

## **Wpływ statyn na majaczenie w następstwie operacji kardiochirurgicznych – dowody z piśmiennictwa**

### **Effects of statins on delirium following cardiac surgery – evidence from literature**

Giovanni Mariscalco<sup>1</sup>, Silvia Mariani<sup>1</sup>, Fausto Biancari<sup>2</sup>, Maciej Banach<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Wydział Nauk Sercowo-Naczyniowych Uniwersytetu w Leicester, Szpital Glenfield, Leicester, Wielka Brytania

<sup>2</sup> Wydział Kardiologii Uniwersytetu w Oulu, Oulu, Finlandia

<sup>3</sup> Zakład Nadciśnienia Tętniczego UM w Łodzi

#### **Summary**

Delirium is a common complication after cardiac surgery, being associated with significant mortality and morbidity. The pathogenesis of postoperative delirium (POD) is complex and multifactorial, involving an interaction of multiple predisposing and precipitating factors. There are several hypothesis regarding the underlying mechanisms of POD, and the most recent emerging one involves neuroinflammation, which is exacerbated by the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response. Experimental and clinical studies have recently documented improved perioperative central neural protection exerted by statins because of their anti-inflammatory, immunomodulatory, and antithrombotic properties. The present review will focused on the possible protective effect exerted by preoperative statin administration on delirium following cardiac surgery.

**Słowa klucze:** delirium, operacje kardiochirurgiczne, powikłania

**Key words:** delirium, cardiac surgery, complications

#### **Diagnoza i epidemiologia**

Pomimo udoskonaleń w zakresie technik chirurgicznych i anestezyjologicznych, majaczenie pozostaje częstym powikłaniem po pomostowaniu tętnic wieńcowych (CABG) [1–10]. Częstość występowania majaczenia pooperacyjnego (postoperative

delirium, POD) w dużym stopniu różni się w poszczególnych badaniach: od 1% do 50% [1–10]. Wiarygodne wyjaśnienia tej zmienności odnoszą się do przyjętej definicji, sposobu wykrycia i profilu klinicznego populacji pacjentów [1–10]. Zaproponowano kilka definicji POD zależnie od różnych narzędzi diagnostycznych [10]. POD jest ogólnie definiowane jako ostre pogorszenie funkcji mózgu charakteryzujące się zmiennością stanu umysłowego z nieuwagą i zaburzeniami świadomości oraz przedstawia klinicznie różne podtypy, z towarzyszącym pobudzeniem lub bez [11, 12]. Nadpobudliwe majaczenie charakteryzują aktywne objawy, takie jak pobudzenie i niepokój, charakteryzujące się podwyższonym napędem lub zachowaniem werbalnym, które kolidują z opieką nad pacjentem, bezpieczeństwem pacjenta i personelu oraz terapią medyczną [6, 11]. Inaczej jest z hipoaktywnym majaczeniem, które cechuje brak reakcji i bezruch [11]. Jednak POD jest często mylone z pooperacyjnymi zaburzeniami funkcji poznawczych [9, 13]. Pacjenci dotknięci POD zgłaszają zaburzenia pamięci świeżej, jednak nienaruszona jest pamięć długotrwała, natomiast u pacjentów dotkniętych pooperacyjnymi zaburzeniami poznawczymi nie są one związane z zaburzeniami świadomości wymagającymi czułych metod testowych, by mogły zostać zdiagnozowane [13]. Chociaż istnieje kilka narzędzi do diagnozowania i klasyfikacji majaczenia, najczęściej używanymi na oddziałach intensywnej terapii są CAM-ICU (confusion assessment method for the intensive care unit) i ICDSC (intensive care delirium screening checklist) [14, 15].

### Patogeneza majaczenia pooperacyjnego

Patogeneza POD jest złożona i wieloczynnikowa, z udziałem interakcji wielorakich czynników predysponujących oraz wywołujących [1–10] (tab. 2). Najważniejszymi czynnikami predysponującymi są: starszy wiek, udar mózgu i choroby naczyń obwodowych w wywiadzie; są one związane przede wszystkim z postępującą miażdżycą tętnic mózgowych, w konsekwencji z zahamowaniem przepływu krwi w mózgu, pogorszeniem zahamowania przepływu i zwiększeniem ryzyka zatorowości mózgowej [2, 4, 9, 16–18]. Ponadto starszy wiek jest związany z brakiem rezerwy cholinergicznej, predysponując pacjenta do majaczenia [2, 4–6, 19–21]. Wczesniejsze metaanalizy [10] wykazały, że wzrost wieku o każdy kolejny rok był związany ze wzrostem szans dotknięcia majaczeniem pooperacyjnym o 8%. Donoszono także o kilku czynnikach wyzwalających, w tym: czasie trwania operacji, typie zabiegu, przedłużonej intubacji, transfuzji czerwonych krwinek (RBC) [1–10].

Afonso i wsp. [22] oceniali 112 dorosłych pacjentów po operacjach serca, obserwując 30% wzrost ryzyka majaczenia na 30 minut krążenia pozaustrojowego (CPB). Z drugiej strony Kazmierski i wsp. [4] w populacji 846 kolejnych pacjentów kardiochirurgicznych odnotowali pięciokrotny wzrost ryzyka majaczenia, kiedy intubacja została przedłużona o ponad 24 godziny. Ta sama grupa zaobserwowała czterokrotny jego wzrost u pacjentów otrzymujących więcej niż cztery jednostki krwinek czerwonych [4].

Tabela 1. Algorytm Oceny Majaczenia przeznaczony dla Oddziałów Intensywnej Terapii (The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit – CAM-ICU)<sup>a</sup>

Majaczenie diagnozuje się, gdy obecne są obie cechy: 1 i 2 oraz cecha 3 lub 4.

Cecha 1. *Ostry początek zaburzeń psychicznych lub zmienny przebieg*

- Czy są przejawy nagłej, silnej zmiany stanu psychicznego?
- Czy przejawy zaburzenia fluktuowały w ciągu minionych 24 godzin, to znaczy pojawiały się i zanikały lub zwiększały i zmniejszały swoją intensywność?

Źródło informacji: wyniki uzyskane za pośrednictwem Skali Glasgow lub liczba punktów w skali sedacji zebranych w ciągu 24 godzin, jak również raport personelu medycznego i rodziny.

Cecha 2. *Zaburzenia uwagi*

- Czy pacjent miał kłopoty ze skupieniem uwagi?
- Czy występuje zmniejszona zdolność do podtrzymywania lub przetrzutności uwagi?

Źródło informacji: przesiewowy test uwagi i czujności, np. rozpoznawanie obrazów, lub test kolejności liter (Vigilance random letter test). Żaden z tych testów nie wymaga werbalnej odpowiedzi i dlatego idealnie nadają się do badania pacjentów wentylowanych mechanicznie.

Cecha 3. *Zdezorganizowane myślenie*

- Czy pacjent wykazuje przejawy dezorganizacji lub niespójności myślenia, takie jak chaos lub brak sensowności wypowiedzi, niejasny lub nielogiczny natłok treści, nieprzewidywalny przeskok z tematu na temat?
- Czy pacjent był w stanie podążać za pytaniami i poleceniami w trakcie badania?

1. „Czy ma Pan/Pani brak jasności myśli?”;

2. „Proszę podnieść tyle palców” (badający trzyma dwa palce przed pacjentem);

3. „Teraz proszę zrobić to samo z drugą ręką” (nie powtarzając już liczby palców).

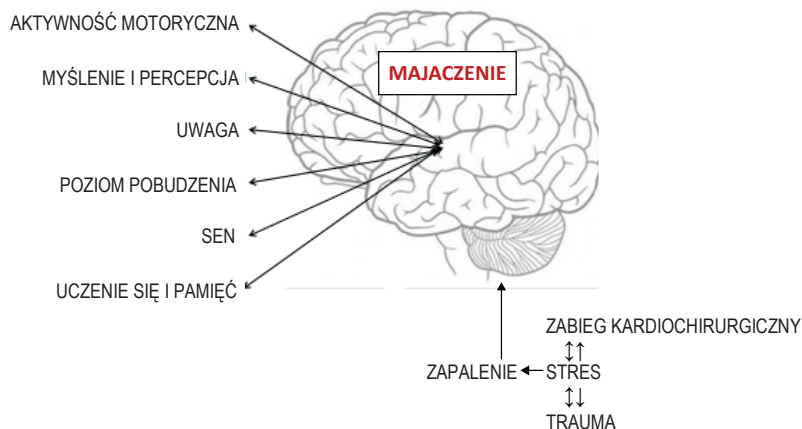
Cecha 4. *Zmieniony poziom świadomości*

- Każdy poziom świadomości inny niż „czujność”;
- Czujność – normalnie, w pełni spontanicznie świadomy otoczenia, na które reaguje adekwatnie;
- Nadwrażliwość;
- Ospalność – senny, ale łatwo osiąga stan pobudzenia, nieświadomy niektórych elementów otoczenia lub nie w pełni spontanicznie i adekwatnie reagujący na pytania badającego, jednak nieznacznie pobudzony zaczyna reagować w pełni świadomie i adekwatnie;
- Stupor – trudno doprowadzalny do stanu pobudzenia, nieświadomy niektórych elementów otoczenia lub niewchodzący spontanicznie w interakcje z badającym, silnie pobudzony uzyskuje niepełną świadomość otoczenia i nawiązuje nieadekwatną interakcję;
- Śpiączka – brak pobudliwości, nieświadomość otaczającego środowiska przy braku spontanicznej interakcji z badającym i świadomości jego obecności, z czym związane jest skrajnie utrudnione bądź niemożliwe przeprowadzenie wywiadu nawet przy silnym stymulowaniu.

<sup>a</sup> Adaptacja na podstawie Ely i wsp. Ocena występowania majaczenia u ciężko chorych pacjentów: Walidacja Algorytmu Oceny Majaczenia przeznaczonego dla Oddziałów Intensywnej Terapii (Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)). Crit. Care Med. 2001; 29: 1370–1379.

Tabela 2. Czynniki predysponujące do wystąpienia i wpływające na przebieg majaczenia w następstwie operacji kardiochirurgicznej

Czynniki predysponujące	Czynniki wpływające na przebieg
Wiek	Natychmiastowy zabieg chirurgiczny
Zawał mięśnia sercowego	Śródoperacyjna kontrapulsacja wewnątrzaoortalna
Frakcja wyrzutu	Czas podłączenia do płucoserca
Okolooperacyjne migotanie przedsionków	Czas zakleszczenia aorty
Nadciśnienie	Hipoperfuzja
Cukrzyca	Anemia
Czynność nerek	Niedotlenienie
Choroba naczyń obwodowych	Zespół małego rzutu serca
Upośledzenie poznawcze	Operacja zastawki serca
Demencja	Przetoczenie czerwonych krwinek
Depresja	Niewydolność oddechowa
Wcześniej występujące majaczenie	Pooperacyjne migotanie przedsionków
Upośledzenie funkcjonowania	Pooperacyjna niewydolność nerek
Wcześniejsze udary	Infekcja/posocznica



Ryc. 1. Uproszczony schemat ścieżek majaczenia po operacji kardiochirurgicznej (za: Hall i wsp. 23)

Tabela 3. Opublikowane badania odnoszące się do efektów zastosowania statyn w leczeniu majaczenia po operacjach kardiochirurgicznych

	Autorzy	
	Mariscalco i wsp. [1]	Katznelson i wsp. [2]
Rok badania	2004–2011	2005–2006
Rodzaj badania	Retrospektywne (PM)	Retrospektywne
Liczba pacjentów	4 079	1 059
Wiek (w latach)	67,8 ± 7,2	64% <sup>a</sup>
Kobiety (%)	21%	29%
Planowany (%)	92%	brak danych
Statyny (%)	39%	64%
Rodzaj operacji		
tylko pomostowanie aortalno-wieńcowe (%)	75%	83%
pomostowanie aortalno-wieńcowe + zastawka (%)	25%	17%
Śmiertelność w trakcie hospitalizacji (%)	2%	brak danych
Majaczenie pooperacyjne – występowanie (%)	3%	11,5%
Majaczenie pooperacyjne, ocena	CAM-ICU	CAM-ICU
Majaczenie pooperacyjne predyktory	pomostowanie aortalno-wieńcowe + zastawka	krwinki czerwone (> 5 jednostek)
	pooperacyjna niewydolność nerek	śródooperacyjna kontrapulsacja wewnątrzaoortalna
	frakcja wyrzutowa	przedoperacyjna depresja lewej komory
	pooperacyjne migotanie przedsionków	poziom kreatyniny przed operacją > 150 µm
	nadciśnienie	Wiek ≥ 60 lat
	wiek	pomostowanie aortalno-wieńcowe + zastawka
	przewlekła obturacyjna choroba płuc	przedoperacyjne statyny
	wcześniejsze incydenty mózgowo-naczyniowe	
Wpływ statyn na majaczenie pooperacyjne	Brak	Ochronny
	(Iloraz szans 1,49, 95% CI: 0,97–2,29)	(Iloraz szans 0,54 95% CI: 0,35–0,84)

<sup>a</sup> procent pacjentów ≥ 60 lat

### Stan zapalny i majaczenie

Chociaż istnieje kilka hipotez o patofizjologii POD, najnowsza obejmuje zapalenie tkanki nerwowej [23, 24]. Jest to spowodowane nadreaktywnością komórek odpornościowych mózgu w odpowiedzi na stymulację przez zapalenie obwodów, czyniąc mózg podatnym na skutki zapalenia ogólnoustrojowego [23, 24]. W systematycznym przeglądzie Hall i wsp. [23] badali korelację między biomarkerami płynu mózgowo-rdzeniowego i majaczeniem u 235 pacjentów z ośmiu prospektywnych badań. Delirium było związane z podwyższonymi poziomami markerów prozapalnych, takich jak interleukina 8 (IL-8) i neurospecyficzna enolaza. Kazmierski i wsp. [25] przeprowadzili prospektywne badanie opisujące 113 pacjentów poddawanych pomostowaniu tętnic wieńcowych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego, badając, czy podwyższone poziomy IL-2 i TNF- $\alpha$  były związane z majaczeniem pooperacyjnym. Wzrost stężenia cytokin prozapalnych był niezależnie związany z POD i związany z wiekiem oraz czasem trwania krążenia pozaustrojowego [25]. Cytokiny obwodowe mogą działać bezpośrednio przez neurodegenerację lub pośrednio za pomocą przekazywania nerwowego [26, 27]. Wykazano, że interleukiny w modelach ludzkich i zwierzęcych wywołują objawy majaczenia, pośrednicząc także w egzotoksycznej neurodegeneracji [28–30]. Dysregulacja cytokin może powodować uszkodzenia neuronów poprzez zmienioną neurotransmisję, apoptozę i aktywację komórek układu odpornościowego w mózgu, co prowadzi do wytwarzania wolnych rodników, czynników dopełniacza oraz tlenu azotu [25]. Zaobserwowano, iż deregulacja cytokin jest związana ze starzeniem się, jak również z zakażeniem, urazem i stresem (operacyjnym) [26]. Dlatego też odpowiedź zapalną wywołaną krążeniem pozaustrojowym należy traktować jako jeden z najbardziej istotnych czynników determinujących majaczenie pooperacyjne, indukujące i pogarszające wyżej wymienione zapalenie układu nerwowego [25]. Operacja serca z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego jest związana z głęboką ogólnoustrojową odpowiedzią zapalną na skutek urazów chirurgicznych i oddziaływania pomiędzy krwią i sztucznymi powierzchniami obwodu, prowadząc do zaburzeń bariery krwi, zapalenia mózgu i uszkodzenia komórek glejowych [31, 32]. Stan zapalny związany z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego może powodować uszkodzenie neuronów poprzez aktywację mikrogleju, obrzęk, zakrzepicę naczyń mikrokrażenia i zaburzenia w lokalnym przepływie krwi [33–35]. Jednakże należy wymienić inne mechanizmy majaczenia następującego po operacji serca, takie jak bezpośrednie uszkodzenie mózgu spowodowane niedotlenieniem, niedokrwieniem i rozstrojem metabolicznym [23, 24], które nie wykluczają się wzajemnie z zapaleniem tkanki nerwowej [23, 24].

### Wpływ majaczenia na wyniki

POD jest związana ze zwiększoną zapadalnością i śmiertelnością, przedłużeniem pobytu na oddziale intensywnej terapii i hospitalizacji, znacznym kosztem środków [1–8, 36]. W kohorcie 4 659 pacjentów poddanych operacji pomostowania naczyń wieńcowych nasza grupa wykazała, że POD było związane z dziesięciokrotnie zwiększonym ryzykiem śmiertelności szpitalnej i ze wzrostem długości hospitalizacji o

trzy dni [1]. POD towarzyszy także zwiększenie późnej śmiertelności, a także gorsze rezultaty poznawcze i funkcjonalne [19]. Koster i wsp. [19] przez prospektywne zrekutowanie 112 pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym zauważyli, że pacjenci z POD posiadali wyższy wskaźnik obserwacji śmiertelności (13% u pacjentów z majaczeniem w porównaniu z 5% u chorych bez niego), powtórnych hospitalizacji (48% vs 33%), zaburzeń pamięci (32% vs 23%), zaburzeń koncentracji (37% vs 20%) i zaburzeń snu (47% vs 24%). Co ważniejsze, POD silnie przyczynia się do rozwoju spadku funkcji poznawczych po wypisie [37].

### **Wpływ statyn na majaczenie**

Z powodu istotnego prognostycznego oddziaływania majaczenia, zapobieganie mu jest bardzo ważne. Badania doświadczalne i kliniczne udowodniły, że statyny (inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A) mają potencjał do poprawy ochrony okołoperacyjnej neuronów centralnego systemu nerwowego [38–40]. Statyny mają znaczące efekty plejotropowe, w tym przeciwzapalne, immunomodulacyjne i przeciwzakrzepowe właściwości [38–40]. Wang i wsp. [41] wykazali, że leczenie statyną znacznie zmniejsza funkcjonalne niedobory neurologiczne po urazowym uszkodzeniu mózgu u myszy. Ponadto zaobserwowano histologiczne zmniejszenie degeneracji neuronów hipokampa i zahamowanie ekspresji mRNA cytokin zapalnych w miąższu mózgu, leczenie statyną poprawiło hemodynamikę mózgu w następstwie urazów głowy [41]. Podobnie, w mysim modelu niedokrwienia mózgu nagłe zakończenie podawania statyn spowodowało szybką utratę mózgowej ochrony [42]. Statyny zapobiegają stanowi zapalnemu poprzez zakłócanie wielu etapów rekrutacji leukocytów i migracji do centralnego układu nerwowego, w tym zmniejszenie ekspresji cytokin krążących monocytów i hamowanie produkcji chemokin w komórkach śródbłonna [43, 44]. Statyny mogą również zwiększać aktywność śródnabłonkowej syntazy tlenu azotu, co prowadzi do zmniejszenia adhezji leukocytów [45].

### **Statyny i majaczenie w następstwie operacji kardiochirurgicznych**

Na podstawie tych uzasadnień zasugerowano, że podawanie statyn stanowi odpowiednią strategię terapeutyczną i zapobiegającą majaczeniu pooperacyjnemu. Abojans i wsp. [46] jako pierwsi rozpoznali działanie ochronne wywierane przez statyny w udarze, w potencjalnej grupie 810 pacjentów poddanych zabiegowi pomostowania tętnic wieńcowych. Ponadto intensywne obniżenie poziomu cholesterolu przez statyny po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych wykazało zmniejszenie długoterminowej częstości występowania udaru [47]. Jednakże dane dotyczące ochronnego wpływu statyn w udarze następującym po operacjach kardiochirurgicznych nie zostały później potwierdzone [16, 48]. Z drugiej strony udowodniono, że podawanie statyn u krytycznie chorych pacjentów chroni przed majaczeniem [49, 50]. Page i wsp. [49] przeprowadzili prospektywne badanie na 470 kolejnych pacjentach w opiece krytycznej z 2 927 osobodniami obserwacji. Podawanie statyn poprzedniego wieczoru było związane ze zmniejszeniem częstości majaczenia (iloraz szans (OR): 2,28; 95% przedział ufności

(CI): 1,01–5,13) [49]. Morandi i wsp. [50] przeprowadzili wieloośrodkowe, prospektywne badanie kohortowe, rejestrując 763 pacjentów z ostrą niewydolnością oddechową i wstrząsem, pokazując, że przyjmujący statyny na Oddziale Intensywnej Terapii wykazali zmniejszenie częstości występowania majaczenia, zwłaszcza na wczesnym etapie sepsy, a odstawienie statyn wiązało się ze zwiększeniem jego częstości. Jednak wyniki dotyczące wpływu statyn na występowanie majaczenia po operacji serca są znacznie bardziej kontrowersyjne [1, 2, 16, 51]. Tylko badanie obserwacyjne Katznelson i wsp. [2] wykazało, że przedoperacyjne podanie statyn wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka POD, analizując 1 059 pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym przy użyciu krążenia pozaustrojowego. Ponadto ochronne działanie przed majaczeniem pooperacyjnym wywierane przez statyny było bardziej widoczne u pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat [2]. Mathew i wsp. [51] retrospektywnie zrekrutowali 440 pacjentów poddawanych zabiegowi pomostowania tętnic wieńcowych, zbadali wpływ statyn podanych przedoperacyjnie na dysfunkcje poznawcze następujące po zastosowaniu krążenia pozaustrojowego. Ich wyniki wskazują, że cytokiny (IL-1 i TNF- $\alpha$ ) oraz białko C-reaktywne nie różniły się u pacjentów cierpiących na zaburzenia czynności poznawczych, niezależnie od terapii przedoperacyjnej statyną [51]. Nasze dane były też zgodne z przedstawionymi przez Mathew i wsp. [1, 51]. W największym do tej pory badaniu, retrospektywnie przebadaliśmy 4 569 pacjentów poddanych CABG, wykazując brak związku między POD i przedoperacyjnym podaniem statyn [1]. Co ciekawe, pomimo iż operacje serca stanowiły 9,7% całej badanej populacji (9 272 z 264 657 pacjentów), Redelmeier i wsp. [16] retrospektywnie zaobserwowali, że wskaźnik majaczenia pooperacyjnego był wyższy wśród pacjentów przyjmujących statyny niż wśród osób ich nieprzyjmujących (OR: 1,28; 95% CI: 1,12–1,46). Proponowane były rozmaite wiarygodne wyjaśnienia dla tego kontrowersyjnego wpływu statyn na POD, zwłaszcza w odniesieniu do różnych i skomplikowanych zdarzeń występujących podczas zabiegu kardiochirurgicznego z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego [1, 4, 6, 9, 48, 51]. Epizody zatorowości, pooperacyjny spadek rzutu serca z niską perfuzją i zjawiskiem niedotlenienia oraz wydłużony pobyt na Oddziale Intensywnej Terapii mogą przełamać ochronne działanie statyn na POD [1, 4, 6, 9, 48, 51]. Ponadto istotne efekty prozapalne zastosowania krążenia pozaustrojowego, zwłaszcza w złożonych i przedłużających się operacjach, mogą przeważać przeciwzapalne właściwości statyn [1, 51]. Nagłe odstawienie statyny, zwłaszcza w ciągu pierwszych godzin po operacji, może także zmniejszyć jej efekt ochronny [42]. Co więcej, dobór pacjentów, rodzaj statyny i podawane dawki mogą wyjaśnić różny wpływ statyn na POD, będący podłożem złożonej, wieloczynnikowej patofizjologii, na którym opiera się kompleksową wieloczynnikową patofizjologię delirium po zabiegach kardiochirurgicznych [1, 2, 16, 51]. Wreszcie, możliwe wpływy wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 na majaczenie po operacjach kardiochirurgicznych nie zostały jeszcze zbadane.

## Wnioski

Majaczenie jest częstym powikłaniem po zabiegach kardiochirurgicznych korelującym ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością, przy znacznych kosztach



zasobów [1–10, 48, 51]. Chociaż podejmowano próby określenia jego dokładnej patogenezы, majaczenie pooperacyjne jest następstwem splotu różnych mechanizmów patofizjologicznych [9–11]. Spośród nich zapalenie tkanek nerwowych jest jedną z najnowszych hipotez przyczynowych związanych z występowaniem majaczenia pooperacyjnego [23, 24]. Badania doświadczalne i kliniczne udokumentowały neurologiczne działanie ochronne podawania statyn ze względu na ich przeciwzapalne, immunomodulacyjne oraz przeciwzkrzepowe właściwości [38–40]. Chociaż ich podawanie wiązało się z redukcją majaczenia pooperacyjnego u pacjentów w stanie krytycznym [49, 50], obserwowano sprzeczne wyniki po zabiegach kardiochirurgicznych [1, 2, 16, 51]. Wieloczynnikowa i złożona patogenezа POD może wyjaśniać tę rozbieżność [51–58]. Dlatego też nie ma ostatecznych wniosków na temat ochronnego wpływu statyn na POD, które można określić w odniesieniu do kardiochirurgii. Badania z randomizacją są potrzebne do wyjaśnienia wpływu przedoperacyjnego podania statyn na majaczenie po operacji serca.

**Podziękowania:** Autorzy dziękują *Fondazione Cesare Bartorelli (Mediolan, Włochy)* za wsparcie.

### Piśmiennictwo

1. Mariscalco G, Cottrini M, Zanobini M, Salis S, Dominici C, Banach M. i wsp. *Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of delirium after cardiac operations.* Ann. Thorac. Surg. 2012; 93: 1439–1448.
2. Katznelson R, Djaiani GN, Borger MA, Friedman Z, Abbey SE, Fedorko L. i wsp. *Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac operations.* Anesthesiology 2009; 110: 67–73.
3. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW. i wsp. *Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery.* Circulation 2009; 119: 229–236.
4. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A. i wsp. *Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study.* J. Psychosom. Res. 2010; 69: 179–185.
5. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A. i wsp. *The use of DSM-IV and ICD-10 criteria and diagnostic scales for delirium among cardiac surgery patients: results from the IPDACS study.* J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2010; 22: 426–432.
6. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Pawelczyk T, Okonski P, Iwaszkiewicz A. i wsp. *Preoperative predictors of delirium after cardiac surgery: a preliminary study.* Gen. Hosp. Psychiatry 2006; 28: 536–538.
7. Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, Samalavicius R, Bubulis R, Baublys A. i wsp. *Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting.* Scand. Cardiovasc. J. 2007; 41: 180–185.
8. Loponen P, Luther M, Wistbacka JO, Nissinen J, Sintonen H, Huhtala H. i wsp. *Postoperative delirium and health related quality of life after coronary artery bypass grafting.* Scand. Cardiovasc. J. 2008; 42: 337–344.

9. 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; 10: 197–204.
10. Lin Y, Chen J, Wang Z. *Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery*. J. Card. Surg. 2012; 27: 481–492.
11. Trabold B, Metterlein T. *Postoperative delirium: risk factors, prevention, and treatment*. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2014; 28: 1352–1360.
12. First MB. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 2000: 136–139.
13. Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. *Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery*. Minerva Anesthesiol. 2009; 75: 329–332.
14. Plaschke K, von Haken R, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E. i wsp. *Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (cam-icu) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s)*. Intensive Care Med. 2008; 34: 431–436.
15. Stransky M, Schmidt C, Ganslmeier P, Grossmann E, Haneya A, Moritz S. i wsp. *Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation*. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2011; 25: 968–974.
16. Redelmeier DA, Thiruchelvam D, Daneman N. *Delirium after elective surgery among elderly patients taking statins*. CMAJ 2008; 179: 645–652.
17. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V. i wsp. *Predictors of delirium after cardiac surgery: effect of beating-heart (off-pump) surgery*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2004; 127: 57–64.
18. Banach M, Kazmierski J, Kowman M, Okonski PK, Sobow T, Kloszewska I. i wsp. *Atrial fibrillation as a nonpsychiatric predictor of delirium after cardiac surgery: a pilot study*. Med. Sci. Monit. 2008; 14(5): CR286–CR291.
19. 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; 87: 1469–1474.
20. Koenig MA, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA. i wsp. *Statin use and neurologic morbidity after coronary artery bypass grafting*. Neurology 2009; 73: 2099–2106.
21. Flacker JM, Cummings V, Mach JR, Bettin K, Kiely DK, Wei J. *The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 1998; 6: 31–41.
22. Afonso A, Scurlock C, Reich D, Raikhelkar J, Hossain S, Bodian C. i wsp. *Predictive model for postoperative delirium in cardiac surgical patients*. Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2010; 14: 212–217.
23. Hall RJ, Shenkin SD, MacLulich AMJ. *A systematic literature review of cerebrospinal fluid biomarkers in delirium*. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2011; 32: 79–93.
24. Simone MJ, Tan ZS. *The role of inflammation in the pathogenesis of delirium and dementia in older adults: a review*. CNS Neurosci. Ther. 2011; 17: 506–513.
25. Kazmierski J, Banys A, Latek J, Bourke J, Jaszewski R. *Raised IL-2 and TNF- $\alpha$  concentrations are associated with postoperative delirium in patients undergoing coronary-artery bypass graft surgery*. Int. Psychogeriatr. 2014; 26: 845–855.
26. Wilson C, Finch C, Cohen H. *Cytokines and cognition – the case for a head-to-toe inflammatory paradigm*. J. Am. Geriatr. Soc. 2002; 50: 2041–2056.

27. 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; 65: 229–238.
28. Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB. i wsp. *Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy*. Arch. Intern. Med. 1987; 147: 1577–1580.
29. Van Steijn J, Nieboer P, Hospers G, de Vries E, Mulder N. *Delirium after interleukin-2 and alpha-interferon therapy for renal cell carcinoma*. Anticancer Res. 2001; 21: 3699–3700.
30. Huang T, O'Banion M. *Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha suppress dexamethasone induction of glutamine synthetase in primary mouse astrocytes*. J. Neurochem. 1998; 71: 1436–1442.
31. Reinsfelt B, Ricksten SE, Zetterberg H, Blennow K, Fredén-Lindqvist J, Westerlind A. *Cerebrospinal fluid markers of brain injury, inflammation, and blood-brain barrier dysfunction in cardiac surgery*. Ann. Thorac. Surg. 2012; 94: 549–555.
32. Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, Mackensen GB, Monk T, Welsh-Bohmer KA. i wsp. *Central nervous system injury associated with cardiac surgery*. Lancet 2006; 368: 694–703.
33. Blauth CI. *Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass*. Ann. Thorac. Surg. 1995; 59: 1300–1303.
34. Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A, De Benedetti D, Kandil H, Conti D. i wsp. *Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery*. Am. J. Cardiol. 2008; 101: 1112–1118.
35. Bakris GL, Weir MR. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern?* Arch. Intern. Med. 2000; 160: 685–693.
36. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T. i wsp. *The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay*. Intensive Care Med. 2001; 27: 1892–1900.
37. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK. i wsp. *Cognitive trajectories after postoperative delirium*. N. Eng. J. Med. 2012; 5: 30–39.
38. Sironi L, Cimino M, Guerrini U, Calvio AM, Lodetti B, Asdente M. i wsp. *Treatment with statins after induction of focal ischemia in rats reduces the extent of brain damage*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003; 23: 322–327.
39. Stepien K, Tomaszewski M, Czuczwar SJ. *Neuroprotective properties of statins*. Pharmacol. Rep. 2005; 57: 561–569.
40. Blanco-Colio LM, Tunon J, Martin-Ventura JL, Egido J. *Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins*. Kidney Int. 2003; 63: 12–23.
41. Wang H, Lynch JR, Song P, Yang HJ, Yates RB, Mace B. i wsp. *Simvastatin and atorvastatin improve behavioral outcome, reduce hippocampal degeneration, and improve cerebral blood flow after experimental traumatic brain injury*. Exp. Neurol. 2007; 206: 59–69.
42. Gertz K, Laufs U, Lindauer U i wsp. *Withdrawal of statin treatment abrogates stroke protection in mice*. Stroke 2003; 34: 551–557.
43. Rezaie-Majd A, Maca T, Bucek RA, Valent P, Müller MR, Husslein P. i wsp. *Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002; 22: 1194–1199.
44. Rezaie-Majd A, Prager GW, Bucek RA, Schernthaner GH, Maca T, Kress HG. i wsp. *Simvastatin reduces the expression of adhesion molecules in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003; 23: 397–403.

45. Rikitake Y, Liao JK, Rho GT. *Pases, statins, and nitric oxide*. *Circ. Res.* 2005; 97: 1232–1235.
46. Aboyans V, Labrousse L, Lacroix P, Guilloux J, Sekkal S, Le Guyader A. i wsp. *Predictive factors of stroke in patients undergoing coronary bypass grafting: statins are protective*. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 30: 300–304.
47. Shah SJ, Waters DD, Barter P, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. i wsp. *Intensive lipid lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1938–1943.
48. Koenig MA, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA. i wsp. *Statin use and neurologic morbidity after coronary artery bypass grafting. A cohort study*. *Neurology* 2009; 73: 2099–2106.
49. Page VJ, Davis D, Zhao XB, Norton S, Casarin A, Brown T. i wsp. *Statin use and risk of delirium in the critically ill*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189: 666–673.
50. Morandi A, Hughes CG, Thompson JL, Pandharipande PP, Shintani AK, Vasilevskis EE. i wsp. *Statins and delirium during critical illness: a multicenter, prospective cohort study*. *Crit. Care Med.* 2014; 42: 1899–1909.
51. Mathew JP, Grocott HP, McCurdy JR, Ti LK, Davis RD, Laskowitz DT. i wsp. *Preoperative statin therapy does not reduce cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass*. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2005; 19: 294–299.
52. Piffaretti G, Mariscalco G, Riva F, Fontana F, Carrafiello G, Castelli P. *Abdominal aortic aneurysm repair: long-term follow-up of endovascular versus open repair*. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10(2): 273–282
53. Kośmider A, Jaszewski R, Marcinkiewicz A, Bartczak K, Knopik J, Ostrowski S. *23-year experience on diagnosis and surgical treatment of benign and malignant cardiac tumors*. *Arch. Med. Sci.* 2013; 9(5): 826–830.
54. Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, Cottini M, Piffaretti G, Saccocci M. i wsp. *Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score*. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3(2): e000752.
55. Piao G, Wu J. *Systematic assessment of dexmedetomidine as an anesthetic agent: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10(1): 19–24.
56. Mariscalco G, Musumeci F, Banach M. *Factors influencing post-coronary artery bypass grafting atrial fibrillation episodes*. *Kardiol. Pol.* 2013; 71(11): 1115–1120.
57. Ostrowski S, Marcinkiewicz A, Kośmider A, Jaszewski R. *Sarcomas of the heart as a difficult interdisciplinary problem*. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10(1): 135–148.
58. Gosselt AN, Slooter AJ, Boere PR, Zaal IJ. *Risk factors for delirium after on-pump cardiac surgery: a systematic review*. *Crit. Care* 2015; 19(1): 346.

Adres: Giovanni Mariscalco  
Wydział Nauk Sercowo-Naczyniowych Uniwersytetu w Leicester  
Oddział Nauk Klinicznych, Szpital Glenfield  
Leicester, LE3 9QP, Wielka Brytania

Otrzymano: 9.10.2015

Zrecenzowano: 11.10.2015

Przyjęto do druku: 11.10.2015