.

Литературните данни по този въпрос са ограничени. В ретроспективно проучване е установено, че при пациентите, при които е използвана Bretschneider (кристалоидна кардиоплегия), честотата на ПОД достига 12%, докато при пациентите с кръвна кардиоплегия по Calafiore тя е едва 3%. [169] Тези резултати са в съответствие с наблюденията от настоящото проучване и предполагат потенциално протективно действие на кръвната кардиоплегия по отношение на развитието на ПОД.

Патофизиологичните механизми, чрез които различните видове кардиоплегия могат да повлияят риска от делир, все още не са напълно изяснени. Една от възможните хипотези е свързана с по-голямото хемодилуционно натоварване и нарушенията във водно-електролитния баланс при използването на кристалоидни разтвори. Особено значение могат да имат промените в серумната концентрация на натрий, които са известен РФ за развитие на остри нарушения в съзнанието и когнитивната функция. Освен това различният състав на кардиоплегичните разтвори вероятно оказва влияние върху системния възпалителен отговор, микроциркулацията и възстановяването на миокардната функция след реперфузия.

Независимо че резултатите от настоящото проучване подкрепят възможна асоциация между кристалоидната кардиоплегия и по-високата честота на ПОД, те не позволяват категорично да се приеме причинно-следствена връзка. Вероятно ефектът на вида кардиоплегия се определя от взаимодействието му с останалите интраоперативни фактори, което налага провеждането на по-мощни проспективни проучвания за изясняване на неговото независимо значение.

В обобщение настоящото изследване показва тенденция към по-висока честота на ПОД при използване на кристалоидна кардиоплегия. Макар наблюдението да съответства на наличните литературни данни, към настоящия момент доказателствата остават недостатъчни, поради което видът на кардиоплегията следва да се разглежда като потенциален, но все още недоказан независим интраоперативен рисков фактор за развитие на ПОД.

6.2.4. ИАБК, КХА и вазодилататори като РФ за ПОД

Хемодинамичната стабилност по време на сърдечна операция е от съществено значение за поддържането на адекватна системна и церебрална перфузия. Поради това използването на интрааортна балонна контрапулсация (ИАБК), катехоламини (КХА) и вазоактивни медикаменти представлява важен аспект на интраоперативното поведение при високорисковите пациенти. Въпреки широкото им приложение, тяхната роля като независими РФ за развитие на ПОД остава дискусабилна.

В настоящото проучване беше анализирана връзката между приложението на ИАБК, КХА и вазодилататори и развитието на ПОД. Не се установи статистически значима асоциация между използването на тези средства и появата на ПОД. Получените резултати предполагат, че при условията на адекватен хемодинамичен контрол тяхното приложение не увеличава риска от развитие на делир.

Едно от възможните обяснения за липсата на установена зависимост е, че тези терапевтични средства се използват с цел поддържане на оптимално артериално налягане, сърдечен дебит и церебрална перфузия. По този начин те могат да ограничат неблагоприятните ефекти на периперативната хипотония и мозъчната хипоперфузия, които сами по себе си се разглеждат като фактори, благоприятстващи развитието на делир.

Получените резултати по отношение на ИАБК са в съответствие с публикуваните данни. Caldas JR и сътр. съобщават, че предоперативното приложение на ИАБК при високорискови пациенти, подложени на сърдечна операция, не води до нарушения в мозъчната хемодинамика и не е свързано с повишена честота на неврологични усложнения, включително ПОД. [312] Настоящото проучване подкрепя това становище, като също не установява ИАБК като независим РФ за развитие на ПОД.

За разлика от ИАБК, ролята на инотропните и вазоактивните медикаменти е по-сложна. Освен че оказват влияние върху системната и церебралната перфузия, тяхното приложение често е индиректен показател за по-тежко клинично състояние и по-висока периперативна нестабилност. Следователно е трудно да се разграничи ефектът на самите медикаменти от ефекта на основното заболяване.

Литературните данни показват, че отделните вазоактивни средства могат да бъдат

свързани с различен риск от развитие на ПОД. Наобо Ма и сътр. съобщават, че приложението на фенилефрин е асоциирано с по-висок риск от ПОД в сравнение с ефедрин ($OR = 1.88$; $p < 0.01$). Други автори посочват, че постоперативната употреба на инотропни медикаменти представлява независим РФ за развитие на делир, като допаминът и добутаминът са свързани с по-висок риск при пациенти с повишена когнитивна уязвимост или фразилност. [180]

Предполагаемите механизми включват нарушения в церебралната авторегулация, промени в мозъчната перфузия, повишена допаминергична активност, системен възпалителен отговор и нарушения в интегритета на КМБ. [180] Вероятно именно взаимодействието между тези механизми, а не директният ефект на отделния медикамент, определя риска от развитие на ПОД.

По отношение на вазодилататорите настоящото проучване не установява връзка с развитието на ПОД. Не бяха открити и убедителни литературни данни, които да подкрепят подобна асоциация. Това вероятно се обяснява с факта, че приложението на вазоактивни медикаменти, включително вазопресори, инотропи, инодилатори и вазодилатори, представлява рутинна част от анестезиологичното поведение по време на кардиохирургичните операции. Основната им цел е поддържането на адекватно АН и МАР, тъй като както хипотонията, така и прекомерно високите стойности на МАР могат да доведат до нарушения в мозъчната перфузия и последващи следоперативни усложнения.

В обобщение резултатите от настоящото проучване не показват независима връзка между употребата на ИАБК, катехоламини или вазодилатори и развитието на постоперативен делир. Независимо от това, тяхното приложение следва да се разглежда в контекста на общото хемодинамично състояние на пациента, тъй като необходимостта от вазоактивна терапия често отразява по-високата тежест на заболяването и периперативния риск, а не представлява самостоятелна причина за развитие на делир.

Таблица 101. Рискове според вида вазоактивен медикамент

Медикамент	Риск от делир	Забележки
Допамин	Висок	Стимулира централната нервна система
Добутамин	Умерен	Повишен риск при възрастни пациенти
Фенилефрин	Повишен	Церебрална вазоконстрикция
Ефедрин	Нисък	Предпочитан при лека хипотония
Норадреналин	Дозозависим	Може да наруши авторегулацията на мозъка

6.2.5. Интраоперативна кръвозагуба и ПОД

Интраоперативната кръвозагуба е един от основните фактори, определящи ранното следоперативно възстановяване при кардиохирургичните пациенти. Освен че може да доведе до хемодинамична нестабилност и необходимост от хемотрансфузия, значителната кръвозагуба е свързана с нарушения в кислородната доставка към тъканите, системен възпалителен отговор и нарушения в церебралната перфузия. Поради това през последните години тя все по-често се разглежда като потенциален преципитиращ фактор за развитието на ПОД. При кардиохирургичните операции причините за периперативното кървене са комплексни и включват хирургични, коагулационни и медикаментозни фактори. Особено значение има ЕКК, което води до хемодилуция, тромбоцитна дисфункция, активация на фибринолизата и нарушения в коагулацията. Допълнителен принос имат предоперативната антитромботична терапия, хипотермията и съществуващите нарушения в хемостазата. [137]

В настоящото проучване беше приета работна дефиниция за сигнификантна интраоперативна кръвозагуба над 500 ml, съобразена със спецификата на кардиохирургичните интервенции. Статистическият анализ показва, че разликата в интраоперативната кръвозагуба между пациентите с ПОД и тези без делир е **статистически значима**, като при пациентите с ПОД е отчетена по-голяма средна кръвозагуба. Това е един интраоперативен показател в настоящото изследване, при който се установява статистически доказана асоциация с развитието на делир.

Получените резултати подкрепят хипотезата, че значителната интраоперативна кръвозагуба представлява важен преципитиращ фактор за развитие на ПОД. Вероятното обяснение е, че острата загуба на кръв нарушава баланса между кислородната доставка и метаболитните нужди на мозъка, което, в комбинация с възпалителния отговор и периперативния стрес, създава условия за развитие на остро мозъчно нарушение.

Резултатите от настоящото проучване са в съответствие с публикуваните данни. В голямото проспективно кохортно проучване на Marcantonio и сътр., включващо 1341 пациенти на възраст над 50 години, по-голямата интраоперативна кръвозагуба, необходимостта от хемотрансфузия и следоперативният хематокрит под 30% са идентифицирани като независими рискови фактори за развитие на ПОД. [136] Тези резултати подкрепят наблюденията от настоящото изследване и подчертават значението на оптималния контрол на периперативното кървене.

Следва да се има предвид, че неблагоприятният ефект на кръвозагубата вероятно не се дължи единствено на абсолютния загубен обем. Значение имат също скоростта на кръвозагубата, степента на хемодинамична компенсация, необходимостта от хемотрансфузия и индивидуалният физиологичен резерв на пациента. Поради това интраоперативната кръвозагуба следва да се разглежда като част от комплексното периперативно натоварване, а не като изолиран РФ.

От клинична гледна точка настоящите резултати подчертават необходимостта от стриктен контрол на хирургичната хемостаза, своевременното коригиране на коагулационните нарушения и прилагането на стратегии за ограничаване на периперативното кървене. Подобен подход би могъл не само да намали необходимостта от хемотрансфузия, но и да ограничи риска от развитие на ПОД.

В заключение настоящото проучване показва, че **значителната интраоперативна кръвозагуба е статистически значимо свързана с развитието на ПОД**. Кръвозагубата се очертава като един от най-важните потенциално модифицируеми фактори, върху които периоперативният екип може активно да въздейства.

6.2.6. Хемотрансфузия и развитие на ПОД

Периоперативната хемотрансфузия е често необходим компонент от лечението при кардиохирургичните пациенти, особено при значителна кръвозагуба или изразена анемия. Макар кръвопреливането да е животоспасяваща интервенция, през последните години все повече изследвания поставят въпроса дали то може да бъде свързано с повишен риск от развитие на ПОД. Предполага се, че този ефект се дължи не само на самата трансфузия, но и на съпътстващите я възпалителни, имунологични и хемодинамични промени.

В настоящото проучване беше анализирана връзката между периоперативната хемотрансфузия и развитието на ПОД. Имайки предвид, че трансфузия на биопродукти е осъществена при 99,2% от изследваната популация, е затруднена оценката по отношение на риска от развитие на ПОД.

Въпреки това необходимостта от кръвопреливане е индикатор за по-голяма интраоперативна кръвозагуба и по-тежко протекла хирургична интервенция. От друга страна, самата трансфузия може да допринесе за системен възпалителен отговор, имуномодулация и нарушения в микроциркулацията, които потенциално участват в развитието на невровъзпаление и делир.

От практическа гледна точка резултатите подчертават значението на съвременните стратегии за **Patient Blood Management**, които включват оптимизиране на предоперативния хемоглобин, ограничаване на интраоперативната кръвозагуба, рационално използване на кръвни продукти и своевременно лечение на коагулационните нарушения. Прилагането на подобен подход би могло да намали честотата както на трансфузиите, така и на свързаните с тях следоперативни усложнения.

6.2.7. Артериално налягане и ПОД

Поддържането на адекватно АН по време на сърдечна операция е основен компонент на периоперативната стратегия за осигуряване на оптимална органна, и най-вече мозъчна, перфузия. Нарушенията в системната хемодинамика могат да доведат както до церебрална хипоперфузия, така и до хиперперфузия, особено при пациенти с нарушена авторегулация на мозъчния кръвоток. Поради това интраоперативните промени в АН се разглеждат като потенциален модифицируем РФ за развитие на ПОД.

Литературните данни относно влиянието на АН върху развитието на ПОД остават противоречиви. Някои автори определят интраоперативната хипотония като независим РФ, като използват различни критерии – систолично АН под 90 mmHg, налагащо приложение на вазопресори или обемна ресусцитация [121], или MAP под 60 mmHg,

изискващо продължителна вазоактивна терапия. [119,133] Други проучвания не установяват връзка между продължителността на системната хипотония, интраоперативните хемодинамични усложнения или вида на анестезията и развитието на ПОД [139]. Съществуват и данни, че по-важно значение има вариабилността на АН, отколкото абсолютните стойности на хипотония или хипертония. [314]

Особен интерес представлява ролята на МА по време на ЕКК. Продължителното поддържане на АН над горната граница на авторегулацията може да доведе до церебрална хиперперфузия, вазогенен мозъчен оток и повишен риск от неврологични усложнения, включително делир. [172] Въпреки това повечето автори подчертават, че поддържането на достатъчно високо MAP по време на сърдечната хирургия е необходимо за запазване на адекватна мозъчна перфузия. [174]

В настоящото проучване беше анализирана динамиката на АН в различните етапи на оперативната интервенция чрез еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA). Получените резултати показаха статистически значима разлика между трите групи пациенти единствено при **увода в анестезията**, докато при останалите интраоперативни етапи не се установиха статистически значими различия. При пациентите с хипоактивен делир се наблюдаваха по-високи стойности на систолното АН в ранните етапи на операцията, като статистическа значимост беше достигната само при въвеждането в анестезия ($F = 3.140$; $p = 0.047$). Тези резултати предполагат, че ранните хемодинамични промени могат да имат по-голямо значение за развитието на делир в сравнение с последващите етапи на операцията.

Липсата на статистически значими различия през останалата част от оперативната интервенция вероятно се обяснява с провеждането на стриктен интраоперативен хемодинамичен контрол. При всички пациенти АН е било поддържано индивидуално според придружаващите заболявания, предоперативния хемодинамичен статус, вида на хирургичната интервенция и конкретния оперативен етап. Специфичните етапи на оперативната интервенция – канюлация на аортата, клампаж на аортата, по време на СРВ, деклампаж на аортата, при коронараната хирургия – зашиването на проксималните анастомози, дефинитивната хирургична хемостаза изискват определени граници на АН. По време на ЕКК е поддържано перфузионно налягане в границите **50–70 mmHg**, което съответства на съвременната клинична практика за осигуряване на адекватна органна перфузия. Дали перфузията на органите е адекватна може да се съди по стойностите на серумен лактат, вземани регулярно по време на оперативната интервенция. При хиперлактатемия се търсят активно причините, водещи до това състояние и са взети своевременни мерки за адекватна корекция на състоянието. Вероятно именно този стандартизиран подход е ограничил възможността АН да се прояви като независим РФ за развитие на ПОД.

Следва да се отбележи, че настоящото изследване има някои ограничения. Анализът се базира на агрегирани стойности на АН и не включва показатели като вариабилност на MAP, продължителност на хипотензивните или хипертензивните епизоди, както и директна оценка на церебралната оксигенация или мозъчната перфузия. Включването на подобни параметри в бъдещи проучвания би позволило по-прецизно определяне на ролята на интраоперативната хемодинамика за развитието на ПОД.

В заключение резултатите от настоящото проучване показват, че **единствено**

стойностите на АН при увода в анестезията са статистически значимо свързани с развитието на ПОД, докато през останалите етапи на операцията подобна зависимост не се установява. Вероятно ефективният интраоперативен контрол на хемодинамиката ограничава неблагоприятното влияние на промените в АН върху риска от развитие на ПОД.

6.2.8. Влияние на анестезията и дълбочината ѝ, измерени чрез BIS метод за развитие на ПОД

Анестезията се разглежда като един от потенциално модифицируемите РФ за развитието на ПОД. Въпросът дали изборът на анестезиологична техника и оптимизирането на дълбочината на анестезията могат да повлияят честотата на това усложнение продължава да бъде предмет на научни дискусии и представлява един от основните акценти в настоящото изследване. Изолирането на самостоятелния ефект на анестезията върху развитието на ПОД е затруднено поради комплексното взаимодействие между хирургичната травма, физиологичния отговор на организма и анестезиологичното поведение. Поради това публикуваните до момента данни остават противоречиви. Част от авторите приемат, че влиянието на анестезията върху следоперативните когнитивни нарушения е ограничено, докато по-съществено значение има комбинираният ефект на оперативната травма и анестезиологичната експозиция. Независимо от това методът на анестезия и използваните анестетици продължават да се разглеждат като потенциално модифицируеми РФ за развитие на ПОД.

В настоящото проучване беше извършен сравнителен анализ на продължителността на анестезията при пациентите с и без ПОД. Получените резултати показаха, че продължителността на анестезията, разглеждана като самостоятелен показател, не притежава предиктивна стойност за развитието на ПОД. По-вероятно е този показател да взаимодейства с други РФ, като възрастта, предоперативния когнитивен статус, съпътстващите заболявания, медикаментозната терапия и вида на хирургичната интервенция. В съответствие с препоръките на *European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium* интраоперативните усложнения, довели до удължаване на оперативната интервенция и анестезията, се разглеждат като преципитиращи РФ за развитие на ПОД. [123] В голямо кохортно проучване Ravi и сътр. установяват, че по-голямата продължителност на оперативната интервенция и съответно на общата анестезия увеличава риска от ПОД при пациенти с фрактура на бедрената кост. Следва обаче да се отчете, че едно от основните ограничения на това проучване е използването на диагностични критерии с висока специфичност, но ниска чувствителност (35%) за диагностициране на делира [311]. Аналогични резултати са публикувани и при пациенти, подложени на сърдечна хирургия, при които продължителността на операцията също се определя като РФ за развитие на ПОД. [7]

Предвид противоречивите литературни данни, следващият етап от анализа беше насочен към оценка на влиянието на дълбочината на анестезията, определена чрез биспектралния индекс (BIS), върху развитието на ПОД. Макар ролята на самата анестезия като независим РФ да остава обект на дискусии, все повече данни показват,

че именно дълбочината на анестезията може да има значение за развитието както на ПОД, така и на следоперативните когнитивни нарушения. За разлика от много други периоперативни фактори, тя подлежи на контрол и оптимизация чрез съвременните методи за интраоперативен мониторинг. Това превръща BIS-мониторинга в потенциален инструмент за ограничаване на един от малкото модифицируеми интраоперативни РФ за развитие на ПОД.

С цел оценка на тази хипотеза през последните години са проведени множество РКИ, систематични обзори и метаанализи, обобщени в Таблица 4. Въпреки значителния брой изследвания, доказателствата относно ефекта на BIS-мониторинга върху честотата на ПОД остават нееднозначни. Именно поради това критичният анализ на публикуваните резултати е необходим за правилната интерпретация на собствените данни от настоящото проучване.

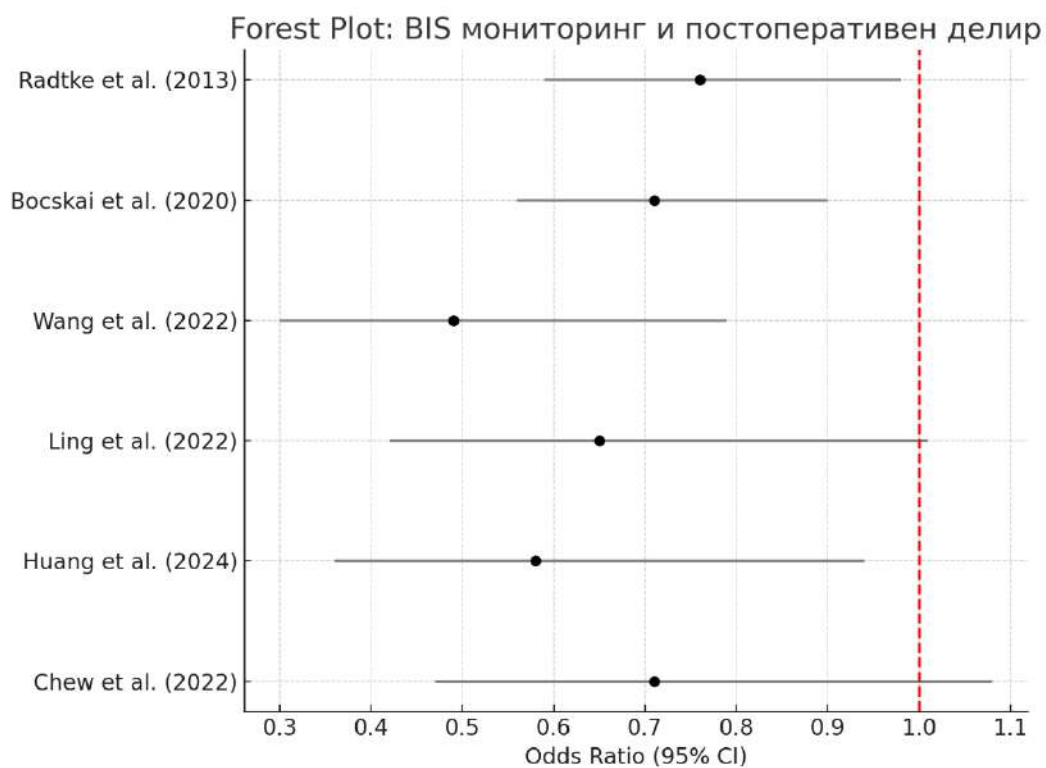
Таблица 102. Обобщение на проучвания относно EEG/BIS мониторинг и постоперативен делир

Автор (година)	Дизайн, брой пациенти	Интервенция	Контрол	Основни резултати (ПОД)
Deschamps et al. (2024) [315]	1142 пациенти	ЕЕГ анестезия vs. стандартен мониторинг	Оценка на развитие на ПОД между 1 и 5 СОД	ЕЕГ-контролираното ниво на анестезия не води до намаляване на ПОД в сравнение със стандартен анестезиологичен мониторинг
Punjasawadwong et al. (2018) [270]	Систематичен преглед и мета-анализ на 10 RCI, 3891	BIS-мониторирана анестезия vs. стандартен мониторинг	Редукция на риска от POCD; несигнификантно за POD	Ползи за ПОКД и възстановяване, не и за ПОД
Wildes et al. (ENGAGES Trial) [274]	RCT, 1232 (2018)	EEG/BIS-навигирана анестезия vs стандартен мониторинг	Без значимо намаление на ПОД (26% vs 23%, p=0.22)	BIS мониторингът не намалява значимо POD
MacKenzie et al. (2018, Meta-analysis) [271]	Мета-анализ на 5 РКИ, 2654	EEG/BIS мониторинг	Значимо намаление на	BIS мониторингът

		vs стандартен контрол	ПОД (OR 0.62; p<0.001)	намалява риска от ПОД
Chew et al. (2022) [316]	Meta-анализ, 10 RCT, 3891	BIS-мониторирана анестезия	Клинична оценка	OR 0.71 (95% CI 0.47–1.08), p=0.11 (няма разлика)
Huang et al. (2024) [321]	RCT, 120 пациенти	BIS 40–60	Без BIS мониторинг	Значимо по-ниска честота на ПОД и по-добро възстановяване в PACU
Ling et al. (2022) [122]	Систематичен обзор + TSA	BIS-навигирана vs ниска анестезия	—	POD намалява, но под статистическа мощност
Wang et al. (2022) [322]	RCT, 200 пациенти	Видим BIS мониторинг	Скрит BIS	POD: 39.1% vs 60.9%, p=0.043; 0% смъртност
Bocskai et al. (2020) [320]	Meta-анализ, 6 проучвания	BIS vs без BIS	—	RR 0.71 на ден 1; POCD намален на 12 седмици
Radtke et al. (2013) [275]	RCT, 1277 пациенти	BIS-навигирана анестезия	Клинична оценка	POD: 16.7% vs 21.4%, p=0.036
Evered et al. (2021) [277]	RCT, 655 пациенти	BIS таргетирана анестезия BIS 50 vs BIS 35	Клинична оценка	Поддържането на лека анестезия намалява риска от ПОД и ПОКД след 1 година.



Фигура 56. Брой участници в основни проучвания



Фигура 57. Forest Plot: BIS мониторинг и ПОД

На фигурата са представени шансовите съотношения (OR) с 95% доверителни интервали за основните РКП и мета-анализи, оценяващи ефекта на BIS мониторинг върху ПОД. Стойности под 1 показват намаление на риска от делир при използване на BIS.

Анализ на публикуваните доказателства

През последното десетилетие са публикувани множество рандомизирани клинични проучвания, систематични обзори и метаанализи, оценяващи влиянието на BIS/ЕЕГ-мониторираната анестезия върху честотата на ПОД. Независимо от значителния обем научни данни, до момента не е постигнат консенсус относно ролята на BIS като самостоятелна стратегия за профилактика на ПОД. Анализът на наличните публикации показва, че резултатите могат условно да бъдат разделени в две основни групи – проучвания, които не установяват статистически значим ефект на BIS-мониторинга, и проучвания, които съобщават за намаляване на честотата на ПОД при използване на BIS-насочвана анестезия.

Първата група включва предимно големи РКП и систематични обзори, при които не се установява значима разлика в честотата на ПОД между пациентите, при които дълбочината на анестезията е контролирана чрез ЕЕГ/BIS, и тези, лекувани със стандартен анестезиологичен мониторинг. Най-голямото сред тях е проучването на **Deschamps и сътр.**, проведено при пациенти, подложени на сърдечна хирургия, което не доказва намаляване нито на честотата, нито на продължителността и тежестта на ПОД при ЕЕГ-насочвана анестезия. Освен това авторите не установяват благоприятен ефект върху продължителността на престоя в интензивното отделение, болничния престой или следоперативната смъртност. [315] Подобни резултати съобщава и **ENGAGES Trial** на **Wildes и сътр.**, при което въпреки успешното ограничаване на ЕЕГ-супресията и намалената употреба на инхалационни анестетици, честотата на ПОД не се различава статистически значимо между двете изследвани групи. [274] Аналогични заключения са представени и в систематичния обзор на **Punjasawadwong и сътр.**, както и в метаанализа на **Chew и сътр.**, които установяват положителен ефект върху следоперативната когнитивна дисфункция и възстановяването, но не доказват убедително намаляване на честотата на ПОД. [270,316] Анализът на Ackland и Pryor допълнително насочва вниманието към факта, че пациентите, подложени на сърдечна хирургия, представляват популация с повишена уязвимост към ПОД независимо от използваната анестезиологична техника. [317–319]

За разлика от тях, друга група автори съобщава за съществено намаляване на честотата на ПОД при използване на BIS-мониторирана анестезия. Метаанализът на **MacKenzie и сътр.** демонстрира статистически значимо понижаване на риска от ПОД, а сходни резултати са публикувани и от **Boeskaï и сътр.**, които съобщават благоприятен ефект както върху делира, така и върху следоперативната когнитивна дисфункция. [271,320] **Radtko и сътр.** също установяват значимо намаляване на честотата на ПОД при BIS-насочвана анестезия. [277] По-новите рандомизирани проучвания на **Huang и сътр.** и **Wang и сътр.** потвърждават тази тенденция, като демонстрират по-ниска честота на ПОД и по-благоприятно ранно следоперативно

възстановяване при пациентите, при които е използван BIS-мониторинг. [321,322] Особен интерес представляват резултатите на **Evered и сътр.**, които показват, че поддържането на по-лека дълбочина на анестезия е свързано не само с по-ниска честота на ПОД, но и с по-добри дългосрочни когнитивни резултати. [323]

Систематичният обзор и метаанализ на **Ling et al.** [122], включващ 17 рандомизирани контролирани проучвания, също подкрепя възможността по-високите стойности на BIS да намаляват честотата на ПОД и следоперативната когнитивна дисфункция на третия месец след операцията. Интересно е, че резултатите на **Whitlock et al.** [322] и **Jildenstal et al.** [323] не могат да бъдат обяснени единствено с количеството приложени анестетици. Това подкрепя тезата, че индивидуалната мозъчна уязвимост, а не само дълбочината на анестезията, вероятно има съществена роля за развитието на ПОД. Следователно BIS мониторингът следва да се разглежда като инструмент за индивидуализиране на анестезиологичното поведение, а не като самостоятелна стратегия за превенция на делира.

Противоречията между отделните публикации вероятно се обясняват с редица методологични различия. Проучванията включват пациенти с различен хирургичен профил, различна възраст и различен предоперативен риск. Освен това съществуват различия в използваните анестезиологични техники, прицелните стойности на BIS, критериите за диагностициране на ПОД и продължителността на проследяване. Тези особености ограничават възможността за директно сравнение на отделните изследвания и вероятно обясняват липсата на единно становище относно ефективността на BIS-мониторинга като самостоятелна стратегия за профилактика на ПОД.

Има ли връзка между дълбочината на анестезията и ПОД?

Този въпрос е в основата на настоящото проучване. Независимо че влиянието на BIS мониторинга върху честотата на ПОД остава предмет на дискусия, все повече доказателства насочват към значението не толкова на самото използване на BIS, колкото на постигнатата дълбочина на анестезията. Именно поради това през последните години научният интерес постепенно се измества от въпроса дали BIS мониторингът трябва да се използва към въпроса какви стойности на BIS са оптимални за ограничаване риска от ПОД.

Наличните публикации показват, че не съществува пълно единодушие относно оптималната дълбочина на анестезията. Въпреки това повечето РКП и метаанализи подкрепят хипотезата, че избягването на прекомерно дълбока анестезия и поддържането на BIS в препоръчвания диапазон 40–60 е свързано с по-ниска честота на ПОД. Най-убедителни данни в тази насока представят проучванията на **Chan и сътр.** [323], **Kunst и сътр.** [272], **Wang и сътр.** [322], **Radtke и сътр.** [277], както и метаанализът на **Bocskai и сътр.** [320], които независимо едно от друго демонстрират по-ниска честота на следоперативен делир при пациенти, при които е избегната прекомерно дълбоката анестезия.

В същото време част от публикуваните резултати остават противоречиви. Някои автори не установяват съществена разлика в честотата на ПОД между различните нива на BIS или докладват положителен ефект само при отделни когнитивни показатели. Това

вероятно отразява съществени различия в дизайна на проучванията, характеристиките на включените популации, използваните анестетични техники и критериите за диагностициране на делира. Следователно не може да се приеме, че съществува универсална таргетна стойност на BIS, приложима при всички хирургични пациенти.

Независимо от тази хетерогенност, преобладаващата част от литературата показва една устойчива тенденция – рискът от ПОД се увеличава с нарастване на експозицията на прекомерно дълбока анестезия. Особено значение придобиват продължителността на периодите с ниски BIS стойности и наличието на EEG burst suppression, които се разглеждат като индиректни показатели за прекомерна мозъчна депресия по време на хирургичната интервенция. Именно това вероятно обяснява защо част от проучванията демонстрират благоприятен ефект не толкова на самото използване на BIS мониторинг, колкото на активното избягване на прекомерно ниските BIS стойности.

Настоящото проучване е разработено именно с цел да изследва тази зависимост при пациенти, подложени на планова кардиохирургична операция с ЕКК. За разлика от повечето публикувани изследвания, които сравняват използването и неизползването на BIS мониторинг, в настоящата работа всички пациенти са мониторирани с BIS, като са формирани две групи с различни таргетни стойности на дълбочината на анестезията. По този начин се оценява не ефектът на самото мониториране, а влиянието на различната дълбочина на анестезията върху развитието на ПОД.

Резултатите от нашето изследване показват ясна зависимост между дълбочината на анестезията и честотата на ПОД. От общо 120 пациенти 49 (40,8%) развиват ПОД, докато при останалите 71 (59,2%) не се установяват прояви на делир. Получените резултати показват по-висока честота на ПОД при пациентите, при които анестезията е поддържана при таргетен BIS 40, в сравнение с групата с таргетен BIS 60. Тази зависимост се наблюдава както при общата честота на ПОД, така и при отделните му клинични форми, което предполага, че по-дълбоката анестезия може да представлява независим фактор, допринасящ за развитието на ранни следоперативни неврокогнитивни нарушения. Получените резултати потвърждават съществуването на зависимост между по-дълбокото ниво на анестезия и развитието на ПОД.

Особено важно е, че тази зависимост се наблюдава както при хипоактивния, така и при хиперактивния тип делир. По-дълбоката анестезия е асоциирана с по-висока честота и на двата клинични фенотипа, като разликата е по-изразена при хиперактивния делир. Това съответства на публикуваните данни, според които продължителната експозиция на ниски BIS стойности увеличава вероятността от развитие на неврокогнитивни нарушения в ранния следоперативен период.

Нашите резултати са в съответствие с публикациите, които съобщават за по-ниска честота на ПОД при избягване на прекомерно дълбока анестезия и поддържане на BIS в по-високия препоръчан диапазон. [277,320,322,323] От друга страна, те се различават от проучванията, които не установяват подобна зависимост. [274,315,316] Вероятно това несъответствие се дължи на различия в дизайна на изследванията, характеристиките на включените пациенти, анестезиологичните протоколи, както и използваните диагностични критерии за ПОД. По тази причина директното сравнение между отделните публикации следва да се извършва с повишено внимание.

Особен интерес представлява фактът, че в настоящото проучване всички пациенти са били наблюдавани чрез BIS мониторинг. Това минимизира влиянието на отсъствието на мониторинг като потенциален смущаващ фактор и позволява сравнението да бъде насочено към ефекта на различната таргетна дълбочина на анестезията. По този начин се създават условия за по-прецизна оценка на връзката между нивото на анестезия и риска от ПОД.

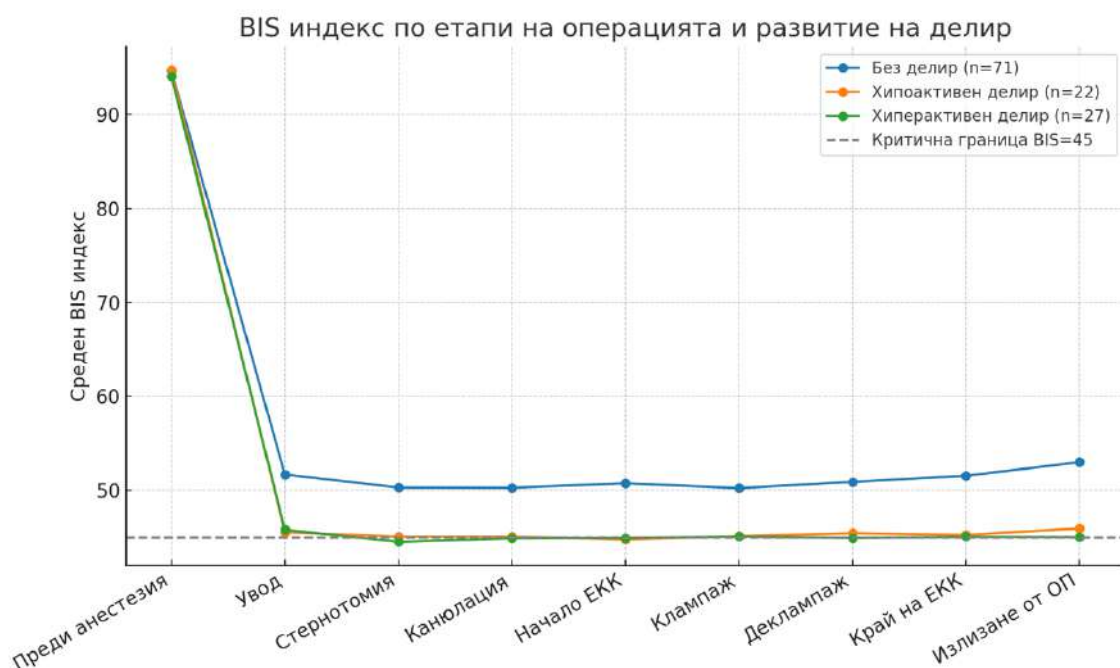
Получените данни подкрепят разбирането, че развитието на ПОД е резултат от взаимодействието на множество периоперативни фактори, като дълбочината на анестезията е един от потенциално модифицируемите компоненти. Макар че тя не е единствената причина за възникването на делир, оптимизирането ѝ представлява практически приложим подход за ограничаване на риска при пациенти, подложени на кардиохирургични операции.

В този контекст резултатите от настоящото изследване допълват наличните данни в литературата, като показват, че при пациенти, подложени на кардиохирургични операции с ЕКК, поддържането на по-високи таргетни стойности на BIS се асоциира с по-ниска честота на ПОД. Това наблюдение подкрепя необходимостта от индивидуализиране на дълбочината на анестезията с цел минимизиране на риска от неврокогнитивни усложнения.

Таблица 103. Основни проучвания за дълбочина на анестезия и делир сред кардиохирургичната популация пациент

Автор / година	Популация	Индикатор за дълбочина	Основни резултати	Извод
Soehle et al., 2015 [325]	Кардиохирургия с КПБ (prospective, n≈100)	EEG burst-suppression ratio	Пациенти с делир: повече време в burst-suppression (107 vs 44 мин)	По-дълбока анестезия ↔ повече делир
Pedemonte et al., 2020 [326]	Кардиохирургия ≥60 г. с КПБ (substudy, n≈320)	Burst-suppression по време на КПБ	Burst-suppression → OR≈4.1 за делир (25% vs 6%)	Burst-suppression е независим рисков фактор за делир
Liu et al., 2021[327]	Кардиохирургия с КПБ (n=79)	Среден BIS и % време BIS<45	По-нисък среден BIS (41 vs 51); повече време BIS<45 (71% vs 33%) при делир	Ниски BIS/време под 45 са предиктори за делир

Santarpino et al., 2011 [328]	Аортна хирургия (retrospective, n≈150)	Спад на BIS >25–30% спрямо индукция	По-голямо спадане на BIS свързано с повече делир/невроусложнения	Прекомерно спадане на BIS предразполага към делир
Plaschke et al., 2010 [329]	Открита сърдечна хирургия (postop ICU, n≈70)	Постоперативен BIS и спектрален анализ	По-нисък BIS и променен спектър при пациенти с делир	Депресия на EEG активност асоциирана с делир
Deschamps et al. (ENGAGE S-Canada), 2024 [315]	Кардиохирургия ≥60 г. (RCT, n=1,140)	EEG-guided минимизиране на супресията	EEG-насочване ↓супресия и MAC, но без разлика в делир (18.1% vs 18.1%)	Контрол на дълбочината сам по себе си не намалява делир



Фигура 58. Средни BIS стойности по етапи на операцията

Фигурата показва ясно по-ниските BIS стойности при пациентите с последващ ПОД (хипо- и хиперактивен тип) спрямо тези без делир във всички ключови етапи на операцията. Данните демонстрират отчетливи разлики между пациентите без делир и тези с хипо- или хиперактивен фенотип на делир, което подчертава значението на интраоперативния невромониторинг.

Нисък BIS срещу висок BIS или по-дълбоко срещу по-повърхностно ниво на анестезия – ключов фактор за превенция на ПОД?

Все още няма категоричен отговор на този въпрос в литературата. Резултатите от публикуваните проучвания остават противоречиви, като част от тях демонстрират протективен ефект на по-повърхностното ниво на анестезия и BIS-мониторинга върху честотата на ПОД, докато други не установяват статистически значими различия. В следващите редове са представени проучванията, които са най-близки по дизайн и цели до настоящото изследване.

В многоцентровото рандомизирано клинично проучване BALANCED-POD [323], включващо 655 пациенти с повишен риск, подложени на големи хирургични интервенции в осем центъра от три държави, е сравнено поддържането на по-повърхностно и по-дълбоко ниво на анестезия. Авторите установяват статистически значимо по-ниска честота на ПОД при пациентите с по-високи стойности на BIS (19% срещу 28%; OR 0,58; 95% ДИ 0,38–0,88; $p = 0,010$), както и по-добри когнитивни резултати една година след операцията. Тези данни подкрепят възможната протективна роля на избягването на прекомерно дълбока анестезия.

Подобни резултати са представени и в пилотното рандомизирано проучване на Kunst et al. [272], при което оптимизирането на дълбочината на анестезията и церебралната оксигенация не повлиява когнитивната функция шест седмици след операцията, но води до значително намаляване на честотата на ПОД. Аналогично, Wang et al. [322] и Radtke et al. [277] съобщават статистически значимо намаляване на честотата на ПОД при BIS-насочвана анестезия, докато метаанализът на Chew et al. [316] не установява съществен ефект върху делира, но отчита благоприятно влияние върху следоперативната когнитивна дисфункция. Най-изразен ефект се наблюдава в проучванията, при които анестезията активно се титрира за поддържане на BIS между 40 и 60, особено когато мониторингът е видим за анестезиолога. Според Fedorow и Grocott [324] използването на BIS за титриране на анестетични средства може да избегне ненужно повишаване на нивата на анестезия и евентуални невротоксични ефекти при особено уязвими пациенти. При многопараметричен анализ се потвърждава влиянието на изключително ниските BIS стойности за делир. [277]

В същото време съществуват и проучвания с противоположни резултати. Метаанализът на Vocskaï et al. [320] показва, че по-високите стойности на BIS са свързани с по-ниска честота на ПОД само през втория следоперативен ден, без разлика през първия и петия ден. Sieber et al. [238] също установяват по-ниска честота на ПОД при по-високи целеви стойности на BIS, докато други изследвания не демонстрират убедителни различия. Тези несъответствия вероятно отразяват различия в дизайна на проучванията, характеристиките на пациентите, анестезиологичните протоколи и използваните методи за диагностициране на делира.

Биологичната правдоподобност на тази зависимост се подкрепя и от наблюденията, че продължителната ЕЕГ супресия и ниските стойности на BIS се асоциират с нарушено възстановяване на мозъчната функция, невротрансмитерни нарушения и повишен риск от делир. Поради това избягването на прекомерно дълбока анестезия чрез BIS мониториране се разглежда като потенциално модифицируем фактор

при пациенти с висок риск за развитие на ПОД.

В контекста на обсъдените литературни данни резултатите от настоящото проучване имат особено значение. В настоящото проспективно рандомизирано проучване беше анализирана връзката между таргетните стойности на BIS и развитието на ПОД при пациенти над 65-годишна възраст, подложени на планова сърдечна операция с ЕКК.

Настоящият анализ установи статистически значима зависимост между дълбочината на анестезията и честотата на ПОД. От общо 120 пациенти ПОД се наблюдава при 40,8%, като 30,0% са от групата с таргетен BIS 40, а 10,8% – от групата с таргетен BIS 60. Честотата на делира е значително по-висока при пациентите с по-дълбоко ниво на анестезия, което показва, че поддържането на таргетен BIS около 60 е свързано с по-ниска честота на ПОД. Освен това както хипоактивният, така и хиперактивният подтип на делира се наблюдават по-често при пациентите с таргетен BIS 40, като разликата е по-изразена при хиперактивния делир. **Друг важен резултат от настоящото проучване** е установената разлика в продължителността на следоперативната АВ между двете групи. Пациентите с таргетен BIS 40 са били на механична вентилация средно с 18,53 часа по-дълго в сравнение с пациентите с таргетен BIS 60. Този резултат е клинично значим, тъй като по-продължителната АВ се свързва с по-неблагоприятно ранно следоперативно възстановяване и може да допринесе за развитието на допълнителни следоперативни усложнения.

Следователно резултатите от настоящото проучване показват, че поддържането на по-повърхностно ниво на анестезия (таргетен BIS около 60) е свързано с по-ниска честота на постоперативен делир и по-благоприятно ранно следоперативно възстановяване. Тези резултати допълват съществуващите доказателства, без да ги абсолютизират, и подкрепят ролята на BIS мониторинга като част от комплексния периоперативен подход при пациенти с повишен риск за развитие на ПОД.

От медицинска гледна точка установената по-висока честота на ПОД при пациентите с таргетен BIS 40 вероятно отразява по-дългата експозиция на мозъка на дълбока анестезия. Макар анестезията сама по себе си да не е единствената причина за развитието на делир, по-дълбокото потискане на мозъчната активност може да затрудни възстановяването на нормалната невронална функция в ранния следоперативен период. Това е особено важно при пациенти в напреднала възраст, при които мозъчният резерв е намален, а способността за адаптация към хирургичния стрес и ефектите на анестетиците е ограничена.

Получените резултати показват, че поддържането на таргетен BIS около 60 осигурява достатъчна дълбочина на анестезия, като същевременно вероятно намалява риска от прекомерно потискане на мозъчната функция. Това може да обясни по-ниската честота на ПОД в тази група, без да се компрометира качеството на анестезията. Следователно клиничната полза от BIS мониторинга е освен в превенцията на будност по време на анестезия, но и във възможността анестезията да бъде индивидуализирана и да се избегнат периодите на ненужно дълбока анестезия.

Установената по-дълга продължителност на апаратната вентилация при пациентите с таргетен BIS 40 също има важно клинично значение. По-продължителната механична вентилация е свързана с по-голяма необходимост от аналгоседация, по-късна

екстубация и по-продължително лечение в интензивно отделение. Всяко от тези състояния представлява самостоятелен РФ за развитие на ПОД. Поради това дълбоката анестезия може да участва не само като директен, но и като индиректен фактор, удължавайки възстановяването и увеличавайки експозицията на други преципитиращи фактори за делир.

Особен интерес представлява и по-високата честота на хиперактивния делир при пациентите с таргетен BIS 40. Това предполага, че прекомерната дълбочина на анестезията може да повлияе не само честотата, но и клиничната изява на делира. Вероятно при тези пациенти нарушенията в мозъчната функция са по-изразени, което се проявява с по-голяма психомоторна възбуда и поведенчески нарушения в ранния следоперативен период. От клинична гледна точка това е от особено значение, тъй като хиперактивният делир е свързан с по-висок риск от следоперативни усложнения, като например: самоекстубация, отстраняване на канюли, катетри, дренажи, необходимост от допълнителна седация и удължаване на престоя в интензивно отделение.

Получените резултати подкрепят концепцията, че BIS мониторингът не трябва да се разглежда единствено като средство за проследяване на дълбочината на анестезията, а като инструмент за оптимизиране на периоперативното поведение при пациенти с висок риск от ПОД. При кардиохирургичните пациенти в напреднала възраст индивидуализираното титриране на анестезията с избягване на ненужно дълбока анестезия вероятно представлява една от малкото потенциално модифицируеми стратегии за ограничаване на риска от ПОД.

6.3. Анализ на постоперативните РФ за развитие на ПОД

6.3.1. Период на възникване на ПОД

ПОД може да се развие още в ранния период след възстановяване на съзнанието след обща анестезия и да се прояви във всеки момент до края на болничния престой. Делирът, възникващ непосредствено след екстубацията, най-често се свързва с процеса на излизане от анестезия, докато при повечето хирургични пациенти клиничната изява настъпва между втория и петия следоперативен ден (СОД). При кардиохирургичните пациенти ПОД представлява едно от най-честите неврокогнитивни усложнения, като обичайно се развива през първите 72 часа след операцията и е свързан с по-висока честота на усложнения, удължен болничен престой и повишени разходи за лечение. Средното време до развитие на делира е приблизително 1,706 следоперативни дни, а продължителността му е около 2,378 дни, което съответства на публикуваните литературни данни. [11,330]

Резултатите от настоящото проучване потвърждават тази закономерност. Независимо от таргетната дълбочина на анестезията, най-голямата честота на ПОД се наблюдава на втория СОД. При пациентите с BIS 40 22,5% от всички включени пациенти развиват делир именно през втория СОД, докато при групата с BIS 60 максималната честота също се регистрира през този период. След втория СОД честотата на новопоявилите се случаи постепенно намалява и в двете групи, което показва сходна времева динамика независимо от използваната стратегия за контрол на дълбочината на

анестезията.

Съвпадението между собствените резултати и литературните данни вероятно отразява комплексното взаимодействие между хирургичната травма, системния възпалителен отговор и ранните следоперативни метаболитни нарушения. Именно около втория СОД се достига пикът на възпалителната активация, най-силно се проявяват нарушенията на съня и циркадния ритъм, остатъчните ефекти на анестетиците и аналгетиците, както и електролитните и хемодинамичните нарушения. Комбинираният ефект на тези фактори благоприятства развитието на невровъзпаление, нарушава невротрансмитерния баланс и води до преходна мозъчна дисфункция, която клинично се проявява като ПОД.

От клинична гледна точка получените резултати показват, че вторият следоперативен ден представлява **критичен период** за активно наблюдение на когнитивния статус при пациентите след сърдечна хирургия. Провеждането на системен скрининг за делир именно през този интервал би позволило по-ранно разпознаване на първите симптоми и своевременно приложение на терапевтични и организационни мерки за ограничаване на неблагоприятните последици от ПОД.

6.3.2. Хипоксемия в ранния следоперативен период като РФ за ПОД

Постоперативната хипоксемия е сред най-често обсъжданите потенциално модифицируеми РФ за развитие на ПОД след кардиохирургични интервенции. Нарушената оксигенация може да компрометира мозъчния кислороден баланс, особено при пациенти с ограничени компенсаторни механизми, като по този начин благоприятства развитието на остра мозъчна дисфункция. В литературата са публикувани множество данни, които демонстрират връзка между намалените стойности на артериалната кислородна сатурация, понижено парциално налягане на кислорода и повишения риск от развитие на ПОД. Въпреки това отделните проучвания показват известни различия по отношение на силата на тази асоциация, което вероятно се дължи на различия в характеристиките на пациентските популации, диагностичните критерии за делир и използваните периоперативни стратегии. [331–334]

Резултатите от настоящото проучване потвърждават значението на нарушенията в оксигенацията за развитието на ПОД. Пациентите, развили ПОД, са имали статистически значимо по-ниски стойности както на периферната кислородна сатурация (SpO_2), така и на парциалното налягане на кислорода (pO_2) в сравнение с пациентите без делир. За разлика от това, не е установена статистически значима разлика в стойностите на парциалното налягане на въглеродния диоксид (pCO_2), което показва, че в настоящата извадка нарушенията в оксигенацията, а не във вентилацията, са свързани с развитието на ПОД.

Получените резултати са в съответствие с концепцията, че мозъчната тъкан е особено чувствителна към дори умерено понижение на кислородната доставка. След сърдечна хирургия хипоксемията често се съчетава със системен възпалителен отговор, промени в микроциркулацията и нарушена церебрална авторегулация. Тези процеси могат да доведат до невронална дисфункция, засилено невровъзпаление и нарушения в невротрансмитерната регулация, които се приемат за основни механизми в патогенезата

на делира. Следователно наблюдаваната асоциация между по-ниските стойности на SpO_2 и pO_2 и развитието на ПОД има убедима патофизиологична обосновка.

Следва да се подчертае, че статистически значимите разлики в SpO_2 и pO_2 не доказват самостоятелна причинно-следствена връзка между хипоксемията и развитието на делир. По-вероятно е нарушенията в оксигенацията да представляват част от комплексния следоперативен синдром, в който едновременно участват възпалителни, хемодинамични и метаболитни фактори. Независимо от това, тъй като хипоксемията е потенциално предотвратим и лечим фактор, нейното ранно разпознаване и своевременно корекция могат да бъдат важен компонент от мултимодалните стратегии за профилактика на ПОД.

От клинична гледна точка резултатите от настоящото проучване подкрепят необходимостта от стриктно проследяване на кислородната оксигенация през ранния следоперативен период. Поддържането на адекватна оксигенация, съчетано с оптимизиране на белодробната функция и хемодинамиката, би могло да намали въздействието на един от потенциално модифицируемите РФ за развитие на ПОД при пациентите след сърдечна хирургия.

6.3.3. Постоперативна хипоалбуминемия и връзката ѝ с ПОД

Серумният албумин е един от най-широко използваните биохимични показатели за оценка на хранителния статус, системното възпаление и тежестта на заболяването. През последните години хипоалбуминемията се разглежда не само като маркер на общото състояние на пациента, но и като потенциален РФ за развитие на ПОД. Множество проучвания показват, че ниските серумни концентрации на албумин са свързани с повишена честота на ПОД, включително при пациенти, подложени на сърдечна хирургия. Предполага се, че тази асоциация се дължи както на ролята на албумина като отрицателен белтък на острата фаза, така и на неговите антиоксидантни, противовъзпалителни и транспортни функции. [335-341] Връзката между хипоалбуминемията и делира може да бъде обяснена чрез няколко патофизиологични механизма: нутритивен и функционален статус – ниските нива на албумин отразяват хронично заболяване, саркопения и намалени физиологични резерви, което повишава уязвимостта към ПОД [332]; системен възпалителен отговор и оксидативен стрес – албуминът проявява антиоксидантни свойства и свързва токсини и свободни радикали; ниските му нива усилват ефекта на възпалителната каскада върху централната нервна система [6]; фармакокинетични промени – при хипоалбуминемия се увеличава свободната фракция на медикаменти, което може да потенцира седативните и невротоксичните ефекти на анестетици, аналгетици и психоактивни вещества [331]; хемодинамични и онкотични нарушения – намаленото онкотично налягане води до интерстициални отоци и микроциркулаторни нарушения, които могат да компрометират мозъчното кръвоснабдяване. [333]

Резултатите от настоящото проучване потвърждават наличието на връзка между понижените следоперативни стойности на серумния албумин и развитието на постоперативен делир. Пациентите с ПОД са имали статистически значимо по-ниски стойности на серумния албумин в сравнение с пациентите без делир (30,998 срещу

32,310 g/L; $p = 0,049$), което показва, че дори сравнително малки разлики в концентрацията на албумина могат да бъдат свързани с повишена честота на това усложнение.

Получените резултати съответстват на публикуваните данни, според които хипоалбуминемията вероятно отразява комплексното взаимодействие между системния възпалителен отговор, хирургичния стрес, повишената капилярна пропускливост и нарушения хранителен статус. След кардиохирургични операции концентрацията на албумина намалява вследствие на хемодилуция, повишена съдова пропускливост, екстравазация в интерстициума и потиснат чернодробен синтез по време на острата възпалителна реакция. Тези промени могат да бъдат индиректен показател за тежестта на системния отговор към хирургичната интервенция.

Освен че отразява интензивността на възпалителния процес, албуминът изпълнява важни физиологични функции, които могат да имат отношение към патогенезата на делира. Намалените му концентрации са свързани с понижена антиоксидантна защита, нарушено свързване и транспорт на ендогенни и екзогенни вещества, както и с промени в онкотичното налягане и микроциркулацията. Тези механизми могат да допринесат за повишена уязвимост на централната нервна система към възпалителни и метаболитни нарушения в ранния следоперативен период.

Необходимо е обаче резултатите да бъдат интерпретирани предпазливо. Въпреки че установената разлика достига статистическа значимост, стойността $p = 0,049$ е близка до общоприетия праг за значимост, което предполага по-умерена сила на наблюдаваната асоциация. Поради това серумният албумин не следва да се разглежда като самостоятелен предиктор за развитие на ПОД, а като част от комплексната оценка на риска, включваща клиничните характеристики на пациента, възпалителните показатели и останалите периперативни фактори.

От практическа гледна точка резултатите подчертават значението на периперативната оценка на хранителния статус и проследяването на серумния албумин при пациентите, подложени на сърдечна хирургия. Ранното идентифициране на пациентите с хипоалбуминемия може да подпомогне стратификацията на риска и да насочи към своевременно приложение на мерки за оптимизиране на хранителната подкрепа, ограничаване на възпалителния отговор и интензивно наблюдение за ранни прояви на ПОД.

Допълнителният анализ на съотношението CRP/албумин може да подпомогне интерпретацията на тези резултати, тъй като този индекс е признат предиктор за ПОД. [336] Съчетаването на албумин с други биомаркери (CRP, левкоцити, креатинин) и клинични фактори би позволило по-прецизна стратификация на риска. Практическите изводи от настоящото изследване са:

1. Рутинното проследяване на серумния албумин в периперативния период е оправдано.
2. Пациенти с предоперативна или ранна постоперативна хипоалбуминемия трябва да бъдат подложени на нутритивна оптимизация и внимателно титриране на седативни и аналгетични медикаменти.
3. Идентифицирането на хипоалбуминемията като РФ подкрепя мултидисциплинарния подход за превенция и ранна диагностика на делир.

6.3.4. Анализ на връзката между CRP и ПОД

С-реактивният протеин (CRP) е един от най-широко използваните маркери на системния възпалителен отговор и през последните години се разглежда като потенциален предиктор за развитие на ПОД. След кардиохирургични интервенции концентрацията му нараства в резултат на хирургичната травма, използването на ЕКК и последващата активация на възпалителните механизми. Натрупаните литературни данни показват, че повишените стойности на CRP често се асоциират с по-висока честота на ПОД, което подкрепя ролята на системното и невровъзпалението в неговата патогенеза. Въпреки това резултатите от различните проучвания не са напълно еднозначни, като съществуват различия както в установените прагови стойности, така и в силата на наблюдаваната асоциация.

В настоящото проучване пациентите, развили ПОД, са имали по-високи средни стойности на CRP в сравнение с пациентите без делир (111,706 срещу 94,420 mg/L). Независимо от тази разлика, статистически значима асоциация между концентрацията на CRP и развитието на ПОД не беше установена ($p = 0.098$).

Наблюдаваните резултати показват, че в изследваната популация по-високите стойности на CRP сами по себе си не са достатъчни, за да разграничат пациентите с повишен риск от развитие на делир. В същото време посоката на разликата съответства на публикуваните данни и предполага възможно участие на системното възпаление в патогенезата на това усложнение. Липсата на статистическа значимост следва да се интерпретира като отсъствие на достатъчно доказателства за независима асоциация в настоящата извадка, а не като доказателство за липса на биологична връзка между възпалителния процес и развитието на ПОД.

Тази интерпретация е в съответствие със съвременните представи за патофизиологията на ПОД. Смята се, че хирургичната травма и системният възпалителен отговор водят до освобождаване на проинфламаторни цитокини, нарушаване на пропускливостта на КМБ, активация на микроглията и промени в невротрансмитерната регулация. CRP вероятно не представлява директен медиатор на тези процеси, а по-скоро отразява тяхната интензивност като неспецифичен лабораторен маркер.

Резултатите от настоящото проучване са в съответствие с международни публикации, които определят стойности над 100 mg/L на втори СОД (голямо кохортно проучване на Vasunilashorn et al. (2017) [144]) като високорискови за развитие на делир.

Публикувани данни подкрепят идеята, че CRP самостоятелно не е достатъчно специфичен за прогнозиране на делир, но комбинирането му с други биомаркери (левкоцити, прокалцитонин, цитокини) и клинични параметри може да създаде по-прецизни рискови модели. Проследяването на динамиката на CRP във времето, както и разделянето на пациентите по квантилни групи, би увеличило вероятността за установяване на статистически значими връзки. Това подчертава ролята на CRP като част от цялостната оценка за развитие на ПОД, а не като самостоятелен показател.

Бъдещи проучвания трябва да включат динамично проследяване на възпалителните маркери и стратифициране на пациентите по РФ, като възраст, обем на операцията, съпътстващи заболявания и генетични предразположения.

Резултатите от това изследване показват тенденция за по-високи стойности на CRP при пациенти с ПОД, но статистическата незначимост ограничава възможността за използването му като надежден предиктор.

Причините за това могат да бъдат няколко:

1. Високата вариабилност на CRP – различията в обема на хирургичната травма, времето на интервенцията и индивидуалните възпалителни реакции могат да замъглят потенциалната връзка между CRP и делира.
2. Мултифакторна етиология на делира – възраст, хемодинамична нестабилност, медикаментозна терапия, метаболитни нарушения и предходни когнитивни дефицити също влияят значително на риска за делир.
3. Времеви прозорец на измерване – измерването на CRP в определен постоперативен момент може да не отразява динамиката на възпалението в пълна степен.

В бъдещи проучвания е препоръчително комбинирането на CRP с други възпалителни и неврологични биомаркери, както и анализ на динамичните промени във времето, за да се идентифицират по-точни предиктори за развитие на ПОД.

Тази концепция намира логично продължение в анализа на комбинирани възпалителни индекси, какъвто е съотношението CRP/албумин, разгледано в следващия подраздел.

6.3.5. Анализ на съотношението CRP/Albumin и връзката му с ПОД

Съотношението CRP/Albumin се разглежда като интегрален показател за възпалителен стрес и общо състояние на организма. CRP/Albumin Ratio също демонстрира по-високи стойности при пациенти с делир в двете групи, като най-високи са при хиперактивния делир. Разликите не са статистически значими ($p \approx 0.33$ за BIS60, $p \approx 0.61$ за BIS40). И в двете групи (BIS40 и BIS60) се наблюдава еднаква тенденция – по-високи CRP и CRP/Albumin Ratio при пациенти с ПОД, но без статистически значими разлики. Настоящият анализ показва, че съотношението CRP/Albumin Ratio демонстрира тенденция за по-високи стойности при пациенти с ПОД, независимо от нивото на BIS мониторинг (40 или 60). Въпреки липсата на статистически значими разлики, наблюдаваните резултати подкрепят хипотезата, че системното възпаление и хипоалбуминемията са важни фактори за развитието на делир. Анализът показва, че CRP и CRP/Albumin Ratio могат да бъдат полезни маркери за стратификация на риска за ПОД, като съчетават информация за възпалителния отговор и нутритивния статус. Нашите данни са в съответствие с международната литература [56, 335], но липсата на статистическа значимост подчертава необходимостта от по-мощни, проспективни проучвания. Резултатите от изследването ни потвърждават, че съотношението CRP/Albumin може да служи като индикатор за възпалителен стрес, като по-високи стойности се наблюдават при пациенти с делир. Липсата на статистическа значимост вероятно се дължи на малкия брой пациенти в групите с делир. Съотношението CRP/Albumin показва тенденция към повишение при пациенти с ПОД. CRP/Albumin Ratio може да бъде използван като леснодостъпен и информативен биомаркер за ранна идентификация на пациенти в риск.

6.3.6. Анализ на връзката между серумен креатинин и ПОД

Серумният креатинин е рутинен лабораторен показател за оценка на бъбречната функция и индиректен маркер за тежестта на следоперативния физиологичен стрес. След кардиохирургични интервенции нарушенията в бъбречната функция се срещат често и се свързват с повишена заболеваемост, по-продължителен престой в интензивно отделение и по-висока смъртност. През последните години редица проучвания разглеждат и възможната връзка между следоперативното бъбречно увреждане и развитието на ПОД. Предполага се, че натрупването на уремични токсини, засиленият системен възпалителен отговор, нарушенията във водно-електролитния баланс и промените в церебралната перфузия могат да допринесат за развитието на остра мозъчна дисфункция. Въпреки това резултатите в литературата не са напълно еднозначни, особено когато се анализират единствено стойностите на серумния креатинин като самостоятелен показател. Saczynski et al. установяват, че пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и повишени стойности на серумен креатинин имат по-висока честота на делир след кардиохирургични интервенции. [183] Подобни резултати докладват и Deiner & Silverstein, които посочват, че натрупването на уремични токсини и електролитни нарушения могат да доведат до промени в невротрансмитерния баланс и невровъзпаление – ключови механизми в патогенезата на делира. [336] Girard et al. отбелязват, че вариабилността на бъбречната функция е силно свързана с честотата на делир при критично болни пациенти. [337]

В настоящото проучване пациентите с ПОД са имали по-високи средни стойности на серумния креатинин в сравнение с пациентите без делир, но тази разлика не достига статистическа значимост. Следователно получените резултати не показват независима асоциация между следоперативната концентрация на серумния креатинин и развитието на ПОД в изследваната популация.

Липсата на статистически значима разлика не означава непременно, че бъбречната функция няма отношение към развитието на ПОД. По-вероятно е серумният креатинин да не отразява в достатъчна степен сложните патофизиологични процеси, които настъпват в ранния следоперативен период. Концентрацията му се влияе от редица фактори, включително възрастта, мускулната маса, хемодилуцията, обемния статус и времето на изследване, което ограничава възможността този показател самостоятелно да характеризира тежестта на бъбречното увреждане непосредствено след операцията. От патофизиологична гледна точка е вероятно връзката между бъбречната дисфункция и делира да се определя не толкова от абсолютната стойност на серумния креатинин, колкото от развитието на остро бъбречно увреждане, продължителността на бъбречната дисфункция и съпътстващите метаболитни нарушения. Това обяснява защо в някои проучвания се установява значима връзка при използване на диагностичните критерии за ОБУ докато анализът само на стойностите на серумния креатинин не показва същата прогностична стойност.

Получените резултати подкрепят необходимостта бъбречната функция да бъде оценявана комплексно, а не единствено чрез единично измерване на серумния креатинин. В клиничната практика оценката следва да включва динамиката на лабораторните показатели, диурезата и наличието на остро бъбречно увреждане, тъй

като именно тези фактори могат по-точно да отразят риска от развитие на ПОД.

От практическа гледна точка настоящото проучване показва, че изолираното повишение на серумния креатинин няма достатъчна дискриминативна способност за идентифициране на пациентите с повишен риск от ПОД. Независимо от това проследяването на бъбречната функция остава съществен компонент от следоперативното наблюдение, тъй като бъбречната дисфункция е част от комплексния синдром на органна увреда след сърдечна хирургия и може косвено да повлияе развитието на неврокогнитивни усложнения. Това подчертава значението на рутинния мониторинг на бъбречната функция, внимателното дозиране на медикаменти, елиминиращи се през бъбреците, както и оптимизацията на хемодинамичния контрол и водно-електролитния баланс в периперативния период.

6.3.7. Анализ на постоперативната кръвозагуба и ПОД

Следоперативната кръвозагуба представлява важен показател за тежестта на хирургичната интервенция и ранното следоперативно възстановяване при пациентите, подложени на сърдечна хирургия. Повишената кръвозагуба може да доведе до хемодинамична нестабилност, намалена кислородна доставка до тъканите, необходимост от кръвопреливане и по-изразен системен възпалителен отговор, които потенциално благоприятстват развитието на ПОД. Поради това в настоящото проучване беше изследвана хипотезата, че ПОД се среща по-често при пациенти със следоперативна кръвозагуба над 1000 ml.

Резултатите показаха, че пациентите, развили ПОД, имат по-висока средна кръвозагуба през първите 24 часа след операцията (1032,45 ml) в сравнение с пациентите без делир (851,34 ml). Тази разлика показва тенденция към по-голяма кръвозагуба при пациентите с ПОД и предполага участие на този фактор в развитието на следоперативните когнитивни нарушения. Получените резултати са в съответствие с данните от публикуваните проучвания, според които по-голямата следоперативна кръвозагуба се асоциира с повишена честота на ПОД. Вероятното обяснение е, - сигнификантната кръвозагуба е причина за хемодинамична нестабилност, водеща до нарушена церебрална перфузия, както и за анемия и хипоксия, които са свързани с когнитивни нарушения в периперативния период. Значителната загуба на кръв не само компрометира кислородната доставка до тъканите, но и увеличава необходимостта от хемотрансфузия, която сама по себе си се свързва със засилен системен възпалителен отговор, нарушения в микроциркулацията и развитие на ПОД.[181, 338, 340] В допълнение, по-голямата кръвозагуба често е отражение на по-продължителни или технически по-сложни хирургични интервенции, които са съпроводени с по-изразен физиологичен стрес и по-висок риск от следоперативни усложнения.

Важно е обаче наблюдаваната асоциация да бъде интерпретирана в контекста на мултифакторната етиология на постоперативния делир. Кръвозагубата рядко действа като самостоятелен рисков фактор, а обикновено е част от комплекс от взаимосвързани периперативни процеси, включващи анемия, хемодинамична нестабилност, възпаление, нарушения в тъканната перфузия и необходимост от кръвопреливане. Следователно е вероятно влиянието ѝ върху развитието на ПОД да се осъществява чрез

комбинираното действие на тези механизми, а не като изолиран патологичен процес.

Получените резултати подкрепят необходимостта от активно ограничаване на следоперативната кръвозагуба чрез оптимизиране на хирургичната техника, рационално приложение на кръвоспестяващи стратегии и своевременна корекция на хемодинамичните нарушения. Подобен подход има потенциала не само да намали честотата на хеморагичните усложнения, но и да ограничи въздействието на един от потенциално модифицируемите фактори, свързани с развитието на ПОД.

6.3.8. Анализ на ВЕБ и ПОД

В настоящото изследване бе оценен отрицателният водно-електролитен баланс (отрицателен водно-електролитен баланс над -1000мл. за първото денонощие следоперативно) при пациенти, развили или не ПОД. Получените резултати показват, че при пациентите без делир (n=3) средната стойност на отрицателния баланс е 1260 ml, докато при пациентите с делир (n=2) средната стойност е малко по-висока – 1325 ml. Макар абсолютната разлика да е минимална (65 ml), тенденцията сочи към по-изразена дехидратация при групата с делир.

Значително внимание заслужава и стандартното отклонение. При пациентите без делир стойността е 177.764, докато при тези с делир е едва 7.071. Това показва, че в групата с делир пациентите са с изключително близки стойности на водно-електролитния баланс, което може да е отражение на специфични хемодинамични условия или по-тежко протекъл следоперативен период.

Наличието на отрицателен водно-електролитен баланс отразява състояние на загуба на интра и екстрацелуларен обем и потенциални електролитни нарушения, които са добре познати РФ за делир. Според Inouye et al. [333] дехидратацията е сред най-честите модифицируеми фактори, водещи до остри когнитивни нарушения при хоспитализирани пациенти в напреднала възраст. Marcantonio [139] също подчертава значението на поддържането на адекватен ВЕБ баланс като ключов елемент в превенцията на ПОД. От друга гледна точка при част от кардиохирургичните пациенти е от съществено значение да се поддържа строг негативен ВЕБ с цел подобряване на хемодинамиката. Следователно подходът спрямо полза/риск при кардиохирургичните пациенти за поддържането на ВЕБ е строго индивидуален.

Ограничение на анализа е малкият брой пациенти (общо n=5), което не позволява да се извлекат статистически значими изводи. Въпреки това, резултатите съответстват на литературните данни и подкрепят хипотезата, че отрицателният ВЕБ и електролитните нарушения повишават риска от когнитивни усложнения след хирургична намеса.

6.3.9. Анализ на връзката между дълбочината на анестезия, продължителността на АВ и ПОД

Продължителността на механичната вентилация е сред най-често изследваните следоперативни фактори, свързани с развитието на постоперативен делир при кардиохирургичните пациенти. Поради това беше анализирана както връзката между

дълбочината на анестезията и продължителността на апаратната вентилация, така и влиянието на самата механична вентилация върху развитието на ПОД.

При анализ на продължителността на апаратната вентилация (AB) в двете групи се установява, че при пациентите с прицелна стойност на BIS 40 средна продължителност на AB е 38,25 часа (SD = 123,036), а при пациентите от групата с прицелен BIS 60 - средна продължителност на вентилацията е 19,72 часа (SD = 25,490). Голямата вариабилност при групата BIS40 подсказва за наличие на пациенти с продължително забавена екстубация. Поради липса на нормално разпределение е приложен непараметричен тест на Mann-Whitney (Mann-Whitney U = 1306, Z = -2,600, p = 0,009). Тези резултати показват статистически значима разлика между двете групи, като пациентите с по-повърхностно ниво на анестезия (BIS 60) имат съществено по-кратка продължителност на AB в сравнение с тези с по-дълбоко ниво на анестезия (BIS 40). Данните сочат, че прекомерното задълбочаване на анестезията (BIS $\approx$ 40) е свързано с удължена продължителност на следоперативната вентилация. По-високият BIS таргет ($\approx$ 60), отразяващ по-повърхностна анестезия, е асоцииран със значимо по-бързо отвикване от AB. Една от възможните причини е по-честото настъпване на burst-suppression и кумулативна депресия на централната нервна система при по-дълбока анестезия, което забавя възстановяването на съзнанието, мускулния тонус и протективните рефлексии. Друг фактор може да бъде повишената честота на хемодинамична нестабилност и хипотония при дълбока анестезия, което удължава нуждата от реанимационни мероприятия и осигурени дихателни пътища. Резултати от настоящото проучване са в съзвучие с редица високоцитирани проучвания: Vance et al. показват, че BIS-насочената анестезия при кардиохирургични пациенти води до по-кратко време до екстубация и по-бързо изписване от ОАИЛ [339]; Sessler et al. съобщават, че прекомерната дълбочина и burst-suppression са свързани с по-бавно събуждане и по-чести неврологични усложнения [238]; Chan et al. в мета-анализ потвърждават, че BIS мониторингът намалява консумацията на анестетици и съкращава времето за възстановяване и екстубация [276]; Myles et al. подчертават, че индивидуализиран BIS таргет редуцира риска от свръхдълбока анестезия и подобрява ранното възстановяване. [340]

Потвърждаваме хипотезата, че по-повърхностната анестезия (BIS 60) се свързва със значимо по-кратка продължителност на AB в сравнение с по-дълбоката (BIS 40). Тези данни подкрепят използването на BIS мониторинг за оптимизиране на дълбочината на анестезията и за превенция на усложненията на продължителна AB и подобряване на следоперативните резултати.

При анализ на връзката между времето на AB и развитието на ПОД се установява, че пациентите без делир (n=71) са били на апаратна вентилация средно 19,77 часа (SD = 25,722), докато при пациентите с делир (n=49) продължителността е средно 42,33 часа (SD = 135,456).

Непараметричният тест на Mann-Whitney установи статистически значима разлика между двете групи (Mean Rank = 54,70 при пациенти без делир срещу 68,91 при пациенти с делир), което потвърждава, че продължителната AB е свързана с повишен риск от поява на ПОД. Резултатите ясно показват, че пациентите, които развиват ПОД, прекарват значително повече време на AB в сравнение с тези без делир. Това

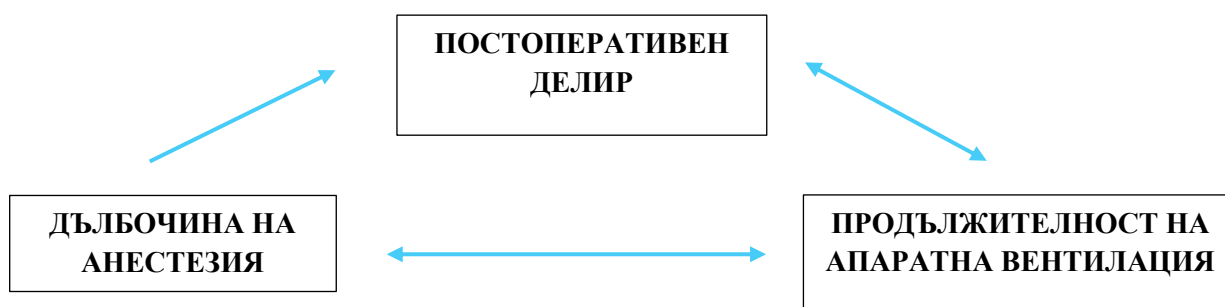
наблюдение подсказва, че продължителната вентилация може да бъде независим РФ за делир, вероятно чрез механизми като: продължително излагане на седация, анестетици, в някои случаи миорелаксанти с цел по-добра синхронизация с АВ; по-висок риск от хипоксия и хиперкапния; засилено системно възпаление и метаболитен стрес; ограничена възможност за ранна мобилизация и нормализиране на циркадния ритъм.

Редица проучвания показват, че EEG/BIS-насочената анестезия скъсява времето до екстубация. Швейцарско рандомизирано проучване докладва 4-кратно по-бърза екстубация в BIS-групата (17,5 срещу 75 мин). [341] Според труда на Vance et al. кардиохирургични пациенти показват тенденция към по-бърза екстубация при BIS-навирирана анестезия спрямо MAC. [339] Механизмите включват по-нисък кумулативен експозиционен товар на анестетици, по-рядко EEG потискане и по-малко интраоперативна хипотония.

Силна страна на анализа на прочването е използването на обективни показатели (BIS таргети и време на вентилация) и непараметрична статистика при ненормално разпределение. Ограниченията включват голяма вариабилност на времето на вентилация, потенциална остатъчна хетерогенност (коморбидитет, интраоперативна хипотония, дозиране на опиоиди/миорелаксанти) и липса на формален медиаторен анализ за EEG потискане. Комбинацията от нашите данни и наличната литература подкрепя хипотезата, че избягването на прекомерна дълбочина на анестезията и целенасоченото съкращаване на механичната вентилация могат да ограничат риска от ПОД и да ускорят възстановяването. Точната полза вероятно е контекст-зависима и изисква протоколизиращи подходи. Нашите данни потвърждават, че продължителността на АВ е съществен преципитиращ РФ за развитие на ПОД. Оптимизацията на протоколите за ранна екстубация и минимизиране на ненесобходимата седация могат да имат ключово значение за редуциране на честотата на ПОД. От друга гледна точка при кардиохирургичните пациенти не винаги може да се приложи протокол за бърза екстубация, поради естеството на хирургията и хемодинамичния мониторинг.

В дискусията относно влиянието на BIS върху ПОД, показахме, че пациентите от групата с BIS 40 са с по-продължителна АВ над 12 часа в сравнение с пациентите от групата BIS 60. Налице е връзка между дълбочината на анестезията и развитието на ПОД, така и между продължителността на АВ и ПОД.

Настоящото изследване подкрепя концепцията, че оптимизирането на дълбочината на анестезията и ограничаването на ненужно продължителната механична вентилация могат да бъдат част от мултимодалните стратегии за профилактика на ПОД. В същото време при кардиохирургичните пациенти ранната екстубация не винаги е клинично оправдана, поради което решенията следва да бъдат индивидуализирани според хемодинамичната стабилност, респираторния статус и общото следоперативно състояние на пациента.



Фигура 59. Взаимовръзка между дълбочина на анестезия, продължителност на АВ и ПОД

6.3.10. Анализ на престоя в ICU и болница при пациентите с ПОД

6.3.10.1. Продължителност на престоя в ICU

ПОД е едно от усложненията, които оказват най-съществено влияние върху ранния следоперативен период след кардиохирургични интервенции. Освен че е свързан с повишена заболеваемост и смъртност, той води до удължаване на престоя в интензивно отделение, увеличаване на необходимостта от интензивни медицински грижи и по-висока консумация на болнични ресурси. Поради това продължителността на престоя в ICU се приема като важен показател за клиничната тежест на следоперативното протичане.

В настоящото проучване най-честата продължителност на престоя в реанимация при пациентите с ПОД е 3 дни, като повече от три четвърти от пациентите остават в ICU между 3 и 6 дни. Наред с това при малък брой болни се наблюдават значително по-продължителни престои, достигащи 13, 35 и 48 дни. Тези случаи вероятно отразяват по-тежко следоперативно протичане, съпроводено с развитие на усложнения и необходимост от продължително интензивно лечение.

Наличието на подобни екстремни стойности показва, че клиничното влияние на ПОД не е еднакво при всички пациенти. Докато при голяма част от болните делирът води до умерено удължаване на престоя в реанимация, при друга подгрупа той е част от комплексно усложнен следоперативен ход, изискващ значително по-продължително интензивно лечение. Именно тези пациенти формират най-голямата клинична и икономическа тежест за здравната система.

Получените резултати съответстват на публикуваните международни данни, според които пациентите с постоперативен делир прекарват средно с няколко дни повече в интензивно отделение и по-често се нуждаят от повторни интензивни грижи [28,160,192]. Това потвърждава, че развитието на делир представлява важен прогностичен показател за неблагоприятно следоперативно протичане.

6.3.10.2. Общ болничен престой

Продължителността на болничния престой представлява интегрален показател за възстановяването след хирургичната интервенция и отразява както тежестта на следоперативното протичане, така и необходимостта от допълнителни диагностични и терапевтични мероприятия. В настоящото изследване пациентите с ПОД са хоспитализирани средно 13,53 дни, докато при пациентите без делир средният болничен престой е 11,04 дни. Макар наблюдаваната разлика от приблизително 2,5 дни да не достига статистическа значимост ($p = 0,117$), тя показва тенденция към по-продължителна хоспитализация при пациентите с ПОД.

По-голямото стандартно отклонение при пациентите с делир показва значителна хетерогенност на клиничното протичане. Докато при част от пациентите делирът оказва ограничено влияние върху продължителността на лечението, при други той е съпроводен с развитие на допълнителни усложнения, които значително удължават болничния престой. Това подчертава, че ефектът на ПОД върху възстановяването не е еднороден и зависи от съвкупността на придружаващите клинични фактори.

Нашите резултати са в съответствие с публикуваните данни, които също демонстрират удължаване на болничния престой при пациентите с ПОД.

В редица проучвания разликата е по-голяма от наблюдаваната в настоящото изследване, което вероятно се обяснява с различия в характеристиките на изследваните популации, организацията на следоперативните грижи и използваните критерии за дехоспитализация. [183,333,342] Следователно липсата на статистическа значимост в настоящото проучване не изключва клиничната значимост на наблюдаваната тенденция. Комбинираният анализ на престоя в интензивно отделение и общия болничен престой показва, че развитието на ПОД има съществено отражение върху следоперативното възстановяване. Дори когато разликите не достигат статистическа значимост, последователната тенденция към по-продължително лечение подкрепя концепцията, че ПОД представлява важен маркер за неблагоприятен клиничен изход и увеличена необходимост от болнични ресурси. Това подчертава значението на ранното разпознаване, профилактиката и своевременното лечение на делира като част от съвременните периперативни грижи при кардиохирургичните пациенти.

6.4. Клинична концепция за превенция на ПОД при пациенти, подложени на сърдечна хирургия под ЕКК

Превенцията на ПОД изисква мултидисциплинарен подход, който комбинира прецизен предоперативен скрининг, интраоперативен BIS мониторинг и постоперативен метаболитен и когнитивен контрол чрез САМ-ICU. Целта на изследването ни е да се разработи системен модел за ранна идентификация, превенция и контрол на ПОД при пациенти над 65 години, подложени на кардиохирургични интервенции с СРВ, с цел намаляване честотата на делира, съкращаване на престоя в интензивно отделение, общия болничен престой и запазване на когнитивната функция и качеството на живот след операцията.

Основните принципи на клиничната концепция за превенция включват:

- Ранна идентификация на рискови пациенти (предоперативна оценка) – възраст, пол, предоперативен когнитивен статус, сърдечна патология, функционален сърдечен статус, придружаващи заболявания и техния контрол, анамнеза за вредни навици.
- Поддържане на оптимална дълбочина на анестезията – BIS мониторинг (прицелни стойности 50–51).
- Контрол на хемодинамиката и оксигенацията – избягване на сигнификантна хипотония, водеща до нарушена органна и тъканна перфузия, хипоксия и хипогликемия.
- Минимизиране на фармакологични рискове – ограничаване на медикаменти от групата на бензодиазепините, предпочитание към алфа-2 рецепторни агонисти.
- Поддържане на мозъчната хомеостаза – нормотермия, нормогликемия, електролитно равновесие.
- Ранна мобилизация и сензорна ориентация – поддържане на циркаден ритъм и комуникация.
- Системна оценка за делир – CAM-ICU метод на всеки 6–12 часа.

Етапите на превенция включват:

1. Предоперативен етап

- Скрининг на когнитивната функция (MMSE)
- Разговор с пациента и близките му
- Определяне на рисковите фактори: възраст >70 г., АХ III, ДЛП, ИБС, клапен порок, ASA III–IV
- Оптимизация на предоперативни стойности на хемоглобин, електролити, албумин, маркери на възпаление.
- Обсъждане на медикаментозна стратегия с минимален психоактивен товар и изготвяне на анестезиологичен план

2. Интраоперативен етап

- BIS мониторинг през целия период на анестезията
- Поддържане на BIS в диапазон 50–51
- Избягване на BIS <40 и BIS >60
- MAP $\geq$ 65 mmHg, минимална интраоперативна кръвозагуба
- Кристалоидна кардиоплегия при клинична необходимост

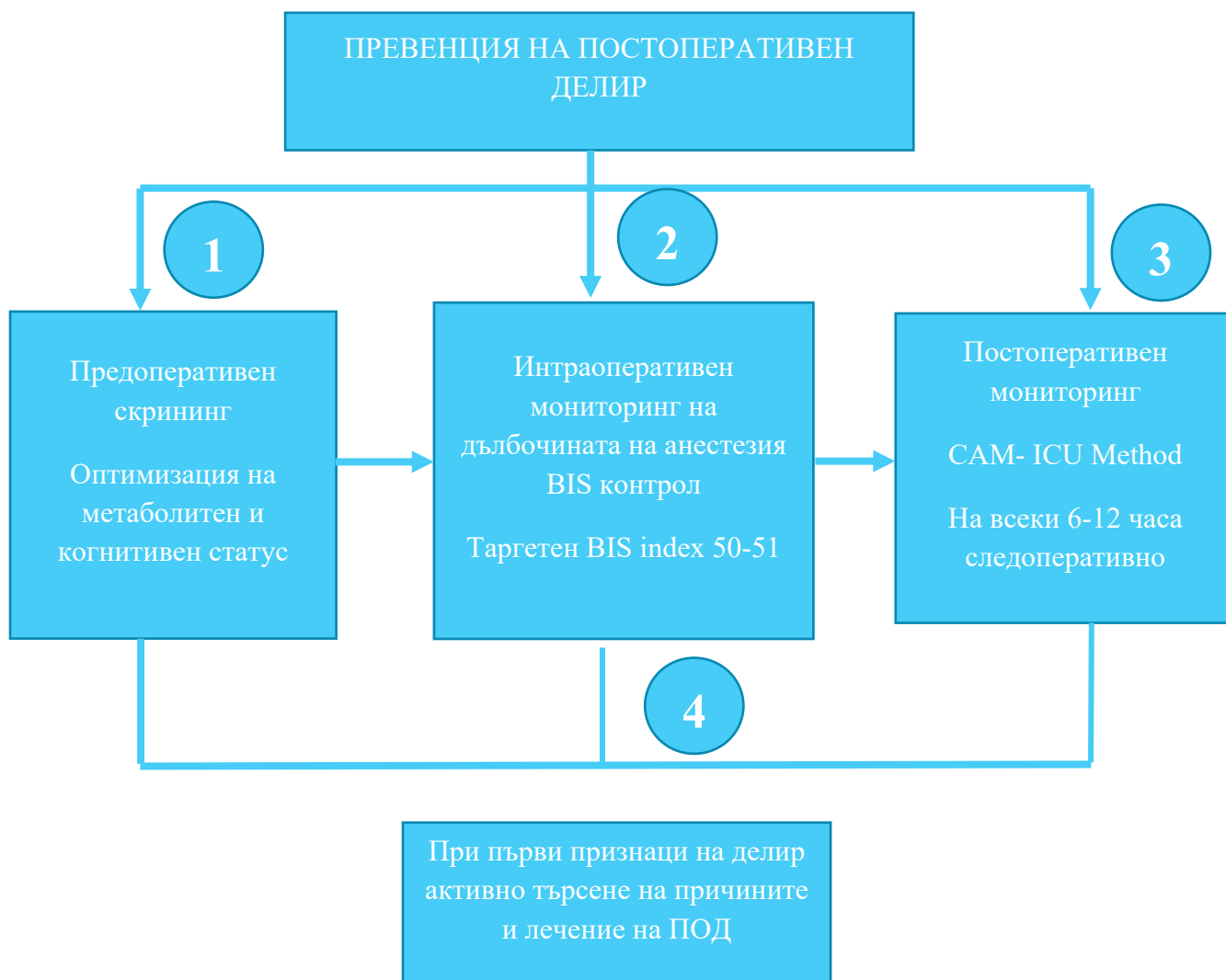
3. Постоперативен етап

- Оптимизация на хемодинамика (медикаментозно и механично подпомагане)
- Мониторинг на SpO₂, pO₂, регулярно изследване на артериален КГА, ПМК, серумен албумин, CRP, CRP/Albumin Ratio
- Часово отчитане на постоперативна кръвозагуба – приложение на фармакологични агенти с цел намаляване на постоперативна кръвозагуба, damage control resuscitation
- Протоколи за навременно отвикване от АВ

- Оптимизация на аналгезията и избягване на дълбока седация
- CAM-ICU оценка (сутрин и вечер)
- Ранна мобилизация и когнитивна стимулация

Алгоритъм на действие

1. Предоперативен скрининг → 2. Оптимизация на метаболитен и неврологичен статус → 3. Интраоперативен BIS контрол (50–51) → 4. Постоперативен мониторинг и CAM-ICU оценка → 5. Мултидисциплинарна интервенция при първи признаци на делир.



Фигура 60. Алгоритъм на действие



Фигура 61. Клинична концепция за превенция на ПОД

Очаквани резултати

- Намаление на честотата на ПОД
- По-кратък престой в ОАИЛ и съкратен болничен престой
- Намалена следоперативна смъртност и по-бързо възстановяване

- Подобрена дългосрочна когнитивна прогноза.

Клиничната концепция предлага интегриран, доказателствен подход за превенция на постоперативен делир при пациенти над 65 години, базиран на анализ на РФ, индивидуализирана анестезиологична дълбочина, регулярна когнитивна оценка. Тя може да послужи както като научен модел, така и като практически протокол за приложение в съвременната анестезиологична и реанимационна практика.

ГЛАВА 7

ИЗВОДИ

По задача 1: Да се анализират предоперативните, интраоперативните и постоперативните показатели за появата на постоперативен делир.

Сред изследваните предоперативни фактори като предразполагащи РФ с най-голяма тежест за развитие на ПОД се отличиха: демографският показател – възраст (над 70 годишна възраст), мъжки пол, триклонова коронарна болест (ангажирането на повече коронарни артерии, увеличава риска от ПОД), от клапните пороци водещи РФ за хиперактивен делир – високостепенна митрална регургитация, следвана от високостепенна аортна стеноза, на трето място се нарежда – комбиниран вициум – високостепенна митрална регургитация и високостепенна аортна стеноза. От придружаващите заболявания като предразполагащи РФ се открояват също ДЛП и по-висока степен на АХ (АХ III ст.). По-висока оценка по ASA (III и IV) е предразполагащ РФ за ПОД.

Като РФ не се откриха BMI, ППМ, ЗД, както и стойностите на CVR и ФИ, както и оценката EUROSCORE II. Не се установиха статистически значими разлики в изходните стойности на Hgb, Hct, WBC, Albumin, CRP, Creatinine. След анализ на интраоперативни фактори се доказва, че коронарната хирургия представлява РФ за развитие на хипоактивен делир, докато клапната и комбинираната хирургия – на хиперактивен фенотип делир. Като РФ се открояват: изменението на АН на входния етап в операционната, употребата на кристалоидна кардиоплегия, засилената интраоперативна кръвозагуба, дълбочината на анестезията.

Не се доказаха статистически значими разлики в стойностите на продължителността на анестезията и продължителността на ЕКК, продължителността на клампажното време на аортата, стойностите на минималната температура, измерена в ЕКК при пациентите с и без клиника на ПОД. Употребата на ИАБК, КХА и вазодиалтатори не се доказаха като РФ за ПОД.

От постоперативните фактори като рискови за ПОД се откриха стойностите на SpO₂, pO₂, серумен албумин, изследвани на втори СОД. Постоперативната кръвозагуба над 1000мл. за първите 24 часа след операцията и продължителната АВ са преципитиращи РФ за ПОД.

Не се доказаха статистически значими разлики в стойностите на pCO₂, CRP, CRP/Albumin Ratio, Creatinine, изследвани на вотир СОД между пациентите с и без клиника на ПОД. Негативният ВЕБ също не се доказва статистически като РФ за ПОД.

По задача 2: Да се установи дали различното ниво на анестезия (мониторирано чрез стойностите на BIS index) води до различна степен на проявление на постоперативен делир.

Доказваме, че между BIS и появата на делир съществува взаимовръзка, т.е. между нивото на дълбочината на анестезия и развитие на ПОД съществува взаимовръзка и между етапите на приложение на BIS метод за мониторинг на анестезия и прицелните

стойности на дълбочина на анестезия и пациентите с делир съществуват зависимост. Статистически доказахме, че между групите с таргетен BIS индекс 40 и BIS индекс 60 и степените на проявление на постоперативен делир съществува взаимовръзка, т.е. пациентите от двете групи с таргетен BIS индекс 40 и BIS индекс 60 развиват делир с различна степен на проявление.

По задача 3: Да се определи дали поддържането на по-ниски прицелни стойности на BIS индекс е преципитиращ РФ за развитие на постоперативен делир.

По-дълбокото ниво на анестезия (поддържане на BIS индекс около 40) е преципитиращ РФ за развитието на ПОД, а поддържането на по-повърхностно ниво на анестезия или стойности на BIS индекс около 60 намалява риска от ПОД – т.е. има протективен ефект върху развитието на ПОД. Пациентите с по-дълбоко ниво на анестезия – таргетен BIS индекс 40 развиват по-често хиперактивен делир, докато пациентите с по-повърхностно ниво на анестезия с таргетен BIS индекс 60 развиват по-често хипоактивен делир.

Налице е статистически значима разлика между средните стойности на АВ за двете групи пациенти BIS 40 и BIS 60. Пациентите от групата с BIS 40 са с по-продължителна АВ над 12 часа в сравнение с пациентите от групата BIS 60. Задълбоченото ниво на анестезия BIS 40 и удължената в следствие на това продължителност на постоперативната АВ са преципитиращи РФ за развитие на ПОД.

По задача 4: Да се установят протективни стойности на BIS индекс по отношение на развитие на ПОД при пациенти на и над 65 годишна възраст, подложени на сърдечна операция.

Разликите между средните стойности на BIS в групите пациенти без делир и с хипоактивен делир, без делир и с хиперактивен делир са статистически значими. Разликите между средните стойности на BIS с хипоактивен делир и хиперактивен делир не са статистически значими.

Следователно тези резултати показват, че е необходимо в хирургичната практика да се въведат нови референтни стойности на BIS, които да гарантират отсъствието на ПОД. Такива стойности за BIS могат да бъдат апробирани в интервала (50-51) относно 9те етапа на хирургична интервенция, включващи: увод в анестезия, стернотомия, канюлация на аортата, начало на ЕКК, клампаж на аортана, на всеки 10 минути по време на ЕКК, деклампаж на аортата, край на ЕКК и излизане от операционна зала.

ГЛАВА 8

ОГРАНИЧЕНИЯ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Настоящото проучване, насочено към анализ на РФ за възникване на ПОД и изследване на влиянието на дълбочината на анестезията, измерена чрез BIS мониторинг, върху риска от развитие на ПОД при пациенти, подложени на сърдечна хирургия с екстракорпорална циркулация, има няколко ограничения, които следва да се отчетат при интерпретацията на резултатите.

1. Размер и структура на извадката

В изследването са включени общо 120 пациенти, разделени на две равни групи – 60 пациенти с прицелен BIS 40 и 60 пациенти с прицелен BIS 60. Въпреки че този брой е достатъчен за провеждане на статистически анализи (вариационен анализ, t-тест за независими извадки, χ^2 тест и ANOVA), размерът на извадката остава относително ограничен за сложния характер на изследваните физиологични и неврокогнитивни процеси. Това може да намали статистическата мощ и да ограничи обобщаването на резултатите върху по-широка популация от кардиохирургични пациенти.

2. Едноцентров дизайн и специфичност на популацията

Проучването е проведено в рамките на един кардиохирургичен център, при стандартизирани протоколи за анестезия, хирургична техника и следоперативно лечение. Макар това да осигурява висока вътрешна валидност, то ограничава възможността за екстраполация на резултатите към други институции, в които могат да се прилагат различни подходи за мониторинг на анестезията, различни схеми на седация и постоперативна аналгезия.

3. Ограничения, свързани с мониторинга на дълбочината на анестезията

BIS мониторингът, макар и широко приет като обективен маркер на дълбочината на хипнотичния ефект, има своите ограничения. BIS стойностите могат да бъдат повлияни от електромиографска активност, използването на някои медикаменти, както и от технически фактори, като позициониране на електродите и артефакти от електрокардиографски сигнали. Това може да доведе до минимални отклонения между отчетените и реалните нива на анестетична дълбочина, особено по време на ЕКК, когато електрическите смущения са чести.

4. Диагностика и оценка на постоперативния делир

Оценката на ПОД е извършвана посредством валидирания метод CAM-ICU, при пациенти, оценявани на всеки шест часа след излизане от операционната зала, всеки път при необходимост и до петия ден след изписване от интензивно отделение. Въпреки стриктния протокол, диагностицирането на делир носи елемент на субективност и може да бъде повлияно от състоянието на пациента (седация, болка, умора). Освен това

делирът има флукутиращ характер и е възможно някои епизоди да не бъдат регистрирани между интервалите на наблюдение.

5. Ограничения, свързани с оценката на болка и седация

Болката е оценявана чрез визуално-аналогова скала (VAS), а нивото на съзнание – чрез RASS скала, което осигурява добра клинична обективност. Все пак, субективният характер на болковата оценка и влиянието на седацията върху когнитивното състояние могат да окажат влияние върху точното разграничаване между седация, делир и други състояния на нарушено съзнание.

6. Липса на дългосрочно проследяване

Оценката е ограничена до ранния постоперативен период (до пет дни след извеждането от ICU). Не са налични данни относно продължителността на делира, неговото въздействие върху когнитивното възстановяване или дългосрочните неврокогнитивни последици. Това възпрепятства извеждането на изводи за потенциалната връзка между BIS стойностите и персистиращите когнитивни нарушения.

ГЛАВА 9

ПРИНОСИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Настоящият дисертационен труд представлява първото по рода си научно-клинично изследване в България, посветено на връзката между дълбочината на анестезията, измерена чрез BIS мониторинг, и развитието на ПОД при пациенти над 65-годишна възраст, подложени на сърдечна хирургия с ЕКК. Проучването въвежда за първи път у нас модел за идентификация, превенция и контрол на ПОД, който комбинира анестезиологични и реанимационни подходи. Резултатите от изследването допринасят както за задълбочаване на научните познания в областта на кардиохирургичната анестезиология, така и за практическото усъвършенстване на грижите за възрастни пациенти в периоперативния период в анестезиологичната практика като цяло.

I. Научно-практически приноси

1. За първи път в България е проведено системно изследване на връзката между дълбочината на анестезията (BIS индекс) и постоперативния делир при пациенти, подложени на сърдечна хирургия под ЕКК.
2. Разработена и апробирана е клинична концепция за превенция на постоперативен делир, която обединява предоперативен когнитивен скрининг, интраоперативен BIS мониторинг и постоперативен когнитивен контрол чрез CAM-ICU метод.
3. Въведен е структуриран триетапен модел за превенция на ПОД – предоперативен, интраоперативен и постоперативен, с ясно дефинирани диагностично-терапевтични действия.
4. За първи път в националната практика са определени оптимални „протективни“ стойности на BIS индекса (50–51), които минимизират риска от развитие на ПОД и оптимизират следоперативното когнитивно възстановяване.
5. Установена е статистически значима зависимост между дълбочината на анестезията и фенотипа на делира – по-дълбоката анестезия ($BIS \approx 40$) се асоциира с хиперактивен делир, докато по-повърхностната ($BIS \approx 60$) – с хипоактивен делир.
6. Идентифицирани са предоперативни, интраоперативни и постоперативни РФ, които корелират с честотата и фенотипа на ПОД.

II. Приноси с оригинален характер

1. Разработен е алгоритъм за клинично действие, включващ четири последователни стъпки: предоперативен скрининг и оптимизация на пациента; интраоперативен BIS мониторинг с таргетни стойности 50–51; постоперативен CAM-ICU мониторинг; активно търсене и лечение при първи признаци на делир.
2. Разработената схема „Превенция на постоперативен делир“ визуализира нов модел на непрекъснат мониторинг и обратна връзка между трите етапа на хирургичното лечение.
3. Практическото внедряване на разработената концепция води до: намаляване честотата на ПОД, скъсяване на престоя в ОАИЛ и болницата, очаквана редукция на следоперативната смъртност, по-добро дългосрочно когнитивно възстановяване и подобро качество на живот.
4. Разработената клинична концепция и алгоритъм представляват иновативен, доказано приложим модел, който може да се внедри в рутинната практика и да послужи като основа за създаване на национален протокол за превенция на постоперативен делир при пациенти, подложени на сърдечна хирургия под ЕКК, както и в рутинната анестезиологична практика.

Дисертационният труд има значим научен и практико-приложен принос за българската кардиохирургична анестезиология. За първи път е демонстрирана ефективността на BIS мониторинга като инструмент за индивидуализиране на дълбочината на анестезията с цел превенция на постоперативен делир

ГЛАВА 10

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Периоперативни неврокогнитивни разстройства, към които се отнася ПОД и продължителна следоперативна когнитивна дисфункция, са предизвикателство за лекуващия лекар, имайки предвид бързонарастващия глобален темп на застаряване на населението.

ПОД е многофакторен процес. Предразполагащите и преципитиращите рискови фактори се съчитават за да провокират каскадата от патофизиологични процеси при всеки отделен пациент. Психомоторният фенотип на делира не е свързан с ясен патофизиологичен път. Най-вероятно няколко механизма се комбинират и взаимодействат помежду си, за да създадат нарушения в невротрансмисията и апоптозата. Това взаимодействие е строго индивидуално при всеки пациент. Същото твърдение важи и за това кои РФ ще окажат предразполагащо действие и кои РФ ще катализират развитието на ПОД. Анестезиологът играе ключова роля при идентифицирането на пациенти с висок риск от развитие на делир в периоперативния период. Инструменти за прогнозиране и оценка на ПОД бяха обсъдени. При пациенти с висок риск могат да се въведат стратегии за предотвратяване на появата на делир, за проследяване на неговото развитие и адекватно и навременно лечение.

Настоящият научен труд представя първото в България системно клинично изследване, посветено на взаимовръзката между дълбочината на анестезията, измерена чрез BIS мониторинг, и появата на ПОД при пациенти над 65-годишна възраст, подложени на сърдечна хирургия с ЕКК. Изследването разкрива нови зависимости, доказва клинични взаимовръзки и предлага иновативна концепция, която променя начина, по който се възприема и управлява периоперативния когнитивен статус при възрастни пациенти.

Резултатите убедително показват, че ДА е критичен, но контролируем рисков фактор, който може да определи когнитивната съдба на пациента след операция. Поддържането на по-дълбока анестезия (BIS около 40) се свързва с повишена честота и тежест на ПОД, докато оптималните „протективни“ стойности на BIS (50–51) имат ясно изразен защитен ефект и водят до по-добър когнитивен и функционален изход. По този начин проучването не само потвърждава значението на BIS мониторинга, но го превръща в основен инструмент за индивидуализирана анестезиологична стратегия.

Проучването обосновава, че ПОД е резултат от мултифакторно взаимодействие – между възрастово-мозъчна уязвимост, системен възпалителен отговор, хемодинамични нарушения и прекомерна анестетична дълбочина. В този контекст контролът върху анестезията чрез BIS мониторинг представлява реална възможност за превенция на делира.

Създадения в рамките на дисертацията клиничен подход за превенция на ПОД е първия по рода си у нас. Той дефинира три ясно разграничени етапа – предоперативен, интраоперативен и постоперативен, и въвежда системен подход, основан на: предоперативна когнитивна оценка (MMSE); BIS-контролиран мониторинг по време на анестезията; и постоперативен CAM-ICU когнитивен контрол. Този модел осигурява

непрекъсната диагностична и терапевтична връзка между отделните фази на хирургичното лечение и може да бъде внедрен като национален стандарт за превенция на ПОД.

Научните доказателства, представени в труда, не само очертават нови прогностични фактори, но и променят практическите парадигми в кардиохирургичната анестезиология. BIS-мониторингът вече не се разглежда единствено като технологичен показател, а като ключов параметър на когнитивната безопасност.

Разработеният интегриран алгоритъм за клинично действие предлага приложим и ефективен инструмент за мултидисциплинарно управление на риска от ПОД. Той осигурява съвместна рамка за работа между анестезиолози, кардиохирурзи и интензивисти и доказано подобрява качеството на периоперативните грижи.

Внедряването на тази концепция в клиничната практика има потенциала да намали честотата на постоперативния делир, да съкрати времето за апаратна вентилация и болничен престой, да редуцира смъртността и усложненията, и да подобри дългосрочното когнитивно възстановяване на пациентите. Демонстрираме, че контролът върху дълбочината на анестезията означава контрол върху съзнанието, възстановяването и качеството на живот след хирургичната интервенция.

В заключение, настоящето изследване предлага нова философия в анестезиологията – такава, в която прецизният мониторинг, индивидуалният подход и когнитивната превенция се сливат в единна стратегия за безопасност. Този модел е не само иновативен и научно обоснован, но и практически приложим, с потенциал да се превърне в национален протокол за превенция на постоперативен делир при пациенти, подложени на сърдечна хирургия под ЕКК.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Протокол за профилактика на ПОД в кардиохирургията, BIS мониторирана анестезия

Профилактика на постоперативен делир в кардиохирургията. BIS-мониторинг анестезия.

Име: ИБ: Възраст: Тегло: Ръст: BMI:
 Операция: Анестезия: (от: до:)

Интраоперативни данни:	Стойности на BIS
1. Влизане в ОР	
2. Увод	
3. Стернотомия	
4. Канюлация на Аортата	
5. Начало на СРВ	
6. Клампаж на аортата	
7. На 10 мин. По време на СРВ	
8. Деклампаж на аортата	
9. Край на СРВ	
10. Излизане от ОР	

Постоперативни данни:	06:00ч. на втори СОД
1. CRP	
2. Най-висока стойност на лактат	
3. WBC	
4. RBC	
5. Hgb	
6. Трансфузия на биопродукти	

BP (по време на СРВ на 10 мин.):

Sevoflurane Vol. % (на 30 мин.):

Propofol mg/kg/h (на 30 мин.):

Fentanyl mcg/kg :

Таблица 22. Приложено оперативно лечение на пациенти без делир

	Вид	Честота	Относителен дял (%)	Кумулативен процент
Valid	ACBx1+MVR Bicarbon	1	1.4	1.4
	ACBx2	2	2.8	4.2
	ACBx2 LAD(lima);OM	2	2.8	7.0
	ACBx2 LAD(lima);OM +MVR	1	1.4	8.5
	ACBx2 LAD(lima);RCA	1	1.4	9.9
	ACBx2 LAD(lima)+OM	1	1.4	11.3
	ACBx2 LAD(lima)+Ram	1	1.4	12.7
	ACBx2-LAD(lima);OM+MVR medtron	1	1.4	14.1
	ACBx2-RCA;LAD(lima)	1	1.4	15.5
	ACBx3	2	2.8	18.3
	ACBx3 RCA,OM,LAD(lima)	1	1.4	19.7
	ACBx3 - RCA, LAD(lima);OM	1	1.4	21.1
	ACBx3 RCA,LAD(lima);OM	1	1.4	22.5
	ACBx3 RCA, RAM,LAD(lima)	1	1.4	23.9
	ACBx3 RCA;Dig;LAD(lima)	1	1.4	25.4
	ACBx3 RCA;OM;LAD(lima)	1	1.4	26.8
	ACBx3-LAD(lima);Lcx;Dig	1	1.4	28.2
	ACBx3-RAM;LAD(lima);OM + MVR	1	1.4	29.6
	ACBx3-RCA,LAD(lima),OM	1	1.4	31.0
	ACBx3-RCA,OM,LAD(lima)	1	1.4	32.4
	ACBx3-RCA;LAD(lima),OM	1	1.4	33.8
	ACBx3-RCA;LAD(lima);OM	1	1.4	35.2

ACBx3-RCA;OM;LAD(lima	1	1.4	36.6
ACBx4	2	2.8	39.4
ACBx4-RCA;LCX;LAD(lima);OM	1	1.4	40.8
ACBx4-RCA(Pd),LAD(lima),OM,Dig	1	1.4	42.3
AVR Bicarbon	2	2.8	45.1
AVR Crown	1	1.4	46.5
AVR epic	1	1.4	47.9
AVR Epic	1	1.4	49.3
AVR Epic + ACBx1 LAD(lima)	1	1.4	50.7
AVR Epic + ACBx2 LAD(lima);RCA	1	1.4	52.1
AVR Epic + Ao Asc Plasty	1	1.4	53.5
AVR Epic+ACBx1 LAD(lima)	1	1.4	54.9
AVR Medtronic+MVR Medtronic	1	1.4	56.3
AVR Medtronic+MVR Sorin Bicarb	1	1.4	57.7
AVR Medtronic+ACBx1	1	1.4	59.2
AVR Mitroflow	1	1.4	60.6
AVR Orbis	1	1.4	62.0
AVR Orbis+MVR Orbis	1	1.4	63.4
AVR Perceval	1	1.4	64.8
AVR Perceval LAA Closure	1	1.4	66.2
AVR Sorin Bicarbon+ACBx3	1	1.4	67.6
AVR-Crown+ACBx3	1	1.4	69.0
MVR Bicarbon+LAA Closure	1	1.4	70.4
MVR Epic	2	2.8	73.2
MVR Epic +LAA Closure	1	1.4	74.6
MVR epic +PFO Closure	1	1.4	76.1
MVR Epic+pericardiolysis	1	1.4	77.5
MVR Hancock+TVP	1	1.4	78.9
MVR Medtronic	1	1.4	80.3
MVR medtronic +LAA Closure	1	1.4	81.7
MVR Orbis	1	1.4	83.1
MVR Sorin Bicarbon	1	1.4	84.5
MVR Sorin Bicarbon + Inf LV an	1	1.4	85.9
ACBx2LAD(lima),RAM+MVR Epic	1	1.4	87.3
ACBx3	2	2.8	90.1
ACBx3 + AVR Epic	1	1.4	91.5
ACBx3 RCA,LAD(lima),OM	1	1.4	93.0
ACBx3+AVR Peceval	1	1.4	94.4
ACBx3+AVR Peceval+MVP Ring	1	1.4	95.8
ACBx4 RVA,LAD;RCx,Dig	1	1.4	97.2
AVR Crown	1	1.4	98.6
AATA Repair+AVP	1	1.4	100.0
Total	71	100.0	

Таблица 23. Приложено оперативно лечение на пациенти с хипоактивен делир

Вид		Честота	Относителен дял (%)	Кумулативен процент
Valid	ACBx1 Dig (lima)+MVP+LV repair	1	4.5	4.5
	ACBx2 LAD(lima);RCA	1	4.5	9.1
	ACBx2-LAD(lima);OM+LV reinforc	1	4.5	13.6
	ACBx2-LAD(lima)+RAM	1	4.5	18.2
	ACBx2+LV Reinforcement	1	4.5	22.7
	ACBx3 - RCA, LAD(lima);OM	1	4.5	27.3
	ACBx3 LAD(lima),OM,RCA + STAF	1	4.5	31.8
	ACBx3 LAD(lima);OM;RCA	1	4.5	36.4
	ACBx3 RCA,LAD(lima);OM	1	4.5	40.9
	ACBx3 RCA;LAD(lima);Dig+AVR+MV	1	4.5	45.5
	ACBx3-RCA,RAM,LAD(lima)	1	4.5	50.0
	ACBx3-RCA;LAD(lima)-Dig	1	4.5	54.5
	ACBx3RCA;LAD(lima);OM	1	4.5	59.1
	ACBx4-RCA;Dig;LAD(lima);OM	1	4.5	63.6
	AVR Crown	1	4.5	68.2
	AVR Epic	2	9.1	77.3
	AVR Epic+ACBx1 LAD(lima)	1	4.5	81.8
	AVR Medtronic+MVR Medtronic	1	4.5	86.4
	MVR Epic	1	4.5	90.9
	MVR Medtronic+AVR Perceval+ACB	1	4.5	95.5
	ReMVR+pericardiolysis	1	4.5	100.0
	Total	22	100.0	

Таблица 24. Приложено оперативно лечение на пациенти с хиперактивен делир

Вид		Честота	Относителен дял (%)	Кумулативен процент
Valid	ACBx1 OM;MVR Edwards	1	3.7	3.7
	ACBx2 LAD (end); OM (lima)+MVR	1	3.7	7.4
	ACBX2+AVR MEDTRONIC	1	3.7	11.1
	ACBx3 - RCA, LAD(lima);OM	1	3.7	14.8
	ACBx3 RCA pd;LAD(lima);OM	1	3.7	18.5
	ACBx3 RCA;LAD(lima);OM	1	3.7	22.2
	ACBx3-RCA,LAD(lima),OM	1	3.7	25.9
	ACBx3-RCA;LAD;OM+MVR Eoic	1	3.7	29.6
	ACBx3-RCA;LAD(lima);OM	1	3.7	33.3
	ACBx3-RCA;LAD(lima);OM+MVR Epi	1	3.7	37.0

ACBx4- RCA(end),LAD(lima),OM,LC	1	3.7	40.7
ACBx4+MVR Orbis	1	3.7	44.4
AV Prosthesis Thrombectomy	1	3.7	48.1
AVR +AATA Repair(bentall)	1	3.7	51.9
AVR Crown	3	11.1	63.0
AVR Crown+MVR Medtronic +ACBx1	1	3.7	66.7
AVR Crown+MVR Medtronic Hancoc	1	3.7	70.4
AVR Crown+MVR Medtronic+ACBx1	1	3.7	74.1
AVR Medtronic	1	3.7	77.8
AVR Orbis+Ao Asc Reinforcement	1	3.7	81.5
MVR Epic	1	3.7	85.2
MVR Medtronic	1	3.7	88.9
MVR Sorin Bicarbon	2	7.4	96.3
AVR bicarbon+MVR +TVP	1	3.7	100.0
Total	27	100.0	

Таблица 27. Independent Samples Test

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	T	df	Sig. (2- tailed)	Mean Differenc e	Std. Error Differenc e	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Продължит елност на анестезия (мин.)	Equal variances assumed	.063	.802	.761	117	.448	9.297	12.221	-14.907	33.500
	Equal variances not assumed			.761	116.664	.448	9.297	12.214	-14.893	33.486

Таблица 28. Продължителност на анестезията по постоперативен делир

Descriptives								
Продължителност на анестезия (мин.)								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimu m	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
не	70	294.00	60.766	7.263	279.51	308.49	195	480
хипоактивен	22	298.86	54.181	11.551	274.84	322.89	215	405
хиперактивен	27	302.78	88.658	17.062	267.71	337.85	180	630
Total	119	296.89	66.537	6.099	284.81	308.97	180	630

Таблица 29. Independent Samples Test

ANOVA					
Продължителност на анестезия (мин.)					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1606.322	2	803.161	.179	.836
Within Groups	520793.258	116	4489.597		
Total	522399.580	118			

Таблица 31. Резултати от Independent Samples T-Test

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Перфузионно време (мин.)	Equal variances assumed	.192	.662	-1.558	118	.122	-12.348	7.927	-28.045	3.349
	Equal variances not assumed			-1.544	100.060	.126	-12.348	7.998	-28.215	3.519

Таблица 33. Резултати от t – тест (Independent Samples T-Test)

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Продължителност на анестезия (мин.)	Equal variances assumed	.207	.650	-.565	117	.573	-7.020	12.429	-31.636	17.595
Перфузионно време (мин.)	Equal variances assumed	.192	.662	-1.558	118	.122	-12.348	7.927	-28.045	3.349

Клампажно време (мин.)	Equal variances assumed	.135	.714	-1.740	118	.084	-9.019	5.183	-19.282	1.244
Минимална температура в ЕКК градуси	Equal variances assumed	.018	.893	.415	118	.679	.1260	.3039	-.4758	.7277

Таблица 35. Резултати от t – тест (*Independent Samples T-Test*)

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Продължителност на анестезия (мин.)	Equal variances assumed	1.629	.208	-.181	47	.857	-3.914	21.608	-47.383	39.555
Перфузионно време (мин.)	Equal variances assumed	1.542	.221	.339	47	.736	4.315	12.726	-21.286	29.915
Клампажно време (мин.)	Equal variances assumed	.431	.515	-.150	47	.881	-1.182	7.884	-17.043	14.679
Минимална температура в ЕКК градуси	Equal variances assumed	3.060	.087	1.023	47	.312	.4572	.4471	-.4423	1.3567

Таблица 41. Резултати от Chi-square Test

Показател	Брой	Процент	Коефициент Pearson Chi-Square	Равнище на значимост Asymp. Sig. (2-sided)
ИАБК * Наличие на делир	120	100.0%	3.649	0.056> α =0.05
КХАНew * Наличие на делир	120	100.0%	2.778	0.096> α =0.05
Вазодилатор * Наличие на делир	113	94.2%	0.995	0.319> α =0.05
Дефибрилация * Наличие на делир	116	96.7%	0.650	0.420> α =0.05

Таблица 42. Резултати от Independent Samples Test

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Интраоперативна кръвозагуба (мл.)	Equal variances assumed	8.661	.004	-2.768	118	.007	-113.650	41.058	-194.957	-32.344
	Equal variances not assumed			-2.414	58.186	.019	-113.650	47.087	-207.899	-19.402

Таблица 47. MAP при влизане в операционната

Показатели	Без делир		С постоперативен делир		С хипоактивен делир		С хиперактивен делир	
	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
Брой пациенти	71		47		22		25	
Граници	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
Средна стойност	152.11	77.11	152.98	81.28	158.18	82.27	148.40	80.40
Стандартно отклонение	17.519	14.581	21.459	12.789	20.386	11.519	21.733	13.988
Range	90	80	90	50	70	40	80	50
Минимум	100	40	110	50	130	60	110	50
Maximum	190	120	200	100	200	100	190	100

Таблица 48. MAP - увод

Показатели	Без делир		С постоперативен делир		С хипоактивен делир		С хиперактивен делир	
	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
Брой пациенти	71		49		22		27	
Граници	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
Средна стойност	115.42	59.79	119.49	64.29	125.68	68.18	114.44	61.11
Стандартно отклонение	14.730	12.318	20.316	15.943	20.546	15.004	19.031	16.251
Range	100	60	100	70	70	50	80	70

Минимум	80	30	70	30	100	50	70	30
Maximum	180	90	170	100	170	100	150	100

Таблица 49. MAP - стернотомия

Показатели	Без делир		С постоперативен делир		С хипоактивен делир		С хиперактивен делир	
Брой пациенти	71		49		22		27	
	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
Средна стойност	110.28	60.00	113.67	60.20	117.95	62.27	110.19	58.52
Стандартно отклонение	12.842	10.522	14.462	11.635	14.462	11.635	13.901	10.267
Range	60	40	70	50	60	50	70	40
Минимум	80	40	80	40	90	40	80	40
Maximum	140	80	150	90	150	90	150	80

Таблица 50. MAP – начало на ЕКК

Показатели	Без делир		С постоперативен делир		С хипоактивен делир		С хиперактивен делир	
Брой пациенти	71		49		22		27	
	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
Средна стойност	61.28		60.49		59.64		61.19	
Стандартно отклонение	9.123		10.190		9.921		10.539	
Range	40		46		30		46	
Минимум	40		40		50		40	
Maximum	80		86		80		86	

Таблица 51. MAP – клампаж на аортата

Показатели	Без делир		С постоперативен делир		С хипоактивен делир		С хиперактивен делир	
Брой пациенти	71		48		22		26	
	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
Средна стойност	60.23		58.69		58.45		58.88	
Стандартно отклонение	6.282		8.420		8.064		8.865	
Range	27		42		30		40	
Минимум	45		40		40		42	
Maximum	72		82		70		82	

Таблица 52. MAP – канюлация на аортата

Показатели	Без делир		С постоперативен делир		С хипоактивен делир		С хиперактивен делир	
Брой пациенти	71		49		22		27	
	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
Средна стойност	103.17	53.80	103.78	54.80	106.59	54.77	101.48	54.81
Стандартно отклонение	8.028	8.127	10.584	9.893	11.891	9.817	8.967	10.141
Range	40	30	60	40	50	40	40	40
Минимум	80	40	80	40	90	40	80	40
Maximum	120	70	140	80	140	80	120	80

Таблица 53. MAP – край на ЕКК

Показатели	Без делир		С постоперативен делир		С хипоактивен делир		С хиперактивен делир	
Брой пациенти	71		49		22		27	
	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
Средна стойност	92.82	53.49	91.47	52.18	92.36	52.27	90.63	52.11
Стандартно отклонение	11.884	9.654	9.826	8.948	11.151	9.726	8.317	8.450
Range	60	40	40	40	40	40	40	30
Минимум	60	40	70	40	70	40	70	40
Maximum	120	80	110	80	110	80	110	70

Таблица 54. MAP – излизане от операционната

Показатели	Без делир		С постоперативен делир		С хипоактивен делир		С хиперактивен делир	
Брой пациенти	71		49		22		27	
	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
Средна стойност	109.14	61.80	108.86	60.98	108.91	62.45	108.81	59.78
Стандартно отклонение	13.172	10.474	13.664	9.148	13.298	9.821	14.207	8.559
Range	70	59	63	40	50	40	53	36
Минимум	75	35	77	40	90	40	77	40
Maximum	145	94	140	80	140	80	130	76

Таблица 55. MAP – постоперативно

Показатели	Без делир		С постоперативен делир		С хипоактивен делир		С хиперактивен делир	
Брой пациенти	71		49		22		27	
	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
Средна стойност	110.21	60.42	114.39	63.18	115.91	61.18	113.15	64.81
Стандартно отклонение	13.847	7.641	12.733	11.474	13.331	10.879	12.337	11.887
Range	60	40	60	50	40	40	60	50
Минимум	80	40	80	40	100	40	80	40
Maximum	140	80	140	90	140	80	140	90

Таблица 57. Резултати от Chi-Square Test

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	18.247 ^a	1	.000
Continuity Correction ^b	16.694	1	.000
Likelihood Ratio	18.819	1	.000

Fisher's Exact Test			
Linear-by-Linear Association	18.095	1	.000
N of Valid Cases	120		
a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 24.50.			
b. Computed only for a 2x2 table			

Таблица 59. Резултати от Chi-Square Test

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	18.693 ^a	2	.000
Likelihood Ratio	19.389	2	.000
Linear-by-Linear Association	17.491	1	.000
N of Valid Cases	120		
a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11.00.			

Таблица 62. Chi-Square Test

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	18.693 ^a	2	.000
Likelihood Ratio	19.389	2	.000
Linear-by-Linear Association	17.491	1	.000
N of Valid Cases	120		
a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11.00.			

Таблица 75. Резултати от Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
SpO2 Post %	2.288	.133	2.005	118	.047	.671	.334	.008	1.333
pO2 Post (mmHg)	.138	.711	2.579	118	.011	15.250	5.913	3.541	26.959
pCO2 Post (mmHg)	.668	.415	.571	118	.569	.493	.862	-1.215	2.200

Таблица 76. Резултати от Independent Samples Test

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Albumin Post (g/L)	Equal variances assumed	.183	.669	1.989	114	.049	1.3123	.6598	.0051	2.6194

Таблица 78. Резултати от Independent Samples Test

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper

CRP Post mg/l	Equal variances assumed	8.223	.005	-1.667	118	.098	-17.2864	10.3715	-37.8248	3.2520
------------------	-------------------------------	-------	------	--------	-----	------	----------	---------	----------	--------

Таблица 84. Резултати от Independent Samples Test

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Differen ce	Std. Error Differen ce	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Creatinine Post ($\mu\text{mol/L}$)	Equal variances assumed	5.449	.021	-1.641	118	.103	-16.657	10.151	-36.758	3.445

Таблица 86. Резултати от Independent Samples Test

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Кръвозагу ба Post (24ч.ml.)	Equal variances assumed	.468	.495	-1.109	118	.027	-181.111	163.283	-504.456	142.234

Таблица 87. Резултати от Independent Samples Test

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Водно-електролитен баланс (ml.)	Equal variances assumed	3.259	.074	.681	118	.497	103.070	151.279	-196.505	402.644
	Equal variances not assumed			.653	87.556	.515	103.070	157.736	-210.419	416.558

Таблица 93. Резултати от Independent Samples Test

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Общ болничен престой (дни)	Equal variances assumed	2.199	.141	-1.581	118	.117	-2.488	1.574	-5.606	.629

БИБЛИОГРАФИЯ:

- [1] Dimitrios Adamis, Adrian Treloar, Finbarr C. Martin, Alastair J.D. Macdonald. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *History of Psychiatry*, SAGE Publications, 2007, 18 (4), pp.459-469. 10.1177/0957154X07076467. hal-00570887
- [2] Adamis D, Treloar A, Martin FC, et al. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *Hist Psychiatry*. 2007;18(72 Pt 4):459–69
- [3](Collet et al., 2023) Lucie Collet^{1,2}, Aymeric Lanore^{1,3†}, Camille Alaterre^{2†}, Jean-Michel Constantin², Guillaume L. Martin¹, Agnès Caille⁴, Arthur James² and Agnès Dechartres^{1*} Heterogeneity in the definition of delirium in ICUs and association with the intervention effect in randomized controlled trials: a meta-epidemiological study, *Critical Care* Collet et al. *Critical Care* (2023) 27:170 <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04411->
- [4] Organization WH. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). Available online: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>
- [5] The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer, European Delirium Association* and American Delirium Society
- [6] ROBERT M. MORSE, M.D., AND EDWARD M. LITIN, M.D, Postoperative Delirium: A Study of Etiologic Factors
- [7] Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesthesiol*. 2011 Sep;28(9):628-36. doi: 10.1097/EJA.0b013e328349b7f5. PMID: 21785356.
- [8] Janjua MS, Spurling BC, Arthur ME. Postoperative Delirium. [Updated 2023 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534831/>
- [9] Karin J. Neufeld and Christine Thomas, Delirium: Definition, Epidemiology, and Diagnosis
- [10] Christopher G. Hughes • Pratik P. Pandharipande E. Wesley Ely, Delirium Acute Brain Dysfunction in the Critically Ill
- [11] Zhaosheng Jin¹, Jie Hu² and Daqing Ma^{1*}, Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management; *British Journal of Anaesthesia*, 125 (4): 492e504 (2020)
- [12] Andrea Kirfelan Menzenbach, Maria Wittmann, Vera Guttenthaler¹ · Johanna Feggeler, Andreas Mayr, Mark Coburn, Postoperative delirium after cardiac surgery of elderly patients as an independent risk factor for prolonged length of stay in intensive care unit and in hospital, *Aging Clinical and Experimental Research* <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01842-x>

- [13] Addisu Mossie¹, Teshome Regasa Seyoum Hailu, Derartu Neme², Zemedu Awoke ², Abebayehu Zemedkun, Evidence-Based Guideline on Management of Postoperative Delirium in Older People for Low Resource Setting: Systematic Review Article, *International Journal of General Medicine* 2022;15
- [14] Sanson G, Khlopenyuk Y, Milocco S, Sartori M, Dreass L, Fabiani A. Delirium after cardiac surgery. Incidence, phenotypes, predisposing and precipitating risk factors, and effects. *Heart Lung*. 2018 Jul-Aug;47(4):408-417. doi: 10.1016/j.hrtlng.2018.04.005. Epub 2018 May 8. PMID: 29751986.
- [15] Habeeb-Allah A, Alshraideh JA (2019) Delirium post-cardiac surgery: incidence and associated factors. *Nurs Crit Care Nicc*.
https:// doi. org/ 10. 1111/ nicc. 12492
- [16] Kotfis K, Szylińska A, Listewnik M et al (2018) Early delirium after cardiac surgery: an analysis of incidence and risk factors in elderly (≥ 65 years) and very elderly (≥ 80 years) patients. *Clin Interv Aging* 13:1061–1070. https:// doi. org/ 10. 2147/ CIA. S166909
- [17] Pang Y, Li Y, Zhang Y, Wang H, Lang J, Han L, Liu H, Xiong X, Gu L, Wu X. Effects of inflammation and oxidative stress on postoperative delirium in cardiac surgery. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Nov 22;9:1049600. doi: 10.3389/fcvm.2022.1049600. PMID: 36505383; PMCID: PMC9731159.
- [18] Marcos G. Lopez, M.D., M.S., Christopher G. Hughes, M.D., M.S., Anthony DeMatteo, B.S., , M.D., J. Brennan McNeil, B.S., Matthew S. Shotwell, Ph.D., Jennifer Morse, M.S., Michael R. Petracek, M.D., Ashish S. Shah, M.D., Nancy J. Brown, M.D., Frederic T. Billings IV, M.D., M.Sc., Intraoperative Oxidative Damage and Delirium after Cardiac Surgery, *Critical Care Medicine, ANESTHESIOLOGY*, V XXX
- [19] José R. Maldonado, Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure
- [20] Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Dec;21(12):1190-222. doi: 10.1016/j.jagp.2013.09.005. PMID: 24206937.
- [21] Rudolph JL, Jones RN, Grande LJ, et al: Impaired executive function is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:937e941
- [22] Juraska JM, Lowry NC: Neuroanatomical changes associated with cognitive aging. *Curr Top Behav Neurosci* 2012; 10:137e162
- [23] Riddle DR, Sonntag WE, Lichtenwalner RJ: Microvascular plasticity in aging. *Ageing Res Rev* 2003; 2:149e168
- [24] Gibson GE, Peterson C: Aging decreases oxidative metabolism and the release and synthesis of acetylcholine. *J Neurochem* 1981; 37:978e984

- [25] Engel GL, Romano J. Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. 1959. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 Fall;16(4):526-38. doi: 10.1176/jnp.16.4.526. PMID: 15616182.
- [26] Berr C, Balansard B, Arnaud J, Roussel AM, Alperovitch A. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. *Etude du Vieillissement Arteriel. J Am Geriatr Soc*. 2000;48(10): 1285-1291.
- [27] Manfred Herrmann, MD, PhD; Anne D. Ebert, PhD; Imke Galazky, MD; Michael T. Wunderlich, MD; Wolfram S. Kunz, PhD; Christof Huth, Neurobehavioral Outcome Prediction After Cardiac Surgery Role of Neurobiochemical Markers of Damage to Neuronal and Glial Brain Tissue, (*Stroke*. 2000;31:645-650
- [28] Oliver CN, Starke-Reed PE, Stadtman ER, Liu GJ, Carney JM, Floyd RA: Oxidative damage to brain proteins, loss of glutamine synthetase activity, and production of free radicals during ischemia/reperfusion-induced injury to gerbil brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:5144–7
- [29] Lopez MG, Pandharipande P, Morse J, Shotwell MS, Milne GL, Pretorius M, Shaw AD, Roberts LJ 2nd, Billings FT 4th: Intraoperative cerebral oxygenation, oxidative injury, and delirium following cardiac surgery. *Free Radic Biol Med* 2017; 103:192–8
- [30] Somjen GG, Aitken PG, Balestrino M, et al: Spreading depression-like depolarization and selective vulnerability of neurons. A brief review. *Stroke* 1990; 21(11 suppl):III179eIII183
- [31] B Cusack ^{1,*}, DJ Buggy, Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response, *BJA Educ* 2020 Jul 21;20(9):321–328. doi: [10.1016/j.bjae.2020.04.006](https://doi.org/10.1016/j.bjae.2020.04.006)
- [32] Dinkel K, Ogle WO, Sapolsky RM. Glucocorticoids and central nervous system inflammation. *J Neurovirol*. 2002 Dec;8(6):513-28. doi: 10.1080/13550280290100914. PMID: 12476346.
- [33] Sapolsky RM. Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress*. 1996 Jul;1(1):1-19. doi: 10.3109/10253899609001092. PMID: 9807058.
- [34] Khalaf-Nazzal R, Francis F. Hippocampal development - old and new findings. *Neuroscience*. 2013 Sep 17;248:225-42. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.061. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23756184.
- [35] MacLulich AM, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SE, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res*. 2008 Sep;65(3):229-38. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.05.019. PMID: 18707945; PMCID: PMC4311661.
- [36] O'Keeffe ST, Devlin JG. Delirium and the dexamethasone suppression test in the elderly. *Neuropsychobiology*. 1994;30(4):153-6. doi: 10.1159/000119154. PMID: 7862262.
- [37] Teeling JL, Felton LM, Deacon RM, et al: Sub-pyrogenic systemic

in ammation impacts on brain and behavior, independent of cytokines. *Brain Behav Immun* 2007; 21:836e850

[38] Sapolsky RM, Pulsinelli WA. Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: therapeutic implications. *Science*. 1985 Sep 27;229(4720):1397-400. doi: 10.1126/science.4035356. PMID: 4035356.

[39] Sapolsky RM: Glucocorticoids, hippocampal damage and the glutamatergic synapse. *Prog Brain Res* 1990; 86:13e23

[40] Stein-Behrens BA, Lin WJ, Sapolsky RM: Physiological elevations of glucocorticoids potentiate glutamate accumulation in the hippocampus. *J Neurochem* 1994; 63:596e602

[41] Liston C, Gan WB: Glucocorticoids are critical regulators of dendritic spine development and plasticity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:16074e16079

[42] Crossin KL, Tai MH, Krushel LA, et al: Glucocorticoid receptor pathways are involved in the inhibition of astrocyte proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:2687e2692

[43] Suri D, Vaidya VA: Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: relevance to hippocampal structural and functional plasticity. *Neuroscience* 2013; 239:196e213

[44] Sapolsky RM: Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging. *Exp Gerontol* 1999; 34:721e732

[45] Manou-Stathopoulou V., Korbonits M., Ackland G.L. Redefining the perioperative stress response: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019;123:570–583. doi: 10.1016/j.bja.2019.08.011

[46] Trzepacz, PT.; van der Mast, R. *The Neuropathophysiology of Delirium*. Oxford: Oxford University Press; 2002.

[47] Jakub Kazmierski, Andrzej Banys, Joanna Latek, Julius Bourke and Ryszard Jaszewski, Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: a prospective cohort study, *Critical Care* 2013, 17:R38 <http://ccforum.com/content/17/2/R38>

[48] Kudoh A, Takase H, Katagai H, Takazawa T. Postoperative interleukin-6 and cortisol concentrations in elderly patients with postoperative confusion. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12:60–66. [PubMed: 15756054]

[49] McIntosh TK, et al. Beta-endorphin, cortisol and postoperative delirium: a preliminary report. *Psychoneuroendocrinology*. 1985; 10:303–313. [PubMed: 2932761]

[50] Verdonk F, Einhaus J, Tsai AS, Hedou J, Choisy B, Gaudilliere D, Kin C, Aghaeepour N, Angst MS, Gaudilliere B. Measuring the human immune response to surgery: multiomics for the prediction of postoperative outcomes. *Curr Opin Crit Care*. 2021 Dec 1;27(6):717-725. doi: 10.1097/MCC.0000000000000883. PMID: 34545029; PMCID: PMC8585713.

- [51] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al: From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews. Neuroscience* 2008; 9:46e56
- [52] Xiao MZ, Liu CX, Zhou LG, Yang Y, Wang Y. Postoperative delirium, neuroinflammation, and influencing factors of postoperative delirium: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 22;102(8):e32991. doi: 10.1097/MD.00000000000032991. PMID: 36827061; PMCID: PMC11309669.
- [53] Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006 Mar 16;354(11):1157-65. doi: 10.1056/NEJMra052321. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006 Apr 13;354(15):1655. PMID: 16540616.
- [54] He F, Yin F, Peng J, Deng X, Wu L, Zhang C. Molecular mechanism for change in permeability in brain microvascular endothelial cells induced by LPS. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010 Nov;35(11):1129-37. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.11.003. PMID: 21131733.
- [55] Hála M. Pathophysiology of postoperative delirium: systemic inflammation as a response to surgical trauma causes diffuse microcirculatory impairment. *Med Hypotheses*. 2007;68(1):194-6. doi: 10.1016/j.mehy.2006.07.003. Epub 2006 Sep 18. PMID: 16979300.
- [56] Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol*. 2010 Jun;119(6):737-54. doi: 10.1007/s00401-010-0674-1. Epub 2010 Mar 24. PMID: 20309566.
- [57] Stone TW, Behan WM, Jones PA, Darlington LG, Smith RA. The role of kynurenines in the production of neuronal death, and the neuroprotective effect of purines. *J Alzheimers Dis*. 2001 Aug;3(4):355-366. doi: 10.3233/jad-2001-3401. PMID: 12214038.
- [58] Behan WM, Stone TW. Role of kynurenines in the neurotoxic actions of kainic acid. *Br J Pharmacol*. 2000 Apr;129(8):1764-70. doi: 10.1038/sj.bjp.0703250. PMID: 10780984; PMCID: PMC1572007.
- [59] Saller T, Petzold A, Zetterberg H, Kuhle J, Chappell D, von Dossow V, Klawitter F, Schurholz T, Hagl C, Reuter DA, Zwissler B, Ehler J. A case series on the value of tau and neurofilament protein levels to predict and detect delirium in cardiac surgery patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2019 Sep;163(3):241-246. doi: 10.5507/bp.2019.043. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31530945.
- [60] Noah AM, Almghairbi D, Evley R, Moppett IK. Preoperative inflammatory mediators and postoperative delirium: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2021 Sep;127(3):424-434. doi: 10.1016/j.bja.2021.04.033. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34218905.
- [61] Kotfis K, Śłozowska J, Safranow K, Szylińska A, Listewnik M. The Practical Use of White Cell Inflammatory Biomarkers in Prediction of Postoperative Delirium after Cardiac Surgery. *Brain Sci*. 2019 Nov 2;9(11):308. doi: 10.3390/brainsci9110308. PMID: 31684066; PMCID: PMC6896029.

- [62] Järvelä K, Porkkala H, Karlsson S, Martikainen T, Selander T, Bendel S. Postoperative Delirium in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Aug;32(4):1597-1602. doi: 10.1053/j.jvca.2017.12.030. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29361457.
- [63] Sun Y, Peng HP, Wu TT. Postoperative C-Reactive Protein Predicts Postoperative Delirium in Colorectal Cancer Following Surgery. *Clin Interv Aging*. 2023 Apr 4;18:559-570. doi: 10.2147/CIA.S387117. PMID: 37038607; PMCID: PMC10082577.
- [64] Pol RA, van Leeuwen BL, Reijnen MM, Zeebregts CJ. The relation between atherosclerosis and the occurrence of postoperative delirium in vascular surgery patients. *Vasc Med*. (2012) 17:116–22. doi: 10.1177/1358863X11429723
- [65] Sarkar M, Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass. *Indian J Anaesth*. 2017 Sep;61(9):760-767. doi: 10.4103/ija.IJA_379_17. PMID: 28970635; PMCID: PMC5613602.
- [66] Aljure OD, Fabbro M 2nd. Cardiopulmonary Bypass and Inflammation: The Hidden Enemy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Feb;33(2):346-347. doi: 10.1053/j.jvca.2018.05.030. Epub 2018 May 31. PMID: 30057250.
- [67] Petzelbauer P, Zacharowski PA, Miyazaki Y, Friedl P, Wickenhauser G, Castellino FJ, Gröger M, Wolff K, Zacharowski K. The fibrin-derived peptide Bbeta15-42 protects the myocardium against ischemia-reperfusion injury. *Nat Med*. 2005 Mar;11(3):298-304. doi: 10.1038/nm1198. Epub 2005 Feb 20. PMID: 15723073.
- [68] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007 Sep 13;357(11):1121-35. doi: 10.1056/NEJMr071667. PMID: 17855673.
- [69] Rizo J. Mechanism of neurotransmitter release coming into focus. *Protein Sci*. 2018 Aug;27(8):1364-1391. doi: 10.1002/pro.3445. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29893445; PMCID: PMC6153415.
- [70] Sheffler ZM, Reddy V, Pillarisetty LS. Physiology, Neurotransmitters. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30969716.
- [71] Umholtz M, Nader ND (2017) Anesthetic immunomodulation of the neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction. *Immunol Invest* 46:805–815. <https://doi.org/10.1080/08820139.2017.1373898>
- [72] Wang Y, Shen X. Postoperative delirium in the elderly: the potential neuropathogenesis. *Aging Clin Exp Res*. 2018 Nov;30(11):1287-1295. doi: 10.1007/s40520-018-1008-8. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30051417.
- [73] Tune LE, Egeli S. Acetylcholine and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999 Sep-Oct;10(5):342-4. doi: 10.1159/000017167. PMID: 10473936.

- [74] Adam EH, Haas V, Lindau S, et al. Cholinesterase alterations in delirium after cardiosurgery: a German monocentric prospective study. *BMJ Open* 2020;10:e031212. doi:10.1136/bmjopen-2019-031212
- [75] John M, Ely EW, Halfkann D, Schoen J, Sedemund-Adib B, Klotz S, Radtke F, Stehr S, Hueppe M. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in cardiosurgical patients with postoperative delirium. *J Intensive Care*. 2017 May 26;5:29. doi: 10.1186/s40560-017-0224-1. PMID: 28560042; PMCID: PMC5446746.
- [76] Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Apr;60(4):669-75. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03883.x. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22316182.
- [77] Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. Low preoperative plasma cholinesterase activity as a risk marker of postoperative delirium in elderly patients. *Age Ageing*. 2011 Sep;40(5):621-6. doi: 10.1093/ageing/afr053. Epub 2011 May 15. PMID: 21576115.
- [78] Golinger RC, Peet T, Tune LE (1987) Association of elevated plasma anticholinergic activity with delirium in surgical patients. *Am J Psychiatry* 144:1218–1220. <https://doi.org/10.1176/ajp.144.9.1218>
- [79] Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000 Apr;5(2):132-48. doi: 10.153/SCNP00500132. PMID: 10837102.
- [80] Tune LE (2000) Serum anticholinergic activity levels and delirium in the elderly. *Semin Clin Neuropsychiatry* 5:149–153. <https://doi.org/10.153/SCNP00500149>
- [81] Clegg A, Young JB (2011) Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing* 40:23–29. <https://doi.org/10.1093/agein g/afq140>
- [82] Maldonado JR (2008) Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin* 24:789–856. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2008.06.004>
- [83] Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999 Jun;54(6):B239-46. doi: 10.1093/gerona/54.6.b239. Erratum in: *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999 Jul;54(7):B275. PMID: 10411009.

- [84] Gaudreau JD, Gagnon P. Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of the thalamus. *Med Hypotheses*. 2005;64(3):471-5. doi: 10.1016/j.mehy.2004.08.007. PMID: 15617851.
- [85] Rothman S. Synaptic release of excitatory amino acid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. *J Neurosci*. 1984 Jul;4(7):1884-91. doi: 10.1523/JNEUROSCI.04-07-01884.1984. PMID: 6737044; PMCID: PMC6564878.
- [86] Ahmet Turan Isik, George T. Grossberg, *Delirium in elderly patients*, Springer, ISBN 978-3-319-65237-5 ISBN 978-3-319-65239-9 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-65239-9> Library of Congress Control Number: 2017960952
 © Springer International Publishing AG 2018
- [87] Borg S, Kvande H, Sedvall G. Central norepinephrine metabolism during alcohol intoxication in addicts and healthy volunteers. *Science*. 1981 Sep 4;213(4512):1135-7. doi: 10.1126/science.7268421. PMID: 7268421.
- [88] Linnoila M, Mefford I, Nutt D, Adinoff B. NIH conference. Alcohol withdrawal and noradrenergic function. *Ann Intern Med*. 1987 Dec;107(6):875-89. doi: 10.7326/0003-4819-107-6-875. PMID: 2825572.
- [89] Engberg G, Hajós M. Ethanol attenuates the response of locus coeruleus neurons to excitatory amino acid agonists in vivo. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1992 Feb;345(2):222-6. doi: 10.1007/BF00165740. PMID: 1314963.
- [90] Maldonado JR. An approach to the patient with substance use and abuse. *Med Clin North Am*. 2010 Nov;94(6):1169-205, x-i. doi: 10.1016/j.mcna.2010.08.010. PMID: 20951277.
- [91] Akaike N, Shirasaki T, Yakushiji T. Quinolones and fenbufen interact with GABAA receptor in dissociated hippocampal cells of rat. *J Neurophysiol*. 1991 Aug;66(2):497-504. doi: 10.1152/jn.1991.66.2.497. PMID: 1723095.
- [92] Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Jul;63(7):764-72. doi: 10.1093/gerona/63.7.764. PMID: 18693233; PMCID: PMC2917793.
- [93] Moor E, DeBoer P, Westerink BH. GABA receptors and benzodiazepine binding sites modulate hippocampal acetylcholine release in vivo. *Eur J Pharmacol*. 1998 Oct 23;359(2-3):119-26. doi: 10.1016/s0014-2999(98)00642-6. PMID: 9832381.
- [94] The American Academy of Sleep Medicine (2024) *International Classification of Sleep Disorders – Third Edition, Text Revision (ICSD-3-TR)*
- [95] Watson PL, Ceriana P, Fanfulla F. Delirium: is sleep important? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2012 Sep;26(3):355-66. doi: 10.1016/j.bpa.2012.08.005. PMID: 23040286; PMCID: PMC3808245.

- [96] Yoo SS, Gujar N, Hu P, Jolesz FA, Walker MP. The human emotional brain without sleep--a prefrontal amygdala disconnect. *Curr Biol.* 2007 Oct 23;17(20):R877-8. doi: 10.1016/j.cub.2007.08.007. PMID: 17956744.
- [97] Ito H, Harada D, Hayashida K, et al: [Psychiatry and sleep disorders—delirium]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2006; 108:1217e1221
- [98] Yue J, Bao Q, Shao J and Wan X Duan Y, Yang Y, Zhu W, Wan L, Wang G, (2023) Melatonin intervention to prevent delirium in the intensive care units: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Endocrinol.* 14:1191830. doi: 10.3389/fendo.2023.1191830
- [99] Gao, Lei, et al. "Circadian disturbances, risk for postoperative delirium and conversion to dementia." *Alzheimer's & Dementia* 19 (2023): e061900.
- [100] Olofsson K, Alling C, Lundberg D, Malmros C. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004 Jul;48(6):679-84. doi: 10.1111/j.0001-5172.2004.00401.x. PMID: 15196098.
- [101] Hanania M, Kitain E. 2002. Melatonin for treatment and prevention of postoperative delirium. *Anesth Analg.* 94(2):338–339. doi: 10.1097/0000539-200202000-00019.
- [102] Balan S, Leibovitz A, Zila SO, Ruth M, Chana W, Yassica B, Rahel B, Richard G, Neumann E, Blagman B, et al. 2003. The relation between the clinical subtypes of delirium and the urinary level of 6-SMT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 15(3):363–366. doi:10.1176/jnp.15.3.363.
- [103] Chieko Tan, Nao Saito, Ikuko Miyawaki & Hideyuki Shiotani (2020): Preoperative circadian physical activity rhythm and postoperative delirium in cardiovascular surgery patients, *Chronobiology International*, DOI: 10.1080/07420528.2020.1764012
- [104] 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 Sep;4(3):169-73. doi: 10.4103/1658-354X.71132. PMID: 21189854; PMCID: PMC2980663.
- [105] Sanders RD. Hypothesis for the pathophysiology of delirium: role of baseline brain network connectivity and changes in inhibitory tone. *Med Hypotheses.* 2011 Jul;77(1):140-3. doi: 10.1016/j.mehy.2011.03.048. Epub 2011 Apr 16. PMID: 21498007.
- [106] Shioiri A, Kurumaji A, Takeuchi T, Matsuda H, Arai H, Nishikawa T. White matter abnormalities as a risk factor for postoperative delirium revealed by diffusion tensor imaging. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010 Aug;18(8):743-53. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181d145c5. PMID: 20220599.
- [107] Hatano Y, Narumoto J, Shibata K, Matsuoka T, Taniguchi S, Hata Y, Yamada K, Yaku H, Fukui K. White-matter hyperintensities predict delirium after cardiac surgery. *Am J*

Geriatr Psychiatry. 2013 Oct;21(10):938-45. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.061. Epub 2013 Feb 6. PMID: 24029014.

[108] Heffernan, Á.B., Steinruecke, M., Dempsey, G. *et al.* Role of glia in delirium: proposed mechanisms and translational implications. *Mol Psychiatry* **30**, 1138–1147 (2025).
<https://doi.org/10.1038/s41380-024-02801-4>

[109] Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2012 Sep;26(3):277-87. doi: 10.1016/j.bpa.2012.07.003. PMID: 23040281; PMCID: PMC3580997.

[110] Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA.* 1996 Mar 20;275(11):852-7. PMID: 8596223.

[111] Inouye SK. Delirium in hospitalized older patients: recognition and risk factors. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1998 Fall;11(3):118-25; discussion 157-8. doi: 10.1177/089198879801100302. PMID: 9894730.

[112] O'Neal JB, Shaw AD. Predicting, preventing, and identifying delirium after cardiac surgery. *Perioper Med (Lond).* 2016 Apr 26;5:7. doi: 10.1186/s13741-016-0032-5. PMID: 27119013; PMCID: PMC4845390.

[113] Karageorgos V, Mevorach L, Silvetti M, Bilotta F. Preoperative Risk Factors Associated with Increased Incidence of Postoperative Delirium: Systematic Review of Qualified Clinical Studies. *Geriatrics (Basel).* 2023 Feb 7;8(1):24. doi: 10.3390/geriatrics8010024. PMID: 36826366; PMCID: PMC9956273.

[114] Trabold B, Metterlein T. Postoperative delirium: risk factors, prevention, and treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014 Oct;28(5):1352-60. doi: 10.1053/j.jvca.2014.03.017. PMID: 25281048.

[115] Schenning, Katie & Deiner, Stacie. (2015). Postoperative Delirium: A Review of Risk Factors and Tools of Prediction. *Current Anesthesiology Reports.* 5. 10.1007/s40140-014-0086-1.

[116] Chaput AJ, Bryson GL. Postoperative delirium: risk factors and management: continuing professional development. *Can J Anaesth.* 2012 Mar;59(3):304-20. English, French. doi: 10.1007/s12630-011-9658-4. Epub 2012 Feb 4. PMID: 22311257.

[117] K. Yamagata, K. Onizawa, H. Yusa, T. Wakatsuki, T. Yanagawa, H. Yoshida, Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing head and neck cancer surgery, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Volume 34, Issue 1, 2005, Pages 33-36, ISSN 0901-5027, <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2004.03.005>.

[118] Trzepacz PT, Franco JG, Meagher DJ, Lee Y, Kim JL, Kishi Y, Furlanetto LM, Negreiros D, Huang MC, Chen CH, Kean J, Leonard M. Delirium Phenotype by Age and Sex in a Pooled Data Set of Adult Patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2018

Fall;30(4):294-301. doi: 10.1176/appi.neuropsych.18020024. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30045679.

[119] Ormseth CH, LaHue SC, Oldham MA, Josephson SA, Whitaker E, Douglas VC. Predisposing and Precipitating Factors Associated With Delirium: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2023 Jan 3;6(1):e2249950. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.49950. PMID: 36607634; PMCID: PMC9856673.

[120] Aldemir M, Ozen S, Kara IH, Sir A, Baç B. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Crit Care*. 2001 Oct;5(5):265-70. doi: 10.1186/cc1044. Epub 2001 Sep 6. PMID: 11737901; PMCID: PMC83853.

[121] Tognoni P, Simonato A, Robutti N, Pisani M, Cataldi A, Monacelli F, Carmignani G, Odetti P. Preoperative risk factors for postoperative delirium (POD) after urological surgery in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011 May-Jun;52(3):e166-9. doi: 10.1016/j.archger.2010.10.021. Epub 2010 Nov 16. PMID: 21084123.

[122] Ling L, Yang TX, Lee SWK. Effect of Anaesthesia Depth on Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction in High-Risk Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022 Oct 10;14(10):e30120. doi: 10.7759/cureus.30120. PMID: 36381936; PMCID: PMC9643022.

[123] Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017 Apr;34(4):192-214. doi: 10.1097/EJA.0000000000000594. Erratum in: *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Sep;35(9):718-719. doi: 10.1097/EJA.0000000000000872. PMID: 28187050.

[124] Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lütz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 May;27(5):411-6. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283335cee. PMID: 19887950.

[125] Roffman CE, Buchanan J, Allison GT. Charlson Comorbidities Index. *J Physiother*. 2016 Jul;62(3):171. doi: 10.1016/j.jphys.2016.05.008. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27298055.

[126] Guenther U, Theuerkauf N, Frommann I, Brimmers K, Malik R, Stori S, Scheidemann M, Putensen C, Popp J. Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Ann Surg*. 2013 Jun;257(6):1160-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e32818281b01c. PMID: 23426334.

[127] Hughes CG, Boncyk CS, Culley DJ, Fleisher LA, Leung JM, McDonagh DL, Gan TJ, McEvoy MD, Miller TE; Perioperative Quality Initiative (POQI) 6 Workgroup. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus

Statement on Postoperative Delirium Prevention. *Anesth Analg*. 2020 Jun;130(6):1572-1590. doi: 10.1213/ANE.0000000000004641. PMID: 32022748; PMCID: PMC7379173.

[128] Magny E, Le Petitcorps H, Pociumban M, Bouksani-Kacher Z, Pautas É, Belmin J, Bastuji-Garin S, Lafuente-Lafuente C. Predisposing and precipitating factors for delirium in community-dwelling older adults admitted to hospital with this condition: A prospective case series. *PLoS One*. 2018 Feb 23;13(2):e0193034. doi: 10.1371/journal.pone.0193034. PMID: 29474380; PMCID: PMC5825033.

[129] Slobodin G, Elias N, Zaygraikin N, Sheikh-Ahmad M, Sabetay S, Weller B, Odeh M. Levofloxacin-induced delirium. *Neurol Sci*. 2009 Apr;30(2):159-61. doi: 10.1007/s10072-009-0027-9. Epub 2009 Feb 3. PMID: 19189043.

[130] Chow KM, Szeto CC, Hui AC, Wong TY, Li PK (2003) Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy* 23:369–373

[131] Vicente de Vera C, García M, Pifarre Teixido R, Barbe F. Delirium induced by clarithromycin in a patient with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006 Sep;28(3):671-2. doi: 10.1183/09031936.06.00039006. PMID: 16946100.

[132] Kassie GM, Nguyen TA, Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Roughead EE. Preoperative medication use and postoperative delirium: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2017 Dec 29;17(1):298. doi: 10.1186/s12877-017-0695-x. PMID: 29284416; PMCID: PMC5747155.

[133] Patti R, Saitta M, Cusumano G, et al. Risk factors for postoperative delirium after colorectal surgery for carcinoma. *Eur J Oncol Nurs*. 2011;15:519–23.

[134] Burkhart CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Grapow M, Filipovic M, Seeberger MD, Monsch AU, Strebel SP, Steiner LA. Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Aug;24(4):555-9. doi: 10.1053/j.jvca.2010.01.003. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20227891.

[135] Fricchione GL, Nejad SH, Esses JA, Cummings TJ Jr, Querques J, Cassem NH, Murray GB. Postoperative delirium. *Am J Psychiatry*. 2008 Jul;165(7):803-12. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08020181. PMID: 18593786.

[136] Li, Y., Wang, T., Zhang, J. *et al*. Intra-operative blood transfusions raise the risk of postoperative delirium and impede functional recovery in elderly hip fracture patients: a propensity score-matched study. *J Orthop Traumatol* **26**, 12 (2025). <https://doi.org/10.1186/s10195-025-00825-2>

[137] Petrou A, Tzimas P, Siminelakis S. Massive bleeding in cardiac surgery. Definitions, predictors and challenges. *Hippokratia*. 2016 Jul-Sep;20(3):179-186. PMID: 29097882; PMCID: PMC5654433.

- [138] Oh AR, Park J, Kim CS, Lee SM, Yoo SY. Association between preoperative anemia and postoperative delirium in elderly patients undergoing non-cardiac surgery: a retrospective observational study. *Korean J Anesthesiol*. 2025 Apr 7. doi: 10.4097/kja.24701. Epub ahead of print. PMID: 40194785.
- [139] Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med*. 1998 Nov;105(5):380-4. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00292-7. PMID: 9831421.
- [140] Ju JW, Nam K, Sohn JY, Joo S, Lee J, Lee S, et al. Association between intra-operative body temperature and postoperative delirium: a retrospective observational study. *J Clin Anesth*. 2023;87:111107.
- [141] Wang J, Zhu L, Li C, Lin Y, Wang B, Lin X, Bi Y. The relationship between intraoperative hypothermia and postoperative delirium: The PNDRFAP study. *Brain Behav*. 2024 May;14(5):e3512. doi: 10.1002/brb3.3512. PMID: 38747874; PMCID: PMC11095299.
- [142] Ju JW, Nam K, Sohn JY, Joo S, Lee J, Lee S, Cho YJ, Jeon Y. Association between intraoperative body temperature and postoperative delirium: A retrospective observational study. *J Clin Anesth*. 2023 Aug;87:111107. doi: 10.1016/j.jclinane.2023.111107. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36924749.
- [143] Kotfis K, Szylińska A, Listewnik M, Brykczyński M, Ely EW, Rotter I. Diabetes and elevated preoperative HbA1c level as risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery: an observational cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Feb 20;15:511-521. doi: 10.2147/NDT.S196973. PMID: 30863073; PMCID: PMC6388975.
- [144] Vasunilashorn SM, Dillon ST, Inouye SK, Ngo LH, Fong TG, Jones RN, Trivison TG, Schmitt EM, Alsop DC, Freedman SD, Arnold SE, Metzger ED, Libermann TA, Marcantonio ER. High C-Reactive Protein Predicts Delirium Incidence, Duration, and Feature Severity After Major Noncardiac Surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Aug;65(8):e109-e116. doi: 10.1111/jgs.14913. Epub 2017 May 26. PMID: 28555781; PMCID: PMC5700456.
- [145] Vasunilashorn SM, Ngo LH, Jones RN, Inouye SK, Hall KT, Gallagher J, Dillon ST, Xie Z, Libermann TA, Marcantonio ER. The Association Between C-Reactive Protein and Postoperative Delirium Differs by Catechol-O-Methyltransferase Genotype. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019 Jan;27(1):1-8. doi: 10.1016/j.jagp.2018.09.007. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30424994; PMCID: PMC6310215.
- [146] Pol RA, van Leeuwen BL, Izaks GJ, Reijnen MM, Visser L, Tielliu IF, Zeebregts CJ. C-reactive protein predicts postoperative delirium following vascular surgery. *Ann Vasc Surg*. 2014 Nov;28(8):1923-30. doi: 10.1016/j.avsg.2014.07.004. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25017770.
- [147] Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, Strauss E, Siu AL. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Jan;58(1):76-81. doi: 10.1093/gerona/58.1.m76. PMID: 12560416.

- [148] Gosselt AN, Slooter AJ, Boere PR, Zaal IJ. Risk factors for delirium after on-pump cardiac surgery: a systematic review. *Crit Care*. 2015 Sep 23;19(1):346. doi: 10.1186/s13054-015-1060-0. PMID: 26395253; PMCID: PMC4579578.
- [149] Chen H, Mo L, Hu H, Ou Y, Luo J. Risk factors of postoperative delirium after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2021 Apr 26;16(1):113. doi: 10.1186/s13019-021-01496-w. PMID: 33902644; PMCID: PMC8072735.
- [150] Cai S, Latour JM, Lin Y, Pan W, Zheng J, Xue Y, Gao J, Lv M, Zhang X, Luo Z, Wang C, Zhang Y. Preoperative cardiac function parameters as valuable predictors for nurses to recognise delirium after cardiac surgery: A prospective cohort study. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2020 Apr;19(4):310-319. doi: 10.1177/1474515119886155. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31674797.
- [151] Russell MD, Pinkerton C, Sherman KA, Ebert TJ, Pagel PS. Predisposing and Precipitating Factors Associated With Postoperative Delirium in Patients Undergoing Cardiac Surgery at a Veterans Affairs Medical Center: A Pilot Retrospective Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Aug;34(8):2103-2110. doi: 10.1053/j.jvca.2020.02.004. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32127274.
- [152] <https://www.euroscore.org/index.php?id=15&lang=en>
- [153] Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V, Schmitt DV, Mohr FW. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Jan;127(1):57-64. doi: 10.1016/s0022-5223(03)01281-9. PMID: 14752413.
- [154] Wang H, Guo X, Zhu X, Li Y, Jia Y, Zhang Z, Yuan S, Yan F. Gender Differences and Postoperative Delirium in Adult Patients Undergoing Cardiac Valve Surgery. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 23;8:751421. doi: 10.3389/fcvm.2021.751421. PMID: 34888363; PMCID: PMC8649844.
- [155] Wang Y, Wang B. Risk factors of delirium after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2024 Dec 20;19(1):675. doi: 10.1186/s13019-024-03156-1. PMID: 39707458; PMCID: PMC11661048.
- [156] Jung P, Pereira MA, Hiebert B, Song X, Rockwood K, Tangri N, Arora RC. The impact of frailty on postoperative delirium in cardiac surgery patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Mar;149(3):869-75.e1-2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.10.118. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25486976.
- [157] Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, Zemmann S, Benk C, Schlensak C, Beyersdorf F. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Jul;40(1):200-7. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.024. Epub 2010 Dec 18. PMID: 21168339.
- [158] Dubin WR, Field HL, Gastfriend DR. Postcardiotomy delirium: a critical review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979 Apr;77(4):586-94. PMID: 370460.

- [159] Ibrahim K, McCarthy CP, McCarthy KJ, Brown CH, Needham DM, Januzzi JL Jr, McEvoy JW. Delirium in the Cardiac Intensive Care Unit. *J Am Heart Assoc.* 2018 Feb 16;7(4):e008568. doi: 10.1161/JAHA.118.008568. PMID: 29453307; PMCID: PMC5850211.
- [160] Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Byrne AJ, Pagel PS. 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 Oct;25(5):811-6. doi: 10.1053/j.jvca.2010.05.003. Epub 2010 Jul 22. PMID: 20655248.
- [161] Yokoyama C, Yoshitnai K, Ogata S, Fukushima S, Matsuda H. Effect of postoperative delirium after cardiovascular surgery on 5-year mortality. *JA Clin Rep.* 2023 Oct 13;9(1):66. doi: 10.1186/s40981-023-00658-0. PMID: 37831211; PMCID: PMC10575819.
- [162] Sockalingam S, Parekh N, Bogoch II, Sun J, Mahtani R, Beach C, Bollegalla N, Turzanski S, Seto E, Kim J, Dulay P, Scarrow S, Bhalerao S. Delirium in the postoperative cardiac patient: a review. *J Card Surg.* 2005 Nov-Dec;20(6):560-7. doi: 10.1111/j.1540-8191.2005.00134.x. PMID: 16309412.
- [163] M.F.Newman,N.D.Croughwell,J.A.Blumenthal et al.,“Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. Association with postoperative cognitive dysfunction,”*Circulation*,vol.90,no.5,pp.II243–II249,1994.
- [164] Abu-Omar Y, Balacumaraswami L, Pigott DW, Matthews PM, Taggart DP. Solid and gaseous cerebral microembolization during off-pump, on-pump, and open cardiac surgery procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Jun;127(6):1759-65. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.09.048. PMID: 15173734.
- [165] Ling L, Yang TX, Lee SWK. Effect of Anaesthesia Depth on Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction in High-Risk Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2022 Oct 10;14(10):e30120. doi: 10.7759/cureus.30120. PMID: 36381936; PMCID: PMC9643022.
- [166] Bakker RC, Osse RJ, Tulen JH, Kappetein AP, Bogers AJ. Preoperative and operative predictors of delirium after cardiac surgery in elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Mar;41(3):544-9. doi: 10.1093/ejcts/ezr031. PMID: 22345177.
- [167] Sugimura Y, Sipahi NF, Mehdiani A, Petrov G, Awe M, Minol JP, Boeken U, Korbmacher B, Lichtenberg A, Dalyanoglu H. Risk and Consequences of Postoperative Delirium in Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Aug;68(5):417-424. doi: 10.1055/s-0040-1708046. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32222959.
- [168] Andrejaitiene J, Sirvinskas E. Early post-cardiac surgery delirium risk factors. *Perfusion.* 2012 Mar;27(2):105-12. doi: 10.1177/0267659111425621. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22170877.
- [169] Iqbal M, Loos D, Dielmann K, Ramzan R, Wulf H, Ghazy T, Vogt S, Rastan AJ. Influence of cardioplegic solution on incidence of delirium after CABG surgery: Use of Calafiore blood cardioplegia versus HTK - Bretschneider - solution in a single-center

retrospective analysis from 2017 to 2021. *J Card Surg.* 2022 Dec;37(12):4670-4678. doi: 10.1111/jocs.17059. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36321752.

[170] Gocoł R, Hudziak D, Bis J, Mendrala K, Morkisz Ł, Podsiadło P, Kosiński S, Piątek J, Darocha T. The Role of Deep Hypothermia in Cardiac Surgery. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jul 1;18(13):7061. doi: 10.3390/ijerph18137061. PMID: 34280995; PMCID: PMC8297075.

[171] Rudiger A, Begdeda H, Babic D, Krüger B, Seifert B, Schubert M, Spahn DR, Bettex D. Intra-operative events during cardiac surgery are risk factors for the development of delirium in the ICU. *Crit Care.* 2016 Aug 21;20:264. doi: 10.1186/s13054-016-1445-8. PMID: 27544077; PMCID: PMC4992555.

[172] Hori D, Max L, Laflam A, Brown C, Neufeld KJ, Adachi H, Sciortino C, Conte JV, Cameron DE, Hogue CW Jr, Mandal K. Blood Pressure Deviations From Optimal Mean Arterial Pressure During Cardiac Surgery Measured With a Novel Monitor of Cerebral Blood Flow and Risk for Perioperative Delirium: A Pilot Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Jun;30(3):606-12. doi: 10.1053/j.jvca.2016.01.012. Epub 2016 Jan 12. PMID: 27321787; PMCID: PMC5508106.

[173] Lin Y, Chen J, Wang Z. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg.* 2012 Jul;27(4):481-92. doi: 10.1111/j.1540-8191.2012.01472.x. PMID: 22784203.

[174] Patel N, Minhas JS, Chung EM. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2015;2015:370612. doi: 10.1155/2015/370612. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26491558; PMCID: PMC4605208.

[175] Kupiec A, Adamik B, Forkasiewicz-Gardynik K, Goździk W. Intra-operative hyperoxia and the risk of delirium in elderly patients after cardiac surgery. *Aging (Albany NY).* 2020 Apr 19;12(8):7006-7014. doi: 10.18632/aging.103058. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32305956; PMCID: PMC7202500.

[176] Ward Eertmans, Cathy De Deyne, Cornelia Genbrugge, Berend Marcus, Sofian Bouneb, Maud Beran, Tom Fret, Herbert Gutermann, Willem Boer, Margot Vander Laenen, Ren_e Heylen, Dieter Mesotten, Pascal Vanelderden and Frank Jans, Association between postoperative delirium and postoperative cerebral oxygen desaturation in older patients after cardiac surgery, *British Journal of Anaesthesia*, 124 (2): 146e153 (2020), doi: 10.1016/j.bja.2019.09.042

[177] Lei L, Katznelson R, Fedorko L, Carroll J, Poonawala H, Machina M, Styra R, Rao V, Djaiani G. Cerebral oximetry and postoperative delirium after cardiac surgery: a randomised, controlled trial. *Anaesthesia.* 2017 Dec;72(12):1456-1466. doi: 10.1111/anae.14056. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28940368.

[178] Chan B, Aneman A. A prospective, observational study of cerebrovascular autoregulation and its association with delirium following cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2019 Jan;74(1):33-44. doi: 10.1111/anae.14457. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30338515.

- [179] Smulter N, Lingehall HC, Gustafson Y, Olofsson B, Engström KG. Delirium after cardiac surgery: incidence and risk factors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Nov;17(5):790-6. doi: 10.1093/icvts/ivt323. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23887126; PMCID: PMC3805209.
- [180] Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ, van der Palen J. Risk factors of delirium after cardiac surgery: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2011 Dec;10(4):197-204. doi: 10.1016/j.ejcnurse.2010.09.001. Epub 2010 Sep 25. PMID: 20870463.
- [181] Santos FS, Velasco IT, Fráguas R Jr. Risk factors for delirium in the elderly after coronary artery bypass graft surgery. *Int Psychogeriatr*. 2004 Jun;16(2):175-93. PMID: 15318763.
-
- [182] Shen H, Yang J, Chen X, Gao Y, He B. Role of hypoxia-inducible factor in postoperative delirium of aged patients: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Sep 29;102(39):e35441. doi: 10.1097/MD.00000000000035441. PMID: 37773821; PMCID: PMC10545271.
- [183] Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):30-9. doi: 10.1056/NEJMoa1112923. PMID: 22762316; PMCID: PMC3433229.
- [184] Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial*. 2004 Nov-Dec;17(6):432-7. doi: 10.1111/j.0894-0959.2004.17603.x. PMID: 15660573.
- [185] Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A, Jaszewski R, Rysz J, Mikhailidis DP, Sobow T, Kloszewska I; IPDACS Study. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study. *J Psychosom Res*. 2010 Aug;69(2):179-85. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.02.009. Epub 2010 Mar 30. PMID: 20624517.
- [186] Lin Y, Chen Q, Zhang H, Chen LW, Peng Y, Huang X, Chen Y, Li S, Lin L. Risk factors for postoperative delirium in patients with triple-branched stent graft implantation. *J Cardiothorac Surg*. 2020 Jul 14;15(1):171. doi: 10.1186/s13019-020-01217-9. PMID: 32664963; PMCID: PMC7362546.
- [187] Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, Araujo KL, Inouye SK. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med*. 2007 Aug 13-27;167(15):1629-34. doi: 10.1001/archinte.167.15.1629. PMID: 17698685.
- [188] Kotfis K, Śłozowska J, Listewnik M, Szylińska A, Rotter I. The Impact of Acute Kidney Injury in the Perioperative Period on the Incidence of Postoperative Delirium in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting-Observational Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Feb 24;17(4):1440. doi: 10.3390/ijerph17041440. PMID: 32102286; PMCID: PMC7068309.

[189] Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Feb;6(2):107-15. doi: 10.1038/nrneph.2009.213. Epub 2009 Dec 22. PMID: 20027192.

[190] Nguyen DN, Huyghens L, Parra J, Schiettecatte J, Smits J, Vincent JL. Hypotension and a positive fluid balance are associated with delirium in patients with shock. *PLoS One.* 2018 Aug 7;13(8):e0200495. doi: 10.1371/journal.pone.0200495. PMID: 30086136; PMCID: PMC6080753.

[191] Ouchi A, Sakuramoto H, Hoshino H, Matsuishi Y, Sakaguchi T, Enomoto Y, Hoshino T, Shimojo N, Inoue Y. Association between fluid overload and delirium/coma in mechanically ventilated patients. *Acute Med Surg.* 2020 Apr 15;7(1):e508. doi: 10.1002/ams2.508. PMID: 32431848; PMCID: PMC7231565.

[192] Benkreira A, Beaubien-Souligny W, Mailhot T, Bouabdallaoui N, Robillard P, Desjardins G, Lamarche Y, Cossette S, Denault A. Portal Hypertension Is Associated With Congestive Encephalopathy and Delirium After Cardiac Surgery. *Can J Cardiol.* 2019 Sep;35(9):1134-1141. doi: 10.1016/j.cjca.2019.04.006. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31395469.

[193] Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, Orav J, Goldman L, Marcantonio ER. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg.* 1998 Apr;86(4):781-5. doi: 10.1097/00000539-199804000-00019. PMID: 9539601.

[194] Delgado DA, Lambert BS, Boutris N, McCulloch PC, Robbins AB, Moreno MR, Harris JD. Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper-based Visual Analog Scale in Adults. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2018 Mar 23;2(3):e088. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00088. PMID: 30211382; PMCID: PMC6132313.

[195] Ince I, Chiu A, Sagir A, Chahar P, Lin J, Douglas A, Adi A, Fang J, Mao G, Turan A. Association of Pain With Atrial Fibrillation and Delirium After Cardiac Surgery: A DECADE Sub-Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021 Oct;35(10):3021-3026. doi: 10.1053/j.jvca.2021.05.013. Epub 2021 May 15. PMID: 34148803.

[196] He E, Dong Y, Jia H, Yu L. Relationship of sleep disturbance and postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg.* 2022 Jul;11(7):1192-1203. doi: 10.21037/gs-22-312. PMID: 35935571; PMCID: PMC9346222.

[197] Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA, Padilla G, Puntillo KA. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med.* 2009 May;35(5):781-95. doi: 10.1007/s00134-009-1397-4. Epub 2009 Jan 23. PMID: 19165463.

[198] Meagher D. Motor subtypes of delirium: past, present and future. *Int Rev Psychiatry.* 2009 Feb;21(1):59-73. doi: 10.1080/09540260802675460. PMID: 19219713.

[199] Ansaloni L, Catena F, Chattat R, Fortuna D, Franceschi C, Mascitti P, Melotti RM. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and

emergency surgery. Br J Surg. 2010 Feb;97(2):273-80. doi: 10.1002/bjs.6843. PMID: 20069607.

[200] Pun BT, Devlin JW. Delirium monitoring in the ICU: strategies for initiating and sustaining screening efforts. Semin Respir Crit Care Med. 2013 Apr;34(2):179-88. doi: 10.1055/s-0033-1342972. Epub 2013 May 28. PMID: 23716309.

[201] Parikh, Smita S. MD; Chung, Frances FRCPC. Postoperative Delirium in the Elderly. Anesthesia & Analgesia 80(6):p 1223-1232, June 1995.

[202] Lipowski ZJ. Delirium (acute confusional states). JAMA 1987; 258:1789-92.

[203] Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun BT, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. Intensive Care Med. 2021 Oct;47(10):1089-1103. doi: 10.1007/s00134-021-06503-1. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34401939; PMCID: PMC8366492.

[204] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med. 2013 Jan;41(1):263-306. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72. PMID: 23269131.

[205] Cole MG, McCusker J, Dendukuri N, Han L. Symptoms of delirium among elderly medical inpatients with or without dementia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002 Spring;14(2):167-75. doi: 10.1176/jnp.14.2.167. PMID: 11983791.

[206] Webster R, Holroyd S. Prevalence of psychotic symptoms in delirium. Psychosomatics. 2000 Nov-Dec;41(6):519-22. doi: 10.1176/appi.psy.41.6.519. PMID: 11110116.

[207] Clinical Practice Guideline for Postoperative Delirium in Older Adults. The American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults., JAGS 63:142–150, 2015 Available from: [http:// www.geriatricscareonline.org/toc/postoperative_delirium/CL018](http://www.geriatricscareonline.org/toc/postoperative_delirium/CL018).

[208] Reddy SV, Irkal JN, Srinivasamurthy A. Postoperative delirium in elderly citizens and current practice. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2017 Jul-Sep;33(3):291-299. doi: 10.4103/joacp.JOACP_180_16. PMID: 29109625; PMCID: PMC5672535.

[209] Hosker C, Ward D. Hypoactive delirium. BMJ. 2017 May 25;357:j2047. doi: 10.1136/bmj.j2047. PMID: 28546253.

[210] Christina J. Hayhurst, Bret D. Alvis, and Timothy D. Girard Monitoring for Delirium in Critically Ill Adults © Springer Nature Switzerland AG 2020 C. G. Hughes et al. (eds.), *Delirium*,

- [211] Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg.* 2011;146(3):295–300.
- [212] Naidech AM, Beaumont JL, Rosenberg NF, et al. Intracerebral hemorrhage and delirium symptoms. Length of stay, function, and quality of life in a 114-patient cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(11):1331–7.
- [213] Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, Brummel NE, Jackson JC, Patel MB, Hughes CG, Chandrasekhar R, Pun BT, Boehm LM, Elstad MR, Goodman RB, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018 Mar;6(3):213-222. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30062-6. PMID: 29508705; PMCID: PMC6709878.
- [214] Shock, Hayas Haseer Koya; Manju Paul., StatPearls Publishing; 2025 Jan
- [215] Tokuda R, Nakamura K, Takatani Y, Tanaka C, Kondo Y, Ohbe H, Kamijo H, Otake K, Nakamura A, Ishikura H, Kawazoe Y, J-Stad Japan Sepsis Treatment And Diagnosis Study Group. Sepsis-Associated Delirium: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2023 Feb 6;12(4):1273. doi: 10.3390/jcm12041273. PMID: 36835809; PMCID: PMC9962483.
- [216] Atterton B, Paulino MC, Povia P, Martin-Loeches I. Sepsis Associated Delirium. *Medicina (Kaunas).* 2020 May 18;56(5):240. doi: 10.3390/medicina56050240. PMID: 32443606; PMCID: PMC7279289.
- [217] Patel SB, Poston JT, Pohlman A, Hall JB, Kress JP. Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Mar 15;189(6):658-65. doi: 10.1164/rccm.201310-1815OC. PMID: 24423152.
- [218] Ko RE, Kim S, Lee J, Park S, Bae D, Choi KH, Park TK, Chung CR, Yang JH. Clinical phenotypes of delirium in patients admitted to the cardiac intensive care unit. *PLoS One.* 2022 Sep 2;17(9):e0273965. doi: 10.1371/journal.pone.0273965. PMID: 36054128; PMCID: PMC9439246.
- [219] Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochwerg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018 Sep;46(9):e825-e873. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299. PMID: 30113379.
- [220] Steiner LA. Postoperative delirium. part 2: detection, prevention and treatment. *Eur J Anaesthesiol.* 2011 Oct;28(10):723-32. doi: 10.1097/EJA.0b013e328349b7db. PMID: 21912241.

[221] Adamis D, Sharma N, Whelan PJ, Macdonald AJ. Delirium scales: A review of current evidence. *Aging Ment Health*. 2010 Jul;14(5):543-55. doi: 10.1080/13607860903421011. PMID: 20480420.

[222] Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2009 Apr;5(4):210-20. doi: 10.1038/nrneurol.2009.24. PMID: 19347026; PMCID: PMC3065676.

[223] Rani DD, Harsoor S. Depth of general anaesthesia monitors. *Indian J Anaesth*. 2012 Sep;56(5):437-41. doi: 10.4103/0019-5049.103956. PMID: 23293381; PMCID: PMC3530997.

[224] Jiang JL, Zhang L, He LL, Yu H, Li XF, Dai SH, Yu H. Volatile Versus Total Intravenous Anesthesia on Postoperative Delirium in Adult Patients Undergoing Cardiac Valve Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2023 Jan 1;136(1):60-69. doi: 10.1213/ANE.0000000000006257. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36301724.

[225] Yoshimura M, Shiramoto H, Morimoto Y, Koga M. Comparison of total intravenous with inhalational anesthesia in terms of postoperative delirium and complications in older patients: a nationwide population-based study. *J Anesth*. 2022 Dec;36(6):698-706. doi: 10.1007/s00540-022-03101-3. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36048263.

[226] Lurati Buse GA, Schumacher P, Seeberger E, Studer W, Schuman RM, Fassl J, Kasper J, Filipovic M, Bolliger D, Seeberger MD. Randomized comparison of sevoflurane versus propofol to reduce perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*. 2012 Dec 4;126(23):2696-704. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126144. Epub 2012 Nov 7. PMID: 23136158.

[227] Wang ML, Min J, Sands LP, et al. Midazolam premedication immediately before surgery is not associated with early postoperative delirium. *Anesth Analg*. 2021;133:765–71.

[228] Rump K, Holtkamp C, Bergmann L, et al. Midazolam impacts acetyl-And butyrylcholinesterase genes: an epigenetic explanation for postoperative delirium? *PLoS One*. 2022;17:e0271119.

[229] Yang M, Liu X, Yang D, Bai Y, Qin B, Tian S, Dong R, Song X. Effect of remimazolam besylate compared with propofol on the incidence of delirium after cardiac surgery: study protocol for a randomized trial. *Trials*. 2021 Oct 18;22(1):717. doi: 10.1186/s13063-021-05691-x. PMID: 34663423; PMCID: PMC8522864.

[230] Liu X, Zhang K, Wang W, Xie G, Fang X. Dexmedetomidine sedation reduces atrial fibrillation after cardiac surgery compared to propofol: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2016 Sep 21;20(1):298. doi: 10.1186/s13054-016-1480-5. PMID: 27654700; PMCID: PMC5031329.

[231] Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth*. 2006 Jul;53(7):669-77. doi: 10.1007/BF03021625. PMID: 16803914.

[233] Zhuang X, He Y, Liu Y, Li J, Ma W. The effects of anesthesia methods and anesthetics on postoperative delirium in the elderly patients: A systematic review and network meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2022 Nov 3;14:935716. doi: 10.3389/fnagi.2022.935716. PMID: 36408115; PMCID: PMC9670185.

[234] Patel V, Champaneria R, Dretzke J, Yeung J. Effect of regional versus general anaesthesia on postoperative delirium in elderly patients undergoing surgery for hip fracture: a systematic review. *BMJ Open*. 2018 Dec 4;8(12):e020757. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020757. PMID: 30518580; PMCID: PMC6286489.

[235] Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth* 2006; 53:669–677.

[236] Casati A, Aldegheri G, Vinciguerra E, et al. Randomized comparison between sevoflurane anaesthesia and unilateral spinal anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20:640–646.

[237] Parker MJ, Handoll HH, Griffiths R. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000521.

[238] FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute MR, Lee HB, Rosenberg PB, Mears SC. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc*. 2010 Jan;85(1):18-26. doi: 10.4065/mcp.2009.0469. Erratum in: *Mayo Clin Proc*. 2010 Apr;85(4):400. Dosage error in article text. PMID: 20042557; PMCID: PMC2800291.

[239] Недева Т., Платиканов В., Велкова А., Предиктори за периеопративен делир при ортопедично-травматични пациенти. Част II, Анестезиология и интензивно лечение, Год. XLI, кн. 2/2012

[240] Luk, T.T.H., Jia, B., Pang, E.Y.T. *et al.* Depth of Anesthesia and Postoperative Delirium. *Curr Anesthesiol Rep* 5, 1–9 (2015). <https://doi.org/10.1007/s40140-014-0088-z>

[241] Praticò C, Quattrone D, Lucanto T, Amato A, Penna O, Roscitano C, Fodale V. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med Hypotheses*. 2005;65(5):972-82. doi: 10.1016/j.mehy.2005.05.037. PMID: 16043305.

[242] Summors AC, Gupta AK, Matta BF. Dynamic cerebral autoregulation during sevoflurane anesthesia: a comparison with isoflurane. *Anesth Analg*. 1999 Feb;88(2):341-5. doi: 10.1097/00000539-199902000-00022. PMID: 9972753.

[243] Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia.

Anesthesiology. 1995 Jul;83(1):66-76. doi: 10.1097/00000542-199507000-00008. PMID: 7605020.

[244] Ив. Ковачев, Ив. Смилов, Д. Узунова – Обща анестезия – принципи, Наръчник по анестезиология , изд. АРСО,

[245] Siddiqui BA, Kim PY. Anesthesia Stages. [Updated 2020 Apr 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557596/>

[246] Shafer SL, Stanski DR. Defining depth of anesthesia. Handb Exp Pharmacol. 2008;(182):409-23. doi: 10.1007/978-3-540-74806-9_19. PMID: 18175102.

[247] Musizza B, Ribaric S. Monitoring the depth of anaesthesia. Sensors (Basel). 2010;10(12):10896-935. doi: 10.3390/s101210896. Epub 2010 Dec 3. PMID: 22163504; PMCID: PMC3231065.

[248] Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. J Clin Monit. 1994 Nov;10(6):392-404. doi: 10.1007/BF01618421. PMID: 7836975.

[249] Loomis, A. L., Harvey, E. N., & Hobart, G. A. (1937). Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology*, 21(2), 127–144. <https://doi.org/10.1037/h0057431>

[250] Kugler, J. *Elektroenzephalographie in klinik und praxis*; Thieme: Stuttgart, Germany, 1981

[251] Bruhn J, Röpcke H, Hoefft A. Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. Anesthesiology. 2000 Mar;92(3):715-26. doi: 10.1097/00000542-200003000-00016. PMID: 10719951.

[252] Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, Viertiö-Oja H. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 2004 Feb;48(2):145-53. doi: 10.1111/j.0001-5172.2004.00323.x. PMID: 14995935.

[253] Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. Anesthesiology. 1998 Oct;89(4):980-1002. doi: 10.1097/00000542-199810000-00023. PMID: 9778016.

[254] Arefian N, Seddighi AS, Seddighi A, Zali AR. Accuracy of combined EEG parameters in prediction the depth of anesthesia. Iran Red Crescent Med J. 2012 Dec;14(12):833-7. doi: 10.5812/ircmj.1502. Epub 2012 Dec 6. PMID: 23482427; PMCID: PMC3587877.

[255] Baha Al-Shaikh FCARCSI, FRCA, Simon Stacey FRCA, in Essentials of Anaesthetic Equipment (Fourth Edition), **2013**

[256] Scott D. Kelley, M.D., Monitoring level of consciousness during anesthesia & sedation, A Clinician's Guide to the Bispectral Index

[257] Alkire MT. Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*. 1998 Aug;89(2):323-33. doi: 10.1097/00000542-199808000-00007. PMID: 9710389.

[258] Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJ, Mestach C, Mortier EP. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology*. 2002 Apr;96(4):803-16. doi: 10.1097/00000542-200204000-00006. PMID: 11964586.

[259] Franks NP. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci*. 2008 May;9(5):370-86. doi: 10.1038/nrn2372. PMID: 18425091.

[260] Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg*. 2005 Sep;101(3):765-773. doi: 10.1213/01.ane.0000167269.62966.af. PMID: 16115989.

[261]. Constant I, Dubois MC, Piat V, Moutard ML, McCue M, Murat I. Changes in electroencephalogram and autonomic cardiovascular activity during induction of anesthesia with sevoflurane compared with halothane in children. *Anesthesiology*. 1999 Dec;91(6):1604-15. doi: 10.1097/00000542-199912000-00010. PMID: 10598600.
15. Edwards JJ, Soto RG, Thrush DM, Bedford RF. Bispectral index

[262] Edwards JJ, Soto RG, Thrush DM, Bedford RF. Bispectral index scale is higher for halothane than sevoflurane during intraoperative anesthesia. *Anesthesiology*. 2003 Dec;99(6):1453-5. doi: 10.1097/00000542-200312000-00032. PMID: 14639163.

[263] Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PS, Manberg P. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg*. 1997 Apr;84(4):891-9. doi: 10.1097/00000539-199704000-00035. PMID: 9085977.

[264] Prabhakar H, Ali Z, Bithal PK, Singh GP, Laithangbam PK, Dash HH. EEG entropy values during isoflurane, sevoflurane and halothane anesthesia with and without nitrous oxide. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2009 Apr;21(2):108-11. doi: 10.1097/ANA.0b013e318192d60e. PMID: 19295388.

[265] Mishra RK, Mahajan C, Prabhakar H, Kapoor I, Bithal PK. Effect of nitrous oxide on bispectral index values at equi-minimum alveolar concentrations of sevoflurane and desflurane. *Indian J Anaesth*. 2017 Jun;61(6):482-485. doi: 10.4103/ija.IJA_363_16. PMID: 28655953; PMCID: PMC5474916.

[266] Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during

propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2001 Apr;86(4):523-7. doi: 10.1093/bja/86.4.523. PMID: 11573626.

[267] Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg*. 2000 Jan;90(1):161-7. doi: 10.1097/00000539-200001000-00034. PMID: 10624998.

[268] Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology*. 2000 May;92(5):1485-7. doi: 10.1097/00000542-200005000-00042. PMID: 10781298.

[269] Greif R, Greenwald S, Schweitzer E, Laciny S, Rajek A, Caldwell JE, Sessler DI. Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 2002 Mar;94(3):604-8; table of contents. doi: 10.1097/00000539-200203000-00023. PMID: 11867383.

[270] Punjasawadwong Y, Chau-In W, Laopaiboon M, Punjasawadwong S, Pin-On P. Processed Electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5: CD011283.

[271] Bao L, Liu T, Zhang Z, Pan Q, Wang L, Fan G, Li Z, Yin Y. The prediction of postoperative delirium with the preoperative bispectral index in older aged patients: a cohort study. *Aging Clin Exp Res*. 2023 Jul;35(7):1531-1539. doi: 10.1007/s40520-023-02408-9. Epub 2023 May 19. PMID: 37204755; PMCID: PMC10284728.

[272] Kunst G, Gauge N, Salaunkey K, Spazzapan M, Amoako D, Ferreira N, Green DW, Ballard C. Intraoperative Optimization of Both Depth of Anesthesia and Cerebral Oxygenation in Elderly Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery-A Randomized Controlled Pilot Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 May;34(5):1172-1181. doi: 10.1053/j.jvca.2019.10.054. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31882381.

[273] Quan C, Chen J, Luo Y, Zhou L, He X, Liao Y, Chou J, Guo Q, Chen AF, Wen O. BIS-guided deep anesthesia decreases short-term postoperative cognitive dysfunction and peripheral inflammation in elderly patients undergoing abdominal surgery. *Brain Behav*. 2019 Apr;9(4):e01238. doi: 10.1002/brb3.1238. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30815998; PMCID: PMC6456817.

[274] Wildes TS, Mickle AM, Ben Abdallah A, Maybrier HR, Oberhaus J, Budelier TP, Kronzer A, McKinnon SL, Park D, Torres BA, Graetz TJ, Emmert DA, Palanca BJ, Goswami S, Jordan K, Lin N, Fritz BA, Stevens TW, Jacobsohn E, Schmitt EM, Inouye SK, Stark S, Lenze EJ, Avidan MS; ENGAGES Research Group. Effect of Electroencephalography-Guided Anesthetic Administration on Postoperative Delirium Among Older Adults Undergoing Major Surgery: The ENGAGES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Feb 5;321(5):473-483. doi: 10.1001/jama.2018.22005. PMID: 30721296; PMCID: PMC6439616.

[275] Abbott TEF, Pearse RM. Depth of Anesthesia and Postoperative Delirium. *JAMA*. 2019 Feb 5;321(5):459-460. doi: 10.1001/jama.2019.0164. PMID: 30721279.

[276] Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T; CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013 Jan;25(1):33-42. doi: 10.1097/ANA.0b013e3182712fba. PMID: 23027226.

[277] Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2013 Jun;110 Suppl 1:i98-105. doi: 10.1093/bja/aet055. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23539235.

[278] Short TG, Campbell D, Frampton C, Chan MTV, Myles PS, Corcoran TB, Sessler DI, Mills GH, Cata JP, Painter T, Byrne K, Han R, Chu MHM, McAllister DJ, Leslie K; Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network; Balanced Anaesthesia Study Group. Anaesthetic depth and complications after major surgery: an international, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1907-1914. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32315-3. Epub 2019 Oct 20. PMID: 31645286.

[279] MacKenzie KK, Britt-Spells AM, Sands LP, Leung JM. Processed Electroencephalogram Monitoring and Postoperative Delirium: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2018 Sep;129(3):417-427. doi: 10.1097/ALN.0000000000002323. PMID: 29912008; PMCID: PMC6092196.

[280] Zaal IJ, Spruyt CF, Peelen LM, van Eijk MMJ, Wientjes R, Schneider MME, et al. Intensive care unit environment may affect the course of delirium. *Intensive Care Med*. 2013;39(3):481–8. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2726-6>.

[281] Litton E, Carnegie V, Elliott R, Webb SAR. The efficacy of earplugs as a sleep hygiene strategy for reducing delirium in the ICU: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Care Med*. 2016;44(5):992–9. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001557>.

[282] Inouye SK, Zhang Y, Jones RN, Kiely DK, Yang F, Marcantonio ER. Risk factors for delirium at discharge: development and validation of a predictive model. *JAMA Intern Med*. 2007;167(13):1406–13. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.13.1406>.

[283] Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, Simpkins SA. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 11;3(3):CD005563. doi: 10.1002/14651858.CD005563.pub3. PMID: 26967259; PMCID: PMC10431752.

[284] Brown TM, Boyle MF. Delirium. *BMJ*. 2002 Sep 21;325(7365):644-7. doi: 10.1136/bmj.325.7365.644. PMID: 12242179; PMCID: PMC1124165.

- [285] Perrault LP, Denault AY, Carrier M, Cartier R, Bélisle S. Torsades de pointes secondary to intravenous haloperidol after coronary bypass grafting surgery. *Can J Anaesth*. 2000 Mar;47(3):251-4. doi: 10.1007/BF03018922. PMID: 10730737.
- [286] Schwartz TL, Masand PS. The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2002 May-Jun;43(3):171-4. doi: 10.1176/appi.psy.43.3.171. PMID: 12075031.
- [287] Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med*. 2004 Mar;30(3):444-9. doi: 10.1007/s00134-003-2117-0. Epub 2003 Dec 19. PMID: 14685663.
- [288] Fondeur J, Escudero Mendez L, Srinivasan M, Hamouda RK, Ambedkar B, Arzoun H, Sahib I, Mohammed L. Dexmedetomidine in Prevention of Postoperative Delirium: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Jun 3;14(6):e25639. doi: 10.7759/cureus.25639. PMID: 35812638; PMCID: PMC9256500.
- [289] You W, Fan XY, Lei C, Nie CC, Chen Y, Wang XL. Melatonin intervention to prevent delirium in hospitalized patients: A meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2022 Apr 26;10(12):3773-3786. doi: 10.12998/wjcc.v10.i12.3773. PMID: 35647160; PMCID: PMC9100708.
- [290] Katznelson R, Djaiani G, Borger M, Friedman Z, Abbey S, Fedorko L, Karski J, Mitsakakis N, Carroll J, Beattie W. Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2009;110(1):67.
- [291] Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW, Khuri SF, Lipsitz LA, Ramlawi B, Levitsky S, Marcantonio ER. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation*. 2009 Jan 20;119(2):229-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.795260. Epub 2008 Dec 31. PMID: 19118253; PMCID: PMC2735244.
- [292] Rothschild JM, Bates DW, Leape LL. Preventable medical injuries in older patients. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 9;160(18):2717-28. doi: 10.1001/archinte.160.18.2717. PMID: 11025781.
- [293] Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA*. 1990 Feb 23;263(8):1097-101. PMID: 2299782.
- [294] Brown CH. Delirium in the cardiac surgical ICU. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014 Apr;27(2):117-22. doi: 10.1097/ACO.0000000000000061. PMID: 24514034; PMCID: PMC4156112.
- [295] Subramaniyan S, Terrando N. Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders. *Anesth Analg*. 2019 Apr;128(4):781-788. doi: 10.1213/ANE.0000000000004053. PMID: 30883423; PMCID: PMC6437083.

- [296] Benoit AG, Campbell BI, Tanner JR, Staley JD, Wallbridge HR, Biehl DR, Bradley BD, Louridas G, Guzman RP, Fromm RA. Risk factors and prevalence of perioperative cognitive dysfunction in abdominal aneurysm patients. *J Vasc Surg.* 2005 Nov;42(5):884-90. doi: 10.1016/j.jvs.2005.07.032. PMID: 16275442.
- [297] Guignard B, Chauvin M. Bispectral index increases and decreases are not always signs of inadequate anesthesia. *Anesthesiology.* 2000 Mar;92(3):903. doi: 10.1097/00000542-200003000-00055. PMID: 10719984.
- [298] Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North Am.* 2001 Dec;19(4):947-66, xi. doi: 10.1016/s0889-8537(01)80018-3. PMID: 11778388.
- [299] Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA.* 2001 Dec 5;286(21):2703-10. doi: 10.1001/jama.286.21.2703. PMID: 11730446.
- [300] Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA.* 2003 Jun 11;289(22):2983-91. doi: 10.1001/jama.289.22.2983. PMID: 12799407.
- [301] Атаносова М, Следоперативен делир, хиперактивна и хипоактивна форми, при пациенти след планова оперативна интервенция в коремната хирургия – предизвикателство за персонала в интензивното отделение; *Анестезиология и интензивно лечение*, Год. XLI, кн. 3/2012
- [302] Бъчваров Г., Ранни постоепаративни усложнения при отворена сърдечна хирургия – съвременен подход за предикция и стратифициране на риска, 2025
- [303] Славков Д., Троянова-Славкова, Св., Следоперативен делир при нерохирургични пациенти, *БЪЛГ. СП. ПСИХИАТР.*, 2025, 10(3), стр. 21-27
- [304] Недева Т. Платиканов В., Велкова А., Предиктори за периепаративен делир при ортопедично-травматични пациенти. Част I, *Анестезиология и интензивно лечение*, Год. XLI, кн. 2/2012
- [305] Deng X, Qin P, Lin Y, Tao H, Liu F, Lin X, Wang B, Bi Y. The relationship between body mass index and postoperative delirium. *Brain Behav.* 2022 Apr;12(4):e2534. doi: 10.1002/brb3.2534. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35290721; PMCID: PMC9015006.
- [306] Ringaitienė D, Gineitytė D, Vicka V, Žvirblis T, Šipylaitė J, Irnius A, Ivaškevičius J, Kačergius T. Impact of malnutrition on postoperative delirium development after on pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg.* 2015 May 20;10:74. doi: 10.1186/s13019-015-0278-x. PMID: 25990791; PMCID: PMC4449612.

[307] Dumanyan, E.; Skopets, A. A.; Malyshev, Y. P.. Does euroscore predict delirium after cardiac surgery?: 7AP5-8. *European Journal of Anaesthesiology* 31():p 121, June 2014.

[308] Evans AS, Weiner MM, Arora RC, Chung I, Deshpande R, Varghese R, Augoustides J, Ramakrishna H. Current approach to diagnosis and treatment of delirium after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2016 Apr-Jun;19(2):328-37. doi: 10.4103/0971-9784.179634. PMID: 27052077; PMCID: PMC4900348.

[309] Mufti HN, Hirsch GM. Perioperative prediction of agitated (hyperactive) delirium after cardiac surgery in adults - The development of a practical scorecard. *J Crit Care*. 2017 Dec;42:192-199. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.07.045. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28772221.

[310] O'Neal JB, Billings FT 4th, Liu X, Shotwell MS, Liang Y, Shah AS, Ehrenfeld JM, Wanderer JP, Shaw AD. Risk factors for delirium after cardiac surgery: a historical cohort study outlining the influence of cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth*. 2017 Nov;64(11):1129-1137. doi: 10.1007/s12630-017-0938-5. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28718100; PMCID: PMC5693689.

[311] Engelman R, Baker RA, Likosky DS, Grigore A, Dickinson TA, Shore-Lesserson L, Hammon JW; Society of Thoracic Surgeons; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; American Society of ExtraCorporeal Technology. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines for Cardiopulmonary Bypass--Temperature Management During Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg*. 2015 Aug;100(2):748-57. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.03.126. PMID: 26234862.

[312] Caldas JR, Panerai RB, Bor-Seng-Shu E, Ferreira GSR, Camara L, Passos RH, Salinet AM, Azevedo DS, de-Lima-Oliveira M, Galas FRBG, Fukushima JT, Nogueira R, Taccone FS, Landoni G, Almeida JP, Robinson TG, Hajjar LA. Intra-aortic balloon pump does not influence cerebral hemodynamics and neurological outcomes in high-risk cardiac patients undergoing cardiac surgery: an analysis of the IABCS trial. *Ann Intensive Care*. 2019 Nov 27;9(1):130. doi: 10.1186/s13613-019-0602-z. PMID: 31773324; PMCID: PMC6879692.

[313] Ma H, Ahrens E, Wachtendorf LJ, Suleiman A, Shay D, Munoz-Acuna R, Tartler TM, Teja B, Wagner S, Subramaniam B, Rhee J, Schaefer MS. Intraoperative Use of Phenylephrine versus Ephedrine and Postoperative Delirium: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Anesthesiology*. 2024 Apr 1;140(4):657-667. doi: 10.1097/ALN.0000000000004774. PMID: 37725759.

[314] Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, Sands LP, Leung JM. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2015 Sep;115(3):418-26. doi: 10.1093/bja/aeu458. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25616677; PMCID: PMC4533731.

[315] Deschamps A, Ben Abdallah A, Jacobsohn E, Saha T, Djaiani G, El-Gabalawy R, Overbeek C, Palermo J, Courbe A, Cloutier I, Tanzola R, Kronzer A, Fritz BA, Schmitt EM, Inouye SK, Avidan MS; Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group. Electroencephalography-Guided Anesthesia and Delirium in Older Adults After Cardiac

Surgery: The ENGAGES-Canada Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Jul 9;332(2):112-123. doi: 10.1001/jama.2024.8144. PMID: 38857019; PMCID: PMC11165413.

[316] Chew WZ, Teoh WY, Sivanesan N, Loh PS, Shariffuddin II, Ti LK, Ng KT. Bispectral Index (BIS) Monitoring and Postoperative Delirium in Elderly Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022 Dec;36(12):4449-4459. doi: 10.1053/j.jvca.2022.07.004. Epub 2022 Jul 8. PMID: 36038444.

[317] Luo C, Zou W. Cerebral monitoring of anaesthesia on reducing cognitive dysfunction and postoperative delirium: a systematic review. *J Int Med Res*. 2018 Oct;46(10):4100-4110. doi: 10.1177/0300060518786406. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30014748; PMCID: PMC6166333.

[318] Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg*. 2010 Mar 1;110(3):816-22. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c3bfb2. Epub 2009 Nov 12. PMID: 19910621.

[319] Ackland GL, Pryor KO. Electroencephalography-guided anaesthetic administration does not impact postoperative delirium among older adults undergoing major surgery: an independent discussion of the ENGAGES trial. *Br J Anaesth*. 2019 Aug;123(2):112-117. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.016. Epub 2019 May 10. PMID: 31079835; PMCID: PMC6676049.

[320] Bocskai T, Kovács M, Szakács Z, Gede N, Hegyi P, Varga G, Pap I, Tóth I, Révész P, Szanyi I, Németh A, Gerlinger I, Karádi K, Lujber L. Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Feb 13;15(2):e0229018. doi: 10.1371/journal.pone.0229018. PMID: 32053678; PMCID: PMC7018011.

[321] Huang Y, Huang L, Xu J, Bao Y, Qu Y, Huang Y. Bispectral Index Monitoring Effect on Delirium Occurrence and Nursing Quality Improvement in Post-anesthesia Care Unit Patients Recovering From General Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Cureus*. 2024 Aug 7;16(8):e66348. doi: 10.7759/cureus.66348. PMID: 39246973; PMCID: PMC11377963.

[322] Pérez-Otal B, Aragón-Benedí C, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Martínez-Ubieto J, Ramírez-Rodríguez JM; Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (ISS Aragón). Neuromonitoring depth of anesthesia and its association with postoperative delirium. *Sci Rep*. 2022 Jul 26;12(1):12703. doi: 10.1038/s41598-022-16466-y. PMID: 35882875; PMCID: PMC9325758.

[323] Evered LA, Chan MTV, Han R, Chu MHM, Cheng BP, Scott DA, Pryor KO, Sessler DI, Veselis R, Frampton C, Sumner M, Ayeni A, Myles PS, Campbell D, Leslie K, Short TG. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth*. 2021 Nov;127(5):704-712. doi: 10.1016/j.bja.2021.07.021. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34465469; PMCID: PMC8579421.

- [324] Fedorow C, Grocott HP. Cerebral monitoring to optimize outcomes after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010 Feb;23(1):89-94. doi: 10.1097/ACO.0b013e3283346d10. PMID: 19920759.
- [325] Soehle M, Dittmann A, Ellerkmann RK, Baumgarten G, Putensen C, Guenther U. Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiol*. 2015 Apr 28;15:61. doi: 10.1186/s12871-015-0051-7. PMID: 25928189; PMCID: PMC4419445.
- [326] Pedemonte JC, Plummer GS, Chamadia S, Locascio JJ, Hahm E, Ethridge B, Gitlin J, Iballa R, Mekonnen J, Colon KM, Westover MB, D'Alessandro DA, Tolis G, Houle T, Shelton KT, Qu J, Akeju O. Electroencephalogram Burst-suppression during Cardiopulmonary Bypass in Elderly Patients Mediates Postoperative Delirium. *Anesthesiology*. 2020 Aug;133(2):280-292. doi: 10.1097/ALN.0000000000003328. PMID: 32349072; PMCID: PMC7365754.
- [327] Liu X, Nakano M, Yamaguchi A, Bush B, Akiyoshi K, Lee JK, Koehler RC, Hogue CW, Brown CH 4th. The association of bispectral index values and metrics of cerebral perfusion during cardiopulmonary bypass. *J Clin Anesth*. 2021 Nov;74:110395. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110395. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34147015; PMCID: PMC8530850.
- [328] Santarpino G, Fasol R, Sirch J, Ackermann B, Pfeiffer S, Fischlein T. Impact of bispectral index monitoring on postoperative delirium in patients undergoing aortic surgery. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2011;3(1):47-58. PMID: 23440016; PMCID: PMC3484608.
- [329] Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, Hauth S, Martin E, Verch M, Karck M, Kopitz J. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med*. 2010 Dec;36(12):2081-9. doi: 10.1007/s00134-010-2004-4. Epub 2010 Aug 6. PMID: 20689917.
- [330] Tahereh Shamsi, Siddhartha Reddy Janga, Nikitha Uma Baskaran, Valluvan Rangasamy, Rushil Vladimir Ramachandran, Mei Chen, Sruthi Ganesh, Victor Novack, Balachundhar Subramaniam, Temporal Trends and Severity of Postoperative Delirium in Cardiac Surgery: Insights from a Systematic Review and Meta-analysis, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Volume 39, Issue 9, 2025, Pages 2424-2435, ISSN 1053-0770, <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2025.05.020>.
- [331] Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg*. 2003 Mar;237(3):319-34. doi: 10.1097/01.SLA.0000055547.93484.87. PMID: 12616115; PMCID: PMC1514323.
- [332] Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med*. 2016 Jul 15;9:229-55. doi: 10.2147/IJGM.S102819. PMID: 27486341; PMCID: PMC4956071.

- [333] Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014 Mar 8;383(9920):911-22. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60688-1. Epub 2013 Aug 28. PMID: 23992774; PMCID: PMC4120864.
- [334] Zhang J, et al. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio predicts postoperative delirium in elderly patients undergoing total knee arthroplasty. *Front Surg*. 2022;9:814345
- [335] Kotfis K, Marra A, Ely EW. ICU delirium - a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018;50(2):160-167. doi: 10.5603/AIT.a2018.0011. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29882581.
- [336] Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2009 Dec;103 Suppl 1(Suppl 1):i41-46. doi: 10.1093/bja/aep291. PMID: 20007989; PMCID: PMC2791855.
- [337] Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008;12 Suppl 3(Suppl 3):S3. doi: 10.1186/cc6149. Epub 2008 May 14. PMID: 18495054; PMCID: PMC2391269.
- [338] Koster S, Hensens AG, van der Palen J. The long-term cognitive and functional outcomes of postoperative delirium after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009 May;87(5):1469-74. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.02.080. PMID: 19379886.
- [339] Vance JL, Shanks AM, Woodrum DT. Intraoperative bispectral index monitoring and time to extubation after cardiac surgery: secondary analysis of a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2014 Sep 18;14:79. doi: 10.1186/1471-2253-14-79. PMID: 25249789; PMCID: PMC4172314.
- [340] Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 May 29;363(9423):1757-63. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16300-9. PMID: 15172773.
- [341] Persec J, Persec Z, Kopljar M, Sojcic N, Husedzinovic I. Effect of bispectral index monitoring on extubation time and analgesic consumption in abdominal surgery: a randomised clinical trial. *Swiss Med Wkly*. 2012 Oct 9;142:w13689. doi: 10.4414/smw.2012.13689. PMID: 23135976.
- [342] Oh ES, Fong TG, Hsieh TT, Inouye SK. Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2017 Sep 26;318(12):1161-1174. doi: 10.1001/jama.2017.12067. PMID: 28973626; PMCID: PMC5717753.
-