

ANESTEZIOLOGIE

PŮVODNÍ PRÁCE

Podávání inhibitoru cyklooxygenázy typu 2 modifikuje průběh pooperačního deliria u kardiochirurgických pacientů

Hála M., Pavlík P., Wagner R.

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

Souhrn

Cíl studie: Pooperační delirium je jednou z častých komplikací po velkých chirurgických výkonech. Cílem bylo ověřit hypotézu, zda se na patofyziologii deliria podílí SIRS jako nespecifická reakce organismu na trauma. SIRS je komplexní síť vzájemně provázaných pochodů; jedním z koncových efektorů ve tkáních je COX-2.

Typ studie: Prospektivní otevřená studie.

Název a sídlo pracoviště: Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno.

Materiál a metoda: Do studie bylo zařazeno 86 po sobě jdoucích pacientů starších 65 let s ICHS, indikovaných k elektivní operaci na otevřeném srdci; vyloučeni byli pacienti s delirantním stavem v anamnéze. Byli náhodně rozděleni do skupiny léčené (n = 40) a kontrolní (n = 46). V léčené skupině byl v operační a 1. pooperační den podáván parecoxib (40 mg i. v. po přijetí na JIP + infuze 1 mg/kg/den), 2. a 3. den byl nahrazen valdecoxibem 2 x 20 mg orálně. Od 1. do 7. dne byli pacienti denně vyšetřeni a skórováni podle klinické závažnosti deliria (0–5). Neparametrickým testem a t-testem byla hodnocena incidence, trvání deliria a průměrné dosažené skóre.

Výsledky: Skupiny se nelišily ve výskytu přidružených onemocnění, v perioperačních faktorech, ani průměrným věkem. V léčené skupině bylo trvání deliria významně kratší než ve skupině kontrolní ($1,9 \pm 0,9$ vs $3,6 \pm 1,6$ dne; $p = 0,02$). Incidence deliria byla v obou skupinách shodná. Průměrné dosažené skóre závažnosti v léčené skupině bylo nižší, ale nedosáhlo statistické významnosti. Rozdíl ve výskytu pooperačních komplikací v obou skupinách byl nevýznamný.

Závěr: Podávání inhibitorů COX-2 zkrátilo průměrnou délku trvání pooperačního deliria u pacientů. To naznačuje, že se cyklooxygenáza podílí na jeho vzniku. Pooperační delirium by se tak zařadilo mezi komplikace vyvolané SIRS. Intervence směřované k potlačení SIRS by mohly působit preventivně proti vzniku deliria.

Klíčová slova: pooperační delirium – koxiby – kardiochirurgie

Abstract

Administration of COX-2 inhibitors modifies the course of postoperative delirium in cardiac surgery patients

Objective: Postoperative delirium (POD) is a common complication after major surgery. Our aim was to prove the hypothesis that systemic inflammatory response syndrome (SIRS) contributes to the development of POD. SIRS is a complex network of mutually interacting processes where one of the terminal tissue effectors is COX-2.

Design: Prospective open-label study.

Setting: Center for Cardiac Surgery and Transplantation.

Materials and Methods: 86 consecutive patients all over 65 years of age with coronary artery disease were enrolled. All of them were indicated for open-heart surgery (with or without revascularization). Patients with a past history of postoperative delirium were excluded. The patients were randomized into two groups: treated (N = 40) and controls (N = 46). The treated patients were administered parecoxib (40 mg IV after arrival on the ICU + continuous infusion of 1 mg/kg/day on the day of surgery and the first postoperative day) followed by valdecoxib (2 x 20 mg orally) on the second and third days. Each postoperative day (1–7) the patients were scored for the severity and clinical relevance of POD (0–5). The incidence, duration and severity score of POD were evaluated.

Results: No differences in age, comorbidity and perioperative factors were observed between the groups. The duration of POD was significantly shorter in the treated group than in the control group (1.9 ± 0.9 vs. 3.6 ± 1.6 days; $P = 0.02$). The incidence of POD was the same in both groups. The severity score was lower in the treated group but did not reach statistical significance. The difference in the incidence of postoperative complications was not significant.

Conclusion: Systematic administration of COX-2 inhibitors shortened POD duration after cardiac surgery suggesting that COX-2 could contribute to its development. POD ranks among the complications induced by SIRS. Interventions targeted at suppressing SIRS could act as a prevention of POD.

Key words: postoperative delirium – coxibs – cardiac surgery

Anest. intenziv. Med., 2006, 17, č. 5, s. 235–240.

Úvod

Pooperační delirium (POD) – nebo též psychosyndrom, akutní konfuzní stav – je relativně častá a závažná komplikace u hospitalizovaných pacientů. Je charakterizováno náhle vzniklou poruchou kognitivních funkcí (orientace, pozornost, paměť) a proměnlivostí klinických příznaků v čase; často je přítomna porucha vnímání, zpracování informací, afektivity a porucha spánkového cyklu. Pacienti postižení deliriem mají vyšší morbiditu a mortalitu a delší pobyt v nemocnici. Incidence deliria se v různých studiích výrazně liší a je závislá jak na charakteristice pacientů (průměrný věk, typ prodělaného chirurgického výkonu), tak i na způsobu diagnostiky deliria. Souhrnný článek z roku 1995 [1], analyzující data z 80 studií zabývajících se incidencí POD, uvádí jeho průměrný výskyt 37 % s rozmezím od 0 % (!) do 73 %. Nejčastějšími objekty výzkumu pooperačního deliria jsou pacienti podstupující kardiochirurgický nebo velký ortopedický výkon; zde se také POD vyskytuje nejčastěji. Tyto procedury jsou spojeny se značným tkáňovým poškozením, eventuálně použitím mimotělního oběhu a následným rozvojem systémové zánětlivé reakce (SIRS). Záměrem studie bylo ověřit hypotézu, zda se na patofyziologii deliria podílí SIRS jako nespecifická reakce organismu na trauma.

Systémová zánětlivá reakce je komplexní síť vzájemně provázaných pochodů, které tvoří uniformní humorální a celulární odpověď na různé podněty. V kardiochirurgii se vyskytuje hned několik spouštěcích faktorů: rozsáhlé tkáňové trauma, významné krevní ztráty a transfuze krevních derivátů, užití mimotělního oběhu, ischemicko-reperfuze (I/R) poškození myokardu při naložení příčné svorky, tvorba komplexů heparin-protamin, možná splanchnická hypoperfuze s uvolněním endotoxinu aj.

Z humorálních složek se na rozvoji zánětu podílí komplement, který je aktivován jak klasickou cestou (přes CRP, heparin-protaminové komplexy), tak alternativní cestou (kontaktní aktivace, endotoxin, I/R), dále prozánětlivými cytokiny (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-8); dochází i k aktivaci koagulační kaskády, která zpětně podporuje zánět.

Z buněčných složek hraje klíčovou roli endotel, který je jednak poškozován terminálním komplexem kaskády komplementu, jednak je aktivován cytokiny. Syntetizuje adhezivní molekuly, které poté zprostředkují interakci mezi endoteliálními buňkami a leukocyty. Ty adherují k endotelu, jsou aktivovány a jejich degranulace (kyslíkové radikály, elastáza) vede k poškození buněčných membrán, rozvolnění mezi-buněčných spojů, úniku tekutiny do intersticia a tvorbě perivaskulárního edému [2].

Uvolněné membránové fosfolipidy jsou metabolizovány na arachidonovou kyselinu (AA) především fosfolipázou A2 (PLA2), což je souhrnný název pro skupinu enzymů, které se liší svojí lokalizací a substrátovou specifitou. c-PLA2 (cytosolická) se v endo-

teliích podílí jak na bazální, tak i na stimulované produkci AA. s-PLA2 (sekretorická) je uchovávána v granulích a je uvolňována pouze při aktivaci buňky. Uvolněná AA má vlastní biologické účinky: brání adhezii polymorfonukleárů k endotelu a potlačuje expresi adhezivních molekul. V buňkách je však AA pohotově metabolizována; je substrátem pro cyklooxygenázu (COX), lipooxygenázu a cytochrom 450 monooxygenázu. Působením COX vznikají v endoteliálních buňkách prozánětlivé prostanoidy (nejvíce PGI₂, dále PGD₂, PGE₂, PGF₂), které ovlivňují strukturu cytoskeletu, narušují bariérovou funkci endotelu i tvorbu vazodilatačně a antitromboticky působícího NO [2, 3].

Blokování COX posouvá dynamickou rovnováhu mezi protizánětlivým působením AA a prozánětlivým působením prostanoidů na stranu AA. COX-2 je isoforma COX, která byla detekována i v mozkové tkáni; její tvorba je indukována zánětlivými cytokiny, kyslíkovými radikály a kontuzním poškozením [7]. Její blokáda signifikantně zlepšila kognitivní funkce na zvířecím modelu difuzního traumatického poškození mozku [5].

Záměrem studie bylo ověřit hypotézu, zda blokování COX v období po kardiochirurgickém výkonu prostřednictvím snížení permeability mozkových kapilár a tvorby perivaskulárního edému s následným zlepšením perfuze mozkové tkáně dokáže snížit incidenci POD. Jestliže považujeme POD za mozkovou dysfunkci způsobenou systémovou zánětlivou reakcí, inhibice COX by mohla mít vliv na jeho vznik a průběh.

Soubor pacientů a metodika

Na základě naší dřívější studie [4] byla stanovena kritéria pro výběr pacientů náchylných ke vzniku POD: do prospektivní otevřené studie bylo zařazeno 86 po sobě jdoucích pacientů, indikovaných k plánované operaci na otevřeném srdci na CKTCH od března 2004 do března 2005, starších 65 let a s přítomnou ICHS (bez ohledu na to, zda byla plánována revaskularizace či nikoliv). Vyloučení byli pacienti s delirantním stavem v anamnéze, pacienti s KPCR v anamnéze a pacienti se současným výkonem na karotidách nebo aortálním oblouku; vyřazení pak byli pacienti s celkově nepříznivým pooperačním průběhem (KPCR v perioperačním období, multiorgánové selhání, revize v mimotělním oběhu, pooperační cévní mozková příhoda, exity). Bylo provedeno náhodné rozdělení do dvou skupin – léčené (n = 40) a kontrolní (n = 46).

Etická komise posoudila protokol studie a souhlasila s jejím provedením.

Pacientům v léčené skupině byl v operační den a 1. pooperační den podáván parekoxib (40 mg i. v. po přijetí na pooperační JIP + kontinuální infuze 1 mg/kg/den), 2. a 3. den byl nahrazen valdekokibem v dávce 2 x 20 mg p. o. Tento režim byl na našem pracovišti zaveden v roce 2004 jako součást rutinní po-

Tabulka 1. Skórování závažnosti pooperačního deliria (volně upraveno podle [20])

Skóre	Normální vědomí	Zmatenost	Neagresivní	Agresivní	
	subklinický průběh	vyjádřené příznaky			
1	Anxiozita	→	→	→	→
2		Dezorientace	→	→	→
3			Porucha paměti Motorický neklid	→	→
4				Nespolupráce	→
5					Ohrožování

operační analgetické medikace (v kombinaci se sufentanilem). Jednalo se o jeden ze standardních léčebných postupů aplikovaných na naši pooperační JIP v indikaci léčby pooperační bolesti. Byl používán do začátku roku 2005, kdy bylo použití koxibů po revaskularizačních operacích kontraindikováno; současně byla předčasně ukončena i tato studie.

Od 1. do 7. pooperačního dne byli pacienti každý den vyšetřeni anesteziologem a skórování podle klinické závažnosti deliria. Jako skóre pro příslušný den byla zapsána nejvyšší číselná hodnota, která odpovídá dosaženému klinickému stavu (tab. 1). Přihlíželo se nejen k aktuálnímu psychickému stavu v době vyšetření, ale také k hodnocení nemocného ošetřujícími lékaři a sestrami za celý den. Jako „den“ byl pro účely studie považován 24hodinový interval měřený vždy od 7. hodiny ranní. Skóre závažnosti deliria u konkrétního pacienta jsme vypočetli sečtením hodnot dosažených v jednotlivých dnech. Minimální hodnota skóre závažnosti pro stanovení diagnózy deliria byla 2.

Premedikace probíhala následujícím způsobem: večer bromazepam (Lexaurin) 3 mg p. o., eventuálně diazepam 10 mg p. o., ráno v 5 hodin Lexaurin 3 mg p. o. Anestezie byla vedena buď jako TIVA s propofolem (cílová plasmatická koncentrace 1,5 mcg/ml) a sufentanilem (cílová plasmatická koncentrace 0,35 ng/ml), nebo jako inhalační sevofluranem s analgetizací sufentanilem. Relaxace vekuroniumem nebo pankuroniumem podle potřeby. Mímotělní oběh byl veden přístrojem Stöckert S3 s oxygenátorem Terumo Capiox CX 18 R. Primární náplň obsahovala 1000 ml krystaloidního roztoku Plasmalyte, 400 ml 20% Manitolu a 25 mg heparinu. Průtoky byly kalkulovány na 3 l/m²/min při normotermii a tlak krve udržován mezi 60 a 80 mm Hg pomocí vazoaktivních látek (noradrenalin, sevofluran).

Pooperační analgezie byla zajišťována kontinuální infuzí sufentanilu podle potřeby, při nedostatečném účinku metamizol i. v. (v obou skupinách). Pro eventuální sedaci byl použit propofol.

Během studie nebyly preventivně podávány pacientům léky, u kterých je předpoklad *možného* neuroprotektivního působení: lidokain, ketamin, nootropika, pentoxifyllin, aj. Léčba již vzniklého deliria probíhala v obou skupinách způsobem obvyklým na našem pracovišti (nootropika, pentoxifyllin, neuroleptika, sedativa).

Jako hlavní parametry byly hodnoceny incidence, délka trvání deliria a průměrné dosažené skóre. Data

byla hodnocena neparametrickým testem a t-testem. Hladina $p < 0,05$ byla považována za statisticky signifikantní.

Výsledky

Obě skupiny se nelišily jak ve výskytu přidružených onemocnění (tab. 2), tak v perioperačních faktorech (tab. 3). Nelišil se ani průměrný věk v obou sku-

Tabulka 2. Předoperační faktory

	Koxib	Kontrola	Statistická významnost
Muži/ženy (%)	75/25	72/28	n. s.
Stupeň CMP (%)	10	11	n. s.
Diabetes mellitus (%)	38	37	n. s.
EF LK (%)	51 ± 15	54 ± 12	n. s.
Hmotnost (kg)	81,8 ± 14,3	79,0 ± 12,8	n. s.
Výška (cm)	168 ± 9	167 ± 8	n. s.
BMI	29,0 ± 3,4	28,2 ± 3,9	n. s.
Věk	72,8 ± 3,4	72,9 ± 3,7	n. s.
CI před operací (l/m ²)	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,5	n. s.

CMP – cévní mozková příhoda, EFLK – ejekční frakce levé komory, BMI – body mass index, CI – cardiac index

Tabulka 3. Perioperační faktory

	Koxib	Kontrola	Statistická významnost
CI po operaci (l/m ²)	2,7 ± 0,5	2,8 ± 0,6	n. s.
Doba ECC (min)	95 ± 25	97 ± 32	n. s.
Nejnižší hematokrit při ECC	0,25 ± 0,04	0,25 ± 0,05	n. s.
Délka intubace (hod.)	10,0 ± 4,5	10,7 ± 4,4	n. s.
Krevní ztráty (ml)	1032 ± 403	1007 ± 419	n. s.
Délka pobytu na pooperační JIP (dny)	2,6 ± 1,6	3,2 ± 2,4	n. s.

CI – cardiac index, ECC – extracorporeal circulation

Tabulka 4. Chirurgické výkony

Typ chirurgického výkonu	Koxib (40) počet	Kontrola (46) počet
AVR	7	7
AVR + 1krát ACB	4	13
AVR + 2krát ACB	16	13
AVR + 3krát ACB	4	3
AVR + resekce ascendentní aorty	1	0
MVP + 1krát ACB	4	0
MVP + 2krát ACB	1	3
MVP + 3krát ACB	3	2
MVP + TVP	0	1
MVR	0	1
Op. sec. Bentall + 1krát ACB	0	1
Op. sec. Bentall + 2krát ACB	0	1
Resekce aneurysmatu		
LK + 2krát ACB	0	1
Provedená ablace LS	6	3

AVR – náhrada aortální chlopně, ACB – aorto-koronární bypass, MVP – plastika mitrální chlopně, MVR – náhrada mitrální chlopně, TVP – plastika trikuspidální chlopně, Op. sec. Bentall – náhrada aortální chlopně a části ascendentní aorty konduitem s chlopní, LK – levá komora, LS – levá síň

Tabulka 5. Pooperační delirium

	Koxib	Kontrola	Statistická významnost
Incidence POD (%)	18	24	n. s.
Skóre závažnosti	4,9 ± 3,0	8,6 ± 4,6	n. s.
Délka POD (dny)	1,9 ± 0,9	3,6 ± 1,6	p < 0,02

Tabulka 6. Pooperační komplikace

Komplikace	Koxib (40)		Kontrola (46)	
	počet	%	počet	%
Malá inotropní podpora (dobutamin < 5 mcg/kg/min.)	5	13	4	9
Střední podpora KA (dobutamin < 10 mcg/kg/min.)	2	5	11	24
Fibrilace síní (nově vzniklá)	8/31*	26	16/40*	40
Komorová extrasystolie	2	5	5	11
Nesetřvalá komorová tachykardie	3	8	3	7
Nutnost stimulace	7	18	2	4
Porucha vedení	2	5	3	7
Subfebrilie	1	3	1	2
Septický stav	2	5	0	0
Porucha hojení	3	8	3	7
Podpora diurézy kontinuálně	6	15	2	4
Reintubace	0	0	2	4
Pneumotorax	1	3	1	2
Fluidotorax (bez punkce)	1	3	3	7
Bronchospasmus	1	3	2	4
Bez komplikací	10	25	13	28

*Pacienti, u nichž byla přítomna síňová fibrilace předoperačně, nebyli hodnoceni.

pinách. Charakteristika chirurgických intervencí je shrnuta v tabulce 4. U pacientů v léčené skupině bylo trvání deliria signifikantně kratší než v kontrolní skupině (1,9 ± 0,9 dne vs 3,6 ± 1,6 dne; p = 0,02). Incidence deliria byla v obou skupinách shodná. Průměrné dosažené skóre závažnosti v léčené skupině bylo nižší, ale nedosáhlo statistické významnosti (tab. 5). Rozdíl ve výskytu pooperačních komplikací v obou skupinách byl nevýznamný (tab. 6).

Diskuse

V naší studii systematické podávání parekoxibu a valdekokoxibu v pooperačním období zkrátilo průměrnou délku trvání pooperačního deliria u pacientů po kombinovaném kardiochirurgickém výkonu; oproti předpokladům podání inhibitorů COX-2 nesnížilo incidenci POD. Vysvětlení pravděpodobně spočívá ve faktu, že COX je jedním z koncových efektorů SIRS, nebrání tedy rozvoji zánětu jako takovému, ale může pouze mírnit jeho klinickou orgánovou manifestaci. V této studii se uvažovalo o přímém účinku koxibů na endotel. Koxiby však vykazují významný analgetický účinek [10], který se může v konečném důsledku podílet na tlumení systémové zánětlivé reakce a bránit vzniku deliria [12].

Akutní zvýšení exprese indukibilní izoformy COX bylo prokázáno po různých inzultech v různých tkáních (difúzní traumatické poškození mozku, chemická pankreatitida, přímé svalové trauma) [5, 6, 7]. Tvorba COX-2 je indukována zánětlivými cytokiny, kyslíkovými radikály a kontuzním poškozením. Začíná velmi časně (významně zvýšená hladina COX-2 mRNA již za 15–30 min. po inzultu) [7] a vrcholových hladin dosahuje v řádu hodin poté: pankreas 6 hod., sval 12 hod., hippocampus 24–72 hod., kortex 72 hod. [5, 6, 7]. Je zajímavé, že zatímco ve stejném modelu došlo k 6násobnému zvýšení COX-2 v hippocampu, v kortexu se zvýšila hladina jen 1,5krát, což dávají autoři do souvislosti s výraznou alterací kognitivních funkcí proti slabšímu postižení motoriky [5].

V souvislosti s podáváním inhibitorů COX po koronární revaskularizaci je pozoruhodná studie, ve které byly úspěšně použity látky ketorolak a ibuprofen v prevenci pooperační síňové fibrilace [8].

Parekoxib a valdekokoxib patří mezi COX-2 selektivní inhibitory. Zůstává otázkou (pomineme-li jejich jednoznačně šetrnější působení vůči GIT), zda jejich selektivita je v případě tlumení pooperačního zánětu výhodou, neboť i COX-1 se na ní může významnou měrou podílet a i tato „konstitutivní“ forma prokazuje zvýšenou expresi po traumatu [6].

Stejně jako cyklooxygenáza je i lipooxygenáza důležitou součástí kaskády kyseliny arachidonové. Její metabolity (leukotrieny, lipoxiny, hepoxiliny, HETE) se vyznačují jak pro- tak i protizánětlivou aktivitou. Mohou hrát roli v patogenezi chronických změn (plicní hypertenze, astma), v klinické manifestaci akutního SIRS však není jejich úloha zřejmá [4].

Studie účinnosti COX-2 inhibitorů po revaskularizačních operacích [10] poukázala na možná rizika jejich podávání, zejména na poruchy hojení sterna. V naší studii nebyl rozdíl mezi výskytem poruch hojení v obou skupinách (a ani ve výskytu jiných pooperačních komplikací). Ve zmiňované studii byly však koxiby podávány po dobu 14 dní po operaci, v naší studii do 3. pooperačního dne. Vzhledem k tomu, že proces hojení tkání vychází ze zánětlivé kaskády, její nadměrné blokování může s tímto procesem interferovat.

Protože inhibicí COX-2 dochází ke snížení produkce antiagregačně působícího prostaglandinu PGI₂ bez omezení tvorby proagregačního tromboxanu TxA₂, posouvá se tato rovnováha na stranu adheze destiček. V poslední době byla proto věnována značná pozornost trombogennímu potenciálu koxibů (studie CLASS [13], VIGOR [14], TARGET [15], APPROVe [16], APC [17]). Jednalo se vesměs o několikatisícové soubory pacientů; koxiby byly podávány k léčbě artritidy nebo jako prevence kolorektálního adenomu po dobu několika let.

Studie zkoumající koxib proti placebo [16, 17] ve shodě uvádějí dvojnásobné zvýšení rizika infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo srdečního selhání při podávání koxibu v běžném dávkování.

Studie zkoumající koxib proti tradičním nesteroidním antiflogistikům [13, 15] neprokázaly zvýšený výskyt kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod. Jedinou výjimkou je výskyt infarktu myokardu ve studii VIGOR [14] (rofekoxib proti naproxenu: 0,4 % vs 0,1 %); i zde však byla v obou skupinách obdobná celková mortalita i mortalita z kardiovaskulárních příčin.

Analýza databáze praktických lékařů [18] srovnávající 9218 pacientů, kteří prodělali svůj první infarkt myokardu, proti 86 349 kontrolám (korigované na komorbidity, kouření, užívání anopyrinu aj.) taktéž zjistila relativní zvýšení rizika infarktu myokardu u pacientů užívajících nesteroidní antiflogistika – a to jak u selektivních (rofekoxib: 1,32krát), tak i neselektivních (diklofenak: 1,55krát, ibuprofen: 1,24krát, naproxen: 1,27krát).

Studie zaměřené na nežádoucí účinky koxibů v perioperačním období po revaskularizačních operacích byly provedeny dvě, v obou bylo prováděno srovnání proti placebo. První z nich (n = 462) [10] uvedla (vedle zvýšené incidence infekcí sterna) jen nesignifikantní zvýšení jiných komplikací včetně cévních mozkových příhod a infarktu myokardu. Druhá studie (n = 1671) [9] zaznamenala signifikantní zvýšení kardiovaskulárních příhod u pacientů léčených parekoxibem a valdekoxibem (2,0 % proti 0,5 %).

Z dosavadních studií je zřejmé, že nesteroidní antiflogistika zvyšují kardiovaskulární riziko, a to jak při krátkodobém, tak i dlouhodobém podávání. Proti tradiční patofyziologické představě převahy TxA₂ proti PGI₂ a následným trombotickým příhodám však hovoří několik faktů:

1. Až na jedinou výjimku [14] nebylo prokázáno vyšší riziko u koxibů ve srovnání s tradičními antiflogistiky [13, 15, 18].

2. Riziko má tendenci narůstat se zvyšující se dávkou antiflogistika [17, 18] a to i tehdy, dochází-li tím ke ztrátě selektivity pro COX-2 [17].

3. Primární výsledky studií nejsou vždy přísně tromboembolického charakteru, nýbrž bývají definovány obecně jako „kardiovaskulární příhody“, které zahrnují srdeční selhání, srdeční zástavu a podobně [9, 17].

4. Při perioperačním podání dochází k výskytu kardiovaskulárních příhod nejen časně v souvislosti s první podanou dávkou [10], ale i v pozdějším období, po přerušení podávání koxibů. Stojí za pozornost, že 35 % nežádoucích příhod vzniklo za více než dva dny po jejich vysazení [9].

Vysvětlení nežádoucích účinků nesteroidních antiflogistik včetně koxibů tedy nemusí spočívat v jejich COX-inhibičním účinku. Suspektní je jejich přímá schopnost rozpojovat či inhibovat mitochondriální oxidativní fosforylaci s následnou tvorbou reaktivních kyslíkových radikálů a poškozením buněčných struktur [19].

U pacientů v naší studii nebylo z technických důvodů možné předoperačně vyšetřit zánětlivé markery, což by umožnilo srovnání obou skupin ve smyslu určité zánětlivé pohotovosti. Zůstává však otázkou, které markery (biochemické, imunologické) by byly pro tento účel nejvhodnější.

Podrobnější charakteristiku obou skupin by přineslo i předoperační zhodnocení kognitivních funkcí, protože jejich snížení je opakovaně uváděno jako predispoziční faktor pro vznik pooperačního deliria [11].

Další limitující moment této studie je skórovací systém, který s šesti stupni závažnosti POD není příliš podrobný ve srovnání s jinými metodikami (nejčastěji Delirium Rating Scale). Je však jednoduchý pro rutinní použití a umožňuje zhodnotit stav pacienta v průběhu celého dne, což je výhoda při delirantních stavech vyznačujících se proměnlivostí příznaků v čase. Navíc na hodnocení délky POD by neměl mít zásadní vliv.

Obecným problémem hodnocení psychického stavu pacientů je vliv podávaných léků se sedativním účinkem. V průběhu POD se jejich podání často nevyhne, a tím nutně dochází ke zkreslení skutečného psychického stavu pacientů.

Závěr

Systematické podávání inhibitorů COX-2 zkrátilo v naší studii průměrnou délku trvání pooperačního deliria u pacientů po kardiochirurgickém výkonu. To naznačuje, že se cyklooxygenáza podílí na vzniku této komplikace. Soudíme, že krátkodobé podání inhibitorů COX-2 má svoje místo v léčbě pooperačního deliria. Pooperační delirium se pravděpodobně řadí mezi komplikace vyvolané systémovou zánětlivou reakcí jako odpovědí organismu na inzult. Jakékoli intervence směřované k potlačení SIRS by mohly působit preventivně proti vzniku deliria.

Naše studie byla navržena jako otevřená randomizovaná prospektivní. Vzhledem k jejím výše uvedeným limitacím neumožňuje definitivní závěr z hlediska vlivu zánětu na rozvoj POD. Vzhledem k ošetrovatelské, medicínské, společenské a ekonomické závažnosti POD je na místě ověření jejích výsledků dvojitě slepou randomizovanou prospektivní studií.

Literatura

1. **Dyer, C. B., Ashton, C. M.** Postoperative delirium – a review of 80 primary data-collection studies. *Arch. Intern. Med.*, 1995, 155, p. 461–466.
2. **Laffey, J. G., Boylan, J. F., Cheng, D. C. H.** The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2002, 97, p. 215–252.
3. **Bogatcheva, N. V., Sergeeva, M. G.** Arachidonic acid cascade in endothelial pathobiology. *Microvascular Research*, 2005, 69, p. 107–127.
4. **Hála, M.** Pooperační delirium – „častá“ komplikace po kardiovaskulárních operacích (retrospektivní studie). Předneseno na 1. sjezdu České společnosti kardiovaskulární chirurgie 2004.
5. **Cernak, I., O'Connor, Ch., Vink, R.** Inhibition of cyclooxygenase 2 by nimesulide improves cognitive outcome more than motor outcome following diffuse traumatic brain injury in rats. *Experimental brain research*, 2002, 147, p. 193–199.
6. **Gierer, P., Mittlmeier, T.** Selective cyclooxygenase-2 inhibition reverses microcirculatory and inflammatory sequelae of closed soft-tissue trauma in an animal model. *Journal of bone and joint surgery*, 2005, 87-A, p. 153–161.
7. **Song, A. M., Bhagat, L.** Inhibition of cyclooxygenase-2 ameliorates the severity of pancreatitis and associated lung injury. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2002, 283, p. 1166–1174.
8. **Cheruku, K. K., Ghani, A.** Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory medications for prevention of atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Prev. Cardiol.*, 2004, Winter, 7 (1), p. 13–18.
9. **Nussmeier, N. A., Whelton, A. A.** Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352, 11, p. 1081–1091.
10. **Ott, E., Nussmeier, N. A.** Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2003, 125, 6, p. 1481–1492.
11. **Schneider, F., Böhner, H.** Risk factors for postoperative delirium in vascular surgery. *General Hospital Psychiatry*, 2002, 24, p. 28–34.
12. **Lynch, E. P., Lazor, M. A.** The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth. Analg.*, 1998, 86, p. 781–785.
13. **Silverstein, F. E., Faich, G.** Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *JAMA*, 2000, 284, p. 1247–1255.
14. **Bombardier, C., Laine, L.** Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 2000, 343, 21, p. 1520–1528.
15. **Schnitzer, T. J., Burmester, G. R.** Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (TARGET). *Lancet*, 2004, Aug 21–27, 364, 9435, p. 665–674.
16. **Bresalier, R. S., Sandler, R. S.** Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352, 11, p. 1092–1102.
17. **Solomon, S. D., McMurray, J. J. V.** Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352, 11, p. 1071–1080.
18. **Hippisley-Cox, J., Coupland, C.** Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ*, 2005, 330, p. 1366–1372.
19. **Fosslien, E.** Cardiovascular complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2005, 35, 4, p. 347–385.
20. **Bayindir, O., Akpınar, B.** The use of the 5-HT₃-receptor antagonist ondansetron for the treatment of postcardiotomy delirium. *J. Cardiothorac Vasc. Anesth.*, 2000, 14, 3, p. 288–292.

Poznámka: Tato studie byla financována výhradně z vnitřních zdrojů pracoviště.

Došlo 25. 4. 2006.

Přijato 22. 8. 2006.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Martin Hála
Voříšková 43
623 00 Brno
e-mail: haalis@seznam.cz