

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ПЛЕЧИСТА Єлизавета Едуардівна**

УДК-616.12+617.542]-089.163-089.168.1:616-089.5-08-039.35

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО ВИБОРУ СЕДАЦІЇ В РАННЬОМУ**  
**ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ**  
**КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ**  
**ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ: ПОРІВНЯННЯ ЗАСТОСУВАННЯ**  
**ПРОПОФолУ, ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЇ**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання чужих ідей, результатів і текстів мають посилання на відповідне джерело  
Плечиста Є. Е.

**Науковий керівник** Дубров Сергій Олександрович, доктор медичних наук, професор

**Київ – 2023**

## АНОТАЦІЯ

*Плечиста Є.Е.* Вибір оптимального методу седації в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу: порівняння застосування пропофолу, дексмедетомідину або їх комбінації. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 222 «Медицина». - Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, України, Київ, 2023.

**Обґрунтування теми.** Наукову працю присвячено аналізу можливим шляхам оптимізації стратегії седації пацієнтів після кардіохірургічних втручань. Всі пацієнти після кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу потребують післяопераційної седації з метою досягнення нормотермії, стабілізації гемодинамики, досягнення адекватного рівню гемостазу, відновлення респіраторної функції, оцінки післяопераційних когнітивних функцій.

Седація одна із важливих інтервенцій, яке пацієнти отримують у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) всіх напрямків і, особливо, у пацієнтів, яким проводиться штучна вентиляція легень. Однак, незважаючи на помітний прогрес та розвиток анестезіології та інтенсивної терапії за останні роки, ще досі не були проведені подвійні сліпи або великі рандомізовані дослідження, які б дозволили зробити вибір щодо найкращої стратегії седації з усіх існуючих. На даний час також не визначено перелік найбільш безпечних препаратів для седації.

У 80-90-х рр. практика підбору методу седації та препаратів для дорослих пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії були значною мірою просто продовженням практики загальної анестезії, а частина пацієнтів перебували у ВІТ без седації.

Перші рекомендації щодо вибору методу седації, були опубліковані в 1995 році. Ці рекомендації містять шість пунктів. Основою цих рекомендацій стали 13 джерел, що ще раз підтверджує маленьку кількість достовірних досліджень за цим напрямком. У 2002 році Асоціація невідкладної медицини запропонувала 28 пунктів на основі 235 публікацій. Однак всі основні принципи, як у 1995 рр. так і у 2002 рр. мають недостатню кількість високоякісних досліджень за даним напрямком.

На даний момент відсутні єдині стандартизовані рекомендації щодо седації пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії і зокрема пацієнтів після кардіохірургічних втручань. Це стосується не тільки нашої країни але і країн Європи та Сполучених Штатів Америки.

В останні роки спостерігається підвищений інтерес щодо застосування дексметомідину як препарату для моноседації пацієнтів у палатах інтенсивної терапії і в тому числі для пацієнтів після кардіохірургічних втручань. Але незважаючи на кількість досліджень консенсусу щодо оптимального вибору седації ще не запропоновано.

Скільки триватиме седація після припинення введення препарату, який препарат обрати та дози препаратів, які застосовувати, всі ці аспекти важливі та мають вплив на результат. Надмірна або недостатня седація можуть мати потенційно шкідливі наслідки. Надмірна седація може збільшити час на вентиляційну підтримку і вплинути на тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та на загальний час госпіталізації пацієнтів. Але в той же час недостатня седація може викликати гіперкатаболізм, імуносупресію, гіперкоагуляцію і підвищену симпатичну активність [185, 368, 389].

Седація пацієнтів після кардіохірургічних втручань дещо відрізняється від седації пацієнтів після інших оперативних втручань в багатьох аспектах, але основні компоненти седації залишаються незмінні. Об'єднати ці компоненти можна в поняття «тріада седації».

Використання седації за концепцією "тріади анестезії" підкреслює фармакодинамічні взаємодії між снодійними засобами, анальгетиками та

м'язовими релаксантами і визнанням того, що одночасне введення препаратів кожного класу дозволяє використовувати більш низькі дози препаратів всіх інших класів. «Тріада седації» у розрізі інтенсивної терапії визначає основні напрямки, на які повинні бути спрямована увага під час проведення седації. До цих напрямків відносять біль, ажитація та медикаментозне пригнічення рівня свідомості. За основним принципом, що краще лікувати хворобу, ніж замаскувати її, седативні засоби слід застосовувати тільки тоді, коли вирішене питання анальгезії пацієнтів [145, 320, 410].

Хворі, які перенесли аорто-коронарне шунтування (АКШ), регулярно вимагають післяопераційної седації. Протягом найближчого післяопераційного періоду відбуваються швидкі і часті коливання температури тіла, гемодинаміки та волемічного статусу пацієнта, судинного тону, стану коагуляції та рівню катехоламінів [286], що відповідно повинно призводити до зміни тактики седації, доз препаратів для седації і дозволяти мати швидкий дозо-залежний ефект. Такі зміни підвищують ризик несприятливих наслідків у хворих на ІХС [286].

Періопераційний інфаркт міокарда (ІМ) є проблемою для анестезіологічних бригад. Зазвичай враховуються явища передопераційної або інтраопераційної ішемії. Але надзвичайно мало уваги приділяється виявленню впливу седації на виникнення та створення умов, які можуть сприяти розвитку ішемії міокарду в ранньому післяопераційному періоді, а особливо у пацієнтів після кардіохірургічних втручань із використанням штучного кровообігу.

Режими седації є важливим аспектом та мають значний вплив на гемодинамічний профіль пацієнта. Режими седації також набувають особливого значення в післяопераційному періоді, особливо у пацієнтів після використання штучного кровообігу, враховуючи виражену вазоплегію, яка викликає гемодинамічну нестабільність. У поєднанні із негативним впливом седативних препаратів на гемодинаміку, за рахунок зниження судинного опору, і, як наслідок, зниження артеріального тиску, що може призводити до

зниження перфузійного тиску тим самим збільшуючи ризик післяопераційних ускладнень.

Більшість кардіохірургічних операцій проводять з використанням штучного кровообігу, що однозначно впливає на фізіологічні процеси і призводить до специфічних для штучного кровообігу післяопераційних ускладнень. Такі види ускладнень включають в себе порушення тону судин, порушення взаємодії тромбоцитів та ендотеліальних клітин і загальну запальну відповідь через контакт крові з синтетичними поверхнями обладнання для штучного кровообігу [70]. Результатом цих процесів є зниження адекватної мікроциркуляції серця, мозку та інших органів, що може призвести до дисфункції органів [32, 70, 163, 238, 488].

Одним з таких ускладнень може бути і дистрибутивний шок, що є наслідком різкого зниження системного судинного опору [163].

За результатами проведених досліджень, частота вазодилатаційного шоку становить 5-8% після використання штучного кровообігу [32, 163, 238, 488]. Ще частіше вазодилатаційний шок виникає у пацієнтів з імплантованим LVAD - 42% або у випадку серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка і становить 27% [32, 163, 238, 488]. Фактори ризику розвитку вазодилатаційного шоку у кардіохірургічних пацієнтів включають знижену фракцію викиду, подовжений час затискання аорти, чоловічу стать та передопераційну терапію інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту [32, 163, 238, 488].

Неможливо недооцінити негативний вплив вазодилатаційного шоку на ранній післяопераційний період на всі органи та системи. Пацієнти, у яких розвивається вазоплегія в післяопераційному періоді мають підвищену ймовірність післяопераційної кровотечі, ризик розвитку гострого ураження нирок і печінки, неврологічної дисфункції та дихальної недостатності. В комбінації з можливим негативним впливом седації на гемодинамічний статус пацієнта ймовірний розвиток ураження таргетних органів може

підвищуватися та збільшувати смертність та тривалість перебування в стаціонарі.

Більшість досліджень, пов'язані зі зв'язком між гемодинамічною реакцією на стимуляцію та її корекцію анестетиками, зосереджені на інтраопераційному періоді. До теперішнього часу єдине дослідження, яке було зосереджено на післяопераційному періоді, показало, що поєднання стандартної схеми седації, наприклад, мідазоламу з постійною інфузією опіоїдів знижує тяжкість, але не частоту післяопераційної ішемії міокарда і не змінює частоту виникнення нестабільності гемодинаміки [287].

В одному рандомізованому проспективному дослідженні 68% пацієнтів, яким проводилась седація пропофолом проти 31% пацієнтів, яким проводилась седація мідазоламом мали зниження систолічного артеріального тиску на >20% після навантажувальної дози [32, 238, 488].

Також одна із англійських груп дослідників прийшла до висновку, що пропофол втричі збільшує ризик гіпотензії серед пацієнтів із критичними захворюваннями і має більший ризик необхідності застосування вазопресорів для лікування гіпотензії [39, 260, 249].

З іншого боку є ряд дослідників, які показують негативний вплив на гемодинаміку дексмедетомідину [27].

Згідно до рекомендацій Європейської Асоціації Кардіоторакальних анестезіологів найбільш оптимальними цифрами середнього артеріального тиску (СрАТ) є 80 мм.рт.ст. Згідно до результатів дослідження корнельської дослідницької групи, які розподілили пацієнтів на дві групи з виском таргетним тиском (СрАТ 80-100 мм.рт.ст) та низьким таргетним тиском (СрАТ 50-60 мм.рт.ст) відсоток виникнення кардіальних та неврологічних ускладнень склав 4.8% у групі з високим таргетним тиском та 12.9% у групі [162].

Вибір методу седації має вплив на тривалість штучної вентиляції легень. У минулому кардіохірургічні пацієнти знаходились на ШВЛ протягом ночі після проведенного хірургічного втручання. Частіше за інші стратегії

застосовувалась стратегія з використанням високих доз опіоїдів з метою седатії та післяопераційної аналгезії [184].

Проте, на початку 1990-х років, була затверджена інша стратегія щодо пацієнтів після кардіохірургічних втручань - протокол швидкого відновлення після кардіохірургічних втручань. Цей протокол був запроваджений з метою вирішення зростаючого попиту на кардіохірургію з обмеженими ресурсами відділень. А пізніше і запроваджений з метою зменшення економічних витрат та підвищення якості надання медичної допомоги.

У багатьох відділеннях пацієнтів після кардіохірургічних втручань в даний час екстубують на операційному столі або протягом декількох годин після оперативного втручання. Протокол швидкого відновлення після кардіохірургічних втручань визначається як комплексний захід, що включає ряд компонентів анестезії як під час кардіохірургічних втручань, так і в післяопераційному періоді, з кінцевою метою ранньої екстубації після операції. Рання екстубація зменшує тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та в лікарні. Ці компоненти протоколу включають використання низьких доз опіоїдів під час анестезії, використання стандартизованого підходу екстубації, спрямованого за часом. Незважаючи на те, що протокол швидкого відновлення безпечний та ефективний та є економічно раціональним, частота невдалого застосування цього протоколу дорівнює 11% [255, 444].

Рання екстубація трахеї після операції є ключовим компонентом протоколу. Вона знижує тривалість перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії та в стаціонарі, що призводить до зниження витрат на перебування в лікарні та підвищення ефективності лікарні [184].

Метою дисертаційної роботи було проаналізувати та виявити оптимальну стратегію седатії, з тих методів седатії, які найчастіше застосовуються в повсякденній практиці лікарями-анестезіологами у відділеннях ІТ після кардіохірургічних втручань з використанням штучного

кровообігу. Виходячи з мети дисертаційного дослідження було сформовано наступні питання:

1. З'ясувати вплив седації пропофолом, дексмететомідіном та їх комбінації на гемодинамічний статус пацієнтів після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу;

2. Відстежити зв'язок між препаратом для седації, вихідною фракцією викиду лівого шлуночка пацієнтів та частоту виникнення необхідності симпатоміметичної підтримки (застосування норадреналіну) та інотропної підтримки (застосування добутаміну) в ранньому післяопераційному періоді.

3. Дослідити вплив цих трьох видів седації на тривалість штучної вентиляції легень;

4. Виявити зв'язок між стратегією седації та частоту виникнення порушення ритму в ранньому післяопераційному періоді;

5. Визначити вплив методу седації на тривалість перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії та на загальну тривалість госпіталізації.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної теми кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Оптимізація комплексу періопераційного введення пацієнтів в кардіо-торакальній хірургії» (№ держреєстрації НДР - 0120U100657). Дисертант є виконавцем фрагмента вказаної теми.

**Мета дослідження:** оптимізація стратегії седації пацієнтів після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу та стандартизування вибору седації з погляду на забезпечення стабільного гемодинамічного статусу пацієнта, раннього припинення штучної вентиляції легень, зниження тривалості перебування пацієнта у відділенні ІТ та лікарні.

**Задачі дослідження:** вивчити вплив трьох седативних агентів (пропофолу, дексмететомідину та їх комбінації) на гемодинаміку, частоту застосування симпатоміметиків під час кожної вище перерахованої стратегії



седації, тривалість штучної вентиляції, частоту виникнення післяопераційного порушення ритму, тривалість перебування у відділенні ІТ та лікарні у трьох групах.

Дослідити вплив пропофолу та дексмететомідину або їх комбінації на зниження частоти виникнення порушення ритму в перші три доби після оперативного втручання у пацієнтів після кардіохірургічного втручання із застосуванням штучного кровообігу.

Оцінити вплив трьох стратегій седації на гемодинамічний статус пацієнтів після кардіохірургічних операцій із застосування штучного кровообігу.

### Матеріали і методи дослідження.

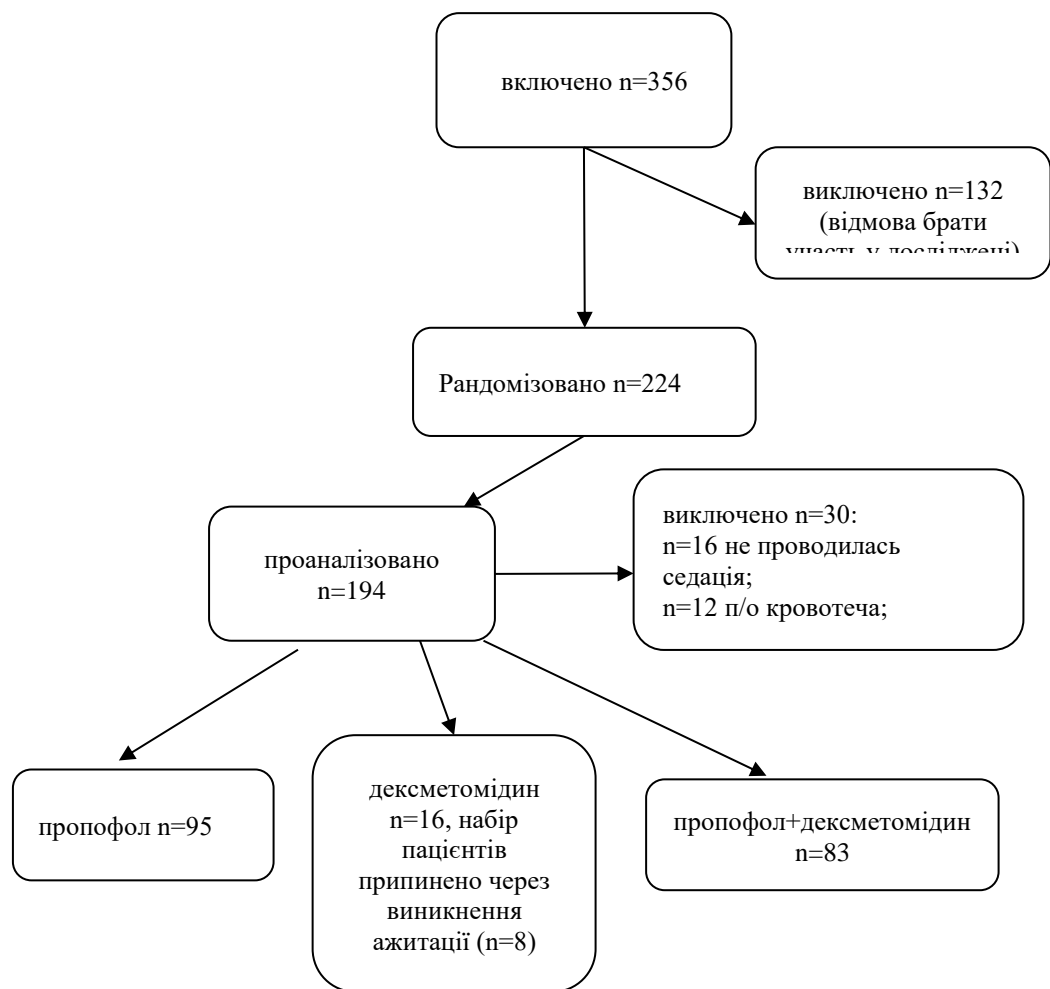


Рис.1 Діаграма розподілу учасників дослідження

У дослідження було включено 356 пацієнта, яким було виконано кардіохірургічне втручання із застосування штучного кровообігу на базі ТОВ “Медичний центр “Добробут-Поліклініка” (місто Київ) відділення кардіохірургії з ліжками інтенсивної терапії з 2017 по 2019 рік включно. Розподіл пацієнтів відбувався методом простої рандомізації. 30 пацієнтів було виключено з дослідження (n=16 не проводилась післяопераційна седація, n=12 післяопераційна кровотеча, яка потребувала спостереження більше 12 годин, n=1 реторакотомія, n=1 гостре порушення мозкового кровообігу). З 194 пацієнта 95 отримували моноседацію пропофолом, 16 моноседацію дексметомідином та 83 комбіновану седацію пропофолом та дексметомідином після аорто-коронарного-шунтування та\або протезування клапанів серця із застосування штучного кровообігу. Набір в групу седації дексметомідином був припинений через часті випадки n=8 виникнення ажитації.

Дослідження відповідає вимогам Гельсінської декларації. Критерії включення до дослідження: багатосудинне ураження коронарних артерій згідно до даних коронарографії; ураження клапанів серця підтверджене на ЕХО- КГ, яке підлягає оперативній корекції (аортальний стеноз III ст з градієнтом на аортальному клапані більше 42 мм.рт.ст., аортальна недостатність III ст., стеноз мітрального клапану II- III ст., мітральна недостатність II-III ст.), вік пацієнтів від 18-80 років; згода пацієнтів на участь в дослідженні; жінки, які мають негативний тест на вагітність і використовують ефективні засоби контрацепції протягом усього дослідження і протягом 3-х тижнів після його закінчення, або жінки, нездатні до дітородіння (жінки, які перенесли гістеректомію (видалення матки) або перев'язку маткових труб, жінки з клінічним діагнозом безпліддя) або знаходяться в менопаузі більше 1 року (відсутність менструації протягом як мінімум 12 місяців). До адекватних методів контрацепції відносяться: хірургічна стерилізація, подвійний бар'єрний метод контрацепції, місцева контрацепція. Критерії виключення: підвищена чутливість до пропофолу або

дексмедетомідину; пролонгована ШВЛ у випадку виникнення хірургічних ускладень (кровотеча, неадекватна перфузія міокарду) ; виникший ГПМК під час застосування ШК або в раньому післяопераційному періоді; перенесений ГПМК в анамнезі; нейродегенеративні захворювання в анамнезі; психічні розлади в анамнезі; застосування нейролептиків, антидепресантів впродовж останніх 5 років; перенесені кардіохірургічні втручання в минулому; пацієнти, які хворіють на ХОЗЛ (ст. GOLD 3-4); пацієнти, які хворіють на БА (персистуюча форма середнього або важкого ступеню), участь в будь-якому іншому клінічному випробуванні; виразкова хвороба шлунка або 12-палої кишки з ризиком виникнення кровотечі; хронічна ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 50 мл/год) Гостра ниркова недостатність, яка виникла під час оперативного втручання (кліренс креатиніну менше 50 мл/год, або зниження темпу діурез до 0.1 мл/год в перші 4 години після оперативного втручання та не відповідає на терапію діуретиками); хронічна печінкова недостатність у випадку якщо є лабораторні ознаки гіпокоагуляції без використання антикоагулянтної терапії (МНВ > 1.5 ПТІ < 75); якщо пацієнт не припинив прийом антикоагулянтів або антиагрегантів в предопераційному періоді: варфарин за 5 днів до операції, клопідогрель за 5-7 днів до операції, ксарелто/прадакса за 3 дні до операції); наявність у пацієнта на даний момент або в анамнезі будь якого гематологічного захворювання; зловживанням алкоголем в анамнезі (3-4 рази на тиждень); стан після хіміотерапії; вагітність, лактація. Інтраопераційно у всіх пацієнтів застосовувалась індукція пропофолом в стандартних дозах. Анестезія підтримувалась інгаляційними анестетиками. Знеболення проводилось неперервною інфузією розчину фентанілу. Після оперативного втручання пацієнти переводились до відділення інтенсивної терапії з вже налагодженою седацією. Всі пацієнти отримували стандарту схему знеболення: постійна інфузія морфіну гідрохлориду 10-20 мкг/кг/год, болюсне введення декскетопрофену кожні 8 годин, болюсне введення парацетамолу кожні 8 год. Седативні та опіодні препарати вводились безперервною інфузією за допомогою шприцевого

перфузору BBraun Space.

В дослідженні було виділено три групи:

1 група (PR): пацієнти, яким проводилась седація пропофолом 1-1.5 мг/кг/г,

2 група (DEX): пацієнти, яким проводилось седація дексмететомідіном 0.5- 1.0 мкг/кг/г,

3 група (DEX+PR): комбінація пропофола 0.5-1.5 мг/кг/г та дексмететомідину 0.2-0.7 мкг/кг/г.

Розподіл пацієнтів по групам відбувався за допомогою простої рандомизації. Вплив на гемодинамічний статус пацієнта оцінювався шляхом безперервного вимірювання інвазивного артеріального тиску монітором Nicon Kohden. Реєстрація тиску в чек-листі проводилась по годинно, а випадку зниження СрАТ нижче 70 мм.рт.ст дані вносились додатково в чекліст пацієнта. Ініціацією для застосування симпатоміметичної терапії був СрАТ нижче 70 мм.рт.ст. Також в чекліст вносились дані щодо часу застосування, тривалості застосування та доз норадреналіну. Безперервне динамічне спостереження за пацієнтами відбувалось перші 12 годин після оперативного втручання. Також після набору 16 пацієнтів у групу седації тільки дексмететомідіном набір в дану групу було припинено у зв'язку з частими випадками ажитації пацієнтів та знижену спроможність толерування ендотрохеальної трубки.

В експерименті було вивчено вплив пропофолу, дексмететомідину та їх комбінації на гемодинамічний статус пацієнта, частоту використання та дози симпатоміметичних препаратів під час кожної стратегії седації, тривалість штучної вентиляції пацієнтів, частоту виникнення порушення ритму в післяопераційному періоді. Методи дослідження – загальноклінічні, інструментальні (Bispectral index- monitor), кореляційний аналіз, метод імплікаційних шкал (Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), Ramsey Sedation Scale (RAS), Rapid Shallow Breathing index, Behavioral Pain Scale).

Математична обробка даних проводилась на програмному забезпеченні

GraphPad Prism 9.0 компанії GraphPad Software, LLC на ліцензійних умовах. Статистична обробка проводилась непараметричними методами (Краскела — Уолліса, тест Фішера,  $\chi^2$  - квадрат). Для надання кількісних ознак розраховувалися середнє значення показника та стандартне відхилення ( $\pm$  SD). Для порівняння показників у трьох групах використаний критерій Краскала — Уолліса (закон розподілу відрізнявся від нормального). Рівень статистичної значущості було прийнято  $p < 0.05$  та при порівнянні трьох груп рівень статистичної значущості був прийняти  $p < 0.017$  з урахуванням поправки Бонферроні.

З метою представлення кількісних ознак розраховувались середні значення показників та стандартне відхилення (середнє квадратичне відхилення) ( $\pm$ SD). Дані аналізувались за допомогу one-way ANOVA test (при умові нормального закону розподілу та квадратичним відхиленням) після проходження тесту на нормальності розподілу (D'Agostino & Pearson test, Shapiro-Wilk test). У випадку, якщо дані не проходили тест (на підтвердження нормального закону розподілу на нормальність розподіл, аналіз виконувався за допомогою two-tailed Chi-Square test. Дані в одній групі дослідження оцінювались за допомогою paired correlation. Аналіз зміни показників з часом здійснювався за допомогою критерія Фрідмана (для повторних вимірювань). Оцінка впливу різних чинників на час вентиляції та тривалість перебування пацієнтів у ВІТ та лікарні аналізувався за допомогою логістично регресійного аналізу.

**Наукова новизна дослідження:** вперше було вивчено вплив комбінації пропофолу та дексмететомідину як єдиної стратегії седації пацієнтів після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу та вперше було порівняно три стратегій седації (пропофолу, дексмететомідину та їх комбінації). Було встановлено закономірності впливу трьох стратегій седації на гемодинамічний статус пацієнта, можливість впливу на зниження частоти розвитку миготливої аритмії та тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та загальної тривалості перебування в лікарні.

Отримані дані стали Практичні рекомендації, які базуються на основних положеннях дисертації, впроваджені в практичну діяльність ТОВ “Медичний центр “Добробут-Поліклініка” (місто Київ) відділення кардіохірургії з ліжками інтенсивної терапії, а також в практичну діяльність КНП «Київська міська лікарня №17» у відділенні інтенсивної терапії. Також матеріали дисертаційного дослідження включені до лекційного курсу кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

## **ВИСНОВКИ**

В рамках виконання дисертаційної роботи вирішено актуальне завдання щодо оптимізації стратегії седації пацієнтів після кардіохірургічних втручань з урахуванням особливостей категорії пацієнта, яким проводилась кардіохірургічна корекція із використання штучного кровообігу, вирішено питання мінімізації впливу на гемодинамічний профіль пацієнта, розглянуто роль впливу фракції викиду лівого шлуночка на гемодинамічний профіль під впливом післяопераційної седації.

1. Частота виникнення потреби в симптоматичній підтримці не залежала від вихідної фракції викиду лівого шлуночка та ступеню серцевої недостатності. На частоту виникнення потреби симпатоміметичної терапії стратегія седації мала прямий вплив. В групі комбінації пропофола та дексмететомідину частота використання норадреналіну була менша ( $p=0.0011$ ). Теж саме в групі, в якій була використана седація тільки пропофолом дози симпатоміметиків були вищі. Дози норадреналіну були вищу у групі, де проводилась моноседація пропофолом в порівнянні з групою де застосовувалась седація комбінацією препаратів  $p=0.0091$  (95% CI 0.01373 - 0.1188), а при порівнянні груп моноседації дексмететомідином та комбінацією препаратів вищі дози симпатоміметиків використовувались у пацієнтів, які отримували моноседацію дексмететомідином  $p=0.006$  (95% CI 0.03043 - 0.2214). В групі, якій проводилась седація ізольовано

дексмедетомідином частота виникнення ажитації була більше, але цей факт потребує проведення додаткового дослідження.

Група в якій седація проводилась дексмедетомідином потребувала корекції гемодинаміки рідше, але дози норадреналіну в цій групі були найвищими з усіх трьох груп. Найменш гемодинамічно значимою була седація із використанням комбінації пропофолу та дексмедетомідину.

2. Згідно до проведеного дослідження у пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді після кардіохірургічних втручань не виявлено впливу між стратегією седації, вихідною фракцією лівого шлуночка та частотою застосування норадреналіну, добутаміну, допаміну або їх комбінації ( $p=0.2093$ ). Але виявлено, що інотропну/вазопресорну терапія частіше була необхідна пацієнтам із ФВ менше 55%. Пацієнти цієї групи седації з ФВ  $\geq 55\%$  ( $n=23$ ) в 89.96% ( $n=20$ ) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки. У пацієнтів з ФВ 55 - 40% ( $n=91$ ) інотропну підтримку проводили у 72.82% ( $n=81$ ) випадках. Пацієнти з ФВ 40 - 30% ( $n=27$ ) отримували інотропну підтримку проводили у 96.3% ( $n=26$ ). Пацієнтам з ФВ  $\leq 30\%$  ( $n=18$ ) інотропну підтримку проводили у 61.11% ( $n=15$ ). В незалежності від стратегії седації. Дози добутаміну та допаміну були однаковими в усіх 3х групах седації, що може говорити на користь відсутності впливу стратегії седації на частоту виникнення синдрому зниження серцевого викиду.

Під час аналізу також виявлено, що дози та частота використання норадреналіну були вищими в групі де седація проводилась пропофолом ( $p=0.0011$ ), що може свідчити про те, що седація пропофолом призводить до більшої частоти виникнення гіпотензії, корекція якої потребує більш високі дози норадреналіну.

3. Не було виявлено зв'язку між післяопераційної седації та частотою виникнення післяопераційних аритмій в усіх трьох групах ( $p=0.1107$ ). При визначенні наявності взаємозв'язку між стратегією седації та частоту виникнення порушення ритму в післяопераційному періоді виявлено, що в групі де використовувалась седація пропофолом у 21 пацієнта спостерігалась

післяопераційна аритмія, що складає 22.11% від загальної кількості пацієнтів даної групи. У 1 пацієнта, який мав аритмію в передопераційному періоді було зафіксовано відновлення синусового ритму.

У групі седації дексметомідіном післяопераційна аритмія в даній групі седації спостерігалась у 8 пацієнтів, що також складає 50% від загальної кількості пацієнтів цієї групи. Серед 8 пацієнтів у яких була зареєстрована післяопераційна аритмія 5 пацієнтів перед оперативним втручанням не було зареєстровано порушення ритму, що складає 31.25%.

В групі де використовувалась комбінація препаратів у 22 пацієнтів спостерігалась післяопераційна аритмія, що складає 26.51% від загальної кількості пацієнтів даної групи.

4. Не існує прямої кореляції між стратегією седації та тривалістю ШВЛ у пацієнтів після кардіохірургічних втручань з використанням ШК. При порівнянні групи седації ізольовано пропофолом та ізольованою седацією дексметомідіном не виявлено впливу цих стратегій седації на тривалість штучної вентиляції легень ( $p=0.4255$ ). При порівнянні групи пацієнтів, які отримували моноседацію пропофолом та комбінацією препаратів (пропофолом та дексметомідіном) також не було виявлено різниці в тривалості штучної вентиляції ( $p=0.5688$ ). Порівняння групи моноседації дексметомідіном та комбінацією препаратів також говорить про відсутність різниці в тривалості перебування пацієнта на штучній вентиляції легень ( $p=0.7607$ ).

Після отримання результатів впливу стратегії седації на тривалість штучної вентиляції легень додатково проведено аналіз впливу інших факторів на тривалість штучної вентиляції легень, а саме вага пацієнта, використання симпатоміметичної підтримки норадреналіном, тривалість використання симпатоміметичної підтримки, мінімальна температура під час оперативного втручання, мінімальна температура після оперативного втручання. Вплив на тривалість штучної вентиляції мав тільки рівень інтраопераційної гіпотермії



( $p=0.0013$ , 95% CI від -0.3113 до - 0.03830). Цей факт потребує додатковий поглиблених досліджень.

5. Седація комбінацією дексметомідину та пропофолу може зменшувати тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі ( $p < 0.0001$ ). Не виявлено впливу ні однієї стратегії седації на тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії ( $p=0.3903$ ). Ранній початок вазоактивної підтримки при седації комбінацією препаратів (дексметомідином та пропофолом) знижує тривалість перебування у ВІТ ( $p<0.0001$ ).

**Ключові слова:** седація, кардіохірургічні втручання, штучний кровообіг, пропофол, дексметомідин, комбінація препаратів для седації, фракція викиду лівого шлуночка, синдром зниження серцевого викиду, кардіоанестезіологія, гемодинаміка, післяопераційна аритмія, тривалість ШВЛ, системна запальна реакція.

## SUMMARY

Plechysta Y.E. Selection of the optimal method of sedation in the early postoperative period for patients after cardiac surgery interferences by application of artificial circulation of blood: comparison of the use of propofol, dexmedetomidine or their combination. - Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation is on the receipt of the scientific degree of Doctor of Philosophy for specialty 222 "Medicine". - Bogomolets National Medical University, Ukraine, Kyiv, 2023.

**Contents.** The scientific work is devoted to the analysis of possible ways to optimize the strategy of sedation of patients after cardiac surgery interferences. All patients after cardiac surgery operations with the use of artificial circulation of blood using artificial circulation of blood require postoperative sedation in order to achieve normothermia, stabilize hemodynamics, achieve an adequate level of hemostasis and restore respiratory function.

Sedation is one of the most important interventions that patients receive in

intensive care units of all specialties and especially for patients undergoing artificial ventilation of lungs. However, despite the remarkable progress and development of anesthesiology and intensive care in recent years, there have been no double-blind trials or large randomized research that would allow us to make a choice about the best sedation strategy among all the currently available sedation drugs on the market.

In the 80s and 90s, the practice of selecting the method of sedation and drugs for adult patients in the intensive care unit was largely just a continuation of the practice of general anesthesia, and some patients did not receive sedation at all.

The first guidelines for the choice of sedation method, published in 1995, contained six recommendations and were based on 13 references. In 2002 the Society of Critical Care Medicine proposed 28 recommendations based on 235 publications. However, the 1995 and 2002 guidelines recognized the lack of high-quality research in this area.

At the moment, there are no unified standardized recommendations for sedation of patients in the intensive care unit and, in particular, patients after cardiac surgery interferences. This applies not only to our country, but also to the countries of Europe and the United States.

In recent years, there has been a great deal of interest in the use of dexmedetomidine as a drug for monosedation of patients in intensive care units, including patients after cardiac surgery. However, despite the number of researches, there is no consensus on the optimal choice of sedation.

How long the sedation lasts after the drug is discontinued, which drug to choose and doses to apply that are all important aspects that have an impact on the result, as both excessive and insufficient sedation can have potentially harmful consequences. Excessive sedation can increase the time for ventilatory support and affect the length of stay in the ICU and the overall hospitalization time. But at the same time, insufficient sedation can cause hypercatabolism, immunosuppression, hypercoagulation, and increased sympathetic activity [185, 368, 389].

Sedation of patients after cardiac surgery interferences is somewhat different

from sedation of patients after other surgical interventions in many aspects, but the main components of sedation remain the same: the concept of the "triad of sedation".

The use of sedation according to the concept of the "triad of anesthesia" emphasizes the pharmacodynamic interactions between sleeping-pills, by analgetics and by muscular relaxants and the recognition that the simultaneous introduction of drugs of each class allows to use lower doses drugs of all classes. The concept of the "triad of sedation in intensive care" recognizes the following issues as the main directions: pain, agitation, and medicamental oppression of level of consciousness. Approaches to managing these components are inextricably linked. According to the principle that it is better to treat the disease than to mask it, sedatives should be used only when the issue of analgesia is resolved [145, 320, 410].

Patients who have undergone coronary artery bypass grafting (CABG) regularly require postoperative sedation. During the immediate postoperative period, there are rapid and frequent fluctuations in body temperature, hemodynamics, and volemic status of the patient, as well as changes in sedation or analgesia levels, vascular tone, coagulation status, and catecholamine levels [286]. Such changes increase the risk of adverse outcomes for patients with coronary artery disease [286].

Most researches of perioperative myocardial infarction (MI) were focused on preoperative or intraoperative ischemia and did not include the identification of the effect of sedation on the occurrence and creation of conditions that may contribute to the development of myocardial ischemia in the early postoperative period after cardiac surgery interferences by application of artificial circulation of blood.

The modes of sedation are an important aspect and have a significant impact on the patient's hemodynamic profile. The modes of sedation are also of particular importance in the postoperative period, especially for patients after the use of artificial circulation of blood, taking into account expressed vasoplegia that causes hemodynamic instability. In combination with the negative effect of sedatives on hemodynamics by reducing vascular resistance and, as a result, lowering blood pressure, which can lead to a decrease in perfusion pressure.

Most cardiac surgeries are performed with the use of artificial circulation of

blood, which clearly affects physiological processes and leads to postoperative complications specific to artificial circulation of blood for some patients. These types of complications include vasospasm, impaired platelet-endothelial cell interaction, and a general inflammatory response due to blood contact with synthetic surfaces of the heart-lung machine [70]. The result is a decrease in adequate microcirculation of the heart, brain, and other organs, which can lead to organ dysfunction [32, 70, 163, 238, 488].

One of these complications can be distributive shock, which is a consequence of a sharp decrease in systemic vascular resistance [163].

According to the results of researchers, the frequency of vasodilation shock is 5-8% after the use of artificial circulation of blood [32, 163, 238, 488]. Vasodilation shock is even more common for patients with implanted LVADs - 42% or in the case of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction and is 27% [32, 163, 238, 488]. Risk factors for vasodilation shock for cardiac surgery patients include reduced ejection fraction, prolonged aortic clamping time, male gender, and preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy [32, 163, 238, 488].

It is impossible to underestimate the negative impact of vasodilation shock on the early postoperative period and the negative impact on all organs and systems. Patients who develop vasoplegia in the postoperative period have an increased likelihood of postoperative bleeding, kidney and liver damage, neurological dysfunction, and respiratory failure. In combination with the possible negative effect of sedation on the patient's hemodynamic status, the probability of developing target organ damage may increase.

Previous researches related to the relationship between the hemodynamic response to stimulation and its correction by anesthetics have focused on the intraoperative period. To date, the only research that focused on the postoperative period, showed that the combination of a standard sedation regimen, such as midazolam, with a continuous infusion of opioids reduces the severity but not the incidence of postoperative myocardial ischemia and does not change the incidence of hemodynamic instability [287].

In one randomized prospective research, 68% of patients sedated with propofol versus 31% of patients sedated with midazolam had a >20% reduction in systolic blood pressure after a loading dose [32, 238, 488].

Also, one of the English research teams concluded that propofol tripled the risk of hypotension among patients with critical illnesses and had a higher risk of requiring vasopressors to treat hypotension [39, 260, 249].

On the other hand, there are a number of researchers who show a negative effect of dexmedetomidine on hemodynamics [27].

According to the recommendations of the European Association of Cardiothoracic Anesthesiologists, the most optimal mean arterial pressure (MAP) is 80 mmHg. According to the CCABOT research, which divided patients into two groups with high target pressure (MAP 80-100 mmHg) and low target pressure (MAP 50-60 mmHg), the percentage of cardiac and neurological complications was 4.8% in the high target pressure group and 12.9% in the low target pressure group [162].

Another significant aspect in the early postoperative period is the duration of mechanical ventilation. In the past, cardiac surgery patients were kept on mechanical ventilation overnight after surgery and a strategy of high-dose opioids for sedation and postoperative analgesia was used [184].

However, in the early 1990s, a different strategy for patients after cardiac surgery was approved - fast-track cardiac anesthesia (FTCA). This protocol was introduced to address the growing demand for cardiac surgery with limited departmental resources, and later introduced to reduce economic costs and improve the quality of care.

In many departments, patients are currently extubated on the operating table or within hours of surgery. A fast-track cardiac anesthesia protocol is defined as a comprehensive measure that includes several components of anesthesia during cardiac surgery and in the postoperative period, with the ultimate goal of early extubation after surgery and a shorter length of stay in the intensive care unit and hospital. These components of fast-track cardiac anesthesia include the use of low

doses of opioids during anesthesia, the use of a time-directed extubation protocol. Despite the fact that the fast-track protocol is safe and effective and cost-effective, the failure rate of this protocol is 11% [255, 444].

Early tracheal extubation after surgery is a key component of the protocol. It reduces the length of the patient's stay in the intensive care unit and in the hospital, which leads to lower hospital costs and increased hospital efficiency [184].

The purpose of the dissertation was to analyze and optimize the sedation strategies most commonly used in everyday practice by anesthesiologists in IT departments after cardiac surgery with the use of artificial circulation of blood.

Based on the purpose of the dissertation research, the following questions were formed:

1. To determine the effect of sedation with propofol, dexmedetomidine and their combination on the hemodynamic status of patients after cardiac surgery with the use of artificial circulation of blood;

2. To track the relationship between the sedation drug, the initial left ventricular ejection fraction of patients and the frequency of the need for sympathomimetic support (norepinephrine) and inotropic support (dobutamine) in the early postoperative period.

3. To investigate the relationship between these three types of sedation and the duration of mechanical ventilation;

4. To identify the relationship between the sedation strategy and the incidence of rhythm disturbance in the postoperative period;

5. To investigate the effect of sedation on the length of stay in the intensive care unit and the total length of hospitalization;

The dissertation is a fragment of the department's research topic, state registration number 0120U100657. The work will be performed at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Bogomolets National Medical University. The dissertator is the performer of a fragment of the specified theme.

**The purpose of the research.** Optimization of the strategy of sedation of patients after cardiac surgery interferences with the use of artificial circulation of

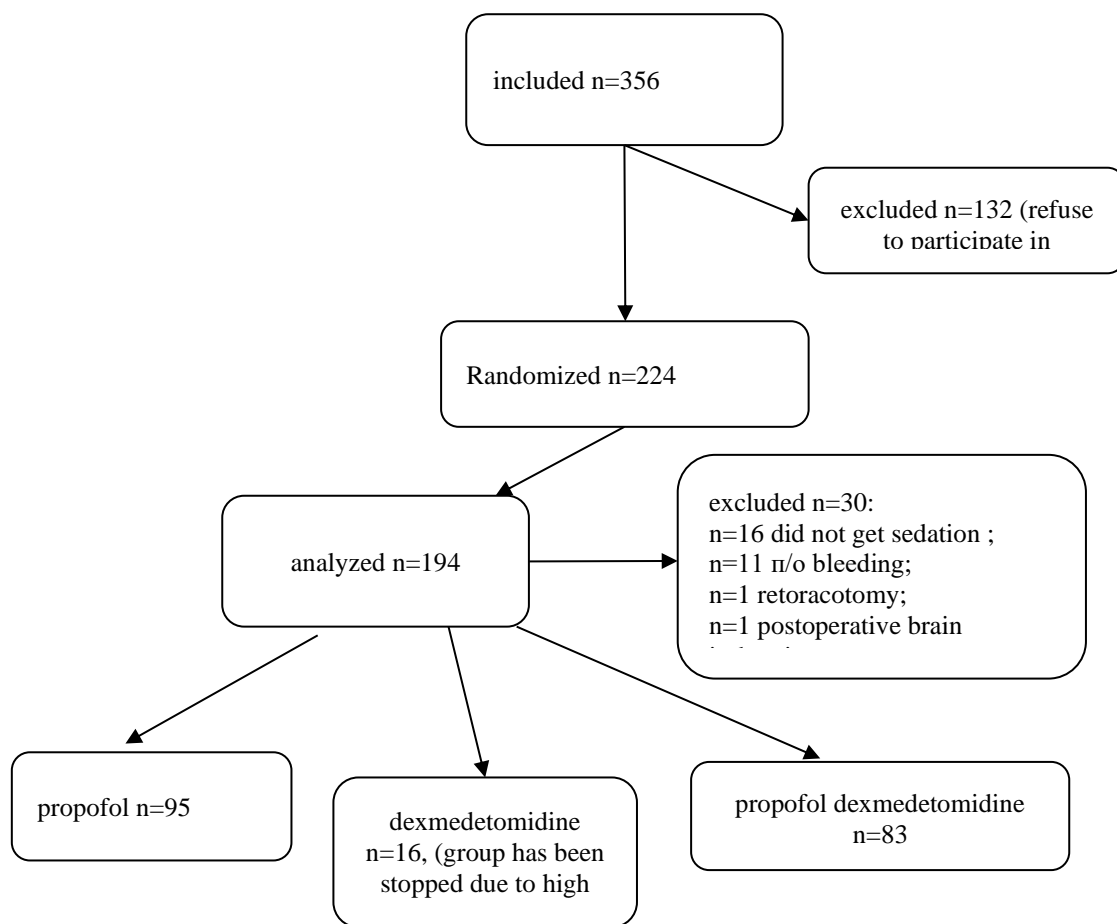
blood and standardization of the choice of sedation in terms of ensuring a stable hemodynamic status of the patient, early cessation of artificial lung ventilation, reducing the incidence of agitation, reducing the length of stay in the IT department and hospital.

**Research objectives:** To research the effect of three sedative agents (propofol, dexmedetomidine and their combination) on hemodynamics, the frequency of sympathomimetics during each of the above sedation strategies, the duration of artificial ventilation, the incidence of atrial fibrillation, delirium for patients after cardiac surgery interferences with the use of artificial circulation of blood, the length of stay in the IT department and hospital in three groups.

To investigate the effect of propofol and dexmedetomidine or their combination on reducing the incidence of atrial fibrillation in the first three days after surgery and the incidence of delirium for patients after cardiac surgery interferes with the use of artificial circulation of blood.

To evaluate the effect of three sedation strategies on the hemodynamic status of patients, the level of comfort and cooperation between the patient and medical staff after cardiac surgery with the use of artificial circulation.

**Materials and methods of the research.**



Picture 1. Diagram of distribution of research participants

The research included 356 patients who underwent cardiac surgery with the use of artificial circulation of blood at Dobrobut Polyclinic Medical Center LLC from 2017 to 2019 inclusive. Patients were allocated by simple randomization. 30 patients were excluded from the research (n=16 did not undergo postoperative sedation, n=11 postoperative bleeding that required observation for more than 12 hours, n=1 retractorotomy, n=1 acute cerebrovascular accident). Out of 194 patients, 95 received propofol monosedation, 16 dexmedetomidine monosedation, and 83 combined propofol and dexmedetomidine sedation after coronary artery bypass grafting, heart valve replacement with the use of cardiopulmonary bypass grafting. Recruitment to the sedation group dexmedetomidine was administered due to frequent cases (n=8) of agitation.

The research meets the requirements of the Declaration of Helsinki. Inclusion criteria for the research: multivessel coronary artery disease according to coronary



angiography; heart valve disease confirmed by ECHO-CG, which is subject to surgical correction (aortic stenosis of grade III with a gradient on the aortic valve of more than 42 mm Hg, aortic insufficiency of grade III, mitral valve stenosis of grade II-III mitral insufficiency of II-III grade.), age of patients from 18-80 years; patients' consent to participate in the research; women who have a negative pregnancy test and use effective contraception throughout the research and for 3 weeks after its completion, or women who are unable to bear children (women who have undergone hysterectomy (removal of the uterus) or tubal ligation, women with a clinical diagnosis of infertility) or are menopausal for more than 1 year (absence of menstruation for at least 12 months). Adequate contraceptive methods include: surgical sterilization, double barrier method of contraception, local contraception. Exclusion criteria: hypersensitivity to propofol or dexmedetomidine; prolonged mechanical ventilation in case of surgical complications (bleeding, inadequate myocardial perfusion); STEMI during the use of CPB or in the early postoperative period; history of STEMI; history of neurodegenerative diseases; history of mental disorders; use of neuroleptics, antidepressants in the last 5 years; history of cardiac surgery; patients with COPD (Art. GOLD 3-4); patients with asthma (persistent moderate or severe asthma), participation in any other clinical trial; gastric or 12 duodenal ulcer with a risk of bleeding; chronic renal failure (ClCr less than 50 ml/h). Acute renal failure that occurred during surgery (ClCr less than 50 mL/h, or a decrease in the rate of diuresis to 0.1 mL/h in the first 4 hours after surgery and does not respond to diuretic therapy); chronic hepatic failure if there are laboratory signs of hypocoagulation without the use of anticoagulation therapy (INR > 1.5 PTI < 75); if the patient has not stopped taking anticoagulants or antiplatelet agents in the preoperative period: warfarin 5 days before surgery, clopidogrel 5-7 days before surgery, xarelto/pradaxa 3 days before surgery); the patient's current or previous history of any hematological disease; history of alcohol abuse (3-4 times a week); condition after chemotherapy; pregnancy, lactation. Intraoperatively, all patients were induced with propofol in standard doses. Anesthesia was maintained by inhalation anesthetics. Anesthesia was provided by continuous infusion of

fentanyl solution. After the surgery, patients were transferred to the intensive care unit with established sedation. All patients received a standardized anesthesia regimen: morphine at a dose of 10-20 mcg/kg/h, dexketoprofen every 8 hours, paracetamol every 8 hours. Sedatives were administered by continuous infusion using a BBraun Space syringe perfusor.

The research identified three groups:

1 group (PR): patients undergoing sedation with propofol 1-1.5 mg/kg/g;

2 group (DEX): patients undergoing sedation with dexmedetomidine 0.5-1.0 mcg/kg/g;

3 group (DEX+PR): a combination of propofol 0.5-1.5 mg/kg/g and dexmedetomidine 0.2-0.7 µg/kg/g.

Patients were assigned to groups by simple randomization. The effect on the patient's hemodynamic status was assessed by continuously measuring invasive blood pressure with a Nikon Kohden monitor. The pressure was recorded in the checklist hourly, and in the case of a decrease in SBP below 70 mmHg, the data were additionally entered into the patient's checklist. The initiation of sympathomimetic therapy was triggered by SBP below 70 mmHg. The checklist also included data on the time of use, duration of use, and doses of norepinephrine. Continuous dynamic monitoring of patients was performed for the first 12 hours after surgery. Also, after enrolling 16 patients in the dexmedetomidine-only sedation group, enrollment in this group was discontinued due to frequent cases of patient agitation and reduced ability to tolerate the endotracheal tube.

The experiment studied the effect of propofol, dexmedetomidine and their combination on the hemodynamic status of the patient, the frequency of use and doses of sympathomimetic drugs during each sedation strategy, the duration of artificial ventilation of patients, the incidence of atrial fibrillation, the incidence of postoperative delirium. Research methods: general clinical, instrumental (Bispectral index- monitor), correlation analysis, method of implicative scales (Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), Ramsay Sedation Scale (RAS), Rapid Shallow Breathing index, Behavioral Pain Scale).

Mathematical data processing was performed using the GraphPad Prism 9.0 software by GraphPad Software, LLC under licensed terms. Statistical processing was performed using non-parametric methods (Kruskal-Wallis, Fisher's test, Chi-square). The mean value of the indicator and the standard deviation ( $\pm$ SD) were calculated to provide quantitative features. The Kruskal-Wallis test was used to compare the indicators in the three groups (the distribution law differed from the normal one). The level of statistical significance was accepted as  $p < 0.05$  and when comparing the three groups, the level of statistical significance was accepted as  $p < 0.017$ , taking into account the Bonferroni correction.

In order to present quantitative features, mean values and standard deviation (standard deviation) ( $\pm$ SD) were calculated. The data were analyzed using a one-way ANOVA test (assuming a normal distribution law and a standard deviation) after passing the test for normal distribution (D'Agostino & Pearson test, Shapiro-Wilk test). In case the data did not pass the test (to confirm the normal distribution law for normality of distribution), the analysis was performed using a two-tailed Chi-Square test. Data in one research group were evaluated using paired correlation. The analysis of changes in indicators over time was performed using the Friedman test (for repeated measurements). The impact of various factors on ventilation time and length of stay in the IT department and hospital was analyzed using logistic regression analysis. The quality of the models was analyzed by the area under the ROC curve (AUC), and the 95% confidence interval (CI) was calculated.

### **Scientific novelty of the research.**

For the first time, the effect of the combination of propofol and dexmedetomidine as a single strategy for sedation of patients after cardiac surgery interferences by application of artificial circulation of blood was studied and for the first time three sedation strategies (propofol, dexmedetomidine and their combination) were compared. The regularities of the effect of the three sedation strategies on the hemodynamic status of the patient, the frequency of agitation, the possibility of influencing the reduction of the frequency of atrial fibrillation and length of stay in the intensive care unit and total length of hospital stay were

established.

The data obtained have become part of the local protocol for managing patients after cardiac surgery at Dobrobut Polyclinic Medical Center LLC.

## CONCLUSIONS

As part of the dissertation, the urgent task of optimizing the strategy of sedation of patients after cardiac surgery was solved, taking into account the characteristics of the category of patients who underwent cardiac surgery interferences with the use of artificial circulation of blood, the issue of minimizing the impact on the hemodynamic profile of the patient was resolved, the role of the effect of the ejection fraction on the hemodynamic profile under the influence of postoperative sedation was considered.

1. The hemodynamic status of patients after cardiac surgery with the use of artificial circulation of blood in all 3 groups did not have a statistically significant difference between these groups  $p > 0.05$ , which indicates the absence of an effect on SBP. When comparing propofol and the drug combination, a difference in SBP values was found at 6 (360 minutes) ( $p = 0.0091$ ), 7 (420 minutes) ( $p = 0.0141$ ), 8 hours (480 minutes) ( $p = 0.0010$ ), but taking into account the mean SBP at 360 minutes ( $p > 0.9999$ ), 420 minutes ( $p > 0.9999$ ), 480 minutes ( $p = 0.9087$ ), the SBP fluctuations were not clinically significant. The correct criterion for patients of this category is not so much fluctuations in SBP, DBP or MAP as the fact of the use of sympathomimetic support to correct hemodynamic disorders. The incidence of hemodynamic disorders that required correction in the early postoperative period with norepinephrine (in the propofol group ( $n = 95$ ) was 35.79% ( $n = 34$ ), in the group of combination of propofol and dexmedetomidine ( $n = 83$ ) 12.05%, and in the group of dexmedetomidine sedation ( $n = 5$ ) 31.25% ( $p = 0.0011$  df 13.56.2 CI 95%). The doses of norepinephrine in the group of propofol-oriented sedation were  $0.24 \pm 0.18$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , in the group of dexmedetomidine sedation  $0.25 \pm 0.12$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , and in the group of the combination of the above drugs  $0.18 \pm 0.11$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . The doses of norepinephrine were higher in the group with mono sedation with propofol

compared to the group with sedation with a combination of drugs  $p=0.0091$  (95% CI 0.01373 - 0.1188), and when comparing the groups of mono sedation with dexmedetomidine and a combination of drugs, higher doses of sympathomimetics were used for patients receiving mono sedation with dexmedetomidine  $p=0.006$  (95% CI 0.03043 - 0.2214). According to our data, the incidence of hypotension during propofol sedation was higher in the group where patients received propofol sedation. The group in which sedation was performed with dexmedetomidine required hemodynamic correction less often, but the doses of norepinephrine in this group were the highest of all three groups. The least hemodynamically significant was sedation with a combination of propofol and dexmedetomidine.

2. For patients in the early postoperative period after cardiac surgery, there was no effect between the sedation strategy, left ventricular ejection fraction, and the frequency of norepinephrine, dobutamine, dopamine, or their combination ( $p=0.2093$ ). However, it was found that inotropic/vasopressor therapy was more often required for patients with LVEF less than 55%, regardless of the sedation strategy. The doses of dobutamine and dopamine were the same in all 3 sedation groups, which may indicate that there was no difference in the incidence of cardiac output reduction syndrome. The analysis also revealed that the doses and frequency of norepinephrine use were higher in the propofol sedation group ( $p=0.0011$ ), which may indicate that propofol sedation leads to a higher incidence of hypotension, which requires higher doses of norepinephrine. In the propofol sedation group, the mean doses of norepinephrine were  $0.2437 \pm 0.1792 \mu\text{g/kg/min}$ , in the dexmedetomidine group  $0.4700 \pm 0.4190 \mu\text{g/kg/min}$ , and in the drug combination group  $0.1740 \pm 0.1059 \mu\text{g/kg/min}$  ( $p=0.0011$ ). When analyzing the data obtained on norepinephrine doses when comparing the propofol and dexmedetomidine groups, no difference in the doses used was found  $p=0.2976$  (95% CI -0.1541-0.03485). The doses of norepinephrine were higher in the propofol group compared to the combination group  $p=0.0091$  (95% CI 0.01373 - 0.1188), and when comparing the dexmedetomidine and combination groups, higher doses of sympathomimetics were used for patients receiving dexmedetomidine sedation  $p=0.006$  (95% CI 0.03043 -

0.2214). In the propofol sedation group, the mean doses of dobutamine were  $3.487 \pm 1.067$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , in the DEX group  $3.927 \pm 1.494$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , and in the drug combination group  $3.396 \pm 1.091$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ( $p=0.3389$ ). When analyzing the data obtained on dobutamine doses when comparing the propofol and dexmedetomidine groups,  $p=0.4687$  (95% CI -1.326-0.4460), propofol sedation compared with the drug combination sedation group,  $p=0.8982$  (95% CI -0.3978-0.5798), DEX and DEX+PR  $p=0.3075$  (95% CI -0.3240-1.386), no difference was found. In the propofol sedation group, the average dose of dopamine was  $5 \pm 1.225$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , in the dexmedetomidine group  $4.5 \pm 0.7071$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , and in the drug combination group dopamine was not used. When analyzing the data obtained on dopamine doses when comparing the propofol and dexmedetomidine groups,  $p=0.5810$  (95% CI -2.355 to 1.355). In the group receiving propofol sedation ( $n=95$ ), 83.16% ( $n=79$ ) of patients received inotropic/vasopressor therapy ( $p=0.2093$ ). Patients in this sedation group with  $\text{EF} \geq 55\%$  ( $n=29$ ) required inotropic/vasopressor support in 68.97% ( $n=20$ ) of cases. Patients in this sedation group with  $\text{EF} 55\text{-}40\%$  ( $n=39$ ) in 87.18% ( $n=34$ ) of cases required inotropic/vasopressor support, and with  $\text{EF} 40\text{-}30\%$  ( $n=13$ ) in 92.31% ( $n=12$ ) of cases. 92.89% ( $n=13$ ) of patients with  $\text{LVEF} \leq 30\%$  ( $n=14$ ) under propofol sedation received a prolonged infusion of inotropes/vasopressors ( $p=0.0963$ ). In the dexmedetomidine group ( $n=16$ ), 81.25% ( $n=13$ ) received maintenance inotropic/vasopressor therapy ( $p=0.2093$ ). Patients in this sedation group with an ejection fraction  $\geq 55\%$  ( $n=23$ ) required inotropic/vasopressor support in 89.96% ( $n=20$ ) of cases. Patients in this sedation group with  $\text{LVEF} 55\text{-}40\%$  ( $n=40$ ) required inotropic/vasopressor support in 90.91% ( $n=40$ ) of cases, and with  $\text{LVEF} 40\text{-}30\%$  ( $n=13$ ) in 100% ( $n=13$ ) of cases. 100% ( $n=3$ ) of patients with  $\text{LVEF} \leq 30\%$  ( $n=3$ ) in propofol sedation received a prolonged infusion of inotropes/vasopressors. ( $p=0.5456$ ) When analyzing the frequency of inotropic therapy in each EF group without taking into account the type of sedation, it was found that in the EF group  $\geq 55\%$  ( $n=58$ ), inotropic support was performed in 75.86% ( $n=44$ ), which is 22.68% of the total number of patients in all 3 groups. In EF 55 - 40% ( $n=91$ ), inotropic support was performed in 72.82% ( $n=81$ ) cases,

which is 41.74% of the total number of patients in all 3 groups. In EF 40 - 30% (n=27), inotropic support was performed in 96.3% (n=26), which is 13.4% of the total number of patients in all 3 groups. In EF  $\leq$  30% (n=18), inotropic support was performed in 61.11% (n=15), which is 83.3% of the total number of patients in all 3 groups (p=0.0484). When comparing the groups of patients with LVEF  $\geq$  55% and LVEF 55 - 40%, patients with LVEF 55 - 40% received more inotropic support (p=0.0333 RR 0.8523 95% CI 0.7059-0.9878). When comparing the groups of patients with EF  $\geq$  55% and EF 40 - 30%, patients with EF 40 - 30% received more inotropic support (p=0.0299 RR 0.7878 95%CI 0.6542-0.9528). There was no difference in the frequency of inotropic support when comparing EFS  $\geq$  55% and EFS  $\leq$  30% (p=0.7474 RR 0.9103 95% CI 0.7255-1.275), EF 55 - 40% and EF 40 - 30% (p=0.4527 RR 0.9243 95%CI), EF 55 - 40% and EF  $\leq$  30% (p=0.4474 RR 1.068 95%CI 0.9120-1.473), EF 40 - 30% and EF  $\leq$  30% (p=0.1344 RR 1.156 95% CI 0.9471- 1.592).

3. Postoperative sedation had no effect on the incidence of postoperative arrhythmias in all three groups (p=0.1107). When determining the relationship between the sedation strategy and the incidence of rhythm disturbances in the postoperative period, it was found that in the group where propofol sedation was used, 86 patients had sinus rhythm before surgery, which is 90.53% of the total number of patients in this group. 9.47% of patients with propofol-oriented sedation (n=9) had arrhythmia before surgery. In the postoperative period, sinus rhythm was observed in 74 patients, which is 77.89% of the total number of patients in this group. Postoperative arrhythmia was observed for 21 patients, which is 22.11% of the total number of patients in this group. The number of patients in the sedation group without previous rhythm disturbance in whom arrhythmia was detected in the postoperative period was n=13, which is 13.68% of the total number of patients and 6.7% of the entire cohort of patients in the study. For 1 patient who had arrhythmia in the preoperative period, sinus rhythm was restored. In the dexmedetomidine sedation group, 13 patients had sinus rhythm before surgery, which is 81.25% of the total number of patients undergoing dexmedetomidine-oriented sedation. Rhythm

disturbance before surgery was observed for 3 patients, which is 18.75% of the total number of patients in this sedation group. In the postoperative period, n=8 patients had sinus rhythm, which is 50% of the total number of patients in this sedation group and 4.12% of the total cohort of patients in the study. Postoperative arrhythmia in this sedation group was observed in 8 patients, which also accounts for 50% of the total number of patients in this group. Among the 8 patients who had postoperative arrhythmia, 5 patients had no rhythm disturbance before surgery, which is 31.25% of patients in this sedation group and 2.58% of patients in the study. In the group where a combination of drugs was used, 80 patients had sinus rhythm before surgery, which is 96.39% of the total number of patients in this group. 3.61% of patients sedated with a combination of prelates (n=3) had arrhythmia before surgery. In the postoperative period, sinus rhythm was observed in 61 patients, which is 73.49% of the total number of patients in this group. Postoperative arrhythmia was observed for 22 patients, which is 26.51% of the total number of patients in this group. The number of patients in this group of sedation without previous rhythm disturbance in whom arrhythmia was detected in the postoperative period was n=19, which is 22.89% of the total number of patients who received propofol sedation and 9.79% of the entire cohort of patients in the study.

4. There is no direct correlation between the sedation strategy and the duration of mechanical ventilation for patients after cardiac surgery with the use of CPB. In the group of patients undergoing mono sedation with propofol, the duration of mechanical ventilation was 312 min.  $\pm$  152 min. In the group of patients who underwent mono-sedation with dexmedetomidine, the duration of mechanical ventilation was 269 min.  $\pm$  133 min. Patients undergoing sedation with a combination of drugs received artificial lung ventilation for 288 min.  $\pm$  122 min. From the end of the surgical intervention to the first awakening of the patient in the group of mono sedation with propofol, the average time was 201 min.  $\pm$  135 min. In the dexmedetomidine mono-sedation group, this figure was 129 min.  $\pm$  85 min, and in the group of sedation with a combination of drugs 183 min  $\pm$  106 min. When comparing the group of sedation with isolated propofol and isolated



dexmedetomidine sedation, no effect of these sedation strategies on the duration of mechanical ventilation was found ( $p=0.4255$ ). When comparing the group of patients who received mono sedation with propofol and a combination of drugs (propofol and dexmedetomidine), there was also no difference in the duration of artificial ventilation ( $p=0.5688$ ). Comparison of the dexmedetomidine monosedation group and the combination of drugs also shows no difference in the duration of the patient's stay on artificial ventilation ( $p=0.7607$ ). After obtaining the results of the effect of the sedation strategy on the duration of mechanical ventilation, we additionally analyzed the effect of other factors on the duration of mechanical ventilation, namely patient weight, use of sympathomimetic support with norepinephrine, duration of sympathomimetic support, minimum temperature during surgery, and minimum temperature after surgery. Only the level of intraoperative hypothermia had an effect on the duration of artificial ventilation ( $p=0.0013$ , 95% CI -0.3113 to -0.03830).

5. Sedation with a combination of dexmedetomidine and propofol can reduce the length of hospital stay ( $p < 0.0001$ ). There was no effect of any sedation strategy on the length of stay in the intensive care unit ( $p=0.3903$ ). Early initiation of vasoactive support during sedation with a combination of drugs (dexmedetomidine and propofol) reduces the length of stay in the ICU ( $p < 0.0001$ ). The average duration of hospitalization in the propofol group ( $n=95$ ) was  $7.779 \pm 2.844$  days (Std. Error of Mean 0.2918, Lower 95% CI of mean 7.200, Upper 95% CI of mean 8.358, Actual 95% CI of mean 96.04%), in the dexmedetomidine sedation group ( $n=16$ )  $7.188 \pm 1.601$  days (Std. Error of Mean 0.4002, Lower 95% CI of mean 6.335, Upper 95% CI of mean 8.040, Actual 95% CI of mean 97.87%). In the group where patients were sedated with a combination of drugs ( $n=83$ ), the average length of hospitalization was  $5.904 \pm 1.535$  days (Std. Error of Mean 0.1685, Lower 95% CI of mean 5.568, Upper 95% CI of mean 6.239, Actual 95% CI of mean 95.52%) ( $p < 0.0001$ ). When comparing the length of hospitalization of patients in the propofol and combination group, it was found that the length of stay was significantly shorter in the group receiving propofol and dexmedetomidine sedation ( $p < 0.0001$ ). Also,

the length of stay in the hospital in the combined sedation group was shorter compared to the group of isolated dexmedetomidine sedation ( $p=0.0481$ ). The average length of stay in the ICU in the propofol group ( $n=95$ ) was  $2.463\pm 1.090$  days (Std. Error of Mean 0.1118, Lower 95% CI of mean 2.241, Upper 95% CI of mean 2.685, Actual 95% CI of mean 96.04%), in the dexmedetomidine sedation group ( $n=16$ )  $2.375\pm 1.360$  days (Std. Error of Mean 0.3400, Lower 95% CI of mean 1.650, Upper 95% CI of mean 3.100, Actual 95% CI of mean 97.87%). In the group where patients were sedated with a combination of drugs ( $n=83$ ), the average length of stay in the ICU was  $2.361\pm 0.8776$  days (Std. Error of Mean 0.09633, Lower 95% CI of mean 2.170, Upper 95% CI of mean 2.553, Actual 95% CI of mean 95.52%) ( $p=0.3903$ ). The average length of hospitalization in the propofol group of patients who did not receive sympathomimetic or inotropic support ( $n=19$ ) was  $7.053\pm 1.715$  days (Std. Error of Mean 0.3935, Lower 95% CI of mean 6.226, Upper 95% CI of mean 7.879, Actual 95% CI of mean 96.04%) (Table 2) According to the data obtained in the propofol sedation group, there was no statistical difference in the duration of hospitalization between the groups of patients with and without vasoactive therapy ( $p=0.6130$ ). In the group where patients were sedated with dexmedetomidine, the effect of vasoactive therapy on the length of hospital stay was revealed. The average length of hospitalization in the dexmedetomidine group, where vasoactive therapy was used ( $n=13$ ), was  $6.923\pm 1.656$  days (Std. Error of Mean 0.4594, Lower 95% CI of mean 5.922, Upper 95% CI of mean 7.924, Actual 95% CI of mean 97.87%). The mean duration of hospitalization in the dexmedetomidine group, in which no sympathomimetics or inotropes were used ( $n=3$ ), was  $8.333\pm 0.5774$  days (Std. Error of Mean 0.333, Lower 95% CI of mean 6.899, Upper 95% CI of mean 9.768, Actual 95% CI of mean 97.87%). The length of stay was longer in the group without vasoactive support ( $p=0.0455$ ). The use of sympathomimetic and inotropic therapy also had an effect on the length of hospitalization for patients who were sedated with a combination of drugs ( $p=0.0492$ ).

The average duration of hospitalization in the sedation group of the drug

combination, where vasoactive therapy was used (n=77) was  $5.818 \pm 1.511$  days (Std. Error of Mean 0.1722, Lower 95% CI of mean 5.475, Upper 95% CI of mean 6.161, Actual 95% CI of mean 95.52%). (Table 4) The average duration of hospitalization of patients in the same group who did not receive sympathomimetics or inotropes (n=6) was  $7.000 \pm 1.549$  days (Std. Error of Mean 0.6325, Lower 95% CI of mean 5.374, Upper 95% CI of mean 8.626, Actual 95% CI of mean 95.52%).

It was found that in the group of patients who received propofol sedation compared to the group of patients who received dexmedetomidine sedation and vasoactive therapy alone, there was no difference between the length of hospitalization ( $p=0.6130$ ). The shortest duration of hospitalization was observed in the group receiving sedation with a combination of drugs, even in those patients who received sympathomimetic and or inotropic therapy ( $p < 0.0001$  when compared with the group receiving propofol sedation and  $p=0.0025$  when compared with the dexmedetomidine group). Taking into account the data obtained, we also analyzed the data comparing the groups of patients on vasoactive therapy in each sedation group and the length of stay of patients in the intensive care unit after cardiac surgery. The average length of stay of patients in the ICU in the propofol group, where vasoactive therapy was used (n=76), was  $2.539 \pm 1.160$  days (Std. Error of Mean 0.1330, Lower 95% CI of mean 2.274, Upper 95% CI of mean 2.804, Actual 95% CI of mean 96.04%). The mean duration of ICU stay for patients of the same group who did not receive sympathomimetic or inotropic support (n=19) was  $2.158 \pm 0.6882$  days (Std. Error of Mean 0.1579, Lower 95% CI of mean 1.826, Upper 95% CI of mean 2.490, Actual 95% CI of mean 96.04%). The average length of stay of patients in the ICU in the dexmedetomidine sedation group, where vasoactive therapy was used (n=13) was  $2.538 \pm 1.450$  (Std. Error of Mean 0.4022, Lower 95% CI of mean 1.662, Upper 95% CI of mean 3.415, Actual 95% CI of mean 97.87%). The mean duration of ICU stay for patients of the same group who did not receive sympathomimetic or inotropic support (n=3) was  $1.667 \pm 0.5774$  days (Std. Error of Mean 0.3333, Lower 95% CI of mean 0.2324, Upper 95% CI of mean 3.101, Actual 95% CI of mean 97.87%). In this group, there were no patients who required three

or more days of stay in the intensive care unit. The average length of stay in the ICU in the group of sedation with a combination of drugs where vasoactive therapy was used (n=74) was  $2.338 \pm 0.8827$  days (Std. Error of Mean 0.1006, Lower 95% CI of mean 2.137, Upper 95% CI of mean 2.538, Actual 95% CI of mean 95.52%). The mean duration of ICU stay for patients of the same group who did not receive sympathomimetic or inotropic support (n=9) was  $2.667 \pm 0.8165$  days (Std. Error of Mean 0.3333, Lower 95% CI of mean 1.810, Upper 95% CI of mean 3.524, Actual 95% CI of mean 95.52%). According to the analysis in the propofol group, the length of stay was shorter for patients who did not receive vasoactive therapy (p=0.0299). In the dexmedetomidine sedation group, no difference was found between the length of stay in the ICU for patients on vasoactive therapy and those without (p=0.5289).

**Keywords:** sedation, cardiac surgery interferences, artificial circulation of blood, propofol, dexmedetomidine, combination of drugs for sedation, left ventricular ejection fraction, reduced cardiac output syndrome, cardiac anesthesiology, hemodynamics, postoperative arrhythmia, duration of mechanical ventilation, systemic inflammatory response.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Плечиста ЄЕ, Дубров СО. Вплив стратегії седації на частоту порушення ритму після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2023;2(103):61-67. doi: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(103\).2023.284631](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(103).2023.284631)
2. Плечиста ЄЕ, Дубров СО. Взаємозв'язок муж седацією, вихідною фракцією лівого шлуночка та частотою виникнення необхідності симпатомиметичної та інотропної підтримки у пацієнтів після кардіохірургічних втручань в ранньому після операційному періоді. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2022;4(101):31-39. doi: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(101\).2022.275115](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(101).2022.275115)
3. Плечиста ЄЕ, Дубров СО. Вплив седації на гемодинамічний статус пацієнта в ранньому післяопераційному періоді після кардіохірургічного втручання із застосуванням штучного кровообігу. Порівняння пропофол-орієнтованої, дексмететомідин-орієнтованої седації або їх комбінації. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2022;2(99):35-40. doi: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(99\).2022.265837](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(99).2022.265837)
4. Плечиста ЄЕ, Дубров СО. Вплив стратегії седації на тривалість госпіталізації та перебування у відділенні інтенсивної терапії пацієнтів після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2023;31(2):58-67. doi: [https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31\(02\)/PD021-5867](https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31(02)/PD021-5867)

## ЗМІСТ

<b>АНОТАЦІЯ</b> .....	2
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ</b> .....	40
<b>ВСТУП</b> .....	42
<b>РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ СЕДАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ</b> .....	49
<b>1.1 Патофізіологічні особливості пацієнтів після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу</b> .....	50
<b>1.2 Системна запальна реакція та післяопераційна вазоплегія в ранньому післяопераційному періоді</b> .....	55
<b>1.3 Дисфункція міокарду в ранньому післяопераційному періоді</b> .....	61
<b>1.4 Порушення ритму в ранньому післяопераційному періоді</b> .....	63
<b>1.5 Основні стратегії седації пацієнтів після кардіохірургічних втручань</b> .....	70
<b>1.6 Вплив седації на patient outcome</b> .....	73
<b>1.7 Вплив різних агентів для седації на гемодинаміку пацієнтів</b> .....	78
<b>РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	84
<b>2.1 Клінічна характеристика пацієнтів та груп, які включені у дослідження</b> .....	84
<b>2.2 Методика седації пацієнтів пропофолом</b> .....	86
<b>2.3 Методика седації пацієнтів дексмедетомідом</b> .....	87
<b>2.4 Методика седації комбінацією препаратів</b> .....	87
<b>2.5 Методика анальгезії</b> .....	88

2.6	Методи дослідження .....	89
2.6.1	Методи дослідження гемодинаміки .....	89
2.6.2	Методи оцінки адекватності седації .....	89
2.7	Статистична обробка даних.....	90
<b>РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ .....</b>		<b>92</b>
3.1	Вивчення впливу седації пропофолом, дексмедетомідом та їх комбінації на гемодинамічний статус пацієнтів після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу.....	92
3.2	Відстеження зв'язку між препаратом для седації, вихідною фракцією викиду лівого шлуночка пацієнтів та частоту виникнення необхідності симпатоміметичної підтримки та\або інотропної підтримки в ранньому післяопераційному періоді .....	101
3.3	Визначення наявності взаємозв'язку між стратегією седації та частоту виникнення порушення ритму в післяопераційному періоді	112
3.4	Дослідження впливу методу седації на тривалість тривалість штучної вентиляції легень .....	114
3.5	Дослідження впливу методу седації на тривалість перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії та на загальну тривалість госпіталізації .....	115
<b>РОЗДІЛ 4. ОБГРУНТУВАННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОПТИМІЗОВАНОЇ СТРАТЕГІЇ СЕДАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ ...</b>		<b>132</b>
<b>ВИСНОВКИ .....</b>		<b>151</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....</b>		<b>154</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>		<b>155</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>		<b>231</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКШ	Аорто-коронарне шунтування
ВІТ	Відділення інтенсивної терапії
ІХС	Ішемічна хвороба серця
ССЗ	Серцево-судинне захворювання
ШВЛ	Штучна вентиляція легень
ІМ	Інфаркт міокарду
ЕХО-КГ	Ехокардіографія
мм.рт.ст.	Міліметр ртутного стовпчика
ШК	штучний кровообіг
АШК	апарат штучного кровообігу
ГПМК	Гостре порушення мозкового кровообігу
ХОЗЛ	Хронічне обструктивне захворювання легень
GOLD	Global Initiative on Chronic Obstructive Pulmonary Diseases)
МНВ	Міжнародне нормалізоване відношення
ПТІ	протромбіновий індекс
СрАТ	Середній артеріальний тиск
САТ	сistolічний артеріальний тиск



ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
Std. Error of Mean	The standard error of the mean
CI	Confidence interval
Lower 95% CI	Lower 95% Confidence interval
Upper 95% CI	Lower 95% Confidence interval
ЄС	Європейський Союз
США	Сполучені Штати Америки
ГНН	Гостра ниркова недостатність
ССЗВ	синдром системної запальної відповіді
ЦНС	Центральна нервова система
ГДН	Гостра дихальна недостатність
ФП	Фібриляція передсердь
ТП	Тріпотіння передсердь
СВТ	Суправентрикулярна аритмія
LOS	Length of stay
LOS ICU	Length of stay in intensive care unit

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Хвороби серця є основною причиною смерті чоловіків, жінок і представників більшості расових і етнічних груп у Сполучених Штатах [81] та Європи [186].

Одна людина помирає кожні 34 секунди в Сполучених Штатах від серцево-судинних захворювань [81]. Близько 697 000 людей у Сполучених Штатах померли від хвороб серця у 2020 році — це 1 з кожних 5 смертей [81, 453]. Ішемічна хвороба серця є найпоширенішим типом хвороби серця, яка вбила 382 820 людей у 2020 році [453]. Близько 20,1 мільйона дорослих у віці 20 років і старше мають ІХС (приблизно 7,2%) [453]. У 2020 році приблизно 2 з 10 смертей від ІХС трапляються серед дорослих віком до 65 років [453].

А в Європейському Союзі щороку вони спричиняють відповідно 3,9 та 1,8 мільйона смертей. У більшості європейських країн смертність від хвороб серця знижується. Однак зниження рівня смертності не йде паралельно зі зниженням захворюваності. Кількість хворих на ССЗ залишається на дуже високому рівні; тільки в ЄС майже 49 мільйонів людей живуть із серцево-судинними захворюваннями [186].

Серед основних процедур у США у 2018 році було виконано 25 274 ізольованих протезувань аортального клапана та 10 669 ізольованих замін мітрального клапана; 12 424 ізольованих пластик мітрального клапана, 15 855 процедур, що включають як заміну аортального клапана, так і АКШ, 3509 процедур, що включають як заміну мітрального клапана, так і АКШ, 4093 процедури, що включають як відновлення мітрального клапана, так і АКШ, і 2670 процедур, що включають як заміну мітрального клапана, так і заміну аортального клапана [58]. Операційна смертність від різних кардіохірургічних втручань у 2018 році була наступною: ізольоване АКШ, 2,2%; ізольоване протезування аортального клапана, 1,9%; заміна аортального клапана плюс АКШ, 3,6%; протезування мітрального клапана, 4,5%; протезування мітрального клапана плюс АКШ, 9,6%; відновлення мітрального клапана,

1,2%; і відновлення мітрального клапана плюс АКШ, 5,4%. Середня тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі становила 8 днів для ізольованого АКШ.

Захворювання серця коштували Сполученим Штатам приблизно 229 мільярдів доларів щороку з 2017 по 2018 рік [4]. Це включає вартість послуг охорони здоров'я, ліків і втрату продуктивності через смерть [4].

Згідно до даних 2014 року середня вартість кардіо хірургічних втручань та процедур склала 90215 доларів, а середня тривалість перебування склала 6.3 днів. Середня вартість АКШ 168541 доларів, а середня тривалість перебування в стаціонарі склала 9.3 днів. Оперативне лікування клапанної патології в середньому коштувала 201557 доларів, а тривалість перебування в стаціонарі склала 9.7 діб. [453] Із загальної вартості серцево-судинних захворювань в ЄС приблизно 53% (111 мільярдів євро) спричинено витратами на охорону здоров'я, 26% (54 мільярди євро) – втратою продуктивності та 21% (45 мільярдів євро) – неформальним доглядом за людьми з ССЗ [186].

У галузі кардіохірургії спостерігається значне вдосконалення завдяки прогресу в медичному лікуванні та післяопераційній кардіохірургічній інтенсивній терапії. Так, наприклад, в Британії згідно до аудиту надання кардіохірургічної допомоги смертність з 3.33% у 2009 році знизилась до 2.44% у 2019-2020 роках [58].

З іншого боку, частка пацієнтів з високим ризиком зросла через велику кількість літніх пацієнтів із підвищеною кількістю супутніх захворювань [426], які звертаються до кардіохірургії. Після операцій на серці важливо проаналізувати такі результати, як післяопераційна захворюваність і смертність через занепокоєння щодо якості життя пацієнтів і вартості хірургічних втручань. Однак сама по собі смертність не є адекватним показником якості наданої медичної допомоги чи економічної ефективності, оскільки вона не корелює з частотою ускладнень і тривалістю перебування в лікарні (LOS) [456]. Такі ускладнення, як серцеві, легеневі, ниркові та неврологічні розлади та інфекції такі як пневмонія чи сепсис, а також тривале перебування у ВІТ і лікарні є показниками не тільки якості медичної допомоги,

але й якості життя після кардіохірургічного втручання [456]. Таким чином, важливо визначити фактори ризику, які несуть ризику післяопераційних ускладнень та збільшують тривалість перебування в лікарні після операції. Для кардіохірургії використовуються різні моделі прогнозування результатів, такі як шкала оцінки ризику серцевої анестезії [127], оцінка Торамана [451], оцінка Ту [455] та оцінка Європейської системи оцінки ризику кардіологічних операцій [455], які використовують передопераційні фактори для прогнозування післяопераційного результату. Відомо, що такі інтраопераційні фактори, як час перетискання аорти, хірургічна техніка та рівень лактату в сироватці, пов'язані з ризиком виникнення післяопераційних ускладнень [175, 308, 343, 451, 456, 461].

Витрати на відділення інтенсивної терапії складають значну частку від загальної вартості кардіохірургічного лікування. Не існує надійного методу для прогнозування тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії після кардіохірургічного втручання.

Седація після операції на відкритому серці дуже важлива, оскільки більшість кардіохірургів і анестезіологів вважають, що повільне пробудження пацієнтів має позитивний вплив на післяопераційний перебіг, а також запобігає будь-якому навантаженню на серце або зменшує споживанність кисню. Більшість пацієнтів потребують як седації, так і аналгезії, щоб сприяти плавному та комфортному пробудженню, адаптувати пацієнта до більш комфортного толерування штучної вентиляції легень та зменшити фізіологічні реакції на стрес [23, 113, 248, 361]. Біль після кардіохірургічного втручання може мати багато джерел, включаючи стернотомічний доступ та післяопераційні рани на нижніх кінцівках. Деякі шкідливі наслідки післяопераційного болю після кардіохірургічного втручання зумовлені реакцією на стрес і посиленням симпатичного тону [63, 287], що може збільшити частоту серцевих скорочень, опір легневих судин, роботу міокарда та споживання міокардом кисню. Біль після кардіо операції також може негативно впливати на дихальну систему. Неадекватні методи седації можуть

негативно вплинути на захворюваність і навіть смертність у відділеннях інтенсивної терапії [79, 176, 194, 340, 345, 432]. А занадто глибока седація може в свою чергу збільшити тривалість перебування пацієнтів на штучній вентиляції легень, збільшити тривалість перебування в стаціонарі та тривалість перебування у ВІТ.

В даний час декілька седативних засобів, анальгетиків та інших засобів використовуються для досягнення цих цілей окремо або в комбінації, однак ці препарати можуть викликати інші проблеми.

Вирішення оптимізації стратегії седації буде сприяти покращенню результатів лікування пацієнтів після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу, а також допоможе скоротити час перебування в інтенсивній терапії.

*Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.*

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О.Богомольца “Оптимізація комплексу періопераційного введення пацієнтів в кардіо-торакальній хірургії” (№ 0120U100657 державної реєстрації НДР).

**Мета дослідження:** проаналізувати та оптимізувати стратегії седації, які найчастіше застосовуються в повсякденній практиці лікарями-анестезіологами у відділеннях ІТ після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу.

**Задачі дослідження:**

1. З'ясувати вплив седації пропофолом, дексмедетомідом та їх комбінації на гемодинамічний статус пацієнтів після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу;

2. Відстежити зв'язок між препаратом для седації, вихідною фракцією викиду лівого шлуночка пацієнтів та частоту виникнення необхідності симпатоміметичної підтримки (застосування норадреналіну) та інотропної підтримки (застосування добутаміну) в ранньому післяопераційному періоді.

3. Дослідити (визначити) взаємозв'язок між цих трьох видів седації та тривалість штучної вентиляції легень;

4. Виявити (визначити) зв'язок між стратегією седації та частоту виникнення порушення ритму в післяопераційному періоді;

5. Дослідити вплив методу седації на тривалість перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії та на загальну тривалість госпіталізації.

**Наукова новизна дослідження.** В роботі вперше досліджено, проаналізовано вплив седації комбінацією препаратів (пропофол та дексмететомідин) у пацієнтів після кардіохірургічного втручання з використанням штучного кровообігу. Також проаналізовано та порівняно вплив седації пропофолом, дексмететомідином або їх комбінації на гемодинамічний статус пацієнта. З'ясовано вплив кожної з вище перерахованих стратегій седації на частоту виникнення порушення ритму. Досліджено вплив кожної стратегії седації на тривалість штучної вентиляції легень. Проаналізовано тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії та тривалість перебування у стаціонарі в кожній групі седації.

На основі отриманих в ході дослідження наукових даних визначено оптимальну стратегію седації у пацієнтів після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу.

**Практичне значення отриманих результатів.** За даними проведених досліджень на основі аналізу вивчення стратегій седації в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів після проведеного кардіохірургічного втручання із використанням штучного кровообігу, чим покращено результати їхнього лікування.

Первинна база даних формується в Excel, а статистичний аналіз результатів дослідження проводилась на програмному забезпеченні GraphPad Prism 9.0 компанії GraphPad Software, LLC на ліцензійних умовах. Результати дослідження будуть використані в навчальному процесі на кафедрі хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії інституту післядипломної освіти

Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, в практиці охорони здоров'я пацієнтів при виборі стратегій седації в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів після проведенного кардіохірургічного втручання із використанням штучного кровообігу.

**Впровадження.** Практичні рекомендації, які базуються на основних положеннях дисертації, впроваджені в практичну діяльність ТОВ “Медичний центр “Добробут-Поліклініка” (місто Київ) відділення кардіохірургії з ліжками інтенсивної терапії, а також в практичну діяльність КНП «Київська міська лікарня №17» у відділенні інтенсивної терапії. Також матеріали дисертаційного дослідження включені до лекційного курсу кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

**Особистий внесок здобувача.** Ідея, мета, задачі та основні напрями роботи розроблялись спільно з науковим керівником Дубровим Сергієм Олександровичем.

Дисертант особисто вивчала дані закордонної та вітчизняної літератури, брала участь у лікуванні пацієнтів, які увійшли до дослідження, здійснила статистичну обробку та науковий аналіз усіх отриманих в ході дослідження даних, обгрунтувала концепцію оптимізації стратегії седації пацієнтів після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу.

**Апробація результатів дослідження.** Основні результати роботи доповідались на конференції: «Британсько-Український симпозіум 15» (м. Київ 2023 р.).

**Публікації.** Загалом за темою дисертації опубліковано 4 статті: 3 у фахових наукових виданнях України, що віднесені до категорії Б, та 1 стаття в іноземному періодичному виданні, що індексується в базі даних Scopus (Q4 відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports.).

**Об'єм і структура дисертації.** Робота викладена на 235 сторінках машинописного тексту в традиційному стилі і складається з анотації, змісту,

переліку умовних позначень, основної частини: вступ, розділи дисертації, висновки та списку використаних джерел.

Матеріал дисертації ілюстровано 10 таблицями, 9 рисунками, 2 діаграмами. Список використаних джерел включає – 510 найменувань зарубіжних літературних джерел (латиницею), що складає 81 сторінку.



## **РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ СЕДАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ**

Безпосередній післяопераційний період після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу мають свої відмінності від післяопераційного періоду інших оперативних втручань. Розуміння цієї патофізіології дозволяє передбачити фізіологічні розлади та вчасно розпізнати та уникнути ускладнень, скоротити тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі та отримати найкращий результат.

Техніка та обладнання штучного кровообігу розвинулася протягом останніх 60 років. Більшість кардіохірургічних процедур проводяться в усьому світі з використанням апарату ШК і на теперішній час. Незважаючи на більш широке застосування черезшкірних коронарних і клапанних втручань, потреба в кардіохірургії з використанням ШК залишається стандартизованим підходом для певних кардіологічних втручань, оскільки деяким пацієнтам не можуть бути проведені черезшкірні процедури, або такі процедури є невдалими в деяких випадках. Більшість пацієнтів кардіохірургічних відділень це вікові пацієнти. Вік пацієнтів кардіохірургії створює ряд супутніх патологій, включаючи анемію, знижений серцево-легеневий резерв, перманентну антитромботичну терапію, зниження нейрокогнітивних функцій та ниркову недостатність, що збільшує кількість післяопераційних ускладнень. Використання апарату штучного кровообігу пов'язане з індукцією системних запальних реакцій, що включають як клітинні, так і гуморальні взаємодії, що у комбінації з віком та супутньою патологією пацієнтів може значно збільшувати ризики післяопераційних ускладнень та становити негативний прогноз. Запальна відповідь на використання ШК є складною та може бути надлишковою, і, таким чином, реакції можуть бути значно посилені, що відповідно може спричинити поліорганну дисфункцію. Ця дисфункція може проявлятися у вигляді синдрому капілярного витоку, коагулопатії, дихальної

недостатності, дисфункції міокарда, ниркової недостатності та зниження нейрокогнітивних функцій та збільшення ризику виникнення делірію.

### **1.1 Патофізіологічні особливості пацієнтів після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу**

Значну кількість кардіохірургічних операцій проводять з використанням штучного кровообігу, що однозначно впливає на фізіологічні процеси і може призводити до специфічних післяопераційних ускладнень. До цих ускладнень слід віднести порушення нормального тону судин внаслідок взаємодії тромбоцитів та ендотеліальних клітин та загальну запальну відповідь через контакт крові з синтетичними поверхнями контуру апарату штучного кровообігу. Результатом є зниження мікроциркуляції серця, мозку та інших органів, що може призвести до дисфункції органів [70, 167, 217, 476].

З моменту свого відкриття в 1950-х роках апарат штучного кровообігу здійснив революцію в кардіохірургії, дозволяючи виконувати все складніші процедури та надав змогу забезпечити адекватну підтримку життєво важливих органів. Саме з розвитком ШК оперуючий кардіохірург отримав змогу працювати на безкровному операційному полі протягом декількох годин.

Системна запальна відповідь є неминучим наслідком використання штучного кровообігу і іноді може бути достатньо серйозною, щоб викликати у пацієнтів поліорганну недостатність або виражену недостатність вже скомпроментованих систем. Важливі ознаки цієї запальної реакції включають активацію протеазних шляхів плазми, порушення гомеостазу системи згортання крові, активацію нейтрофілів, вивільнення прозапальних цитокінів, утворення мікро емболів та збільшення продукції безкисневих радикалів, які негативно впливають на функцію органів. Запальна відповідь, пов'язана з ШК, є областю інтенсивних досліджень, оскільки розуміння відповідних процесів може допомогти в удосконаленні стратегій, спрямованих на зниження запальної відповіді. Зниження системної запальної реакції надасть змогу покращити результати лікування пацієнтів та знизити летальність.

Післяопераційна кровотеча є важливим післяопераційним ускладненням та причиною смертності після використання ШК [332, 485]. Кровотеча після кардіохірургічного втручання має кілька причин [54, 76, 196, 296]. Контакт крові з синтетичними поверхнями АШК викликає серйозні гемостатичні дефекти, які пригнічують або змінюють багато компонентів гомеостазу гемостатичних функцій [139, 205]. Через зниження гемостатичної функції та пов'язану з цим крововтрату пацієнтам, яким проводять ШК, часто отримують трансфузії компонентів крові як під час оперативного втручання так і в ранньому післяопераційному періоді [424]. Переливання компонентів крові наражає пацієнта на додаткові ризики (трансфузійні реакції, передача вірусу, імуносупресія та підвищення рівня смертності) і збільшує вартість лікування [84, 139].

Приблизно 3% - 5% пацієнтів потребують реторакотомій в ранньому післяопераційному періоді через післяопераційну кровотечу [139]. Рівень захворюваності та смертності та госпітальні витрати значно зростають, при необхідності повторного оперативного втручання [52, 53, 277].

Іншим серйозним ускладненням використання ШК є післяопераційна гостра ниркова недостатність. Виникнення гострої ниркової недостатності пов'язано зі значним підвищенням рівня захворюваності та смертності [61, 90, 97, 478, 507]. Було визначено, що в залежності від досліджуваної популяції, зареєстровані показники виникнення гострої ниркової недостатності коливаються від 1% до 30%. А ризики летальності коливаються від 7% до 38% у випадках зареєстрованої післяопераційної гострої ниркової недостатності [18, 173, 226, 422, 462, 465]. На даний час не виявлено універсального механізму, який би міг достовірно обґрунтувати виникнення ниркової недостатності при кардіохірургічних втручаннях [18, 226, 422, 462]. Однак визначено, що серед цих факторів, найбільш вірогідним механізмом виникнення є гіперперфузія нирок та пошкодження їх внаслідок системної запальної реакції [289, 261, 498, 219].

Пошкодження нирок також має негативний вплив на результати

хірургічного втручання на серці, оскільки стан пацієнта ускладнюється гострою нирковою недостатністю.

Штучний кровообіг викликає значні гемодинамічні зміни, а також виступає пусковим механізмом як вроджених, так і адаптивних імунних відповідей. Ці відповіді можуть індукувати пошкодження нирок та без сумніву пов'язані з розвитком ГНН [261]. Загалом, були ідентифіковані різні механізми розвитку ГНН, включаючи відсутність пульсуючого кровотоку, зниження ниркового кровотоку, гіпотермію та синдром системної запальної відповіді. Неадекватний механізм постачання нирок киснем і висока швидкість метаболізму роблять їх сприйнятливими до ішемічно-реперфузійного ураження. Механізм виникнення ССЗВ, індукованого ШК, всередині нирок недостатньо відомий. Варто зазначити, що велике значення в розвитку пошкодження каналців відіграє інтерстиціальне запалення та вироблення прозапальних цитокінів і активних форм кисню, які призводять до ішемічно-реперфузійного пошкодження нирок [182, 222].

Іншим ускладненням ШК є ураження головного мозку. Ця важлива причина захворюваності та смертності після кардіохірургічних операцій, зустрічається у двох різних формах [318]. Явна травма, як правило, інсульт, виникає у 3% пацієнтів, які перенесли операцію із застосуванням ШК [364]. Іншим ускладненням можуть бути приховані пошкодження, що призводять до когнітивних порушень, які виявляються лише шляхом детального нейропсихологічного тестування. Такі порушення виникають у 80% пацієнтів незабаром після операції та зберігаються у однієї чверті цих пацієнтів через 6 місяців після операції [318, 436, 437]. Ранні післяопераційні когнітивні порушення корелюють з пізнішим прогресуванням когнітивного зниження та погіршенням якості життя [262, 253, 326]. Хоча патогенез церебрального ураження та когнітивної дисфункції після кардіохірургічного втручання є багатофакторним, з'являється все більше доказів того, що множинні мікро емболії, що виникають із висхідної аорти, камер серця чи обхідного контуру, є основними патофізіологічними механізмами [222, 237].

Когнітивні розлади після кардіохірургічних втручань з використанням ШК, тобто післяопераційний делірій і когнітивні порушення частіше бувають тимчасовими. Та в більшості випадків можуть бути наслідком церебральної ішемії та реперфузійного пошкодження. Механізмом виникнення цих наслідків ШК може бути церебральна гіперперфузія, внаслідок гіпотензії. Іншими можливими механізмами виникнення є мікроемболія (згустки, жир, повітря) та ШК асоційована запальна відповідь [193, 222, 341, 386]. Циркулюючі прозапальні медіатори зв'язуються з судинними та церебральними судинними клітинними рецепторами, що призводить до підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру та набряку мозку. Паралельно виникає індукція синтезу проміжних молекул, таких як простагландини та цитокіни. Ці молекули служать як ліганди всередині паренхіматозних елементів мозку для певних рецепторів. Приєднання цих проміжних лігандів до ядер мозку має вплив на функції ЦНС.

Індуковане нейтрофілами запалення тканин викликається лейкоцитами, тромбоцитами, ендотеліальними клітинами та резидентними клітинами мозку (наприклад мікроглія, нерви та астроцити). Ці клітини вивільняють прозапальні медіатори.

Зниження церебральної реперфузії також впливає на ендотелій, що призводить до зменшення вазодилатації та порушення ауторегуляції церебрального тиску.

Неминучим є вплив ШК на легеневу систему пацієнтів. Порушення функції легень є важливою причиною захворюваності після кардіохірургічних втручань із використанням ШК [402]. Хоча важкий післяопераційний гострий респіраторний дистрес-синдром зараз зустрічається рідко, відбувається суттєве порушення функції легень [310]. Це призводить до порушень газообміну та більш тривалого часу штучної вентиляції легень [222, 310]. І може стати наслідком пролонгованого перебування пацієнтів у ВІТ.

Виявлено широкий діапазон гострого ураження легень від аномального газообміну ( $PaO_2/FiO_2,300$ ) з некардіогенним важким інтерстиціальним

набряком ( $P_{aO_2}/F_{iO_2} D_{200}$  300) або ГРДС ( $P_{aO_2}/F_{iO_2}$ , 200), з частотою до 2% [29, 158, 439].

Вважається, що виникнення легеневої недостатності після кардіохірургічного втручання є багатофакторним. Деякі з факторів, що сприяють розвитку легеневої дисфункції, включають ателектаз, посилене внутрішньолегеневе шунтування та зміни в механіці легенів і грудної стінки [280, 310].

Крім того, загально визнано, що ШК індукує запальну реакцію, яка викликає підвищення проникності легеневого ендотелію, пошкодження паренхіми та зміни складу альвеолярного сурфактанту [172, 222, 473].

Порушення розвитку сурфактантів, що виникає внаслідок пошкодження альвеолярних пневмоцитів типу II та інактивації сурфактанту екстравазованими білками плазми призводять до подальших змін у еластичності легеневої тканини. Оскільки системна запальна відповідь призводить до пошкодження легенів, легенева реперфузійне пошкодження є основним фактором, відповідальним за виникнення ГДН [284].

Пошкодження альвеолярно-ендотеліального бар'єру сприяє набряку легенів через зміну проникності капілярів і пошкодження цілісності ендотелію; таким чином, що позасудинна легенева рідина може збільшитися до 40% від передопераційного рівня. Інтерстиціальний набряк із констрикторними медіаторами призводить до бронхіальної обструкції внаслідок бронхоспазму та ателектазу внаслідок колапсу альвеол через набряк, що призводить до зниження функціональної ємності легенів [37, 222, 295].

Медіатори запалення викликають звуження легневих судин, легенева реперфузійне пошкодження. Все це є основним механізмом, відповідальним за підвищення опору легневих судин і підвищення реактивності [14]. Як наслідок, об'єм легенів у кінці видиху зменшується, що призводить до невідповідності вентиляції та перфузії та гіпоксемії.

Ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) виникають

приблизно у 2,5% пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання на серці, пов'язані з високим рівнем смертності (близько 33%) і становлять приблизно 15% усіх післяопераційних смертей [83, 120, 274].

Більшість шлунково-кишкових ускладнень, які виникають після хірургічного втручання зі ШК, пов'язані з низьким серцевим викидом і вісцеральною гіперперфузією, що призводить до ішемії слизової оболонки та некрозу [125, 190, 223]. ШК зменшує кровотік слизової оболонки, призводить до мезентеріальної секвестрації нейтрофілів і стимулює системну запальну відповідь [447, 125].

Виражена ішемія слизової оболонки кишківника може виникнути під час ШК, навіть якщо показники загальної перфузії залишаються нормальними. Такі фактори, як вазопресин, катехоламіни та тромбоксан А2 і В2, що вивільняються під час роботи АШК, призводять до перерозподілу кровотоку від слизової оболонки через регіонарну вазоконстрикцію та можуть сприяти ішемії слизової [125, 190, 228, 435, 442].

## **1.2 Системна запальна реакція та післяопераційна вазоплегія в ранньому післяопераційному періоді**

Під час кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу білкові системи плазми та клітини крові активуються, щоб викликати гостру, масивну захисну реакцію, яка викликає коагулопатію споживання [130, 397]. Ця величезна захисна реакція, що називається «синдромом системної запальної відповіді». ССЗВ характеризується циркуляцією понад 70 гормонів, цитокінів, хемокінів, вазоактивних речовин, цитотоксинів, активних форм кисню (АФК), протеаз коагуляційної та фібринолітичної систем [130, 397].

Системна запальна відповідь також пов'язана з легкими або великими зміщеннями міжтканинної рідини та утворенням безлічі мікроемболів, які викликають тимчасову дисфункцію майже кожного органу [202, 278, 295, 363, 397]. Взаємодія між кров'ю та штучними поверхнями апарату штучного

кровообігу є основним стимулом для активації цієї складної запальної відповіді при кардіохірургічних втручаннях.

При використанні штучного кровообігу, а саме контакт крові пацієнта зі штучними поверхнями АШК, активує три шляхи протеази плазми. До таких систем відносять кінін-калікреїнову, фібринолітично-коагуляційну та систему комплементу. Кожна вище перерахована система генерує активні прозапальні медіатори через серію послідовних протеолітичних розщеплень [397, 307]. Деякі протеолітичні розщеплення компонентів каскаду (наприклад, плазмін, калікреїн, фактор XII (FXII)) мають широку специфічність і взаємодіють кількома шляхами. У результаті активація однієї системи протеаз плазми може активізувати активність інших систем і таким чином посилити загальну запальну відповідь [95, 397].

Під час ШК активація інертного FXII, зв'язаного з аніонними поверхнями, дає фактор XIIa (FXIIa) і фактор XIIIf (FXIIIf). У присутності кініногену з високою молекулярною масою FXIIa перетворює прекалікреїн на калікреїн, і в петлі позитивного зворотного зв'язку калікреїн і FXIIa ферментативно активують додатковий FXII [95, 397].

Калікреїн також розщеплює поверхневий високомолекулярний кініноген для вивільнення брадикініну, потужного вазодилатора з плейотропним ефектом, який сприяє скороченню гладкої мускулатури та змінює проникність капілярів [2, 95, 397].

Продукти кінінового шляху також беруть участь у клітинній запальній відповіді, безпосередньо стимулюючи нейтрофіли. Повідомляється, що утворення супероксиду нейтрофілів і пероксиду водню посилюється в присутності калікреїну [388, 397]. Калікреїн і FXIIa сприяють агрегації нейтрофілів і вивільненню еластази в лабораторних експериментах [388, 397, 471]. Пошкодження, викликане вивільненням нейтрофілів протеолітичних ферментів і вільних радикалів, отриманих із супероксиду, не обмежується вторгненням організмів або сторонніми поверхнями; ендогенні тканини, проксимальні до вивільнених токсичних речовин, можуть зазнати шкідливого



впливу [130, 397].

Відомо, що гепарин має сильний вплив на контактну активацію [307, 397]. При введенні до початку ШК він також уповільнює FXIIa та інактивацію калікреїну [95, 397], що призводить до дев'яти-десятикратного збільшення спонтанної активності калікреїну під час ШК. Це підвищення нормалізується до кінця ШК [56, 174, 241, 397].

Хірургічне втручання з використанням ШК призводить до значної активації як внутрішніх, так і зовнішніх шляхів системи згортання крові [78, 203, 397]. Спочатку FXIIa, що утворюється як продукт контактної активації, активує фактор XI-XIa. На наступному етапі фактор XIa перетворює фактор IX на IXa, який, у свою чергу, активує фактор X. Ці процеси відносяться до внутрішнього шляху згортання крові.

Велику роль грає фактор Xa, який перетворює протромбін у тромбін, який потім розщеплює фібриноген до фібрину, що призводить до утворення згустку. Крім ролі в згортанні крові, тромбін відіграє важливу роль у запаленні.

Фібринові згустки утворюються в місцях хірургічного розрізу і функціонують для підтримки гемостазу під час операції. Плазмін руйнує фібринові зв'язки шляхом протеолітичного перетравлення фібрину. На додаток до генерації прозапальних продуктів розщеплення фібрину, плазмін підсилює запальну відповідь шляхом прямої активації FXII. [243, 397]. Компоненти кінін-калікреїнового шляху підсилюють активацію фібринолітичної системи шляхом остаточного підвищення рівня плазміну. Брاديкинін сприяє ендотеліальній секреції тканинного активатора плазміногену (t-PA) [161, 397], протеази, яка спрямована на плазміноген для вивільнення активного плазміну. Калікреїн також розщеплює плазміноген, хоча кінетика реакції повільна. Однак, калікреїн розщеплює проурокиназу з утворенням урокинази, активатора u-PA, що призводить до збільшення утворення плазміну [78, 106, 454].

Система комплементу — це інтерактивний каскад із понад 30

споріднених із комплементом білків, які руйнують і видаляють сторонні речовини, визначені як «невласні», на додаток до речовин, що вивільняються з пошкоджених клітин. Комплемент досягає цього або шляхом прямого лізису клітин, шляхом утворення трансмембранної пори, відомої як комплекс мембранної атаки (MAC), або шляхом модуляції лейкоцитів за допомогою опсонізації або виробництва прозапальних анафілатоксинів [126, 397, 454].

Каскад комплементу може бути активований одним із трьох шляхів: класичним шляхом, альтернативним шляхом і лектиновим шляхом. Однак при ШК задіяні лише класичні та альтернативні шляхи. Система комплементу активується в три різні моменти під час ШК і кардіохірургії: під час контакту крові з поверхнями неендотеліальних клітин і тканинним фактором, що містить раньовий ексудат [88, 397, 406]; після введення протаміну та утворення комплексу протамін-гепарин [147, 218, 397, 483]; і після реперфузії ішемізованого, зупиненого серця [397, 472]. Компоненти інших протеазних систем плазми також ініціюють активацію фактора комплементу. Наприклад, плазмін безпосередньо активує комплемент шляхом розщеплення C3, а калікреїн діє на C5 з утворенням C5a [156, 157, 397]. Крім того, FXII<sub>f</sub>, продукт активації FXII, ініціює класичний шлях шляхом розщеплення першого компонента, C1 [156, 397].

Комплемент модулює судинний гомеостаз і сприяє запальному пошкодженню за допомогою багатьох механізмів. Активація комплементу генерує прозапальні медіатори та посилює пошкодження через активовані C5 та C3, що призводить до вивільнення пептидів, які служать лігандами для специфічних рецепторів на поліморфноядерних лейкоцитах, моноцитах, макрофагах, тучних клітинах та інших клітинах. Біологічно активні продукти розщеплення C3 і C5 включають C3a/C3a des Arg, C5a/C5a des Arg, iC3b і C5b-9 [56, 88, 174, 397, 419, 421]. C5a в 1000 разів потужніший за C3a як медіатор запалення і зберігає біологічну активність у формі des Arg, тоді як C3a des Arg не має запальної активності. C5a також служить основним хемотаксичним фактором для циркулюючих нейтрофілів [397, 419]. C5a збільшує адгезію

нейтрофілів до ендотелію шляхом мобілізації внутрішніх запасів рецептора нейтрофілів комплементу 1, CD11b/CD18, CD62P і CD11c [8, 211, 397, 419, 448, 489]. Крім того, C5a посилює пошкодження тканин і запалення шляхом зв'язування з нейтрофілами, викликаючи активацію, агрегацію та подальше вивільнення вільних радикалів кисню, протеолітичних ферментів і метаболітів арахідонової кислоти [21, 397, 434]. Нарешті, C5a сприяє виробленню хемокінів, цитокінів та інших прозапальних медіаторів [56, 88, 174, 397, 419, 421, 489].

Інший важливий компонент комплементу, MAC C5b-9, активує ендотеліальний ядерний фактор-каппа В для підвищення транскрипції та експресії молекули адгезії лейкоцитів [56, 174, 232, 319, 408, 419, 421]. Крім того, цей комплекс може призвести до прямого лізису без'ядерних клітин (наприклад, бактерій і еритроцитів) [56, 174, 232, 397, 408, 419, 420, 421]. Молекули адгезії ендотеліальних лейкоцитів, на які впливає активація комплементу, включають молекулу адгезії судинних клітин-1 [285, 397, 443], молекулу міжклітинної адгезії-1 та Е-селектин [148, 233, 236, 309, 397, 489]. C5b-9 збільшує поверхневу експресію Р-селектину на тромбоцитах і ендотеліальних клітинах із внутрішніх запасів, щоб збільшити адгезію нейтрофілів [56, 174, 376, 397, 421]. C5b-9 також сприяє активації лейкоцитів і хемотаксису, індукуючи секрецію ендотеліального інтерлейкіну-8 (IL-8) і білка-1 хемоаттрактанта моноцитів [66, 231, 397]. Крім того, C5b-9 змінює тонус судин, перешкоджаючи опосередкованій оксидом азоту релаксації та знижуючи ендотеліальний циклічний гуанозинмонофосфат [104, 397, 420, 484].

Прозапальні цитокіни відіграють ключову роль в ініціації та посиленні запального процесу. Крім того, було показано, що плазмові концентрації певних цитокінів, таких як IL-1 та IL-6, є прогностичними для результатів у конкретних підгрупах критично хворих пацієнтів [121, 200, 299, 475, 259, 275, 477]. Зокрема, TNF- $\alpha$  та IL-1 підвищуються рано після кардіохірургічного втручання, а IL-6 та IL-8 досягають піку пізніше [119, 171, 227, 264, 299]. Цю

шкідливу прозапальну цитокинову відповідь добре задокументовано у пацієнтів, у яких розвивається синдром системної запальної відповіді (SIRS) після операції на серці [9, 45, 227, 375, 470, 509, 510, 2022]. У цій групі пацієнтів ССЗВ ІІ-8 та ІІ-18 вищі у тих, хто не вижив, ніж у тих, хто вижив. Зв'язок підвищених рівнів прозапальних цитокинів із поганими результатами після кардіохірургічного втручання було продемонстровано багатьма дослідженнями [142, 250, 390], але прямого причинно-наслідкового зв'язку не було продемонстровано [375].

Прозапальна відповідь цитокинів на травму, включаючи хірургічний компонент, нейтралізується вивільненням протизапальних цитокинів. Ця протизапальна відповідь не обмежується лише білками цитокинів (такими як ІІ-10), але також включає вивільнення розчинних рецепторів цитокинів (sTNFR-1 і -2) і антагоністів рецепторів цитокинів (антагоніст рецепторів ІІ-1) [299]. Цей складний баланс між про- та протизапальними молекулами, ймовірно, впливає на результат після багатьох патофізіологічних ушкоджень, включаючи кардіохірургію [375].

Запальна відповідь, пов'язана з ШК, впливає на функцію майже кожного органу. Післяопераційні ускладнення, такі як кровотеча, гостра ниркова недостатність, дисфункція міокарда, церебральна дисфункція, легенева дисфункція та шлунково-кишкові ускладнення, повністю або частково пов'язані із запальною відповіддю, викликаною використанням ШК під час кардіохірургічних втручань.

Вазоплегічний шок після ШК зазвичай визначається середнім артеріальним тиском менше ніж 65–70 мм рт.ст., серцевим індексом понад 2,2–2,5 л/хв/м<sup>2</sup>, що виникає після відлучення від АШК. Зареєстрована частота вазоплегічного шоку значно відрізняється. Показники коливаються від 5% до 45% [48, 69, 107, 281, 336, 385]. Фактори ризику, пов'язані з виникненням вазоплегічного шоку, включають в себе передопераційну ниркову недостатність, історію попередніх кардіохірургічних втручань, комбіноване аортокоронарне шунтування та операція на клапані, збільшена тривалість як

часу перехресного затискання аорти, так і часу ШК, а також інтраопераційні гемотрансфузії [107, 336].

Подібно до інших шоківих станів, вазоплегічний шок призводить до порушення перфузії кінцевих органів. Клінічні та біохімічні показники гіперперфузії тканин включають олігурію, що визначається як виділення сечі менше 0,5 мл/кг/год і часто пов'язане з підвищеним рівнем креатиніну сироватки внаслідок гострого ураження нирок; зміна психічного стану, що сигналізує про церебральну гіперперфузію; і гіперлактатемія, яку часто визначають як рівень понад 2 ммоль/л. Розвиток вазоплегічного шоку постійно асоціюється зі значним підвищенням періопераційної смертності [67, 107, 315, 336, 487].

### **1.3 Дисфункція міокарду в ранньому післяопераційному періоді**

Під час ШК, до та після кардіоплегії або фібриляції, серце, як і всі інші органи та тканини, піддається мікроемболіям, протеазним і хімічним цитотоксинам, активованим нейтрофілам і моноцитам і регіонарній гіперперфузії [182, 222, 397]. Як набряк міокарда, так і розтягнення млявого кардіоплегічного серця під час перетискання аорти знижують скоротність міокарда [122, 397]. Крім того, якщо скорочувальна здатність міокарда слабка, надмірне попереднє або високе післянавантаження під час відлучення від ШК збільшує кінцевий діастолічний об'єм шлуночків, напругу стінки міокарда та споживання кисню [122, 397]. Усі ці фактори в поєднанні з реперфузійним пошкодженням після ішемії призводять до післяопераційної серцевої дисфункції [122, 222, 294, 397].

Ішемічно-реперфузійне ураження міокарда є основною проблемою для серця під час кардіохірургії. Причиною цьому є ішемія та системна гіперперфузія через відсутність пульсуючого кровотоку та гіпотермію [250, 397]. У кардіохірургічних процедурах основні стимули для апоптозу клітин міокарда можуть походити від ішемії міокарда та оксидативного стресу або від підвищених медіаторів запалення, що вивільняються під час ШК [105, 319,

332, 494].

Реперфузійне ураження міокарда після кардіоплегічної зупинки є основним механізмом, відповідальним за пошкодження та дисфункцію міокарда. Надаючи прямий пригнічуючий вплив на скорочення кардіоміоцитів, медіатори запалення перешкоджають систолічній активності, а вазогенний і цитогенний набряк знижує податливість шлуночків. Перенавантаження кальцієм і гіперконтрактура міоцитів, синдром «no-reflow» призводять до реперфузійного пошкодження міокарда [25, 397].

Дисфункція серця також розвивається внаслідок значного зниження біодоступності вазодилаторів, насамперед NO [76, 234]. Зменшення або переривання коронарного кровотоку також може призвести до дефіциту вироблення NO декількома NO-синтазами, які використовують L-аргінін і кисень. У серці NO бере участь у кількох регуляціях: (1) тонусу коронарних артерій; (2) коронарний кровотік; (3) агрегація тромбоцитів; (4) антитромботичні ефекти; (5) мітохондріальний каскад (тобто скорочення та розслаблення міокарда); (6) запобігання окисного стресу та загибелі клітин як молекули вільного радикалу [294, 397]. Порушення регуляції ендотеліальної NO синтетази призводить до зниження захисної генерації NO, але він стає джерелом активних форм кисню через дефіцит L-аргініну. Під час системної гіпоперфузії та кардіоплегічної зупинки та реперфузії після видалення перехресного затискача аорти індукована експресія NO синтетази збільшується, що призводить до збільшення вивільнення NO; однак у результаті зниження активності ендотеліальної NO синтетази, взаємодії NO і супероксидних радикалів надмірне утворення пероксинітриду призводить до важкого апоптозу міоцитів і підвищення проникності коронарних судин [294, 397].

На активність судин також може впливати ССЗВ. Гістамін і брадикінін розширюють венозну ємність і судини системного артеріального опору, як і більшість медіаторів запалення, що призводить до порушення системного венозного повернення та системної артеріальної гіпотензії. Системний

судинний тонус регулюється нейрогормональними процесами та ендотеліальною активністю, на які може несприятливо впливати системна запальна відповідь [54, 397].

Показано, що ССЗВ впливає на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь, що призводить до зниження вироблення кортизолу, відносної надниркової недостатності та вазомоторного парезу через потребу в кортизолі для тону судин. Хоча часто спостерігається системна запальна реакція при використанні ШК, невідомо, чому лише у деяких пацієнтів виникає вазоплегія після застосування ШК [139, 220].

#### **1.4 Порушення ритму в ранньому післяопераційному періоді**

Аритмії є основною причиною захворюваності, збільшення тривалості перебування в лікарні та економічних витрат [94, 101, 160, 198, 290, 398, 351]. Проте мало відомо про частоту, фактори ризику та лікування ранніх післяопераційних аритмій. У післяопераційному періоді можуть спостерігатися як тахіаритмії, так і брадіаритмії. У цьому випадку фібриляція передсердь є найпоширенішим порушенням серцевого ритму [94, 351, 398]. Післяопераційна фібриляція передсердь часто проходить самостійно, але може потребувати антикоагулянтної терапії та стратегії контролю частоти або ритму. Однак також можуть виникати шлуночкові аритмії та порушення провідності.

Стійкі шлуночкові аритмії в період відновлення після кардіохірургічного втручання можуть вимагати невідкладного лікування та тривалої профілактичної стратегії за відсутності зворотних причин. Транзиторні брадіаритмії можна контролювати за допомогою тимчасових електрокардіостимуляторів, встановлених під час операції, але значна та стійка атріовентрикулярна блокада або виражена слабкість синусового вузла можуть потребувати встановлення постійного кардіостимулятора.

Фібриляція передсердь виникає у 15–40% пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді після АКШ, у 37–50% після хірургічного втручання

на клапані, у 60% після заміни клапана разом із АКШ та у 11–24% після трансплантації [102, 192, 283, 306, 382, 502]. Ризик виникнення післяопераційних аритмій у пацієнтів, які перенесли АКШ, зростає зі старшим віком [136, 379, 382]. Ряд дослідників повідомляють, що вибір препарату для седації може знижувати ризики виникнення післяопераційних аритмій [65, 99, 221, 322, 342, 445, 458, 459, 460, 474].

З метою зниження частоти виникнення аритмії після кардіохірургічних втручань було запропоновано багато варіантів. Одними з них стала передопераційне застосування терапії статинами [140]. Ще одним запропонованим варіантом було використання дексметомідин-орієнтованої седації з метою зниження ризиків виникнення післяопераційної аритмії [322, 474].

Інші ж дослідження не показали зменшення частоти виникнення аритмії при застосуванні дексметомідину [216, 270, 337, 460, 508]. Результати багатьох інших досліджень теж мають суперечливі результати.

Передсердні аритмії часто виникають після більшості типів кардіохірургічних втручань, з поширеністю до 40% після аортокоронарного шунтування [102, 192, 283, 306, 382, 502]. Фібриляція передсердь і тріпотіння є найпоширенішими аритміями; також спостерігаються передсердні тахікардії, у тому числі мультифокальні передсердні тахікардії.

До інших видів порушення ритму в післяопераційному періоді належать передсердні тахіаритмії та меншою мірою шлуночкові аритмії, та брадіаритмії [94, 351, 499].

Клінічне значення кожної аритмії залежить від кількох факторів, які включають основну функцію серця, супутні захворювання пацієнта, тривалість аритмії та частоту відповіді шлуночків [40, 141, 356].

Вплив післяопераційної ФП на лікарняні ресурси є значним. Щорічні витрати, наприклад в США, перевищують 1 мільярд доларів США [351], а тривалість перебування в лікарні збільшується на три-чотири дні за наявності ФП [31, 135, 288, 324, 334, 327, 335, 440, 479].



Заявлена частота виникнення порушення ритму, в частості виникнення фібриляції передсердь, після кардіохірургічних втручань (реваскуляризації міокарду або заміни клапана) підпадає під широкий діапазон коливань, від 3% до 90%, але більшість із них у діапазоні 20–40% [129, 292]. Різні фактори, наприклад такі як демографічні особливості пацієнтів, тривалість спостереження, профілактичне застосування медичних препаратів можуть впливати на виникнення аритмій після кардіохірургічних втручань [103]. Повідомлялося про кілька факторів ризику, наприклад похилий вік, генетична схильність, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), серцева недостатність, операції на клапанах, підвищена інтраопераційна ішемія та післяопераційна пневмонія [7, 31, 292].

На даний час профілактична медикаментозна терапія не змогла ефективно вирішити цю післяопераційну проблему. Наприклад, один з мета-аналізів [103] зробив висновок, що бета-блокатори, соталол і аміодарон знижують частоту післяопераційної фібриляції передсердь [103]. Однак сприятливий вплив на тривалість перебування в стаціонарі був незначним (менше ніж на пів-дня), без доказів зниження частоти інсультів [103]. Частіш за все порушенням ритму виникає на другу добу після оперативного лікування та зазвичай обмежується не життєзагрожуючими та короткотривалими аритміями [31]. Хоча ФП часто є самообмеженою, її клінічні ефекти залежать від частоти серцевих скорочень, функції шлуночків, тривалості аритмії, симптомів, стабільності гемодинаміки та ризику тромбоемболії [468].

Розвиток фібриляції передсердь пов'язаний з впливом на міокард передсердь і шлуночків. До них насамперед належать: попередній анатомічний компонент, спричинений дегенеративними змінами, характерними для віку та основного захворювання. Іншим компонентом є електричний, що походить від інтраопераційних процесів, які змінюють мембранні потенціали, збільшують дисперсію рефрактерних періодів та зменшують швидкість провідності [40, 141, 356]. Запалення та гіперадренергічний стан, очевидно, відіграють фундаментальну роль у

розвитку післяопераційних тахіаритмій, сприяючи їх виникненню [351]. Характерні для цього періоду гіпокаліємія та гіпомагніємія змінюють III фазу мембранного потенціалу дії, підвищуючи автоматизм і сповільнюючи швидкість проведення [351]. Ще одним сприяючим фактором є ішемія передсердь і шлуночків внаслідок гіпоксемії [351].

Середня тривалість ФП в одному дослідженні становила 11–12 годин [257], і >90% пацієнтів мали синусовий ритм через 6–8 тижнів після операції [140, 257]. В іншому дослідженні лише 2 із 112 пацієнтів, які мали пароксизмальну ФП після АКШ, все ще мали ФП через 6 тижнів [246].

В огляді 2972 пацієнтів, які перенесли АКШ та/або операцію на клапані, ФП була пов'язана з пізнім виникненням інсульту, лише якщо супроводжувався синдромом низького серцевого викиду (3,9 проти 1,9%) [426]. Крім того, розвиток ФП пов'язаний із тривалою госпіталізацією [100, 102, 117, 133, 134, 143, 144, 168, 370, 404, 423, 467]. Фібриляція передсердь також пов'язана з додатковими 2–4 днями перебування в лікарні після операції АКШ [100, 117, 133, 134, 168, 370, 404].

Крім того, ФП може призвести до порушення гемодинаміки [313], шлуночкових аритмій [440] і ятрогенних ускладнень, пов'язаних з інтервенційними лікарським втручаннями [129]. Післяопераційне порушення ритму може призвести до підвищення внутрішньолікарняної та тривалої смертності у підгрупі пацієнтів [468, 311]. У ретроспективному дослідженні [311] 6475 пацієнтів, яким проводили АКШ в одному закладі: у 994 пацієнтів (15%) розвинулась ФП. Вищу госпітальну (7,4 проти 3,4%) і 4-річну смертність (26 проти 13%) спостерігали у пацієнтів з ФП, але також із більшою кількістю супутніх захворювань (тобто літнього віку, гіпертензії та гіпертрофії лівого шлуночка) [311].

На відміну від фібриляції передсердь, механізм виникнення тріпотіння передсердь після АКШ недостатньо вивчений. У одноцентровому дослідженні за участю 80 послідовних пацієнтів, які пройшли операцію АКШ без попереднього анамнезу ТП, 16 пацієнтів (20%) мали документально

підтверджену ТП [109]. У десяти з цих пацієнтів спостерігалися тимчасові порушення ритму, які можна було вилікувати без радіочастотної катетерної абляції, а у 37,5% пацієнтів з ТП (тобто 7,5% пацієнтів після АКШ) спостерігались стійкі або повторні епізоди тріпотіння передсердь із суб'єктивними симптомами [109].

Іншим варіантом порушенням ритму може бути суправентрикулярна аритмія. Термін СВТ описує пароксизмальні тахіаритмії, які потребують передсердного або джерела з AV-вузла, або обох, для їх ініціації та підтримки [118, 258, 358]. Це порушення має типовий раптовий або пароксизмальний початок і включає AV вузлову повторну тахікардію, AV-реентрі тахікардію і передсердну тахікардію.

Стійка шлуночкова тахікардія і фібриляція шлуночків рідко виникають після кардіохірургічного втручання. Частота виникнення складає 0,4–1,7% у більшості досліджень [85, 387], але повідомляється про частоту 3,1% [34, 201, 357]. Виникнення таких аритмій несе негативний вплив на виживаність пацієнтів та негативно впливає на результат лікування [38, 501].

Брадіаритмії є також поширеним видом порушення ритму після кардіохірургічних операцій, але вони здебільшого складаються з транзиторних епізодів низької частоти серцевих скорочень шлуночків. Порушення провідності після операції на серці. До цих аритмій відносять слабкість синусового вузла, часткову та повну блокади ніжок пучка Гіса та різні ступені атріовентрикулярної (AV) блокади. Блокада правої ніжки пучка Гіса була найбільш часто відзначеною аномалією [164].

Брадіаритмії можуть зменшувати серцевий викид у пацієнтів із відносно фіксованим ударним об'ємом. Ризик розвитку порушень провідності після АКШ або хірургічного втручання на клапанах, що призводять до імплантації постійного кардіостимулятора (ППМ), становить приблизно 0,4–1,1% пацієнтів після ізольованого АКШ та 3–6% після операцій на клапанах серця [13, 51, 137, 230, 245].

Схоже, що в сучасну хірургічну епоху частота післяопераційної

імплантації водія ритму зменшилася завдяки вдосконаленню хірургічних методів, технологічним інноваціям і покращенню розуміння механізмів виникнення [230].

Фактори ризику для брадиаритмій можна класифікувати як передопераційні, операційні та післяопераційні фактори. Передопераційні фактори ризику включають вік >75 років, використання серцевих препаратів, що знижують частоту серцевих скорочень (наприклад, бета-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, дигоксину та антиаритмічних препаратів), наявність захворювання провідної системи перед операцією, блокаду правої ніжки пучка Гіса або блокада лівої ніжки пучка Гіса, AV-блокада першого ступеня або ліва передня пучкова блокада [13, 17, 137, 138, 164, 267, 312, 321, 391, 415].

Операційні фактори ризику включають ішемію міокарда, неадекватний захист серця під час операції та пряме хірургічне пошкодження провідної системи, подовжений час штучного кровообігу та час затискання та повторну операцію [13, 110, 136, 166, 230, 379, 383].

Фактори післяопераційного ризику включають післяопераційні порушення провідності та АВ-блокаду високого ступеня [166, 267, 301].

Лише 30–40% пацієнтів із постійним кардіостимулятором через порушення провідності синусового вузла залишаються залежними від кардіостимулятора. Однак у пацієнтів з післяопераційним AV блокадами швидкість відновлення нижча, оскільки 65–100% пацієнтів із повною блокадою серця залишаються залежними від кардіостимулятора [60].

Лікування аритмії починається перед операцією з оптимізації стану пацієнта та контролю факторів ризику пацієнта. Під час операції вона включає уважне ставлення до гемодинамічних змін під час операції та використання відповідної анестезії. У післяопераційному періоді вона включає корекцію тимчасових факторів, а також специфічну терапію самої аритмії [351]. Терміновість лікування післяопераційних аритмій та варіанти лікування визначаються клінічною картиною аритмії [351]. Проте аритмії з

гемодинамічною нестабільністю, особливо у пацієнтів із критичними стресовими станами, такими як системні інфекції або перикардіальний випіт, потребують термінового втручання для відновлення стабільного стану пацієнта [351].

Клінічна значимість аритмії залежить від тривалості аритмії, функціональної спроможності міокарду, супутньою паталогією та відповіді на всі ці фактори [102, 292, 351].

З метою зниження частоти виникнення аритмії після кардіохірургічних втручань було запропоновано багато варіантів. Одними з них стала передопераційне застосування терапії статинами [28, 55, 179]. Також ряд авторів заявляють, що застосування дексмететомідину впливає на частоту виникнення післяопераційної аритмії [458]. Згідно даних одного з досліджень з участю 17 776 пацієнтів, у тому числі 765 пацієнтів із захворюваннями серця, які отримували дексмететомідин для післяопераційної седації у відділенні інтенсивної терапії. Пацієнти, які отримували післяопераційний дексмететомідин, мали нижчий ризик виникнення передсердних аритмій [458]. Щодо седації іншими препаратами, наприклад, пропофолом, то кілька звітів про випадки задокументували антиаритмічний ефект пропофолу. Каннан і Шервуд [221] повідомили, що у 68-річного чоловіка з попереднім інфарктом міокарда виникла суправентрикулярна тахікардія. У цього пацієнта введення аденозину або масаж каротидного синуса не дали ефекту, але пропофол перетворив суправентрикулярну аритмію в синусовий ритм перед електричною кардіоверсією. Hermann і Vettermann повідомили про інший випадок ектопічної суправентрикулярної тахікардії, яка була купірована пропофолом [188]. Також було показано, що пропофол припиняє шлуночкову тахікардію. Virjotjee і Milne повідомили, що пропофол усуває повторні епізоди ШТ, які не були припинені максимальною антиаритмічною терапією у 65-річного чоловіка [65]; подібні результати були отримані в другому дослідженні пацієнта з аналогічним захворюванням [317]. Інші ж дослідження не показали зменшення частоти виникнення аритмії при застосуванні

дексмедетомідину [453]. Результати багатьох інших досліджень теж мають суперечливі результати.

## **1.5 Основні стратегії седації пацієнтів після кардіохірургічних втручань**

Седація пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії широко використовується в повсякденній практиці і особливо у пацієнтів зі штучною вентиляцією легень.

Можна було б очікувати, що існують глибокі знання щодо застосування седативних препаратів, які б дозволяли керуватися науково обгрунтованим застосуванням таких препаратів або що існують кілька подвійних сліпих або великих (> 1 000 пацієнтів) рандомізованих контрольованих досліджень, які можуть зорієнтувати лікарів щодо вибору оптимальної терапії, але це також не так. Для цього існує декілька причин: 1) індивідуальні особливості пацієнта та його соматичний статус передбачають динамічні зміни у виборі ліків та дозуванні у відповідь на зміну стану пацієнта; 2) з метою седації часто використовується комбінація препаратів і кожен з них вводиться динамічно згідно до обставин та стану пацієнтів; 3) передумовою багатьох досліджень є те, що досягнення заданого цільового рівня седативного ефекту з одним седативним чи іншим не є загальноприйнятим засобом досягнення різних клінічних задач; 4) значна варіабельність медичного догляду за пацієнтом у відділенні інтенсивної терапії, що ускладнює інтерпретацію та узагальнення результатів досліджень в одному контексті; 5) невизначеність щодо того, як найкраще діагностувати делірій, що є головним завданням у більшості досліджень.

Багато з нинішніх препаратів для седації спочатку використовувались для загальної анестезії. Це є причиною чому багато седативних засобів та анальгетиків ніколи формально не оцінювалися з точки зору безпеки та ефективності застосування у ВІТ.

У 1980-х і 1990-х рр. практика седації та відбір ліків для дорослих

пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії були значною мірою продовженням практики загальної анестезії. Як правило, мета була глибока седація. Через брак даних, які стосуються седації, перші рекомендації щодо седації, опубліковані в 1995 році, містили шість рекомендацій і були засновані на 13 посиланнях. Ці рекомендації визнали, що адекватна аналгезія була головною метою, що тривале застосування лоразепаму має тривалий клінічний ефекти і що більші витрати на придбання нових седативних препаратів (тоді мідазолам і пропофол) потенційно мало переваги.

У 2002 році Society of Critical Care Medicine було вироблено 28 рекомендацій на основі 235 посилань. Цей посібник містив вступ до оцінки і лікування делірію та рекомендацій, що стосуються лікарських засобів, для різних часових рамок та клінічних ситуацій. Однак керівні принципи 1992 та 2002 років визнали нестачу високоякісних досліджень. Незважаючи на поліпшення попередніх головних принципів, принципи 2002 року не охоплюють нових доказів поза межами США і, таким чином, мають обмежену придатність. Таким чином, з'явився ряд рекомендацій для конкретної країни, які відображають нові відомості та місцеву практику, та відповідають індивідуальним нормативним вимогам.

Опіоїди часто стають невід'ємною частиною седації у пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії. Так, наприклад, морфін має анальгетичну та седативну дію, які добре відомі та були визнані з 19-го століття, коли його використовували для заспокоєння агоніальних пацієнтів. Морфін і досі широко застосовується у відділеннях інтенсивної терапії, і його седативні ефекти, особливо при більш високих дозах, можуть здаватися привабливими у поєднанні полегшення болю та седації. Нещодавне твердження про те, що використання морфіну окремо являє собою «відсутність седації», явно вводить в оману [430], оскільки морфін дає анальго-седативний ефект. Але не існує досліджень, які б досліджували тривале застосування морфіну.

Пошук оптимальної стратегії седації пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії триває та залишається складним. За відсутності даних про

довгострокову безпеку короткочасних седативних препаратів, їх почали використовувати як препарати вибору для безперервної інфузії. Так наприклад, сталось з етомідатом.

Використання етомідату в якості безперервної інфузії для седації пацієнтів у ВІТ призвело до побічних ефектів, включаючи пригнічення надниркових залоз і абсолютне збільшення смертності на 19% у пацієнтів. [111, 254].

Бензодіазепіни, однак, мають найдовшу історію і залишаються найчастіше використовуваними седативними препаратами у ВІТ в усьому світі. Їх непередбачуване накопичення, однак, було визнано, як один з факторів, котрі впливають на тривалість механічної вентиляції легень та має вплив на тривалість перебування у палаті інтенсивної терапії [170].

Наступною спробою застосування коротко діючого анестетику з метою седації пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії стало застосування пропофолу. Ця стратегія седації швидко набуло активного користування. Незважаючи на можливість швидкого пробудження після короткочасного застосування пропофолу, виявилось що він непередбачувано накопичувався після тривалого застосування і викликав тривалий седативний ефект [43]. Незабаром після його введення було визнано серйозний побічний ефект, синдром пролонгованої інфузії пропофолу [187, 197, 206, 265, 374, 403, 407]. Як було описано [374], синдром пролонгованої інфузії пропофолу характеризувався рабдоміолізом, гіперкаліємією, метаболічним ацидозом і нирковою і серцевою недостатністю та асоціювався з високою смертністю [374].

Незважаючи на багаторічне використання бензодіазепінів та пропофолу лише не так давно вони оцінювалися на безпеку та ефективність у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях [74, 272]. Згідно до проведених досліджень, безперервна інфузія бензодіазепінів збільшує смертність, тривалість ШВЛ та тривалість перебування у ВІТ [74]. Навіть у випадку болюсного введення бензодіазепінів у порівнянні з пропофолом збільшує



тривалість ШВЛ [272].

Іншою опцією щодо стратегії седації у відділенні інтенсивної терапії став дексмететомідин. Дексмететомідин є першим седативним препаратом, що вводиться для тривалої седації інтенсивної терапії. Щоб підтвердити безпечність та ефективність його як препарату для довготривалої седації відповідно до сучасних стандартів було проведено порівняння зі стандартним седативним лікуванням, і для порівняння використовували як мідазолам, так і пропофол [77, 214, 263, 339, 371, 373, 400, 425, 431, 491, 505]. Ці випробування також надають інформацію про порівняльні профілі ефективності та безпеки цих седативних засобів. Показано, що дексмететомідин не поступається як мідазоламу, так і пропофолу при легкій до помірної седації [425]. Немає негативного впливу на тривалість ШВЛ і підвищує здатність пацієнтів спілкуватися з персоналом [425, 505]. Дексмететомідин може зменшити марення після тривалої седації порівняно з мідазоламом [339, 425, 505], а також зменшити загальні нейрокогнітивні побічні явища седації, такі як збудження, тривожність і марення, порівняно з пропофолом [214, 425]. Але ці дослідження виключали пацієнтів з важкими захворюваннями нирок і печінки, що обмежувало узагальненість отриманих даних. Крім того, відомі побічні ефекти (такі як брадикардія [153, 208]) і вартість придбання дексмететомідину залишаються предметом обговорення.

### **1.6 Вплив седації на patient outcome**

Неможливо недооцінити роль седації у відділенні інтенсивної терапії так як більшість пацієнтів, які знаходяться у відділенні інтенсивної терапії відчують страх, біль та збудження. З метою мінімізації відчуття дискомфорту, страху у пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, седація стала невід'ємною частиною. Седація знижує стрес, запроваджує анксиолізис (мінімальне зниження рівня свідомості фармакологічним шляхом, який зберігає здатність пацієнта безперервно і самостійно дихати, нормально реагувати на тактильну стимуляцію і словесні команди), забезпечує

толерантність до допоміжної або примусової вентиляції легень.

Термін «седація» став загальноприйнятою фразою, що описує все, починаючи від анксиолізу до стану тотальної нечутливості, що імітує загальну анестезію. Ця неточність в термінології підкреслює необхідність точно визначити цілі, коли приймається рішення про седацію. Метою седації завжди повинно ставати використання мінімальної дози седації для досягнення бажаних ефектів, не порушуючи комфорту та безпеки пацієнта.

Але існують ситуації, коли високі дози лікарських засобів необхідні для проведення більш глибокої седації, що наближається до загальної анестезії. Показаннями до застосування седативних препаратів у відділенні інтенсивної терапії є: зменшити біль, сприяти використанню лікування, яке заважає іншим, мінімізувати дискомфорт, підвищити ефективність лікування, як частина самостійного лікування, наприклад, контроль внутрішньочерепним тиском, зменшити тривожність, для контролю ажитації.

Скільки триватиме седація, вибір препарату та дози, які застосовуються - всі ці аспекти важливі та мають вплив на результат, оскільки як надмірна, так і недостатня седація можуть мати потенційно шкідливі наслідки.

Надмірна седація може збільшити час на вентиляційну підтримку і продовжити тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії [98]. Недостатня седація може викликати гіперкатаболізм, імуносупресію, гіперкоагуляцію і підвищену симпатичну активність [98].

Використання седації як концепція "тріади анестезії" підкреслює фармакодинамічні взаємодії між снодійними засобами, анальгетиками та м'язовими релаксантами і визнання того, що одночасне введення препаратів кожного класу дозволяє використовувати більш низькі дози препаратів всіх класів. Також ця концепція складається із симптом-орієнтовного підходу. Основними симптомами на вирішення яких орієнтована седація є біль, ажитація та марення - а отже, підходи до їхнього управління - нерозривно пов'язані між собою. Згідно до цього седативні засоби слід застосовувати тільки тоді, коли біль та марення вирішуються з використанням специфічних

стратегій [185, 368, 389].

Близько 15 років тому Колеф і його колеги [240] повідомили про зв'язок між безперервною седацією та тривалістю ШВЛ. Незабаром після цього Брук та його колеги [62, 169, 347] продемонстрували, що значно коротший час вентиляції спостерігався у пацієнтів, яким було проведено седацію згідно протоколу седації порівняно зі звичайною не протокольною седацією.

Протягом останнього десятиліття, стратегії мінімізації седації, включаючи протоколізовану седацію, стали центром сильного наукового інтересу.

Протокольна седація, є перспективним підходом, який залежить від титрування доз седативних препаратів лікарями з індивідуальними потребами пацієнта та має відповідати визначеним конкретним цілям, використовуючи рутинну структуровану оцінку. Використання протокольної аналгезії та седації призводять до зниження доз седативних та опіоїдних препаратів, зменшення часу вентиляції та інтенсивної терапії [145, 320, 410].

Успіх протокольної седації, однак, залежить від локальної практики лікарні, відносин між медичною сестрою та пацієнтом, а також від знань медичного персоналу. Так, наприклад, протокольна седація не асоціювалася з перевагами в австралійському середовищі інтенсивної терапії, де звичайна допомога вже була орієнтована на мінімізацію застосування седативних препаратів [64].

Незважаючи на те, що час перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії характеризується ретельним моніторингом, щоденними обстеженнями, проведені в різних країнах дослідження, показали, що глибина седації часто не моніториться. Цей висновок є дивовижним і неприйнятним, оскільки дані свідчать про те, що рутинний моніторинг седації може покращити результати пацієнтів, мінімізувати небажані наслідки та позитивно вплинути на економічну модель седації [360, 411, 412, 464, 492].

Часто пацієнтів, які потребують механічної вентиляції, потребують динамічного спостереження після хірургічного втручання або знаходяться у

критичному стані. Багато з того, що відомо про препарати для тривалої седації, отримано в результаті досліджень в операційній, що часто відрізняється від підходів седації у відділенні інтенсивної терапії.

Проведення пролонгованої седації сильно відрізняється між установами, частково через упередженість клінік та частково через те, що вимоги до седації значно варіюються від пацієнта до пацієнта. Звичайно, деякі пацієнти в відділенні інтенсивної терапії потребують мало або взагалі не потребують седації.

Біль є частим досвідом у більшості пацієнтів інтенсивної терапії [155, 331, 503]. Невизнання того, що біль часто призводить до агітації, може призвести до надмірного введення седативних засобів. Відповідно, агресивний підхід до лікування болю рекомендовано пацієнтам у ВІТ [128, 150, 210, 399]. Хірургічні розрізи, постійні катетери, маніпуляції (санування трахеї та ін), механічна вентиляція - потенційні джерела болю для пацієнтів. Біль може призвести до багатьох небажаних явищ, включаючи посилення ендогенної катехоламінової активності, ішемії міокарда, гіпер метаболічних станів і тривоги [210, 399]. Тим не менш, седативні препарати ніколи не повинні вводитися як замітник адекватної анальгезії.

Стратегія, яка зорієнтована на забезпеченні адекватної анальгезії, часто знижує потребу в інших седативних засобах у багатьох критично хворих пацієнтів. Відповідно, пацієнтів слід часто переоцінювати, щоб переконатися, що біль адекватно контролюється.

Седація дозволяє знизити рівень свідомості пацієнтів і зменшити їхню реакцію на зовнішні стимули. Вона відіграє провідну роль у догляді за хворим, і охоплює широкий спектр контролю небажаних реакцій. Таким чином, сучасна стратегія седації передбачає більше, ніж толерантність до ендотрахеальної трубки, і тепер зосереджена на багатofакторних індивідуальних потребах пацієнта.

Стратегія седації на основі опіоїдів набула популярності в 1980-х роках, коли дослідження підтвердили здатність даної стратегії зберігати

гемодинамічну стабільність, навіть у пацієнтів з низьким серцевим викидом. Це вимагало продовження післяопераційної вентиляційної підтримки протягом 12–24 год. у кардіохірургічних пацієнтів. Зростаюча потреба в інтенсивній серцево-судинній та вентиляційній підтримці в найближчому післяопераційному періоді у цих пацієнтів вимагала розширення доступності ліжок інтенсивної терапії.

Всі пацієнти після кардіохірургічних операцій потребують післяопераційної седації з метою досягнення нормотермії, стабілізації гемодинаміки та контролю гемостаза. Згідно до протоколу швидкого відновлення після кардіохірургічних втручань, екстубація до 6 годин в післяопераційному періоді є одним з критеріїв. Іншими важливими аспектами протоколу швидкого відновлення після кардіохірургічних втручань є вибір та титрування коротко діючого анестетика, контроль післяопераційного болю, рання активізація пацієнта та виписка пацієнта. У багатьох відділеннях пацієнти в даний час екстубуються на операційному столі або протягом декількох годин після оперативного втручання. Тенденція останніх років диктує нам, що найбільш оптимальним є застосування дексмететомідина [268].

Протокол швидкого відновлення після кардіохірургічних втручань визначається як комплексний захід, що включає декілька компонентів анестезії під час кардіохірургічних втручань та в післяопераційному періоді, з кінцевою метою ранньої екстубації після операції та зменшення тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії, та в лікарні. Ці компоненти протоколу швидкого відновлення після кардіохірургічних втручань включають використання низьких доз опіоїдів під час анестезії, використання протоколу екстубації, спрямованого за часом. Незважаючи на те, що протокол безпечний та ефективний та є економічно раціональний, частота невдалого застосування цього протоколу становить 11% до 16% [255].

Рання екстубація трахеї після операції є ключовим компонентом протоколу. Рання екстубація знижує тривалість перебування пацієнта у

відділенні інтенсивної терапії та в стаціонарі, що призводить до зниження витрат на перебування в лікарні та підвищення ефективності лікарні [184]. Хоча високі інтраопераційні дози опіоїдів використовуються для супресії гормональних та метаболічних, стресових реакцій на хірургічне втручання, опіоїди можуть мати кумулятивний ефект і можуть пригнічувати дихання, чим викликають пролонговану вентиляцію, у той час як комбіновані гіпнотичні препарати з низькою дозою опіоїдів дозволяє уникнути цих проблем та не мають негативний вплив на відновлення пацієнта після оперативного втручання.

Хворі, які перенесли коронарне шунтування, регулярно вимагають післяопераційної седації. Протягом найближчого післяопераційного періоду відбуваються швидкі і часті коливання температури тіла, гемодинаміки та стану рідини, а також зміни рівнів седації або аналгезії, судинного тону, стану коагуляції і катехоламінів. Такі зміни віщують підвищений ризик несприятливих наслідків у хворих на ІХС при значних витратах [286]. Більшість досліджень периопераційного інфаркту міокарда (ІМ) були спрямовані на передопераційну або інтраопераційну ішемію [469]. Режими седації є важливим аспектом керування гемодинамічної відповіді та набувають особливого значення в післяопераційному періоді.

### **1.7 Вплив різних агентів для седації на гемодинаміку пацієнтів**

Пропофол інтенсивно застосовується в умовах відділення інтенсивної терапії як седативний засіб. Показано, що він є більш ефективним у порівнянні з мідазоламом щодо якості седації та скорочення часу між припиненням седації та екстубації. У деяких дослідженнях це прирівнювалося до більш короткого перебування в реанімаційному відділенні [46, 159, 305] однак, в інших, тривалість перебування була однаковою у порівнянні із іншими препаратами [24].

Пропофол має високий кліренс, і його метаболізм в основному залежить від печінкової деградації до метаболітів глюкуроніду, які згодом виводяться з

сечею. Значне накопичення пропофолу не відбувається після болюсних доз або безперервної інфузії. Інфузію слід титрувати до відповіді (діапазон 0,5–6 мг/кг/ год). Проблеми, пов'язані з седацією пропофолом, включають брадикардію, депресію міокарда, зниження системного судинного опору і зеленувату сечу [348]. Таке забарвлення сечі може свідчити на користь метаболічного ацидозу та м'язового некрозу, ймовірно, через порушення окислення ланцюгів жирних кислот та інгібування окисного фосфорилування в мітохондріях [493]. Через це пропофол не ліцензований для дітей <3 років. Доведено, що після застосування пропофолу, може виникати гіпертригліцеридемія, яка призводить до штучного зниження артеріальної та змішаної кисневої сатурації *in vitro* [199].

Попередні дослідження продемонстрували корисність інфузій пропофолу для післяопераційної седації у критично хворих пацієнтів [6, 22, 73, 82, 151, 181, 252, 393, 413].

На відміну від більш поширеної схеми застосування мідазоламу окремо або в поєднанні з опіоїдами, пропофол не накопичується, не призводить до толерантності при повторних дозах або постійних інфузіях [325, 401] і зменшує час до екстубації після припинення прийому [6, 22, 72, 82, 151, 181, 413]. У порівнянні з мідазоламом, пропофол дозволяє більш швидко маніпулювати рівнем седації, тим самим регулюючи седацію до необхідного рівню [59].

Незважаючи на ці переваги, попередні повідомлення про гіпотензію, пов'язану з седацією пропофолу [348], обмежили його використання у пацієнтів після кардіохірургічної втручань. Однак жодне з попередніх досліджень використання пропофолу у критично хворих не порівнювало частоту ішемії міокарда і гемодинамічних наслідків седації, що є наслідком застосування пропофолу, порівняно з більш стандартними режимами, такими як мідазолам і опіоїди.

Попередні дослідження, пов'язані з зв'язком між гемодинамічною реакцією на стимуляцію та її корекцію анестетиками, зосереджені на

інтраопераційному періоді [293]. До теперішнього часу єдине дослідження, яке було зосереджено на післяопераційному періоді, показало, що поєднання стандартної схеми седатії (наприклад, мідазоламу) з постійною інфузією опіоїдів знижує тяжкість, але не частоту післяопераційної ішемії міокарда і не змінює частоту виникнення гемодинамічних порушень [287, 294]. Гемодинамічні порушення були зареєстровані у більш ніж 93% наших пацієнтів протягом перших 12 годин після операції [287,294]. Дослідження щодо гемодинамічних ефектів пропофолу в післяопераційному періоді виявляються конфліктними: деякі дослідження демонструють відсутність гемодинамічного ефекту седативних доз [6, 181, 413], а інші показують зниження артеріального тиску щодо інших режимів анестезії або седатії [82, 254]. Хоча багато інших досліджень підтверджують збільшення частоти гіпотензії, пов'язаної з седатією пропофолом, але в більшості випадках вона піддається корекції симпатомиметиками.

У загальній практиці тіопентал вводиться безперервною інфузією тільки при лікуванні рефрактерного епілептичного статусу. Він має низький кліренс і, коли він вводиться у вигляді інфузії, його метаболізм може стати лінійним (нульовий порядок) через насичення печінкових ферментів [199], таким чином накопичення цього препарату є серйозною проблемою, і може призвести до депресії міокарда та імуносупресії.

Незважаючи на кращий гемодинамічний профіль всіх препаратів, етомідат не вводять інфузією через потенційне пригнічення функції адренкортиколу шляхом інгібування 11 $\beta$ -гидроксилази [199]. Показано, що його використання в якості седативного препарату в ВІТ підвищує смертність [11, 12, 244].

Кетамін є похідним фенциклідину, який є антагоністом глутамат збуджуючого нейромедіатора на NMDA-рецепторах. Він виробляє стан дисоціативної анестезії, глибокої аналгезії та амнезії. Він також є потужним бронхолітиком. Кетамін зазвичай не використовується у вигляді пролонгованої інфузії внаслідок стимуляції симпатичної нервової системи, що



призводить до посиленої роботи серця і зростання споживання кисню. Галюцинації, марення, нудота і блювота часто слідує за його вживанням [199].

Галоперидол є антипсихотиком, який виробляє стан нейролепсиса через центральну допамінергічну блокаду D2. Цей стан характеризується зниженням рухової активності, анксиолісиса і байдужості до зовнішнього середовища. Галоперидол корисний при лікуванні післяопераційного психозу і делірію, оскільки він викликає сильний седативний ефект з мінімальною респіраторною депресією. Зазвичай він вводиться внутрішньовенно болюсно. Занепокоєння включає екстрапірамідальні ефекти та гіпотензію від периферичної блокади  $\alpha_1$ -рецепторів. Рекомендовано проводити серцевий моніторинг, оскільки він може викликати пролонгацію Q-T і підвищену частоту аритмій. Він метаболізується в печінці до продуктів з мінімальною активністю; тільки 1% виділяється незмінно в сечі. Але ніколи не застосовувався як препарат для пролонгової седації пацієнтів.

Хлорпромазин має схожі показання і механізм дії як галоперидол. Однак він також має антагоністичні ефекти на мускуранові, норадренергічні ( $\alpha_1$  і  $\alpha_2$ ), гістамінергічні (H1) і серотонінергічні (5-HT) рецептори і інгібує поглинання норадреналіну в симпатичні нерви. Таким чином, хлорпромазин має набагато більш широкий профіль можливих побічних ефектів. Він є менш седативним, ніж галоперидол з більшою частотою респіраторної депресії, і його застосовують рідко в ІТ.

Бензодіазепіни викликають седативний ефект, модулюючи дію гамааміномасляної кислоти, головного гальмівного нейромедіатора, в центральній нервовій системі. Бензодіазепіни можуть вводитися як болюсні дози або шляхом безперервної інфузії. Вони викликають менш негативний гемодинамічний ефект, ніж інші внутрішньовенні седативні або знеболюючі агенти. Занепокоєння щодо їх застосування засновано на можливості виникнення залежності та синдрому відміни [199].

Мідазолам метаболізується в печінці до активних сполук. Він має

найвищий кліренс серед бензодіазепінів, що робить його найбільш ефективним як препарат для пролонгованої інфузії (0,04–0,2 мг/кг/год). Але він також часто використовується у вигляді болюсного введення з метою досягнення необхідного клінічного ефекту.

Опіоїди зазвичай використовуються для забезпечення аналгезії. Побічні ефекти включають респіраторну депресію, брадикардію і гіпотензію, вторинні до вивільнення гістаміну. Вони стимулюють тригерну зону хеморецептора і можуть викликати нудоту і блювоту через 5-НТЗ і дофамінові рецептори. Опіоїди також пригнічують перистальтику.

Клонідин та дексметомідин - інша група препаратів, які використовуються в інтенсивній терапії. Клонідин є  $\alpha_2$ -агоністом, який все частіше використовується як седативний засіб як у пацієнтів зі спонтанним диханням, так і у пацієнтів на штучній вентиляції легень. Він може вводитися за допомогою болюсних доз або у вигляді неприривної інфузії. Клонідин діє за допомогою стимуляції  $\alpha_2$ -рецепторів в латеральному ретикулярному ядрі мозкової речовини, що призводить до зниження симпатичного відтоку, викликаючи глибоку аналгезію і седацію без пригнічення дихання; отже, це безпечно у спонтанно дихальних/екстубованих пацієнтів. Крім ефектів на центральну нервову систему, він може також викликати значні гемодинамічні зміни. Це включає початкове підвищення артеріального тиску, яке пізніше супроводжується більш вираженим зниженням тиску. Брадикардія може виникати внаслідок зниження симпатичного тону і збільшення вагусного тону. Після раптової відміни повідомлялося про гіпертонічні реакції. Клонідин має період напіввиведення 8,5 год, 50% залежний від печінки, неактивні метаболіти, а решта виводиться з сечею; елімінація помітно знижена при нирковій недостатності [178].

Дексметомідин є більш потужним  $\alpha$ -агоністом, ніж клонідин; він демонструє перспективність як седативний агент у відділенні інтенсивної терапії та в дитячій анестезії, завдяки більш короткому періоду напіввиведення (2 год).

Існують різні шляхи введення препаратів для седації. Препарати можна вводити у вигляді болюсів, коли це необхідно (як правило, визначається медсестрою, яка доглядає за пацієнтом), або шляхом безперервної інфузії. Останній найбільш поширений, забезпечуючи постійний рівень седації з меншою ймовірністю переривчастого збудження. Проте, безперервну інфузію седації було визначено як незалежний предиктор більш тривалої механічної вентиляції та тривалого перебування у відділенні інтенсивної терапії та у лікарні.

Накопичення будь якого з седативних препаратів або його активних метаболітів є звичайним явищем, особливо при виникненні печінкової та ниркової дисфункції. Це призводить до надмірної седації, більшої гемодинамічної нестабільності, тривалої тривалості інтубації та перебування у ВІТ [204].

## РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Клінічна характеристика пацієнтів та груп, які включені у дослідження

Дисертаційну роботу виконано у відділенні кардіохірургії з ліжками інтенсивної терапії на базі ТОВ “Медичний центр “Добробут-Поліклініка” (місто Київ). Дослідження побудоване на власному клінічному досвіді седації пацієнтів після проведених кардіохірургічних втручань. У дослідження було включено 356 пацієнта, яким було виконано кардіохірургічне втручання із застосування штучного кровообігу на базі ТОВ “Медичний центр “Добробут-Поліклініка” з 2017 по 2019 рік включно. Розподіл пацієнтів відбувався методом простої рандомізації. 30 пацієнтів було виключено з дослідження (n=16 не проводилась післяопераційна седація, n=12 післяопераційна кровотеча, яка потребувала спостереження більше 12 годин, n=1 реторакотомія, n=1 гостре порушення мозкового кровообігу). З 194 пацієнтів 95 отримували моноседацію пропофолом, 16 моноседацію дексмететомідином та 83 комбіновану седацію пропофолом та дексмететомідином після аорто-коронарного-шунтування, протезування клапанів серця із застосування штучного кровообігу. Набір в групу седації дексмететомідином була пропинена через часті випадки n=8 виникнення ажитації.

Дослідження відповідає вимогам Гельсінської декларації. Критерії включення до дослідження: багатосудинне ураження коронарних артерій згідно до даних коронарографії; ураження клапанів серця підтвержене на ЕХО- КГ, яке підлягає опертивній корекції (аортальний стеноз III ст з градієнтом на аортальному клапані більше 42 мм.рт.ст., аортальна недостатність III ст., стеноз мітрального клапану II- III ст., мітральна недостатність II-III ст.), вік пацієнтів від 18-80 років; згода пацієнтів на участь в дослідженні; жінки, які мають негативний тест на вагітність і використовують ефективні засоби контрацепції протягом усього дослідження

і протягом 3-х тижнів після його закінчення, або жінки, нездатні до дітородіння (жінки, які перенесли гістеректомію (видалення матки) або перев'язку маткових труб, жінки з клінічним діагнозом безпліддя) або знаходяться в менопаузі більше 1 року (відсутність менструації протягом як мінімум 12 місяців). До адекватних методів контрацепції відносяться: хірургічна стерилізація, подвійний бар'єрний метод контрацепції, місцева контрацепція. Критерії виключення: підвищена чутливість до пропופолу або дексмететомідину; пролонгована ШВЛ у випадку виникнення хірургічних ускладень (кровотеча, неадекватна перфузія міокарду); виниклий ГПМК під час застосування ШК або в ранньому післяопераційному періоді; перенесений ГПМК в анамнезі; нейродегенеративні захворювання в анамнезі; психічні розлади в анамнезі; застосування нейролептиків, антидепресантів впродовж останніх 5 років; перенесені кардіохірургічні втручання в минулому; пацієнти, які хворіють на ХОЗЛ (ст. GOLD 3-4); пацієнти, які хворіють на БА (персистуюча форма середнього або важкого ступеню), участь в будь-якому іншому клінічному випробуванні; виразкова хвороба шлунка або 12-палої кишки з ризиком виникнення кровотечі; хронічна ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 50 мл/год). Гостра ниркова недостатність, яка виникла під час оперативного втручання (кліренс креатиніну менше 50 мл/год, або зниження темпу діурез до 0.1 мл/год в перші 4 години після оперативного втручання та не відповідає на терапію діуретиками); хронічна печінкова недостатність у випадку якщо є лабораторні ознаки гіпокоагуляції без використання антикоагулянтної терапії (МНВ > 1.5, ПТІ < 75); якщо пацієнт не припинив прийом антикоагулянтів або антиагрегантів в предопераційному періоді: варфарин за 5 днів до операції, клопідогрель за 5-7 днів до операції, ксарелто/прадакса за 3 дні до операції); наявність у пацієнта на даний момент або в анамнезі будь якого гематологічного захворювання; зловживанням алкоголем в анамнезі (3-4 рази на тиждень); стан після хіміотерапії; вагітність, лактація. Інтраопераційно у всіх пацієнтів застосовувалась індукція пропופолом в стандартних дозах. Анестезія підтримувалась інгаляційними

анестетиками. Знеболення проводилось неперервною інфузією розчину фентанілу. Після оперативного втручання пацієнти переводились до відділення інтенсивної терапії з вже налагодженою неприривною інфузією препаратів для седації.

Всі пацієнти отримували стандарту схему знеболення: постійна інфузія морфіну гідрохлориду 10-20 мкг/кг/год, болюсне введення декскетопрофену кожні 8 годин, болюсне введення парацетамолу кожні 8 год. Седативні та опіюїдні препарати вводились безперервною інфузією за допомогою шприцевого перфузору BBraun Space.

## **2.2 Методика седації пацієнтів пропофолом**

Пропофол часто застосовується протягом тривалого часу і є розповсюдженим методом седації в Україні. Популярність застосування пропофолу, як основного компонента для седації можливо пояснити доступністю та невисокою вартістю. Негативними сторонами використання пропофолу, як основного компоненту седації або моно препарату для седації можна визначити погану контрольованість та високу частоту таких побічних ефектів як негативний вплив на гемодинамічний профіль пацієнта.

Седація пропофолу розпочиналась після завершення оперативного втручання в умовах операційної та продовжувалась під час транспортування пацієнта до палати інтенсивної терапії і в самій палаті інтенсивної терапії до досягнення гемодинамічної стабільності, нормотермії, сталого гемостазу та показників штучної вентиляції легень, які дозволяли відлучення пацієнта від ШВЛ.

Використовували 1% розчин пропофолу шляхом постійної інфузії, в нерозведеному вигляді: емульсія набиралась у стерильний шприц в асептичних умовах одразу після відкриття ампули або флакона, для введення використовували інфузомат чи шприцеву помпу. Швидкість постійної інфузії 1% пропофолу складала 1-1.5 мкг/кг/год, в залежності від клінічного ефекту. В разі необхідності додавалось болюсне введення розчину пропофолу, що

додатково вказувалось в листі призначень пацієнта.

### **2.3 Методика седації пацієнтів дексмететомідином**

Дексмететомідин набув своєї популярності як препарат для седації у відділеннях інтенсивної терапії різних профілів. Популярність застосування дексмететомідином, як основного компонента для седації можливо пояснити легкою керованістю препаратом, швидким відновленням після припинення інфузії, можливість балансувати між седацією та продуктивним контактом з пацієнтом, відсутністю пригнічуваного впливу на дихальний центр. Негативними сторонами використання дексмететомідину, як моно препарату для седації можна визначити можливу недостатню глибину седації та високу частоту таких побічних ефектів як негативний вплив на гемодинамічний профіль пацієнта та брадикардії.

Седація дексмететомідином розпочиналась після завершення оперативного втручання в умовах операційної та продовжувалась під час транспортування пацієнта до палати інтенсивної терапії і в самій палаті інтенсивної терапії до досягнення гемодинамічної стабільності, нормотермії, сталого гемостазу та показників штучної вентиляції легень, які дозволяли відлучення пацієнта від ШВЛ.

Використовували розчин дексмететомідину шляхом постійної інфузії, в розведеному вигляді: препарат набирался у стерильний шприц в асептичних умовах одразу після відкриття ампули, для введення використовували інфузомат чи шприцеву помпу. Швидкість постійної інфузії дексмететомідину складала 0.5 - 1.0 мкг/кг/год, в залежності від клінічного ефекту. Проведення навантажувальної дози не проводилось.

### **2.4 Методика седації комбінацією препаратів**

Комбінація препаратів пропофолу та дексмететомідину як стратегія седації пацієнтів не часто використовується в Україні. Але вона має значні позитивні аспекти, а саме дозволяє проводити седацію достатнього рівню з

мінімальними гемодинамічним впливом.

Седація комбінацією препаратів розпочиналась після завершення оперативного втручання в умовах операційної та продовжувалась під час транспортування пацієнта до палати інтенсивної терапії і в самій палаті інтенсивної терапії до досягнення гемодинамічної стабільності, нормотермії, сталого гемостазу та показників штучної вентиляції легень, які дозволяли відлучення пацієнта від ШВЛ.

Використовували 1% розчин пропофолу та розчин дексмететомідину шляхом постійної інфузії. 1% пропофол використовували в нерозведеному вигляді: емульсія набиралась у стерильний шприц в асептичних умовах одразу після відкриття ампули або флакона, для введення використовували інфузомат чи шприцеву помпу. Швидкість постійної інфузії 1% пропофолу складала 0.5 - 1.5 мг/кг/год, в залежності від клінічного ефекту. Титрування дози починалось з мініального дозування 0.5 мг/кг/год та у випадку необхідності поступово збільшували дозу до максимум 1.5 мг/кг/год.

Розчин дексмететомідину вводили також шляхом постійної інфузії, в розведеному вигляді: препарат набирався у стерильний шприц в асептичних умовах одразу після відкриття ампули, для введення використовували інфузомат чи шприцеву помпу. Швидкість постійної інфузії дексмететомідину складала 0.2 - 0.7 мкг/кг/год, в залежності від клінічного ефекту. Проведення навантажувальної дози не проводилось. Титрування дози починалось з мініального дозування 0.5 мкг/кг/год та у випадку необхідності поступово збільшували дозу до максимум 1.5 мкг/кг/год.

## **2.5 Методика анальгезії**

Знеболення в післяопераційному періоді у пацієнтів всіх 3х груп здійснювалось за принципом мультимодальної анестезії, яка розпочиналась в передопераційному періоді і включала в себе наступні препарати: декскетопрофен 50 мг кожні 8 год., парацетамол 1000 мг кожні 8 год., пролонгована інфузія розчину морфіну гідрохлориду 10-20 мкг/кг/год.



## **2.6 Методи дослідження**

У всіх пацієнтів оцінку анестезіологічного ризику проводили за шкалою ASA. Адекватність седації оцінювалась за допомогою шкали Ramsay Sedation Scale. Для виконання поставлених завдань застосовували клінічні та статистичні методи.

Реєстрацію інвазивного артеріального тиску, сатурації, температури тіла, частоти серцевих скорочень, дихання та реєстрацію проводили за допомогою безперервного моніторування пацієнта монітором «Nicon Kohden». За наявності показань проводився контроль біохімічних показників крові, коагулограми (ПТІ, МНВ), газів крові.

### ***2.6.1 Методи дослідження гемодинаміки***

Вплив на гемодинамічний статус пацієнта оцінювався шляхом безперервного вимірювання інвазивного артеріального тиску монітором Nicon Kohden. Реєстрація тиску в чек-листі проводилась по годинно, а у випадку зниження СрАТ нижче 70 мм.рт.ст дані відмічались в листі призначень та моніторингу, а також вносились в чек-ліст. Ініціацією для застосування симпатоміметичної терапії був СрАТ нижче 70 мм.рт. ст. Також в чек-лист вносились дані щодо часу застосування, тривалості застосування та дози норадреналіну. Спостереження за пацієнтами відбувалось перші 12 годин після оперативного втручання або до припинення використання норадреналіну.

### ***2.6.2 Методи оцінки адекватності седації***

Адекватність седації оцінювалась за допомогою шкали Ramsay Sedation Scale (RSS). RSS - ця шкала седації є однією з найстаріших і найбільш широко використовуваних шкал. Згідно до цієї шкали визначено шість рівнів седації: R0- пацієнт повністю орієнтован, що відповідає ясній свідомості; R1 рівень - пацієнт тривожний, ажитований, відчуття страху, ажитація, що відповідає,

неадекватному рівню або відсутності седації; R2 рівень -хворий спокійний, доступний контакту, адаптований до ШВЛ, що відповідає адекватному рівню седації; R3 рівень - пацієнт сонлив, але доступний контакту (відкриває очі на голосне звернення, виконує прості інструкції, але швидко виснажується) - адекватний рівень седації; R4 рівень - глибока седація, пацієнт спить, але просинається у відповідь на фізичні або больовий стимули гримасою чи відкриванням очей, що відповідає глибокій седації; рівень R5 - слабка реакція на больовий подразник, що відповідає глибокій седації; рівень R6 - пацієнт не реагує на больові стимули, що відповідає занадто глибокій пальпації. Під час вивчення моніторингу рівня седації пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії зробили висновок, що RSS має хорошу надійність і комплайнс [72]. Sessler et al. випробували різні шкали седації на противагу і прийшли до висновку, що RSS має відмінну надійність і достовірність [367, 394, 409, 486].

Одним з новітніх інструментів оцінки рівня свідомості та ажитації пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії є метод оцінки делірію. І до цього метода відноситься шкала сплутаності свідомості або Confusion Assessment Method (CAM-ICU). Вона була описана Елі та колегами і була підтверджена у хворих з вираженим делірієм [46, 159, 305]. Застосовується в комбінації зі шкалою Coma Glasgow для дуже складних, ажитованих пацієнтів. CAM-ICU є простим у застосуванні біля ліжка хворого і виявилось дуже надійним, чутливим і специфічним методом оцінки.

Всі вищезазначені шкали покладаються на інтерпретацію клініциста для оцінки ажитації пацієнта.

## **2.7 Статистична обробка даних**

Математична обробка даних проводилась на програмному забезпеченні GraphPad Prism 9.0 компанії GraphPad Software, LLC на ліцензійних умовах. Більшість даних аналізувались за допомогою непараметричних методів (Краскела — Уолліса, тест Фішера, Хі - квадрат). Для надання кількісних ознак розраховувались середнє значення показника та стандартне відхилення ( $\pm$  SD).

Для порівняння показників у трьох групах використаний критерій Крускала — Уолліса (закон розподілу відрізнявся від нормального). Рівень статистичної значущості було прийнято  $p < 0.05$  та при порівнянні трьох груп рівень статистичної значущості був прийняти  $p < 0.017$  з урахуванням поправки Бонферроні.

З метою представлення кількісних ознак розраховувались середні значення показників та стандартне відхилення (середнє квадратичне відхилення) ( $\pm SD$ ). Дані аналізувались за допомогою one-way ANOVA test (при умові нормального закону розподілу та квадратичним відхиленням) після проходження тесту на нормальність розподілу (D'Agostino & Pearson test, Shapiro-Wilk test). У випадку, якщо дані не проходили тест (на підтвердження нормального закону розподілу на нормальність розподілу, аналіз виконувався за допомогою two-tailed Chi-Square test. Дані в одній групі дослідження оцінювались за допомогою paired correlation. Аналіз зміни показників з часом здійснювався за допомогою критерія Фрідмана (для повторних вимірювань). Оцінка впливу різних чинників на час вентиляції та тривалість перебування пацієнтів у відділенні ІТ, та лікарні, аналізувався за допомогою логістично регресійного аналізу.

## РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 3.1 Вивчення впливу седації пропофолом, дексмететомідином та їх комбінації на гемодинамічний статус пацієнтів після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу

Седація пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії після кардіохірургічних оперативних втручань із використанням штучного кровообігу має елемент негативного впливу на гемодинамічний статус пацієнта. Вазоплегія зумовлена застосуванням штучного кровообігу у поєднанні із використанням гіпнотиків може призводити до великої кількості ускладнень та збільшити тривалість перебування пацієнта в умовах відділення інтенсивної терапії.

**Результати дослідження.** Згідно до результатів аналізу середній вік у трьох групах становив  $61.7 \pm 10.8$  років, в групі пропофол-орієнтованої седації  $62.8 \pm 9.8$  років, в групі дексмететомідин-орієнтованої седації  $65.2 \pm 10.07$  років, в групі комбінації цих препаратів  $59.7 \pm 11.7$  років. (Рис.1)

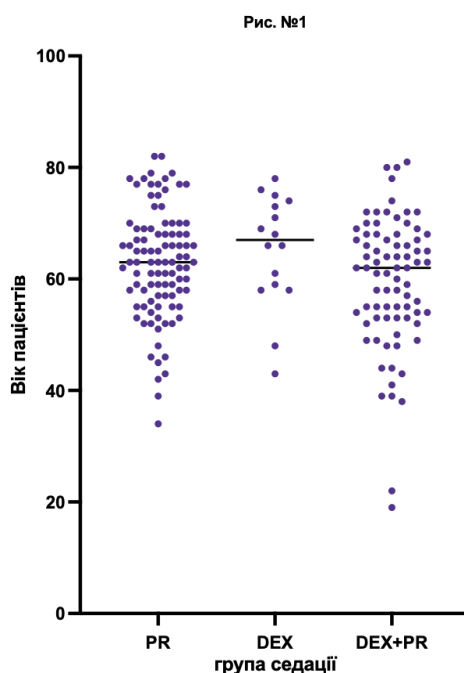


Рис.1 Розподіл пацієнтів за віком у 3х групах

Більшість пацієнтів у дослідженні склали пацієнти чоловічої статі n=149, а пацієнтів жіночої статі у дослідженні n=42. Інші демографічні ознаки вказані в таблиці 1, рис. 2.

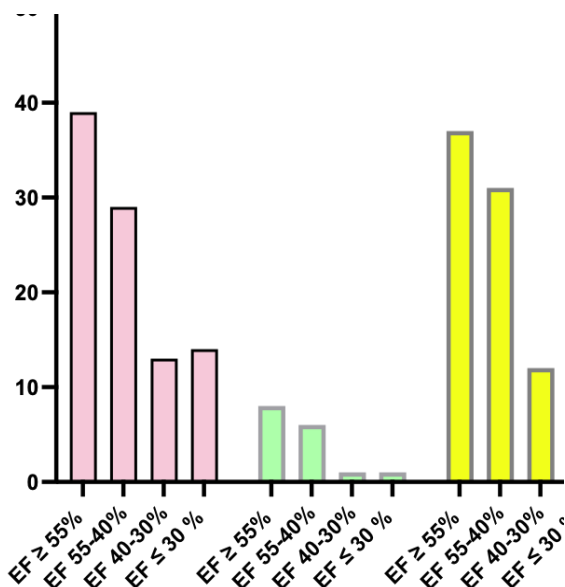


Рис.2 Розподіл пацієнтів за фракцією викиду (EF,%) у 3х групах.

- група пропופол, - група дексмететомідину, - група комбінація

Таблиця 1

### Демографічні ознаки

Показники в групах	PR n=95	DEX n=16	PR+DEX n=83	p value
Вік	62.87±9.84	65.19±10.0 7	59.65±11.60	p >0.05 <sup>1</sup>
Стать				
- жіноча	25(73.68%)	3(18.75%)	15 (18.07%)	p >0.05 <sup>2</sup>
- чоловіча	70(26.32%)	13 (81.25%)	68 (81.93%)	
Вага	82.31±13.23	84.94±14.3 6	86.57±17.44	p >0.05 <sup>1</sup>
Індекс маси	28.36±3.93	28.5±3.633	29.28±5.140	p

тіла				>0.05 <sup>1</sup>
Ішемічна хвороба серця:		1		p
- так	84(88.42%)	4(87.5%)	71(85.54%)	>0.05 <sup>2</sup>
- ні	11(11.58%)	2(12.5%)	12(14.46%)	
Серцева недостатність:	93(97.89%)	16(100%)	83(100%)	p
- I ст.	26(27.37%)	5(31.25%)	40(48.19%)	>0.05 <sup>2</sup>
- II А ст	63(66.32%)	11(68.75%)	38(45.78%)	
- II Б ст.	2(2.11%)	0	2(2.41%)	
- III	1(1.05%)	0	1(1.2%)	
Гіпертонічна хвороба:	75(78.95%)	14(87.5%)	66(79.52%)	p
- так	20(21.05%)	2(12.5%)	17(20.48%)	>0.05 <sup>2</sup>
- ні				
Фракція викиду(ФВ)				
лівого	39(41.05%)	8(50%)	37(44.56%)	
шлуночка	29(30.53%)	6(37.5%)	31(37.35%)	p
(рис.3)	13(13.68%)	1(6.25%)	12(14.46%)	>0.05 <sup>2</sup>
ФВ ≥ 55%	14(14.74%)	1(6.25)	3(3.61%)	
ФВ 55 - 40%				
ФВ 40-30%				
ФВ ≤ 30%				

Примітка <sup>1</sup>аналіз Крассела — Уолліса <sup>2</sup> тест Фішера

З метою аналізу артеріального тиску (АТ) на фоні седатії та оцінки ефективності інотропної та/або симпатоміметичної підтримки в застосованих

дозах був проведений аналіз різниці між вихідним рівнем артеріального тиску та даними погодинного вимірювання. Вихідним був прийнятий артеріальний тиск по виїзду з операційної (0 хв). Далі систолічний, діастолічний та середній артеріальний тиск вносився кожні 60 хв (60 хв., 120 хв., 180 хв., 240 хв., 300 хв., 360 хв., 420 хв., 480 хв.) (табл.2 та рис. 3, 4, 5).

Таблиця 2

**Медіана та стандартне відхилення систолічного, діастолічного та середнього артеріального тиску в 3х групах впродовж 0-480 хв.**

хв, піс ля опе рац ії	Група PR			Група DEX			Група DEX+PR		
	САТ мм.рт.с т	ДАТ мм.р т.ст	ср. АТ мм.р т.ст	САТ мм.р т.ст	ДАТ мм.р т.ст	ср. АТ мм.р т.ст	САТ мм.рт. ст	ДАТ мм.р т.ст	ср. АТ мм.р т.ст
0 хв.	116 ±17.1	58 ±9.49	77 ±10.4 4	115 ±16.7 2	58 ±9.67	77 ±10.5 1	116 ±17.1	58 ±9.49	77 ±10.4 4
60 хв.	114 ±15.81	60 ±9.7	78 ±10.2 2	114 ±15.6 8	59 ±9.26	77 ±9.93	113 ±15.8 1	58 ±9.7	76 ±10.2 2
120 хв.	112 ±16.25	58 ±9.31	76 ±10.9 4	113 ±17.3 4	58 ±10.1 3	76 ±10.9 2	114 ±16.2 6	58 ±9.31	77 ±10.8 6

180 XB.	109 ₹14.68	55 ₹9.08	73 ₹9.95	110 ₹14.8	55 ₹9.89	74 ₹10.0 4	110 ₹14.6 8	55 ₹9.09	73 ₹9.57
240 XB.	110 ₹14.94	55 ₹9.63	73 ₹9.4	111 ₹14.9 4	56 ₹9.58	74 ₹9.33	110 ₹14.9 4	53 ₹8.94	73 ₹9.4
300 XB.	108 ₹13.88	54 ₹9.51	72 ₹9.27	108 ₹13.3 8	55 ₹8.98	72 ₹8.77	108 ₹13.9 8	53 ₹9.51	71 ₹9.27
360 XB.	108 ₹15.76	56 ₹9.93	72 ₹9.22	108 ₹15.6 3	54 ₹10.4 3	71 ₹8.91	107 ₹15.7 6	55 ₹9.93	71 ₹9.22
420 XB.	108 ₹13.56	53 ₹9.46	72 ₹9.29	109 ₹13.1 2	56 ₹9.92	71 ₹9.04	109 ₹13.5 6	51 ₹8.56	70 ₹8.81
480 XB.	108 ₹12.38	53 ₹8.9	71 ₹8.2	109 ₹11.9 6	53 ₹8.6	71 ₹7.9	109 ₹12.3 8	50 ₹8.76	70 ₹8.17



### PR, DEX и DEX+PR

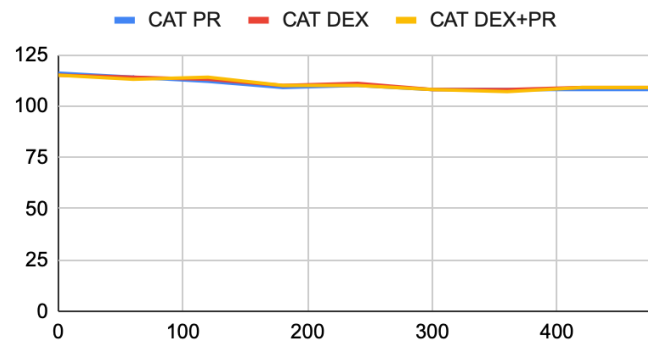


Рис. 3 САТ в 3х гр (0-480 хв.)

### PR, DEX и DEX+PR

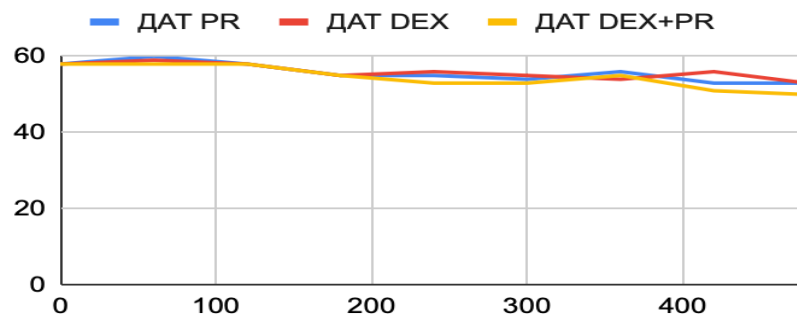


Рис. 4. ДАТ в 3х гр (0-480 хв.)

### PR, DEX и DEX+PR

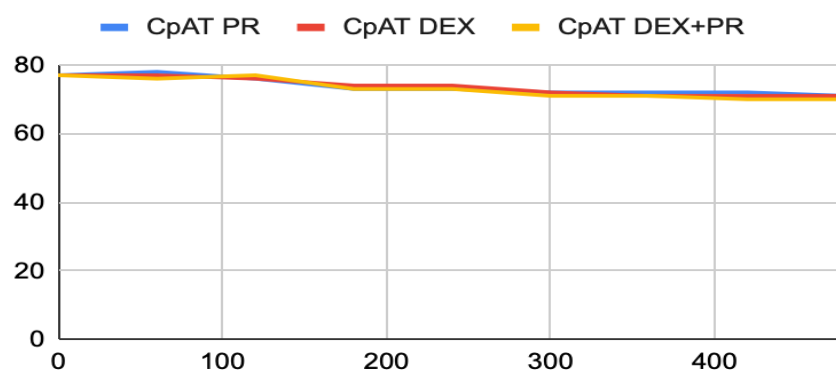


Рис. 5. Ср. АТ в 3х гр (0-480 хв.)

Для порівняння бралась різниця між 0 хв. та наступними 60 хв. в кожній групі. Дані були проаналізовані однофакторним дисперсним непараметричним тестом - критерій Краслера - Уолліса (табл.3).

Більш детальний аналіз (порівняння між групами PR та DEX, PR та DEX+PR, DEX та DEX+PR) виявлено, що в групах седації пропофолом та в групі дексмететомідину, а також при порівнянні груп де використовувався дексмететомідин у комбінації з пропофолом не знайдено різниці між цими групами ( $p > 0.05$ ), що говорить на користь відсутності впливу на САТ. При порівнянні пропофолу та комбінації препаратів виявлено різницю в значеннях ДАТ на 6 (360 хв.) ( $p = 0.0091$ ), 7 (420 хв.) ( $p = 0.0141$ ), 8 годинах (480 хв.) ( $p = 0.0010$ ), але враховуючи ср.АТ на 360 хв. ( $p > 0,9999$ ), 420 хв. ( $p > 0,9999$ ), 480 хв. ( $p = 0.9087$ ), коливання ДАТ не були клінічно значимі.

Таблиця 3

**Аналіз динаміки артеріального тиску на фоні седації  
(Критерій Краслера-Уолліса)**

	PR vs DEX			PR vs DEX+PR			DEX vs DEX+PR		
	САТ <sup>1</sup>	ДАТ <sup>2</sup>	ср.АТ <sup>3</sup>	САТ <sup>1</sup>	ДАТ <sup>2</sup>	ср.АТ <sup>3</sup>	САТ <sup>1</sup>	ДАТ <sup>2</sup>	ср.АТ <sup>3</sup>
0/60	0,54	>0,9	>0,9	>0,9	0,44	>0,9	0,8	>0,9	>0,9
0/120	>0,9	>0,9	>0,9	0,4	>0,9	0,9	>0,9	>0,9	>0,9
0/180	>0,9	>0,9	>0,9	0,22	>0,9	>0,9	>0,9	>0,9	>0,9
0/240	>0,9	0,8	$p > 0,9$ 9	0,78	0,14	>0,9	>0,9	>0,9	>0,9
0/300	>0,9	<b>0.005</b>	0,42	>0,9	0,09	>0,9	>0,9	>0,9	>0,9
0/360	0,72	0,14	$p > 0,9$	0,82	<b>0.0091</b>	>0,9	>0,9	>0,9	>0,9
0/420	0,22	0,24	>0,9	0,22	<b>0.0141</b>	>0,9	>0,9	>0,9	>0,9
0/480	0,45	0,46	>0,9	0,15	<b>0.0010</b>	>0,9	>0,9	>0,9	>0,9

<sup>1</sup>систолический артеріальний тиск

<sup>2</sup> діастолічний артеріальний тиск

<sup>3</sup>середній артеріальний тиск

Цей аналіз не включав факт застосування симпатоміметичної підтримки з метою корекції гемодинамічних порушень. Тому було додатково проаналізовано і рахувалось критерієм впливу седації на гемодинамічний профіль пацієнта факт застосування інотропної або симпатоміметичної підтримки.

Частота виникнення гемодинамічних порушень, яка потребувала корекції в ранньому післяопераційному періоді норадреналіну (NE) (в групі пропофолу (n=95) склала 35.79% (n=34), у групі комбінації пропофолу та дексмететомідину (n=83) 12.05%, а у групі седації дексмететомідин (n=5) 31.25% (p=0.0011 df 13.56,2 CI 95%) (Рис.6).

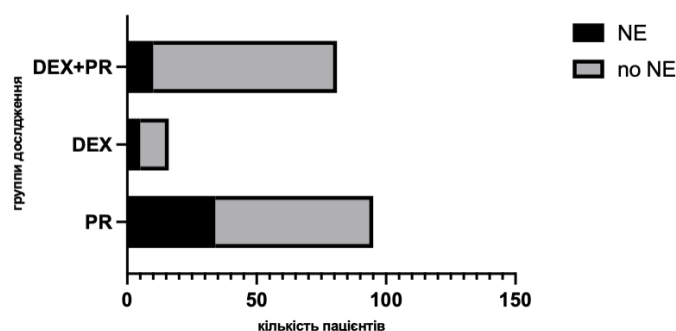


Рис.6 Частота потреби вазопресорної терапії в 3-х групах

Кореляція між застосуванням норадреналіном та фракції викиду лівого шлуночка в усіх трьох групах не була значима (p>0,05).

Дози норадреналіну в групі пропофолорієнтованої седації склали  $0.24 \pm 0.18$  мкг/кг/хв, в групі застосування седації дексмететомідином  $0.25 \pm 0.12$  мкг/кг/хв, а в групі комбінації вище перерахованих препаратів  $0.18 \pm 0.11$  мкг/кг/хв (Рис.5). При аналізі отриманих даних щодо доз норадреналіну при порівнянні групи PR та DEX не виявлено різниці у дозах, які були застосовані p=0.2976 (95% CI -0.1541- 0.03485). Дози норадреналіну були вищі у групі PR в порівнянні з групою DEX+PR p=0.0091 (95% CI 0.01373 - 0.1188), а при

порівнянні груп DEX та DEX+PR вищі дози симпатоміметиків використовувались у пацієнтів, які отримували седація дексмететомідином  $p=0.006$  (95% CI 0.03043 - 0.2214). (Рис.7)

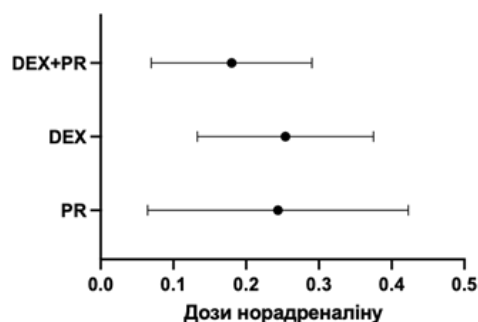


Рис.7 Дози норадреналіну в 3х групах

Згідно отриманих нами даних частота виникнення гіпотензії під час седації пропофолом була вища в групі де пацієнти отримували седацію пропофолом. Група в якій седація проводилась дексмететомідином потребувала корекції гемодинаміки рідше, але дози норадреналіну в цій групі були найвищими з усіх трьох груп. Найменш гемодинамічно значимою була седація із використанням комбінації пропофолу та дексмететомідином. Не було визначено значимої кореляції у всіх трьох групах між вихідною фракцією викиду та частотою симпатоміметичної підтримки.

**Висновки.** Частота виникнення потреби в симптоматичній підтримці не залежала від вихідної фракції викиду лівого шлуночка та ступеню серцевої недостатності. На частоту виникнення потреби симпатоміметичної терапії стратегія седації мала прямий вплив. В групі комбінації пропофола та дексмететомідину частота використання норадреналіну була менша ( $p=0.0011$ ). Теж саме в групі, в якій була використана седація тільки пропофолом дози симпатоміметиків були вищі. В групі, якій проводилась седація ізольовано дексмететомідином частота виникнення ажитації була більше, але цей факт потребує проведення додаткового дослідження.

### **3.2 Відстеження зв'язку між препаратом для седації, вихідною фракцією викиду лівого шлуночка пацієнтів та частоту виникнення необхідності симпатоміметичної підтримки та\або інотропної підтримки в ранньому післяопераційному періоді**

Більшість пацієнтів, яким показано кардіохірургічне лікування це пацієнти зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночку (ФВ ЛШ). Також більшість пацієнтів після кардіохірургічного втручання отримують седацію, що у поєднанні зі зниженою ФВ ЛШ може призводити до виражених гемодинамічних порушень. Чи є наявний зв'язок між препаратом для седації в ранньому післяопераційному періоді пацієнтів після кардіохірургічного втручання та вихідною фракцією викиду лівого шлуночку до кінця до сих пір немає єдиного консенсусу.

**Результати дослідження.** Згідно до результатів аналізу середній вік у трьох групах становив  $61.7 \pm 10.8$  років, в групі пропофол-орієнтованої седації  $62.8 \pm 9.8$  років, в групі дексмедетомідин-орієнтованої седації  $65.2 \pm 10.07$  років, в групі комбінації цих препаратів  $59.7 \pm 11.7$  років (Рис.2).

Більшість пацієнтів у дослідженні склали пацієнти чоловічої статі  $n=149$ , а пацієнтів жіночої статі у дослідженні  $n=42$ . Інші демографічні ознаки вказані в таблиці 1.

## Демографічні ознаки

Показники в групах	PR n=95	DEX n=16	PR+DEX n=83	p value
Вік	62.87±9.84	65.19±10.07	59.65±11.60	p >0.05 <sup>1</sup>
Стать				
жіноча	25(73.68%)	3(18.75%)	15 (18.07%)	p >0.05 <sup>2</sup>
чоловіча	70(26.32%)	13 (81.25%)	68 (81.93%)	
Вага	82.31±13.23	84.94±14.36	86.57±17.44	p >0.05 <sup>1</sup>
Індекс маси тіла	28.36±3.93	28.5±3.633	29.28±5.140	p >0.05 <sup>1</sup>
Ішемічна хвороба серця:				p >0.05 <sup>2</sup>
- так	84(88.42%)	14(87.5%)	71(85.54%)	
- ні	11(11.58%)	2(12.5%)	12(14.46%)	
Серцева недостатність	93(97.89%)	16(100%)	83(100%)	p >0.05 <sup>2</sup>
- I ст.	26(27.37%)	5(31.25%)	40(48.19%)	
- II А ст	63(66.32%)	11(68.75%)	38(45.78%)	
- II Б ст.	2(2.11%)	0	2(2.41%)	
- III	1(1.05%)	0	1(1.2%)	
Гіпертонічна хвороба:				p >0.05 <sup>2</sup>
- так	75(78.95%)	14(87.5%)	66(79.52%)	
- ні	20(21.05%)	2(12.5%)	17(20.48%)	

Фракція викиду(ФВ) лівого шлуночка				p >0.05 <sup>2</sup>
ФВ ≥ 55%				
ФВ 55 - 40%	39(41.05%)	8(50%)	37(44.56%)	
ФВ 40-30%	29(30.53%)	6(37.5%)	31(37.35%)	
ФВ ≤ 30%	13(13.68%)	1(6.25%)	12(14.46%)	
	14(14.74%)	1(6.25)	3(3.61%)	

Примітка <sup>1</sup>аналіз Краскела — Уолліса <sup>2</sup> тест Фішера

Кількість пацієнтів в групі седації пропофола з фракцією викиду (ФВ) ≥ 55% склали n=39 (41.05%), з ФВ 55 - 40% - n=29 (30.53%), з ФВ 40-30% n=13 (13.68%), а з ФВ ≤ 30% n=14 (14.74%). В групі де пацієнтам проводилась седація виключно дексмететомідіном ФВ ≥ 55% була у n=8 (50%), ФВ 55 - 40% n=6 (37.5%), ФВ 40-30% n=1 (6.25%), ФВ ≤ 30% n=1 (6.25%). Пацієнти в групі комбінації двох препаратів (пропофол та дексмететомідіном), мали ФВ ≥ 55% склали n=37 (44.56%), ФВ 55 - 40% n=31 (37.35%), ФВ 40-30% n=12 (14.46%) та з ФВ ≤ 30% n=3 (3.61%) (p=0.1863).

Основними фармакологічними препаратами, які використовувались були норадреналін (NE), добутамін (Dob), допамін (Dop) або їх комбінації (Табл. 4).

**Розподіл пацієнтів між групами седатії, ФВ та вазоактивними  
препаратами**

	PR <sup>1</sup>				DEX <sup>1</sup>				DEX+PR <sup>1</sup>				Всього
	Ф В ≥ 5 5 %	Ф В 5 %	Ф В 0 %	Ф В < 3 0 %	Ф В ≥ 5 5 %	Ф В 5 %	Ф В 5 %	Ф В < 3 0 %	Ф В ≥ 5 5 %	Ф В 5 %	Ф В 55 %	Ф В < 3 0 %	
NE <sup>-2</sup> Dob- 3 Dop- 4	9	5	1	3	2	1	0	0	3	4	0	0	n=28
NE <sup>-2</sup> Dob- 3 Dop+ 4	6	4	4	2	0	2	0	0	0	0	0	0	n=18
NE <sup>-2</sup> Dob+ 3 Dop- 4	6	12	7	2	2	3	0	1	17	35	11	3	n=99
NE <sup>-2</sup> Dob+ 3 Dop+ 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	n=0



4													
NE+ <sup>2</sup> Dob- <sup>3</sup> Dop- <sup>4</sup>	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	n=8
NE+ <sup>2</sup> Dob- <sup>3</sup> Dop+ <sup>4</sup>	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	n=5
NE+ <sup>2</sup> Dob+ <sup>3</sup> Dop- <sup>4</sup>	3	12	1	5	2	2	1	0	3	5	2	0	n=36
NE+ <sup>2</sup> Dob+ <sup>3</sup> Dop+ <sup>4</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	n=0
Всього	n=29	n=39	n=13	n=14	n=6	n=8	n=1	n=1	n=23	n=44	n=13	n=3	194

Примітка : <sup>1</sup> PR- група седації пропофолом, DEX - група седації дексмететомідіном, DEX+PR- комбінція пропофолі та дексмететомідина.

<sup>2</sup>NE + норадреналін застосовувався NE-норадреналін не застосовувався.

<sup>3</sup> Dob+ добутамін застосовувався Dob- добутамін не

застосовувався.

<sup>4</sup>Dop+ допамін застосовувався Dop - допамін не застосовувався.

В групі седації пропофола середні дози норадреналіну були  $0.2437 \pm 0.1792$  мкг/кг/хв, в групі DEX  $0,4700 \pm 0,4190$  мкг/кг/хв, а в групі комбінації препаратів DEX+PR  $0,1740 \pm 0,1059$  мкг/кг/хв. ( $p=0.0011$ ) (Табл.5).

При аналізі отриманих даних щодо доз норадреналіну при порівнянні групи PR та DEX не виявлено різниці у дозах, які були застосовані  $p=0.2976$  (95% CI  $-0.1541 - 0.03485$ ). Дози норадреналіну були вищу у групі PR в порівнянні з групою DEX+PR  $p=0.0091$  (95% CI  $0.01373 - 0.1188$ ), а при порівнянні груп DEX та DEX+PR вищі дози симпатоміметиків використовувались у пацієнтів, які отримували седацію дексмететомідіном  $p=0.006$  (95% CI  $0.03043 - 0.2214$ ).

В групі седації пропофола середні дози добутаміну були  $3,487 \pm 1,067$  мкг/кг/хв, в групі DEX  $3,927 \pm 1,494$  мкг/кг/хв, а в групі комбінації препаратів DEX+PR  $3,396 \pm 1,091$  мкг/кг/хв. ( $p=0.3389$ ) (Табл.5).

При аналізі отриманих даних щодо доз добутаміну при порівнянні групи PR та DEX  $p=0.4687$  (95% CI  $-1.326 - 0.4460$ ), PR в порівнянні з групою DEX+PR  $p=0.8982$  (95% CI  $-0.3978 - 0.5798$ ), DEX та DEX+PR  $p=0.3075$  (95% CI  $-0.3240 - 1.386$ ) різниці виявлено не було.

В групі седації пропофола середні дози допаміну були  $5 \pm 1,225$  мкг/кг/хв, в групі DEX  $4,5 \pm 0,7071$  мкг/кг/хв, а в групі комбінації препаратів DEX+PR допамін не використовувався (Табл.3).

При аналізі отриманих даних щодо доз допаміну при порівнянні групи PR та DEX  $p=0.5810$  (95% CI  $-2.355 - 1.355$ ).

## Дози вазоактивних препаратів в 3х гр. садації

PR	Mean	Std. Deviation $\bar{\sigma}$	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean
Норадреналін (NE)	0,2437	0,1792	0,03074	0,1812	0,3063
Добутамін (Dob)	3,487	1,067	0,1540	3,177	3,797
Допамін (Dop)	5,000	1,225	0,2673	4,443	5,557
DEX	Mean	Std.Deviati on $\bar{\sigma}$	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean
Норадреналін (NE)	0,4700	0,4190	0,1874	-0,05031	0,9903
Добутамін (Dob)	3,927	1,494	0,4505	2,924	4,931
Допамін (Dop)	4,500	0,7071	0,5000	-1,853	10,85
DEX+P	Mean	Std.	Std. Error	Lower 95%	Upper 95%

R		Deviation $\bar{x}$	of Mean	CI of mean	CI of mean
Норадреналін (NE)	0,1740	0,1059	0,03347	0,09828	0,2497
Добутамін (Dob)	3,396	1,091	0,1252	3,147	3,645
Допамін (Dop)	-	-	-	-	-

У групі, яка отримувала седацію пропофолом (n=95) 83.16% (n=79) пацієнтів отримували інотропну/вазопресорну терапію, що складає 40.72% від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах (n=194). (p=0.2093)

Пацієнти цієї групи седації з ФВ  $\geq 55\%$  (n=29) в 68.97% (n=20) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки. Пацієнти цієї групи седації з ФВ 55 - 40% (n=39) в 87.18% (n=34) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки, а з ФВ 40-30% (n=13) у 92.31%(n=12) випадків. 92.89%(n=13) пацієнти з ФВ  $\leq 30\%$  (n=14) в седації пропофолом отримали пролонговану інфузію інотропів/вазопресорів. (p=0.0963).

У групі DEX (n=16) 81.25% (n=79) отримали підтримуючу інотропну/вазопресорну терапію, що складає 6.7% від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах (n=194) (p=0.2093) (Рис.8).

### Застосування інотропної/ вазопресорної терапії в 3х групах седації

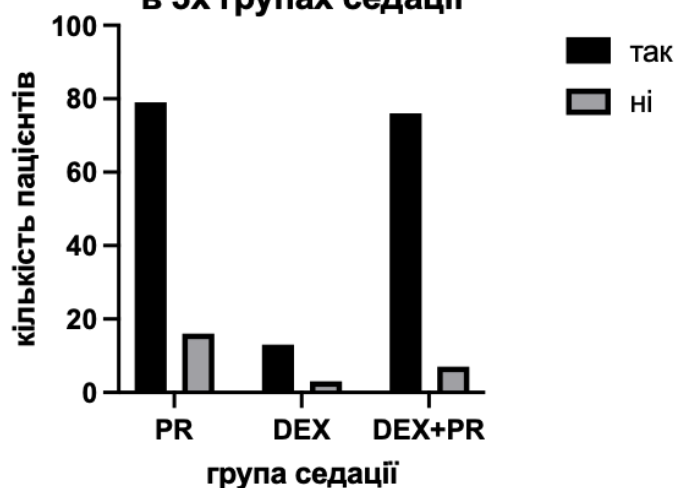


Рис. 8

Пацієнти цієї групи седації з ФВ  $\geq 55\%$  (n=6) в 66.67% (n=4) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки. Пацієнти цієї групи седації з ФВ 55 - 40% (n=8) в 87.5% (n=7) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки, а з ФВ 40-30% (n=1) у 100% (n=1) випадків. 100% (n=1) пацієнти з ФВ  $\leq 30\%$  (n=1) в седації пропофолом отримали пролонговану інфузію інотропів/вазопресорів (p=0.6813).

Пацієнти, яким проводили седацію комбінацією цих препаратів (n=83) отримали підтримуючу інотропну/вазопресорну терапію у 91.57% (n=76) випадках, що складає 39.18% від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах (n=194) (p=0.2093).

Пацієнти цієї групи седації з ФВ  $\geq 55\%$  (n=23) в 89.96% (n=20) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки. Пацієнти цієї групи седації з ФВ 55 - 40% (n=40) в 90.91% (n=40) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки, а з ФВ 40-30% (n=13) у 100% (n=13) випадків. 100% (n=3) пацієнти з ФВ  $\leq 30\%$  (n=3) в седації пропофолом отримали пролонговану інфузію інотропів/вазопресорів (p=0.5456).

При аналізі частоти використання інотропної терапії у кожній групі ФВ без урахуванням типу седації було виявлено, що в групі ФВ  $\geq 55\%$  (n=58)

інотропну підтримку проводили у 75.86% (n=44), що складає 22.68% від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах. У ФВ 55 - 40% (n=91) інотропну підтримку проводили у 72.82% (n=81) випадках, що складає 41.74% від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах. У ФВ 40 - 30% (n=27) інотропну підтримку проводили у 96.3% (n=26), що складає 13.4% від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах. У ФВ  $\leq$  30% (n=18) інотропну підтримку проводили у 61.11% (n=15), що складає 83.3% від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах ( $p=0.0484$ ). При порівнянні груп ФВ  $\geq$  55% та ФВ 55 - 40% інотропну підтримку отримували більше пацієнти з ФВ 55 - 40% ( $p=0.0333$  RR 0.8523 95% CI 0.7059-0.9878). При порівнянні груп пацієнтів з ФВ  $\geq$  55% та ФВ 40 - 30% інотропну підтримку отримували більше пацієнти з ФВ 40 - 30% ( $p=0.0299$  RR 0.7878 95% CI 0.6542-0.9528). Не було виявлено різниці у частоті використання інотропної підтримки при порівнянні ФВ  $\geq$  55% та ФВ  $\leq$  30% ( $p=0.7474$  RR 0.9103 95% CI 0.7255-1.275), ФВ 55 - 40% та ФВ 40 - 30% ( $p=0.4527$  RR 0.9243 95%CI), ФВ 55 - 40% та ФВ  $\leq$  30% ( $p=0.4474$  RR 1.068 95%CI 0.9120-1.473), ФВ 40 - 30% та ФВ  $\leq$  30% ( $p=0.1344$  RR 1.156 95% CI 0.9471- 1.592) (Рис.9).

### Застосування інотропної/ вазопресорної терапії в різних групах ФВ

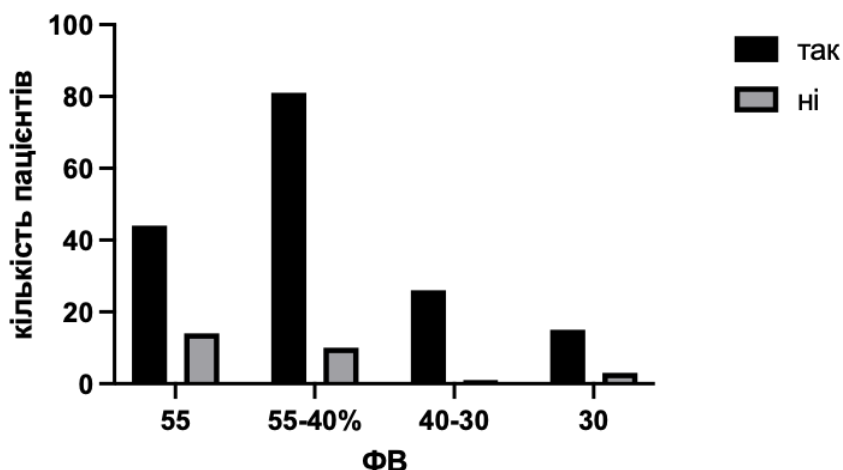


Рис. 9

**Висновки.** Згідно до проведеного дослідження у пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді після кардіохірургічних втручань не виявлено впливу між стратегією седації, вихідною фракцією лівого шлуночка та частотою застосування норадреналіну, добутаміну, допаміну або їх комбінації ( $p=0.2093$ ). Але виявлено, що інотропну/вазопресорну терапія частіше була необхідна пацієнтам із ФВ менше 55%. в незалежності від стратегії седації. Дози добутаміну та допаміну були однаковими в усіх 3х групах седації, що може говорити на користь відсутності різниці частоти виникнення синдрому зниження серцевого викиду.

Під час аналізу також виявлено, що дози та частота використання норадреналіну були вищими в групі де седація проводилась пропофолом ( $p=0.0011$ ), що може свідчити про те, що седація пропофолом призводить до більшої частоти виникнення гіпотензії, корекція якої потребує більш високі дози норадреналіну.

### **3.3 Визначення наявності взаємозв'язку між стратегією седації та частоту виникнення порушення ритму в післяопераційному періоді**

Порушення ритму є частою проблемою після оперативних втручань, як не кардіохірургічних та і кардіохірургічних. На 20% більше частота порушень ритму зустрічається у пацієнтів після кардіохірургічних втручань. Післяопераційна аритмія має багато варіацій. До таких аритмій можна віднести : фібриляцію передсердь, тріпотіння передсердь, шлуночкові аритмії та брадіартимії. Існує багато суперечливих фактів, щодо впливу на зниження частоту виникнення післяопераційних аритмій седативних препаратів, які найчастіше використовуються на даний момент: пропофол, дексмететомідин.

В групі де використовувалась седація пропофолом 86 пацієнтів мали синусовий ритм перед оперативним втручанням, що складає 90.53% від загальної кількості пацієнтів цієї групи. 9.47% пацієнтів пропофол-орієнтованої седації (n=9) мали аритмію перед операцією. В післяопераційному періоді синусовий ритм спостерігався у 74 пацієнтів, що складає 77.89% від загальної кількості пацієнтів цієї групи. У 21 пацієнта спостерігалась післяопераційна аритмія, що складає 22.11% від загальної кількості пацієнтів даної групи. Кількість пацієнтів в групі седації без попереднього порушення ритму, у яких в післяопераційному періоді було виявлено аритмію склали n=13, що складає 13.68% від загальної кількості пацієнтів та 6.7% від усієї когорти пацієнтів у дослідження. У 1 пацієнта, який мав аритмію в передопераційному періоді було зафіксовано відновлення синусового ритму.

В групі седації дексмететомідином 13 пацієнтів мали синусовий ритм перед оперативним втручанням, що складає 81.25% від загальної кількості пацієнтів дексмететомідин-орієнтованої седації. Порушення ритму до оперативного втручання спостерігалась у 3х пацієнтів, що складає 18.75% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. В післяопераційному періоді n=8 пацієнтів мали синусовий ритм, що складає 50% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації та 4.12% від загальної когорти пацієнтів



дослідження. Післяопераційна аритмія в даній групі седації спостерігалась у 8 пацієнтів, що також складає 50% від загальної кількості пацієнтів цієї групи. Серед 8 пацієнтів у яких була зареєстрована післяопераційна аритмія 5 пацієнтів перед оперативним втручанням не було зареєстровано порушення ритму, що складає 31.25% пацієнтів від даної групи седації та 2.58% пацієнтів дослідження.

В групі де використовувалась комбінація препаратів, 80 пацієнтів мали синусовий ритм перед оперативним втручанням, що складає 96.39% від загальної кількості пацієнтів цієї групи. 3.61% пацієнтів седації комбінацією препаратів (n=3) мали аритмію перед операцією. В післяопераційному періоді синусовий ритм спостерігався у 61 пацієнтів, що складає 73.49% від загальної кількості пацієнтів цієї групи. У 22 пацієнтів спостерігалась післяопераційна аритмія, що складає 26.51% від загальної кількості пацієнтів даної групи. Кількість пацієнтів в даній групі седації без попереднього порушення ритму, у яких в післяопераційному періоді було виявлено аритмію склали n=19, що складає 22.89% від загальної кількості пацієнтів, які отримували седацію пропофолом та 9.79% від усієї когорти пацієнтів дослідження.

При аналізі частоти виникнення післяопераційної аритмії не було виявлено різниці в частоті виникнення порушення ритму в усіх трьох групах (p=0.1107).

**Обмеження дослідження.** Спостереження за пацієнтами було обмежено часом знаходження пацієнтів в стаціонарі. Остання реєстрація ритму проводилось при виписці пацієнтів і не проводилось контроль ритму після виписки, що обмежує розуміння довгострокових перспектив відновлення ритму. Не було проведено аналізу типу аритмій, які виникали у пацієнтів. Брадиаритмії були виключені з аналізу.

### **3.4 Дослідження впливу методу седації на тривалість тривалість штучної вентиляції легень**

Тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії залежить від багатьох факторів, в тому числі і від тривалості штучної вентиляції легень.

Фаст трек протокол передбачає застосування різноманітних засобів для скорочення терміну перебування пацієнтів як у відділенні інтенсивної терапії, так і терміну перебування в лікарні.

У групі пацієнтів, яким проводилась моноседація пропофолом тривалість штучної вентиляції легень склала 312 хв.  $\pm$  152 хв. У групі пацієнтів, яким проводилась моноседація дексмететомідином склала 269 хв.  $\pm$  133 хв. Пацієнтам, яким проводилась седація комбінацією препаратів, штучна вентиляція легень проводилась впродовж 288 хв.  $\pm$  122 хв.

Від закінчення оперативного втручання до першого пробудження пацієнта в групі моноседація пропофолом середній час склав 201 хв.  $\pm$  135 хв. В групі моноседації дексмететомідином цей показник склав 129 хв.  $\pm$  85 хв., а в групі седації комбінацією препаратів 183 хв.  $\pm$  106 хв.

При порівнянні групи седації ізольовано пропофолом та ізольованою седацією дексмететомідином не виявлено впливу цих стратегій седації на тривалість штучної вентиляції легень ( $p=0.4255$ ).

При порівнянні групи пацієнтів, які отримували моноседацію пропофолом та комбінацією препаратів (пропофолом та дексмететомідином) також не було виявлено різниці в тривалості штучної вентиляції ( $p=0.5688$ ).

Порівняння групи моноседації дексмететомідином та комбінацією препаратів також говорить про відсутність різниці в тривалості перебування пацієнта на штучній вентиляції легень ( $p=0.7607$ ).

Після отримання результатів впливу стратегії седації на тривалість штучної вентиляції легень додатково проведено аналіз впливу інших факторів на тривалість штучної вентиляції легень, а саме вага пацієнта, використання симпатоміметичної підтримки норадреналіном, тривалість використання

симпатоміметичної підтримки, мінімальна температура під час оперативного втручання, мінімальна температура після оперативного втручання.

На тривалість штучної вентиляції мав тільки рівень інтраопераційної гіпотермії ( $p=0.0013$ , 95% СІ від  $-0.3113$  до  $-0.03830$ ). Вага пацієнта ( $p>0.05$ , 95% СІ від  $-0.1404$  до  $0.1414$ ), використання симпатоміметичної підтримки норадреналіном ( $p>0.05$ , 95% СІ від  $-0.1058$  до  $0.1756$ ), тривалість використання симпатоміметичної підтримки ( $p>0.05$ , 95% СІ від  $-0.1159$  до  $0.1657$ ), мінімальна температура після оперативного втручання ( $p>0.05$ , 95% СІ від  $-0.0301$  до  $0.2476$ ) не мали впливу на тривалість штучної вентиляції.

Недоліки дослідження: не було враховано наступні фактори, а саме час виїзду з операційної (день чи ніч), досвід лікаря та середнього медичного персоналу.

### **3.5 Дослідження впливу методу седації на тривалість перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії та на загальну тривалість госпіталізації**

Багато факторів можуть впливати на тривалість перебування пацієнта як у відділенні інтенсивної терапії, так і в лікарні загалом. Сукупність цих факторів складається не тільки з тривалості штучної вентиляції, інотропної та симпатоміметичної підтримки та іншого, а також і пацієнт-асоційованими факторами. Інша категорія ризиків, які впливають на тривалість госпіталізації та на тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії асоційовані з самим оперативним втручанням, а саме фактом використання апарату штучного кровообігу, тривалістю перетискання аорти та тривалістю використання штучного кровообігу, тривалість оперативного втручання, гемотранфузія та ін.

На зараз не існує чіткого опису поняття яку тривалість госпіталізації або яка тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії вважати подовженою, а яку госпіталізацію вважати нетривалою.

Оптимізація режимів седації може стати одним із чинників, які допоможуть скоротити тривалість перебування пацієнтів на стаціонарному лікуванні та перебуванні у відділенні інтенсивної терапії.

Тривалість перебування в стаціонарі була розбита на чотири групи. Перша група - пацієнти тривалість перебування яких склала до 5 діб. Друга група складається з пацієнтів перебування яких склало до 7 діб. В третю групу увійшли пацієнти чия тривалість госпіталізації склала від 7 до 10 діб. А четверта група з тривалістю перебування в стаціонарі більше 10 діб.

Середня тривалість госпіталізації в групі пропофола (n=95) складає  $7.779 \pm 2.844$  діб (Std. Error of Mean 0.2918, Lower 95% CI of mean 7.200, Upper 95% CI of mean 8.358, Actual 95% CI of mean 96.04%), в групі седації дексмедетомідином (n=16)  $7.188 \pm 1.601$  діб (Std. Error of Mean 0.4002, Lower 95% CI of mean 6.335, Upper 95% CI of mean 8.040, Actual 95% CI of mean 97.87%). В групі де пацієнтам проводили седацію комбінацією препаратів (n=83) середня тривалість госпіталізації була  $5.904 \pm 1.535$  діб (Std. Error of Mean 0.1685, Lower 95% CI of mean 5.568, Upper 95% CI of mean 6.239, Actual 95% CI of mean 95.52%) ( $p < 0.0001$ ).

*Таблиця 2*

**Середня тривалість госпіталізації та перебування у від.інтенсивної терапії**

<b>Pr</b>	<b>Me an</b>	<b>Std. Deviation ±</b>	<b>Std. Error of Mean</b>	<b>Lower 95% CI of mean</b>	<b>Upper 95% CI of mean</b>
LOS	7.77 9	2.844	0.2918	7.200	8.358
LOS inotrope s +	7.96 1	3.044	0.3492	7.265	8.656

LOS inotrope s-	7.05 3	1.715	0.3935	6.226	7.879
LOS ICU	2.46 3	1.090	0.1118	2.241	2.685
LOS ICU inotrope s +	2.53 9	1.160	0.1330	2.274	2.804
LOS ICU inotrope s -	2.15 8	0.6882	0.1579	1.826	2.490
<b>Dx</b>	<b>Me an</b>	<b>Std. Deviation σ</b>	<b>Std. Error of Mean</b>	<b>Lower 95% CI of mean</b>	<b>Upper 95% CI of mean</b>
LOS	7.18 8	1.601	0.4002	6.335	8.040
LOS inotrope s +	6.92 3	1.656	0.4594	5.922	7.924
LOS inotrope s-	8.33 3	0.5774	0.333	6.899	9.768
LOS ICU	2.37 5	1.360	0.3400	1.650	3.100

LOS ICU inotropes +	2.53 8	1.450	0.4022	1.662	3.415
LOS ICU inotropes -	1.66 7	0.5774	0.3333	0.2324	3.101
<b>DxPr</b>	<b>Me an</b>	<b>Std. Deviation ±</b>	<b>Std. Error of Mean</b>	<b>Lower 95% CI of mean</b>	<b>Upper 95% CI of mean</b>
LOS	5.90 4	1.535	0.1685	5.568	6.239
LOS inotropes +	5.81 8	1.511	0.1722	5.475	6.161
LOS inotropes -	7.00 0	1.549	0.6325	5.374	8.626
LOS ICU	2.36 1	0.8776	0.09633	2.170	2.553
LOS ICU inotropes +	2.33 8	0.8827	0.1006	2.137	2.538
LOS ICU	2.66 7	0.8165	0.333	1.810	3.524

inotropes					
s -					

Примітка: Pr- седація пропофолом Dх - седація дексмететомідином DхPr- седація комбінацією пропофолу та дексмететомідином. LOS- загальна тривалість госпіталізації. LOS ICU inotropes + - загальна тривалість госпіталізації пацієнтів, які отримували вазоактивну терапію. LOS inotropes- загальна тривалість госпіталізації пацієнтів без вазоактивної терапії. LOS ICU- тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії. LOS inotropes + - тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії пацієнтів, які отримували вазоактивну терапію. LOS ICU inotropes - тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії пацієнтів без вазоактивної терапії.

В групі пацієнтів, які отримували седацію тільки пропофолом (n=95) з тривалістю госпіталізації до 5 діб потрапили 8.42% (n=8), що складає 4.12% від загальної кількості пацієнтів. До 7 діб тривалість госпіталізації у групі пропофола склала 48.42% (n=46), що складає 23.71% від загальної кількості пацієнтів. У 36.84% (n=35) пацієнтів, які отримували седацію пропофолом, тривалість перебування в стаціонарі склала від 7 до 10 діб, що є 18.04% від загальної кількості пацієнтів. Більше 10 діб у цій групі седації перебували в стаціонарі 6.32% (n=6) пацієнтів, що складає 3.09% від загальної кількості пацієнтів (табл.8).

**Тривалість перебування пацієнтів в лікарні**

	до 5 діб	до 7 діб	до 10 діб	>10 діб
<b>Pr</b>	8.42% (n=8)	48.42% (n=46)	36.84% (n=35)	6.32% (n=6)
<b>Dx</b>	12.5% (n=2)	50% (n=8)	31.25% (n=5)	6.25% (n=1)
<b>Dx Pr</b>	43.47% (n=36)	42.17% (n=35)	13.25% (n=11)	1.20% (n=1)

Pr - група седації пропофолом.

Dx - група седації дексмететомідином.

DxPR- група седації комбінацією препаратів (пропофол та дексмететомідин).

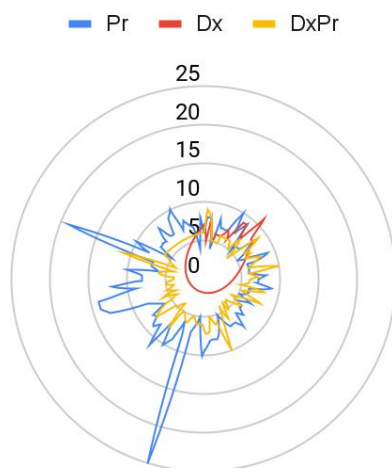
В групі пацієнтів які отримували седацію дексмететомідином (n=16) госпіталізація до 5 днів спостерігалась в 12.5% (n=2), що складає 1.03% від загальної кількості пацієнтів. 50% (n=8) пацієнтів перебували в стаціонарі до 7 днів, що складає 4.12% від загальної кількості пацієнтів. Тривалість перебування до 10 діб у пацієнтів цієї групи седації склала 31.25% (n=11), що складає 2.58% від загальної кількості пацієнтів. Госпіталізація більше 10 діб у пацієнтів даної групи склала 6.25% (n=1), що складає 0.52% від загальної кількості пацієнтів (табл.2).

У групі в якій пацієнти отримували седацією комбінацією препаратів (пропофол + дексмететомідин) (n=83), 43.47% перебували в стаціонарі впродовж 5 діб, що складає 18.56% від загальної кількості пацієнтів. В цій самій групі седації госпіталізація до 7 діб спостерігалась у 42.17% пацієнтів (n=35), що відповідає 18.04% від загальної кількості пацієнтів. Тривалість перебування до 10 днів в даній групі склала 13.25% (n=11) або 5.67% від загальної кількості пацієнтів всіх груп. У 1.2% (n=1) пацієнтів, які отримували



седацію комбінацією, тривалість перебування більше 10 діб, що відповідає 0.52% від загальної кількості пацієнтів (табл.2).

При порівнянні всіх трьох груп седацій та тривалості перебування в лікарні виявлено, що не було різниці в тривалості перебування пацієнтів в стаціонарі в групі пропофола та в групі седації дексмететомідином ( $p=0.9446$ ). При порівнянні тривалості госпіталізації пацієнтів групи седації пропофолом та комбінацією препаратів виявлено, що тривалість перебування значно нижчою в групі, яка отримувала седацію пропофолом та дексмететомідином ( $p < 0.0001$ ). Також тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі в групі комбінованої седації була нижча при порівнянні з групою ізольованої седації дексмететомідином ( $p=0.0481$ ) (Діаграма 1).



Діаграма 1. Тривалість госпіталізації пацієнтів (кількість діб)

Примітки: Pr - група седації пропофолом. Dx - група седації дексмететомідином. DxPR - група седації комбінацією препаратів (пропофол та дексмететомідином).

Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) була розбита на чотири групи. Перша група - пацієнти тривалість перебування яких склала до 1 доби. Друга група складається з пацієнтів перебування яких склало до 2 діб. В третю групу увійшли пацієнти чия тривалість знаходження у ВІТ

склала до 3 діб. А четверта група - група з тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії більше 3 діб.

Середня тривалість перебування пацієнтів у ВІТ в групі пропофола (n=95) складає  $2.463 \pm 1.090$  діб (Std. Error of Mean 0.1118, Lower 95% CI of mean 2.241, Upper 95% CI of mean 2.685, Actual 95% CI of mean 96.04%), в групі седації дексмететомідином (n=16)  $2.375 \pm 1.360$  діб (Std. Error of Mean 0.3400, Lower 95% CI of mean 1.650, Upper 95% CI of mean 3.100, Actual 95% CI of mean 97.87%). В групі де пацієнтам проводили седацію комбінацією препаратів (n=83) середня тривалість у ВІТ була  $2.361 \pm 0.8776$  діб (Std. Error of Mean 0.09633, Lower 95% CI of mean 2.170, Upper 95% CI of mean 2.553, Actual 95% CI of mean 95.52%). (p=0.3903).

У групі пропофола 2.11% (n=2) пацієнтів перебували у ВІТ до 1 доби. 72.65% (n=69) пацієнтів, які отримували седацію пропофолом були переведені до відділення кардіохірургії впродовж перших двох діб після оперативного втручання. Впродовж 3 діб у цій самій групі седації 13.68% (n=13) пацієнтів було переведені до відділення. Більше 3-х діб в інтенсивній терапії провели 11.58% (n=11) пацієнтів, які отримували седацію пропофолом (табл.9).

Таблиця 9

### Тривалість перебування пацієнтів в інтенсивній терапії

	до 1 доби	до 2 діб	до 3 діб	>3 діб
<b>Pr</b>	2.11% (n=2)	72.65% (n=69)	13.68% (n=13)	11.58% (n=11)
<b>Dx</b>	12.5% (n=2)	62.50% (n=10)	18.75% (n=3)	6.25% (n=1)
<b>Dx Pr</b>	3.61% (n=3)	67.47% (n=56)	20.48% (n=17)	8.43% (n=7)

Примітка : Pr - група седації пропофолом, Dx - група седації дексмететомідином, DxPr- група седації комбінацією препаратів (пропофол та дексмететомідином).

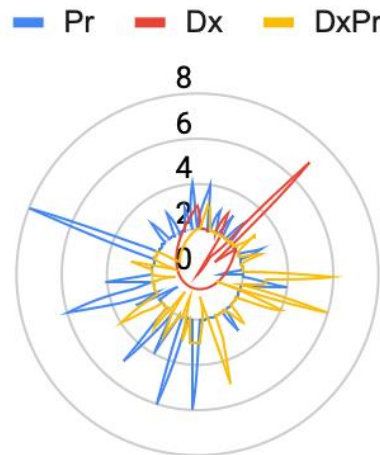
У групі седації дексмететомідіном 12.5% (n=2) пацієнтів були проведені впродовж 1 доби після оперативного втручання, 62.5% (n=10) були переведені до відділення впродовж 2 діб. Впродовж трьох діб у відділення перевели 18.75% (n=3). 6.25% (n=1) пацієнтів перебували у відділенні інтенсивної терапії більше 3-х діб (табл.3).

У групі седації комбінацією препаратів пропофолу і дексмететомідіном 3.81% (n=3) пацієнтів були проведені впродовж 1 доби після оперативного втручання, 67.47% (n=56) були переведені до відділення впродовж 2 діб. Впродовж трьох діб у відділення перевели 20.48% (n=17). 8.43% (n=7) пацієнтів перебували у відділенні інтенсивної терапії більше 3-х діб (табл.3).

У групі де пацієнти отримували седацію комбінацією препаратів пропофолу та дексмететомідіном 3.61% (n=3) пацієнтів перебували в інтенсивній терапії впродовж 1 доби, 67.47% (n=56) впродовж двох діб. 20.48% (n=17) пацієнтів потребували перебування у ВІТ впродовж 3 діб. Більше 3-х діб у відділенні інтенсивної терапії спостерігалось 8.43% (n=7) пацієнтів (табл.3).

При порівнянні тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії не виявлено різниці у всіх трьох групах седації (p=0.3903). (Діаграма 2)

Діаграма 2 Тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії (кількість днів проведених у ВІТ)



Pr - група седації пропофолом.

Dx - група седації дексмедетомідином.

DxPR- група седації комбінацією препаратів (пропофол та дексмедетомідином).

Додатково було проаналізовано вплив симпатоміметичної та інотропної терапії та вплив тривалості перебування в лікарні в кожній групі седації. ( $p=0.0118$ ). Середня тривалість госпіталізації в групі пропофола, де використовували вазоактивну терапію ( $n=76$ ) складає  $7.961 \pm 3.044$  днів (Std. Error of Mean 0.3492, Lower 95% CI of mean 7.265, Upper 95% CI of mean 8.656, Actual 95% CI of mean 96.04%).

Середня тривалість госпіталізації в групі пропофолу пацієнтів, яким не використовували симпатоміметичну або інотропну підтримку ( $n=19$ ) складає  $7.053 \pm 1.715$  днів (Std. Error of Mean 0.3935, Lower 95% CI of mean 6.226, Upper 95% CI of mean 7.879, Actual 95% CI of mean 96.04%) (табл.2) Згідно до отриманих даних в групі седації пропофола не було виявлено статистичної різниці в тривалості госпіталізації між групами пацієнтів з вазоактивною терапією та без неї ( $p=0.6130$ ). В групі де пацієнтам проводили седацію

дексмедетомідином виявлено вплив застосування вазоактивних терапії на тривалість перебування в лікарні.

Середня тривалість госпіталізації в групі дексмедетомідину, де використовували вазоактивну терапію (n=13) складає 6.923±1.656 діб (Std. Error of Mean 0.4594, Lower 95% CI of mean 5.922, Upper 95% CI of mean 7.924, Actual 95% CI of mean 97.87%). Середня тривалість госпіталізації в групі дексмедетомідину, в якій не застосовували симпатомиметики або інотропи (n=3) складає 8.333±0.5774 діб (Std. Error of Mean 0.333, Lower 95% CI of mean 6.899, Upper 95% CI of mean 9.768, Actual 95% CI of mean 97.87%)/ Тривалість перебування була вищою в групі де не застосовувалась вазоактивна підтримка (p=0.0455). Застосування симпатоміметичної та інотропної терапії також мало вплив на тривалість госпіталізації у пацієнтів, яким проводилась седація комбінацією препаратів (p=0.0492) (табл. 3).

Таблиця 3

**Розподіл пацієнтів між групами седації, корекцією гемодинаміки вазоактивними препаратами та тривалістю госпіталізації**

	до 5 діб	до 7 діб	до 10 діб	>10 діб	p-value
<b>Pr<sup>1</sup> +in</b>	n=6	n=37	n=27	n=6	p=0.6130
<b>Pr<sup>2</sup> - in</b>	n=2	n=0	n=8	n=0	
<b>Dx<sup>1</sup> +in</b>	n=2	n=8	n=2	n=1	p=0.0455
<b>Dx<sup>2</sup>- in</b>	n=0	n=0	n=3	n=0	
<b>DxPr<sup>1</sup> +in</b>	n=35	n=33	n=8	n=1	p=0.0492
<b>DxPr<sup>2</sup> - in</b>	n=1	n=2	n=3	n=0	

Примітка: Pr<sup>1</sup> +in - група седації пропофолом, де використовувалась вазоактивна терапія. Pr<sup>2</sup>-in група седації пропофолом, де не

використовувалась вазоактивна терапія. Dх<sup>1</sup> +in група седації дексмететомідином, де використовувалась вазоактивна терапія. Dх<sup>2</sup>-in група седації дексмететомідином, де не використовувалась вазоактивна терапія. DхPr<sup>1</sup> +in група седації дексмететомідином та пропофолом, де використовувалась вазоактивна терапія. DхPr<sup>2</sup> -in група седації дексмететомідином та пропофолом, де не використовувалась вазоактивна терапія.

Середня тривалість госпіталізації в групі седації комбінації препаратів, де використовували вазоактивну терапію (n=77) складає 5.818±1.511 діб (Std. Error of Mean 0.1722, Lower 95% CI of mean 5.475, Upper 95% CI of mean 6.161, Actual 95% CI of mean 95.52%) (табл.4). Середня тривалість госпіталізації пацієнтів в цій самій групі, яким не застосовували симпатомиметики або інотропи (n=6) складає 7.000±1.549 діб (Std. Error of Mean 0.6325, Lower 95% CI of mean 5.374, Upper 95% CI of mean 8.626, Actual 95% CI of mean 95.52%).

Виявлено, що в групі пацієнтів, які отримували седації пропофолом у порівнянні із групою пацієнтів, які отримували седацію виключно дексмететомідином та вазоактивну терапію не виявлено різниці між тривалістю перебування на стаціонарному лікуванні (p=0.6130). Найменшою тривалістю госпіталізації спостерігалась у групі, яка отримувала седацію комбінацією препаратів, навіть у тих пацієнтів, які отримувала симпатоміметичну та або інотропну терапію (p < 0.0001 при порівнянні з групою в якій отримували седацію пропофолом та p=0.0025 при порівнянні із групою дексмететомідином).

Враховуючи отримані дані проведено також аналіз даних щодо порівняння груп пацієнтів на вазоактивній терапії в кожній групі седації та тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії після кардіохірургічних втручань. 4.13% пацієнтів перебували в інтенсивній терапії впродовж однієї доби (n=8). З них 2.58% (n=5) отримували вазоактивну терапію, а 1.55% (n=3) її не потребували. Найбільша кількість пацієнтів

перебували у відділенні інтенсивної терапії впродовж 2-х діб (n=135). Їх відсоток склав 69.59%. З них 60.31% (n=117) потребували вазоактивної підтримки. Без симпатоміметичної та інотропної підтримки було 9.28% (n=18) пацієнтів. 17.01% від загальної кількості пацієнтів перебували у ВІТ впродовж 3-х діб (n=33). У 14.43% (n=28) пацієнтів застосовували інотропну або симпатоміметичну терапію, або їх комбінацію. У 2.58% (n=5) випадків пацієнти не потребували вазоактивної підтримки. Більше 3-х діб у ВІТ перебували 9.28% пацієнтів (n=18). З них 6.7% (n=13) отримували вазоактивну терапію, а без терапії симпатоміметичної/інотропної терапії було 2.58% (n=5).

Середня тривалість перебування пацієнтів у ВІТ в групі пропофола, де використовували вазоактивну терапію (n=76) складає  $2.539 \pm 1.160$  діб (Std. Error of Mean 0.1330, Lower 95% CI of mean 2.274, Upper 95% CI of mean 2.804, Actual 95% CI of mean 96.04%).

З цієї групи пацієнтів 73.68% (n=56) пацієнтів перебували у ВІТ впродовж 2-х діб, що складає 58.95% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. 13.16% (n=10) пацієнтів перебували у відділенні ІТ впродовж 3 діб, що складає 10.53% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. Перебування більше 3-х діб зареєстровано у 13.16% (n=10) випадках, що складає 10.53% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації (табл 5).

Середня тривалість у ВІТ у пацієнтів цієї ж групи, яким не давали симпатоміметичну або інотропну підтримку (n=19) складає  $2.158 \pm 0.6882$  діб (Std. Error of Mean 0.1579, Lower 95% CI of mean 1.826, Upper 95% CI of mean 2.490, Actual 95% CI of mean 96.04%) (табл 4).

З цієї групи пацієнтів 10.53% (n=2) пацієнтів перебували у ВІТ впродовж однієї доби, що складає 2.11% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. 68.42% (n=13) пацієнтів впродовж 2 діб, що складає 13.68% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. 15.79% (n=3) пацієнтів потребували знаходження у ВІТ впродовж трьох діб, що складає 3.16% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. Перебування більше 3-х діб

zareєстровано у 5.26% (n=1) випадках, що складає 1.05% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації (табл 5).

Середня тривалість перебування пацієнтів у ВІТ в групі седації дексмететомідином, де використовували вазоактивну терапію (n=13) складає 2.538±1.450 (Std. Error of Mean 0.4022, Lower 95% CI of mean 1.662, Upper 95% CI of mean 3.415, Actual 95% CI of mean 97.87%) (табл 4).

Впродовж однієї доби у ВІТ перебували 7.69% (n=1), що складає 6.25% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. З цієї групи пацієнтів 61.54% (n=8) перебували у ВІТ впродовж 2-х діб, що складає 50% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. 23.08% (n=3) пацієнтів перебували у відділенні ІТ впродовж 3 діб, що складає 18.75% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. Перебування більше 3-х діб zareєстровано у 7.69% (n=1) випадках, що складає 6.25% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації (табл 4).

Таблиця 4

**Розподіл пацієнтів між групами седації, корекцією гемодинаміки вазоактивними препаратів та тривалістю перебування у ВІТ**

	до 1 доби	до 2 діб	до 3 діб	>3 діб	p
<b>Pr<sup>1</sup> +in</b>	n=0	n=56 (58.95%)	n=10 (10.53%)	n=10 (10.53%)	p=0.0299
<b>Pr<sup>2</sup> - in</b>	n=2 (2.11%)	n=13 (13.68%)	n=3 (3.16%)	n=1 (1.05%)	
<b>Dx<sup>1</sup> +in</b>	n=1 (6.25%)	n=8 (50%)	n=3 (18.75%)	n=1 (6.25%)	p=0.5289
<b>Dx<sup>2</sup>- in</b>	n=1 (6.25%)	n=2 (12.5%)	n=0	n=0	
<b>DxPr<sup>1</sup> +in</b>	n=4 (4.28%)	n=53 (63.86%)	n=15 (18.07%)	n=2 (2.41%)	<b>p&lt;0.0001</b>



<b>DxPr<sup>2</sup> - in</b>	n=0	n=3 (3.61%)	n=2 (2.41%)	n=4 (4.82%)	
----------------------------------	-----	----------------	----------------	----------------	--

Примітка: Pr<sup>1</sup> +in - група седації пропофолом, де використовувалась вазоактивна терапія. Pr<sup>2</sup>-in група седації пропофолом, де не використовувалась вазоактивна терапія. Dx<sup>1</sup> +in група седації дексмететомідином, де використовувалась вазоактивна терапія. Dx<sup>2</sup>-in група седації дексмететомідином, де не використовувалась вазоактивна терапія. DxPr<sup>1</sup> +in група седації дексмететомідином та пропофолом, де використовувалась вазоактивна терапія. DxPr<sup>2</sup> -in група седації дексмететомідином та пропофолом, де не використовувалась вазоактивна терапія.

Середня тривалість у ВІТ у пацієнтів цієї ж групи, яким не давали симпатоміметичну або інотропну підтримку (n=3) складає 1.667±0.5774 діб (Std. Error of Mean 0.3333, Lower 95% CI of mean 0.2324, Upper 95% CI of mean 3.101, Actual 95% CI of mean 97.87%) (табл.4).

З цієї групи пацієнтів 33.33% (n=1) пацієнтів перебували у ВІТ впродовж однієї доби, що складає 6.25% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. 66.67% (n=2) пацієнтів впродовж 2 діб, що складає 12.5% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. В цій групі не було пацієнтів, які потребували три або більше діб перебування у відділенні інтенсивної терапії (табл.5).

Середня тривалість перебування пацієнтів у ВІТ в групі седації комбінацією препаратів, де використовували вазоактивну терапію (n=74) складає 2.338±0.8827 діб (Std. Error of Mean 0.1006, Lower 95% CI of mean 2.137, Upper 95% CI of mean 2.538, Actual 95% CI of mean 95.52%) (табл 4).

Впродовж однієї доби у ВІТ перебували 5.41% (n=4), що складає 4.82% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. З цієї групи пацієнтів 71.62% (n=53) перебували у ВІТ впродовж 2-х діб, що складає 63.86% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. 20.27% (n=15) пацієнтів

перебували у відділенні ІТ впродовж 3 діб, що складає 18.07% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. Перебування більше 3-х діб зареєстровано у 2.7% (n=2) випадках, що складає 2.41% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації (табл 5).

Середня тривалість у ВІТ у пацієнтів цієї ж групи, яким не давали симпатоміметичну або інотропну підтримку (n=9) складає  $2.667 \pm 0.8165$  діб (Std. Error of Mean 0.3333, Lower 95% CI of mean 1.810, Upper 95% CI of mean 3.524, Actual 95% CI of mean 95.52%) (табл 4).

В цій групі пацієнтів не було перебування у ВІТ впродовж однієї доби. 33.33% (n=3) пацієнтів впродовж 2 діб, що складає 3.61% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. 22.22% (n=2) пацієнтів перебували у відділенні ІТ впродовж 3 діб, що складає 2.41% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. Перебування більше 3-х діб зареєстровано у 44.44% (n=4) випадках, що складає 4.82% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації (табл 5).

Згідно до проведеного аналізу в групі пропофолу тривалість перебування була меншою у пацієнтів, які не отримували вазоактивну терапію (p=0.0299). В групі седації дексмедетомідином не виявлено різниці між тривалістю перебування у ВІТ у пацієнтів на вазоактивній терапії та без неї (p=0.5289). Група пацієнтів, яким проводили седацію комбінацією препаратів, тривалість перебування у ВІТ була меншою в групі пацієнтів, яким проводила корекцію вазоактивними препаратами (p<0.0001).

**Висновки.** Тривале перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії та тривала госпіталізація пацієнтів не тільки збільшує витрати на лікування, а також погіршує стан пацієнтів та має негативний вплив на виживаність пацієнтів. Седація - важливий компонент менеджменту пацієнтів після кардіохірургічних втручань із використанням штучного кровообігу. Седація комбінацією дексмедетомідину та пропофолу може зменшувати тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі (p < 0.0001). Не виявлено впливу ні однієї стратегії седації на тривалість перебування у відділенні інтенсивної

терапії ( $p=0.3903$ ). Ранній початок вазоактивної підтримки при седатії комбінацією препаратів (дексмедетомідіном та пропофолом) знижує тривалість перебування у ВІТ ( $p<0.0001$ ).

## **РОЗДІЛ 4. ОБГРУНТУВАННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОПТИМІЗОВАНОЇ СТРАТЕГІЇ СЕДАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ**

Седація пацієнтів після кардіохірургічних втручань є важливим фактором. Хворі, які перенесли аорто-коронарне шунтування (АКШ), регулярно вимагають післяопераційної седації. Протягом найближчого післяопераційного періоду відбуваються швидкі і часті коливання температури тіла, гемодинаміки та волемічного статусу пацієнта, судинного тону, стану коагуляції та рівню катехоламінів [286], що відповідно повинно призводити до зміни тактики седації, доз препаратів для седації і дозволяти мати швидкий дозо-залежний ефект. Такі зміни підвищують ризик несприятливих наслідків у хворих на ІХС [286].

Більшість пацієнтів після кардіохірургічного втручання з використанням штучного кровообігу потребують час для відновлення, стабілізації температури тіла та гемодинаміки, досягнення відновлення респіраторної функції в повному обсязі та потребують пролонгованої седації для досягнення післяопераційного гемостазу. Не заважаючи на прогрес та досягнення в анестезіології, на жаль, на даний момент не існує ідеального гіпнотика, який би не впливав на ту чи іншу систему.

Седації є важливим аспектом та мають значний вплив на гемодинамічний профіль пацієнта. Режими седації також набувають особливого значення в післяопераційному періоді, особливо у пацієнтів після використання штучного кровообігу, враховуючи виражену вазоплегію, яка викликає гемодинамічну нестабільність. У поєднанні із негативним впливом седативних препаратів на гемодинаміку, за рахунок зниження судинного опору, і, як наслідок, зниження артеріального тиску, що може призводити до зниження перфузійного тиску тим самим збільшуючи ризик післяопераційних ускладнень.

Більшість досліджень, пов'язані зі зв'язком між гемодинамічною реакцією на стимуляцію та її коррекцію анестетиками, зосереджені на інтраопераційному періоді. До теперішнього часу єдине дослідження, яке було зосереджено на післяопераційному періоді, показало, що поєднання стандартної схеми седації, наприклад, мідазоламу з постійною інфузією опіоїдів знижує тяжкість, але не частоту післяопераційної ішемії міокарда і не змінює частоту виникнення нестабільності гемодинаміки [287].

Менеджмент пацієнтів після кардіохірургічних втручань має багато викликів, враховуючи знижену ФВ, вазоплегію та тривалість оперативного втручання. Одним з основних із викликів є балансування між достатнім рівнем седації та мінімізації впливу на тонус судин, зниження серцевого викиду, преднагрузки та постнагрузки.

Багатофакторні негативні дії призводять до погіршення стану пацієнтів, виникнення ускладнень, підвищують частоту післяопераційних ускладнень та підвищують рівень летальності, тому мінімізація впливу зовнішніх факторів є надзвичайно важливим аспектом. До таких факторів можна віднести і седацію пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді.

Седація пацієнтів у палатах інтенсивної терапії є важливим етапом у лікуванні пацієнтів. Штучна вентиляція легень, післяопераційна рана, маніпуляції, - це все потенційні джерела болю та дискомфорту для пацієнтів. Седація дозволяє знизити рівень свідомості пацієнтів і зменшити їхню реакцію на зовнішні стимули. Тим самим вона відіграє провідну роль у догляді за хворим, і охоплює широкий спектр контролю небажаних реакцій. Виходячи з перерахованого, сучасна стратегія седації передбачає більше, ніж толерування ендотрахеальної трубки і тепер зосереджена на індивідуальних потребах пацієнта. Гемодинамічний статус пацієнта займає одне з перших місць серед цих факторів.

У важких пацієнтів біль і тривога сприяють реакції симпатичного стресу, що включає підвищення активності ендогенних катехоламінів, збільшення споживання кисню, тахікардію, гіперкоагуляцію, гіперметаболізм

та імуносупресію [210]. Такі ефекти є вкрай небажаними, особливо у важких пацієнтів або пацієнтів після використання штучного кровообігу.

Більшість пацієнтів після кардіохірургічного втручання з використанням штучного кровообігу потребують час для відновлення, стабілізації температури тіла та гемодинаміки, досягнення відновлення респіраторної функції в повному обсязі та потребують пролонгованої седації для досягнення післяопераційного гемостазу. Не зважаючи на прогрес та досягнення в анестезіології, на жаль, на даний момент не існує ідеального гіпнотика, який би не впливав на ту чи іншу систему. Багато з сучасних препаратів, що використовуються для седації у відділенні інтенсивної терапії, спочатку використовувались для загальної анестезії або короткотривалої седації. Можливо саме тому багато з сучасних седативних засобів ніколи формально не оцінювалися з точки зору безпеки та ефективності седації у відділеннях палати інтенсивної терапії. Це також може пояснити низький рівень безпеки деяких седативних агентів для пацієнта і відносно низький рівень впливу на побічні ефекти седації. Так, наприклад, за відсутності даних про довгострокову безпеку знайомство з короткочасним седативними препаратами і використанням та їх очевидною безпекою призвело до введення етомідату як безперервної інфузії для седації пацієнтів, що викликало побічні ефекти, включаючи пригнічення надниркових залоз і абсолютне збільшення смертності на 19% у пацієнтів з травмою [11].

Незважаючи на наявність вибору препаратів, тривають дослідження найбільш безпечного методу седації, який можна було б назвати “ідеальним анестетиком”. Ідеальний анестетик повинен володіти наступними характеристиками: пацієнт повинен почувати себе максимально комфортно, просинання повинно проходити без елементів психомоторного збудження, рівень седації повинен бути адекватним, але контакт з пацієнтом повинен бути збереженим, навіть під час застосування анестетика, мінімальний вплив на гемодинаміку, відсутність пригнічення дихальної функції, відсутність накопичення анестетика [268].

Седація пацієнтів після кардіохірургічних втручань дещо відрізняється від седації пацієнтів після інших оперативних втручань в багатьох аспектах, але основні компоненти седації залишаються незмінні.

Значна кількість кардіохірургічних операцій проводиться з використанням штучного кровообігу, що однозначно впливає на фізіологічні процеси і може призводити до специфічних післяопераційних ускладнень у пацієнтів. Вони включають: спазм судин, наслідки взаємодії тромбоцитів та ендотеліальних клітин і загальну запальну відповідь через контакт крові з синтетичними поверхнями обладнання для шунтування. Результатом є зниження мікроциркуляції серця, мозку та інших органів, що може призвести до дисфункції органів [70].

Одним з таких ускладнень може бути дистрибутивний шок, що є наслідком різкого зниження системного судинного опору [163].

За оцінками, частота вазодилаторного шоку становить 5-8% після використання штучного кровообігу і навіть вище серед пацієнтів з імплантованим LVAD - 42% або у випадку серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, а саме <35% (27%) [32, 163, 238, 488]. Фактори ризику включають знижену фракцію викиду, подовжений час перехресного затискання аорти, чоловічу стать та передопераційну терапію інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту. Пацієнти, у яких розвивається вазоплегія в післяопераційному періоді мають підвищену ймовірність післяопераційної кровотечі, ураження нирок і печінки, неврологічної дисфункції та дихальної недостатності. В комбінації з можливим негативним впливом седації на гемодинамічний статус пацієнта ймовірний розвиток ураження таргетних органів може підвищуватися.

Згідно до рекомендації Європейської Асоціації кардіоторакальних анестезіологів рекомендовано підтримувати середній артеріальний тиск вище 80 мм.рт.ст. Такі рекомендації було зроблено на основі проведених досліджень, наприклад, CCAVOT, які розподілили пацієнтів на дві групи з високим таргетним тиском (CrAT 80-100 мм.рт.ст) та низьким таргетним

тиском (СрАТ 50-60 мм.рт.ст) відсоток виникнення кардіальних та неврологічних ускладнень склав 4.8% у групі з високим таргетним тиском та 12.9% у групі з низьким таргетним тиском ( $p=0.026$ ) [162].

В одному рандомізованому проспективному дослідженні було порівняно вплив пропофолу та мідазоламу. Згідно отриманих результатів у 68% пацієнтів, які отримували седацію пропофолом, відмічалось зниження систолічного артеріального тиску на  $>20\%$  після навантажувальної дози ( $p<0,001$ ) [481]. Інша британська дослідницька група прийшла до висновку, що пропофол втричі збільшує ризик гіпотензії серед пацієнтів із критичними захворюваннями і має більший ризик необхідності застосування вазопресорів для лікування гіпотензії [39, 249, 260]. З іншого боку є ряд дослідників, які показують негативний вплив на гемодинаміку дексмедетомідину [153].

Згідно до отриманих даних нами даних гемодинамічний статус пацієнтів після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу в усіх 3х групах не мав статистично значимої різниці між цими групами  $p>0.05$ , що свідчить на користь відсутності впливу на САТ. При порівнянні пропофолу та комбінації препаратів виявлено різницю в значеннях ДАТ на 6 (360 хв.) ( $p=0.0091$ ), 7 (420 хв.) ( $p=0.0141$ ), 8 годинах (480 хв.) ( $p=0.0010$ ), але враховуючи ср.АТ на 360 хв. ( $p>0,9999$ ), 420 хв. ( $p>0,9999$ ), 480 хв. ( $p=0.9087$ ), коливання ДАТ не були клінічно значимі. Правильним критерієм у пацієнтів цієї категорії є не стільки коливання САТ, ДАТ або Ср.АТ, як факт застосування симпатомиметичної підтримки з метою корекції гемодинамічних порушень. Частота виникнення гемодинамічних порушень, яка потребувала корекції в ранньому післяопераційному періоду норадреналіном (в групі пропофолу ( $n=95$ ) склала 35.79% ( $n=34$ ), у групі комбінації пропофолу та дексмедетомідину ( $n=83$ ) 12.05%, а у групі седації дексмедетомідин ( $n=5$ ) 31.25% ( $p=0.0011$   $df$  13.56,2 СІ 95%). Дози норадреналіну в групі пропофол орієнтованої седації склали  $0.24 \pm 0.18$  мкг/кг/хв, в групі застосування седації дексмедетомідином  $0.25 \pm 0.12$  мкг/кг/хв, а в групі комбінації вище перерахованих препаратів  $0.18 \pm 0.11$



мкг/кг/хв. Дози норадреналіну були вищу у групі, де проводилась моноседація пропофолом в порівнянні з групою де застосовувалась седація комбінацією препаратів  $p=0.0091$  (95% СІ 0.01373 - 0.1188), а при порівнянні груп моноседації дексмететомідіном та комбінацією препаратів вищі дози симпатоміметиків використовувались у пацієнтів, які отримували моноседацію дексмететомідіном  $p=0.006$  (95% СІ 0.03043 - 0.2214). Згідно отриманих нами даних частота виникнення гіпотензії під час седації пропофолом була вища в групі, де пацієнти отримували седацію пропофолом. Група в якій седація проводилась дексмететомідин потребувала корекції гемодинаміки рідше, але дози норадреналіну в цій групі були найвищими з усіх трьох груп. Найменш гемодинамічно значимою була седація із використанням комбінації пропофолу та дексмететомідину.

Менеджмент пацієнтів після кардіохірургічних втручань має багато викликів, враховуючи знижену ФВ, вазоплегію та тривалість оперативного втручання. Одним з основних із викликів є балансування між достатнім рівнем седації та мінімізації впливу на тонус судин, зниження серцевого викиду, преднагрузки та постнагрузки.

Більшість пацієнтів після кардіохірургічного втручання з використанням штучного кровообігу потребують час для відновлення, стабілізації температури тіла та гемодинаміки, досягнення відновлення респіраторної функції в повному обсязі та потребують пролонгованої седації для досягнення післяопераційного гемостазу. Не заважаючи на прогрес та досягнення в анестезіології, на жаль, на даний момент не існує ідеального гіпнотика, який би не впливав на ту чи іншу систему. Багато з сучасних препаратів, що використовуються для седації у відділенні інтенсивної терапії, спочатку використовувались для загальної анестезії або короткотривалої седації. Можливо саме тому багато з сучасних седативних засобів ніколи формально не оцінювалися з точки зору безпеки та ефективності седації у відділеннях палати інтенсивної терапії.

Пацієнти після кардіохірургічних втручань зазвичай потребують інотропної та/або симпатоміметичної підтримки. Вазоактивна терапія у цієї категорії іноді займає декілька діб [215, 242, 314, 329, 378, 396, 416, 482, 9]. Проведені дослідження були зосереджені головним чином на введенні інотропів під час відключення пацієнтів від апарату штучного кровообігу (АШК) або в перші години після операції [165, 297, 316, 469, 490]. Також були проведені дослідження, які були зосереджені на відмінностях в практиці між клініцистами [50, 68, 224, 291, 330, 466, 500] і лікарями [189, 330, 466, 490].

Кардіосудинна нестабільність може бути зумовлена декількома факторами, а саме такими як неадекватна преднагрузка, порушення скоротливої здатності міокарду, вазоплегія або зниження судинного опору, брадикардія або тахікардія, або інші порушення ритму. Всі вище перераховані причини ведуть до зниження перфузії та підвищують ризики післяопераційних ускладнень, тривалість перебування пацієнтів в лікарні, а також смертність.

Згідно до опитування серед французьких центрів в 81% випадках використовувалась інотропна терапія [246]. Іншими причинами використання інотропної терапії були зниження темпу діурезу (31%), серцевого викиду (30%) та неефективної фракції викиду лівого шлуночка (16%) [47].

Основні причини післяопераційної гіпотензії у пацієнтів після кардіохірургічних оперативних втручань це вазоплегія або синдром низького серцевого викиду (СНСВ). Синдром низького серцевого викиду часто зустрічається після кардіохірургічних операцій і є постійною проблемою для кардіо анестезіологів та реаніматологів [271]. Факторами ризику розвитку синдрому низького серцевого викиду виділяють вік пацієнтів старше 60 років, використання апарату штучного кровообігу, ургентне кардіохірургічне втручання, неефективна реваскуляризація міокарду та зниження фракції викиду менше 50% [123, 239, 266, 380].

Щоб уникнути синдрому низького серцевого викиду та його наслідків, стандартне лікування в багатьох центрах включає введення інотропів усім пацієнтам, яким проводять кардіохірургію [189, 417, 490]. У звіті Товариства

торакальних хірургів описано, як у Сполучених Штатах понад 90% пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування, отримували вазоактивну терапію [189].

Згідно до рекомендації Європейської Асоціації кардіоторакальних анестезіологів рекомендовано підтримувати середній артеріальний тиск вище 80 мм.рт.ст. Такі рекомендації було зроблено на основі проведених досліджень, наприклад, CCAVOT, які розподілили пацієнтів на дві групи з високим таргетним тиском (СрАТ 80-100 мм.рт.ст) та низьким таргетним тиском (СрАТ 50-60 мм.рт.ст) відсоток виникнення кардіальних та неврологічних ускладнень склав 4.8% у групі з високим таргетним тиском та 12.9% у групі з низьким таргетним тиском ( $p=0.026$ ) [162].

Всі ці суперечливі дані кидають виклик встановити яка седація може мати мінімальний ефект на гемодинамічний статус, особливо у пацієнтів зі зниженою ФВ і тим самим бути більше безпечною.

Згідно до проведеного дослідження пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді після кардіохірургічних втручань не виявлено впливу між стратегією седації, вихідною фракцією лівого шлуночка та частотою застосування норадреналіну, добутаміну, допаміну або їх комбінації ( $p=0.2093$ ). Але виявлено, що інотропну/вазопресорну терапія частіше була необхідна пацієнтам із ФВ менше 55%. в незалежності від стратегії седації. Дози добутаміну та допаміну були однаковими в усіх 3х групах седації, що може говорити на користь відсутності різниці частоти виникнення синдрому зниження серцевого викиду.

Під час аналізу також виявлено, що дози та частота використання норадреналіну були вищими в групі де седація проводилась пропофолом ( $p=0.0011$ ), що може свідчити про те, що седація пропофолом призводить до більшої частоти виникнення гіпотензії, корекція якої потребує більш високі дози норадреналіну. В групі седації пропофола середні дози норадреналіну були  $0.2437 \pm 0.1792$  мкг/кг/хв, в групі дексмететомідину  $0,4700 \pm 0,4190$  мкг/кг/хв, а в групі комбінації препаратів  $0,1740 \pm 0,1059$  мкг/кг/хв. ( $p=0.0011$ ).

При аналізі отриманих даних щодо доз норадреналіну при порівнянні групи пропофолу та дексмететомідину не виявлено різниці у дозах, які були застосовані  $p=0.2976$  (95% CI -0.1541- 0.03485). Дози норадреналіну були вищу у групі пропофолу в порівнянні з групою комбінації препаратів  $p=0.0091$  (95% CI 0.01373 - 0.1188), а при порівнянні груп дексмететомідину та комбінації вищі дози симпатоміметиків використовувались у пацієнтів, які отримували седацію дексмететомідином  $p=0.006$  (95% CI 0.03043 - 0.2214). В групі седації пропофола середні дози добутаміну були  $3,487 \pm 1,067$  мкг/кг/хв, в групі DEX  $3,927 \pm 1,494$  мкг/кг/хв, а в групі комбінації препаратів  $3,396 \pm 1,091$  мкг/кг/хв. ( $p=0.3389$ ). При аналізі отриманих даних щодо доз добутаміну при порівнянні групи пропофолу та дексмететомідину  $p=0.4687$  (95% CI -1.326- 0.4460), седація пропофолом в порівнянні з групою седації комбінацією препаратів  $p=0.8982$  (95% CI -0.3978- 0.5798), DEX та DEX+PR  $p=0.3075$  (95% CI -0.3240- 1.386) різниці виявлено не було. В групі седації пропофола середні дози допаміну були  $5 \pm 1,225$  мкг/кг/хв, в групі дексмететомідину  $4,5 \pm 0,7071$  мкг/кг/хв, а в групі комбінації препаратів допамін не використовувався. При аналізі отриманих даних щодо доз допаміну при порівнянні групи пропофолу та дексмететомідину  $p=0.5810$  (95% CI -2.355- 1.355). У групі, яка отримувала седацію пропофолом ( $n=95$ ) 83.16% ( $n=79$ ) пацієнтів отримували інотропну/вазопресорну терапію ( $p=0.2093$ ). Пацієнти цієї групи седації з ФВ  $\geq 55\%$  ( $n=29$ ) в 68.97% ( $n=20$ ) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки. Пацієнти цієї групи седації з ФВ 55 - 40% ( $n=39$ ) в 87.18% ( $n=34$ ) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки, а з ФВ 40-30% ( $n=13$ ) у 92.31% ( $n=12$ ) випадків. 92.89% ( $n=13$ ) пацієнти з ФВ  $\leq 30\%$  ( $n=14$ ) в седації пропофолом отримали пролонговану інфузію інотропів/вазопресорів. ( $p=0.0963$ ). У групі дексмететомідину ( $n=16$ ) 81.25% ( $n=13$ ) отримали підтримуючу інотропну/вазопресорну терапію. ( $p=0.2093$ ). Пацієнти цієї групи седації з ФВ  $\geq 55\%$  ( $n=23$ ) в 89.96% ( $n=20$ ) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки. Пацієнти цієї групи седації з ФВ 55 - 40% ( $n=40$ ) в 90.91% ( $n=40$ ) випадків потребували інотропної/вазопресорної

підтримки, а з ФВ 40-30% (n=13) у 100% (n=13) випадків. 100% (n=3) пацієнти з ФВ  $\leq 30\%$  (n=3) в седації пропофолом отримали пролонговану інфузію інотропів/вазопресорів (p=0.5456).

При аналізі частоти використання інотропної терапії у кожній групі ФВ без урахуванням типу седації було виявлено, що в групі ФВ  $\geq 55\%$  (n=58) інотропну підтримку проводили у 75.86% (n=44), що складає 22.68% від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах. У ФВ 55 - 40% (n=91) інотропну підтримку проводили у 72.82% (n=81) випадках, що складає 41.74% від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах. У ФВ 40 - 30% (n=27) інотропну підтримку проводили у 96.3% (n=26), що складає 13.4% від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах. У ФВ  $\leq 30\%$  (n=18) інотропну підтримку проводили у 61.11% (n=15), що складає 83.3% від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах (p=0.0484). При порівнянні груп ФВ  $\geq 55\%$  та ФВ 55 - 40% інотропну підтримку отримували більше пацієнти з ФВ 55 - 40% (p=0.0333 RR 0.8523 95% CI 0.7059-0.9878). При порівнянні груп пацієнтів з ФВ  $\geq 55\%$  та ФВ 40 - 30% інотропну підтримку отримували більше пацієнти з ФВ 40 - 30% (p=0.0299 RR 0.7878 95% CI 0.6542-0.9528). Не було виявлено різниці у частоті використання інотропної підтримки при порівнянні ФВ  $\geq 55\%$  та ФВ  $\leq 30\%$  (p=0.7474 RR 0.9103 95% CI 0.7255-1.275), ФВ 55 - 40% та ФВ 40 - 30% (p=0.4527 RR 0.9243 95%CI), ФВ 55 - 40% та ФВ  $\leq 30\%$  (p=0.4474 RR 1.068 95%CI 0.9120-1.473), ФВ 40 - 30% та ФВ  $\leq 30\%$  (p=0.1344 RR 1.156 95% CI 0.9471- 1.592).

З метою зниження частоти виникнення аритмії після кардіохірургічних втручань було запропоновано багато варіантів. Одними з них стала передопераційне застосування терапії статинами [28, 55, 179]. Іншими було запропоновано застосування магnezії. Ще одним запропонованим варіантом було використання дексмететомідин- орієнтованої седації з метою зниження ризиків виникнення післяопераційної аритмії. Дексмететомідин є альфа-2-адренергічним агоністом, який використовується для седації в післяопераційному періоді та у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ). Багато

авторів заявляють, що седація може впливати на зниження частоти виникнення післяопераційної аритмії. Так, наприклад, Lee C [256] та його колеги використовували інфузію дексмететомідину для припинення пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії у пацієнта, який переніс операцію на грудній клітці. Ритм повернувся до нормального синусового і артеріальний тиск покращився. Автори рекомендували використовувати дексмететомідин як препарат другої лінії, якщо аденозин, який використовується як препарат першої лінії, не дає результатів у гострому лікуванні СВТ [256].

Turan A та його колеги провели багатовимірний логістичний регресійний аналіз 17776 пацієнтів, у тому числі 765 пацієнтів після кардіохірургічних операцій, які отримували дексмететомідину для седації у відділенні інтенсивної терапії. Пацієнти, які отримали післяопераційну седацію дексмететомідином, мали нижчий ризик передсердних тахіаритмій (OR 0,74, 95% ДІ: 0,60, 91;  $p=0,004$ ) без будь-яких істотних несприятливих наслідків [Turan 2014, Turan 2020].

Унікальні властивості препарату мінімальне пригнічення дихання та легке пробудження робить дексмететомідин привабливим препаратом для седації. Також ряд авторів заявляють, що застосування дексмететомідину впливає на частоту виникнення післяопераційної аритмії. [458, 460]. Згідно даних одного з досліджень з участю 17 776 пацієнтів, у тому числі 765 пацієнтів із захворюваннями серця, які отримували дексмететомідин для післяопераційної седації у відділенні інтенсивної терапії. Пацієнти, які отримували післяопераційний дексмететомідин, мали нижчий ризик виникнення передсердних аритмій [458, 460]. Щодо седації іншими препаратами, наприклад, пропофолом, то кілька звітів про випадки задокументували антиаритмічний ефект пропофолу. Каннан і Шервуд [221] повідомили, що у 68-річного чоловіка з попереднім інфарктом міокарда виникла суправентрикулярна тахікардія. У цього пацієнта введення аденозину або масаж каротидного синуса не дали ефекту, але пропофол перетворив

суправентрикулярну аритмію в синусовий ритм перед електричною кардіоверсією. Hermann і Vettermann повідомили про інший випадок ектопічної суправентрикулярної тахікардії, яка була купірована пропофолом [221]. Також було показано, що пропофол припиняє шлуночкову тахікардію (ШТ). Burjorjee і Milne повідомили, що пропофол усуває повторні епізоди ШТ, які не були припинені максимальною антиаритмічною терапією у 65-річного чоловіка [65]; подібні результати були отримані в другому дослідженні пацієнта з аналогічним захворюванням [317]. Інші ж дослідження не показали зменшення частоти виникнення аритмії при застосуванні дексмететомідину. [337, 460, 508,]. Результати багатьох інших досліджень теж мають суперечливі результати.

Післяопераційна седація не мала впливу на частоту виникнення післяопераційних аритмій в усіх трьох групах ( $p=0.1107$ ). При визначенні наявності взаємозв'язку між стратегією седації та частоту виникнення порушення ритму в післяопераційному періоді виявлено, що в групі де використовувалась седація пропофолом 86 пацієнтів мали синусовий ритм перед оперативним втручанням, що складає 90.53% від загальної кількості пацієнтів цієї групи. 9.47% пацієнтів пропофол-орієнтованої седації ( $n=9$ ) мали аритмію перед операцією. В післяопераційному періоді синусовий ритм спостерігався у 74 пацієнтів, що складає 77.89% від загальної кількості пацієнтів цієї групи. У 21 пацієнта спостерігалась післяопераційна аритмія, що складає 22.11% від загальної кількості пацієнтів даної групи. Кількість пацієнтів в групі седації без попереднього порушення ритму, у яких в післяопераційному періоді було виявлено аритмію склали  $n=13$ , що складає 13.68% від загальної кількості пацієнтів та 6.7% від усієї когорти пацієнтів у дослідження. У 1 пацієнта, який мав аритмію в передопераційному періоді було зафіксовано відновлення синусового ритму. В групі седації дексмететомідином 13 пацієнтів мали синусовий ритм перед оперативним втручанням, що складає 81.25% від загальної кількості пацієнтів дексмететомідин-орієнтованої седації. Порушення ритму до оперативного

втручання спостерігалась у 3х пацієнтів, що складає 18.75% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації. В післяопераційному періоді n=8 пацієнтів мали синусовий ритм, що складає 50% від загальної кількості пацієнтів цієї групи седації та 4.12% від загальної когорти пацієнтів дослідження. Післяопераційна аритмія в даній групі седації спостерігалась у 8 пацієнтів, що також складає 50% від загальної кількості пацієнтів цієї групи. Серед 8 пацієнтів у яких була зареєстрована післяопераційна аритмія 5 пацієнтів перед оперативним втручанням не було зареєстровано порушення ритму, що складає 31.25% пацієнтів від даної групи седації та 2.58% пацієнтів дослідження. В групі де використовувалась комбінація препаратів, 80 пацієнтів мали синусовий ритм перед оперативним втручанням, що складає 96.39% від загальної кількості пацієнтів цієї групи. 3.61% пацієнтів седації комбінацією препаратів (n=3) мали аритмію перед операцією. В післяопераційному періоді синусовий ритм спостерігався у 61 пацієнтів, що складає 73.49% від загальної кількості пацієнтів цієї групи. У 22 пацієнтів спостерігалась післяопераційна аритмія, що складає 26.51% від загальної кількості пацієнтів даної групи. Кількість пацієнтів в даній групі седації без попереднього порушення ритму, у яких в післяопераційному періоді було виявлено аритмію склали n=19, що складає 22.89% від загальної кількості пацієнтів, які отримували седацію пропофолом та 9.79% від усієї когорти пацієнтів дослідження.

Спостереження за пацієнтами було обмежено часом знаходження пацієнтів в стаціонарі. Остання реєстрація ритму проводилось при виписці пацієнтів і не проводилось контроль ритму після виписки, що обмежує розуміння довгострокових перспектив відновлення ритму. Не було проведено аналізу типу аритмій, які виникали у пацієнтів. Брадиаритмії були виключені з аналізу.

Тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії залежить від багатьох факторів, в тому числі і від тривалості штучної вентиляції легень.



У групі пацієнтів, яким проводилась моноседація пропофолом тривалість штучної вентиляції легень склала 312 хв.  $\pm$  152 хв. У групі пацієнтів, яким проводилась моноседація дексмететомідином склала 269 хв.  $\pm$  133 хв. Пацієнтам, яким проводилась седація комбінацією препаратів, штучна вентиляція легень проводилась впродовж 288 хв.  $\pm$  122 хв. Від закінчення оперативного втручання до першого пробудження пацієнта в групі моноседація пропофолом середній час склав 201 хв.  $\pm$  135 хв. В групі моноседації дексмететомідином цей показник склав 129 хв.  $\pm$  85 хв., а в групі седації комбінацією препаратів 183 хв.  $\pm$  106 хв. При порівнянні групи седації ізольовано пропофолом та ізольованою седацією дексмететомідином не виявлено впливу цих стратегій седації на тривалість штучної вентиляції легень ( $p=0.4255$ ). При порівнянні групи пацієнтів, які отримували моноседацію пропофолом та комбінацією препаратів (пропофолом та дексмететомідином) також не було виявлено різниці в тривалості штучної вентиляції ( $p=0.5688$ ). Порівняння групи моноседації дексмететомідином та комбінацією препаратів також говорить про відсутність різниці в тривалості перебування пацієнта на штучній вентиляції легень ( $p=0.7607$ ). Після отримання результатів впливу стратегії седації на тривалість штучної вентиляції легень додатково проведено аналіз впливу інших факторів на тривалість штучної вентиляції легень, а саме вага пацієнта, використання симпатоміметичної підтримки норадреналіном, тривалість використання симпатоміметичної підтримки, мінімальна температура під час оперативного втручання, мінімальна температура після оперативного втручання. Вплив на тривалість штучної вентиляції мав тільки рівень інтраопераційної гіпотермії ( $p=0.0013$ , 95% СІ від -0.3113 до -0.03830).

Тривале перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії та тривала госпіталізація пацієнтів не тільки збільшує витрати на лікування, а також погіршує стан пацієнтів та має негативний вплив на виживаність пацієнтів [268]. Седація - важливий компонент менеджменту пацієнтів після кардіохірургічних втручань із використанням штучного кровообігу. Згідно до рекомендації по менеджменті болі, ажитації та делірію седацією вибору

рекомендована небензодіазепінова седація [44]. Автори деяких досліджень стверджують, що тривале застосування седативних схем на основі бензодіазепінів може бути пов'язане з пролонгованою штучною вентиляцією легень та тривалість перебування у відділеннях інтенсивної терапії [20, 33, 74, 77, 146, 207, 263, 300, 339, 362, 371, 373, 400, 431, 504].

Думки дослідників та практикуючих лікарів щодо впливу різних стратегій седації розділились. Частина авторів стверджують, що дексмететомідин -орієнтована седація зменшує тривалість штучної вентиляції легень та час перебування у лікарні [116]. Деякі автори стверджують, що саме така стратегія седації пов'язана з 48-годинним зниженням тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії порівняно з бензодіазепінами та пропофолом [91, 452]. Інші дослідження показали, що тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії в групі, де застосовувалась седація дексмететомідином була значно коротшою (1,1 проти 2,6 днів,  $P=0,006$ ) порівняно з пропофолом [496]. На противагу цим досліджень існує ряд інших досліджень, які заперечують існування різниці в тривалості перебування у відділенні ІТ та тривалості госпіталізації повідомили про відсутність різниці [26, 84, 235, 446].

Проведено ряд досліджень, які було зосереджені на взаємозв'язку між застосуванням вазоактивних препаратів та тривалістю перебування пацієнтів в стаціонарі. Багато факторів можуть впливати на тривалість перебування пацієнта як у відділенні інтенсивної терапії, так і в лікарні загалом. Сукупність цих факторів складається не тільки з тривалості штучної вентиляції, інотропної та симпатоміметичної підтримки та іншого, а також і пацієнт-асоційованими факторами. До пацієнт - асоційованих факторів можна віднести пол пацієнта, супутня патологія, паління, ІМТ, нутритивний статус пацієнта, гіпертензія та гіперліпідемія [1, 14, 15, 36, 41, 96, 115, 195, 213, 279, 282, 338, 344, 350, 438, 457, 463]. Інша категорія ризиків, які впливають на тривалість госпіталізації та на тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії асоційовані з самим оперативним втручанням, а саму фактом використання

апарату штучного кровообігу, тривалістю перетискання аорти та тривалістю використання штучного кровообігу, тривалість оперативного втручання, гемотрансфузія та ін. Наступна категорія факторів, які впливають це післяопераційні фактори. До них можна віднести серцевий викид після оперативного втручання, рівень гемоглобіну, співвідношення PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, рівень креатиніну та ін.

На зараз не існує чіткого опису поняття яку тривалість госпіталізації або яка тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії вважати подовженою, а яку госпіталізацію вважати нетривалою. Теж саме стосується і тривалості перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії. У 2002 році Ерік Пітерсон та співавтори описали ранню виписку як п'ятиденний термін госпіталізації [352]. На їх же думку тривала госпіталізація характеризується, як знаходження пацієнтів в стаціонарі більше ніж 14 днів. Інші автори характеризують тривалість госпіталізації інакше. Наприклад, коротка тривалість госпіталізації < 7 діб, середня тривалість перебування 7-15 діб, довготривала госпіталізація >15 діб [41, 366, 433]. Тривалість госпіталізації та перебування у відділенні інтенсивної терапії є варіабельними в кожній країні.

Згідно до отриманих нами даних седація комбінацією дексмететомідину та пропофолу може зменьшувати тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі ( $p < 0.0001$ ). Не виявлено впливу ні однієї стратегії седації на тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії ( $p=0.3903$ ). Ранній початок вазоактивної підтримки при седації комбінацією препаратів (дексмететомідином та пропофолом) знижує тривалість перебування у ВІТ ( $p<0.0001$ ). Середня тривалість госпіталізації в групі пропофола ( $n=95$ ) складає  $7.779 \pm 2.844$  діб (Std. Error of Mean 0.2918, Lower 95% CI of mean 7.200, Upper 95% CI of mean 8.358, Actual 95% CI of mean 96.04%), в групі седації дексмететомідином ( $n=16$ )  $7.188 \pm 1.601$  діб (Std. Error of Mean 0.4002, Lower 95% CI of mean 6.335, Upper 95% CI of mean 8.040, Actual 95% CI of mean 97.87%). В групі де пацієнтам проводили седацію комбінацією препаратів ( $n=83$ ) середня тривалість госпіталізації була  $5.904 \pm 1.535$  діб (Std. Error of

Mean 0.1685, Lower 95% CI of mean 5.568, Upper 95% CI of mean 6.239, Actual 95% CI of mean 95.52%) ( $p < 0.0001$ ). При порівнянні тривалості госпіталізації пацієнтів групи седації пропофолом та комбінацією препаратів виявлено, що тривалість перебування значно нижчою в групі, яка отримувала седацію пропофолом та дексмететомідіном ( $p < 0.0001$ ). Також тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі в групі комбінованої седації була нижча при порівнянні з групою ізольованої седації дексмететомідіном ( $p=0.0481$ ). Середня тривалість перебування пацієнтів у ВІТ в групі пропофола ( $n=95$ ) складає  $2.463 \pm 1.090$  діб (Std. Error of Mean 0.1118, Lower 95% CI of mean 2.241, Upper 95% CI of mean 2.685, Actual 95% CI of mean 96.04%), в групі седації дексмететомідіном ( $n=16$ )  $2.375 \pm 1.360$  діб (Std. Error of Mean 0.3400, Lower 95% CI of mean 1.650, Upper 95% CI of mean 3.100, Actual 95% CI of mean 97.87%). В групі де пацієнтам проводили седацію комбінацією препаратів ( $n=83$ ) середня тривалість у ВІТ була  $2.361 \pm 0.8776$  діб (Std. Error of Mean 0.09633, Lower 95% CI of mean 2.170, Upper 95% CI of mean 2.553, Actual 95% CI of mean 95.52%) ( $p=0.3903$ ). Середня тривалість госпіталізації в групі пропофолу пацієнтів, яким не використовували симпатоміметичну або інотропну підтримку ( $n=19$ ) складає  $7.053 \pm 1.715$  діб (Std. Error of Mean 0.3935, Lower 95% CI of mean 6.226, Upper 95% CI of mean 7.879, Actual 95% CI of mean 96.04%) (табл.2). Згідно до отриманих даних в групі седації пропофола не було виявлено статистичної різниці в тривалості госпіталізації між групами пацієнтів з вазоактивною терапією та без неї ( $p=0.6130$ ). В групі де пацієнтам проводили седацію дексмететомідіном виявлено вплив застосування вазоактивних терапії на тривалість перебування в лікарні. Середня тривалість госпіталізації в групі дексмететомідину, де використовували вазоактивну терапію ( $n=13$ ) складає  $6.923 \pm 1.656$  діб (Std. Error of Mean 0.4594, Lower 95% CI of mean 5.922, Upper 95% CI of mean 7.924, Actual 95% CI of mean 97.87%). Середня тривалість госпіталізації в групі дексмететомідину, в якій не застосовували симпатоміметики або інотропи ( $n=3$ ) складає  $8.333 \pm 0.5774$  діб (Std. Error of Mean 0.333, Lower 95% CI of mean 6.899, Upper 95% CI of mean

9.768, Actual 95% CI of mean 97.87%). Тривалість перебування була вищою в групі де не застосовувалась вазоактивна підтримка ( $p=0.0455$ ). Застосування симпатоміметичної та інотропної терапії також мало вплив на тривалість госпіталізації у пацієнтів, яким проводилась седація комбінацією препаратів ( $p=0.0492$ ). Середня тривалість госпіталізації в групі седації комбінації препаратів, де використовували вазоактивну терапію ( $n=77$ ) складає  $5.818 \pm 1.511$  діб (Std. Error of Mean 0.1722, Lower 95% CI of mean 5.475, Upper 95% CI of mean 6.161, Actual 95% CI of mean 95.52%) (табл.4). Середня тривалість госпіталізації пацієнтів в цій самій групі, яким не застосовували симпатомиметики або інотропи ( $n=6$ ) складає  $7.000 \pm 1.549$  діб (Std. Error of Mean 0.6325, Lower 95% CI of mean 5.374, Upper 95% CI of mean 8.626, Actual 95% CI of mean 95.52%).

Виявлено, що в групі пацієнтів, які отримували седації пропофолом у порівнянні із групою пацієнтів, які отримували седацію виключно дексмететомідіном та вазоактивну терапію не виявлено різниці між тривалістю перебування на стаціонарному лікуванні ( $p=0.6130$ ). Найменшою тривалістю госпіталізації спостерігалась у групі, яка отримувала седацію комбінацією препаратів, навіть у тих пацієнтів, які отримувала симпатоміметичну та або інотропну терапію ( $p < 0.0001$  при порівнянні з групою в якій отримували седацію пропофолом та  $p=0.0025$  при порівнянні із групою дексмететомідіном). Враховуючи отримані дані проведено також аналіз даних щодо порівняння груп пацієнтів на вазоактивній терапії в кожній групі седації та тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії після кардіохірургічних втручань. Середня тривалість перебування пацієнтів у ВІТ в групі пропофола, де використовували вазоактивну терапію ( $n=76$ ) складає  $2.539 \pm 1.160$  діб (Std. Error of Mean 0.1330, Lower 95% CI of mean 2.274, Upper 95% CI of mean 2.804, Actual 95% CI of mean 96.04%). Середня тривалість у ВІТ у пацієнтів цієї ж групи, яким не давали симпатоміметичну або інотропну підтримку ( $n=19$ ) складає  $2.158 \pm 0.6882$  діб (Std. Error of Mean 0.1579, Lower 95% CI of mean 1.826, Upper 95% CI of mean 2.490, Actual 95%

CI of mean 96.04%). Середня тривалість перебування пацієнтів у ВІТ в групі седації дексмететомідом, де використовували вазоактивну терапію (n=13) складає  $2.538 \pm 1.450$  (Std. Error of Mean 0.4022, Lower 95% CI of mean 1.662, Upper 95% CI of mean 3.415, Actual 95% CI of mean 97.87%). Середня тривалість у ВІТ у пацієнтів цієї ж групи, яким не давали симпатоміметичну або інотропну підтримку (n=3) складає  $1.667 \pm 0.5774$  діб (Std. Error of Mean 0.3333, Lower 95% CI of mean 0.2324, Upper 95% CI of mean 3.101, Actual 95% CI of mean 97.87%). В цій групі не було пацієнтів, які потребували три або більше діб перебування у відділенні інтенсивної терапії. Середня тривалість перебування пацієнтів у ВІТ в групі седації комбінацією препаратів, де використовували вазоактивну терапію (n=74) складає  $2.338 \pm 0.8827$  діб (Std. Error of Mean 0.1006, Lower 95% CI of mean 2.137, Upper 95% CI of mean 2.538, Actual 95% CI of mean 95.52%). Середня тривалість у ВІТ у пацієнтів цієї ж групи, яким не давали симпатоміметичну або інотропну підтримку (n=9) складає  $2.667 \pm 0.8165$  діб (Std. Error of Mean 0.3333, Lower 95% CI of mean 1.810, Upper 95% CI of mean 3.524, Actual 95% CI of mean 95.52%). Згідно до проведеного аналізу в групі пропофола тривалість перебування була меншою у пацієнтів, які не отримували вазоактивну терапію (p=0.0299). В групі седації дексмететомідом не виявлено різниці між тривалістю перебування у ВІТ у пацієнтів на вазоактивній терапії та без неї (p=0.5289).

## ВИСНОВКИ

В рамках виконання дисертаційної роботи вирішено актуальне завдання щодо оптимізації стратегії седації пацієнтів після кардіохірургічних втручань з урахуванням особливостей категорії пацієнта, яким проводилась кардіохірургічна корекція із використання штучного кровообігу, вирішено питання мінімізації впливу на гемодинамічний профіль пацієнта, розглянуто роль впливу фракції викиду на гемодинамічний профіль під впливом післяопераційної седації.

1. Частота виникнення потреби в симптоматичній підтримці не залежала від вихідної фракції викиду лівого шлуночка та ступеню серцевої недостатності. На частоту виникнення потреби симптоматичної терапії стратегія седації мала прямий вплив. В групі комбінації пропофола та дексметомідину частота використання норадреналіну була менша ( $p=0.0011$ ). Теж саме в групі, в якій була використана седація тільки пропофолом дози симпатоміметиків були вищі. Дози норадреналіну були вищу у групі, де проводилась моноседація пропофолом в порівнянні з групою де застосовувалась седація комбінацією препаратів  $p=0.0091$  (95% CI 0.01373 - 0.1188), а при порівнянні груп моноседації дексметомідином та комбінацією препаратів вищі дози симпатоміметиків використовувались у пацієнтів, які отримували моноседацію дексметомідином  $p=0.006$  (95% CI 0.03043 - 0.2214). В групі, якій проводилась седація ізольовано дексметомідином частота виникнення ажитації була більше, але цей факт потребує проведення додаткового дослідження.

Група в якій седація проводилась дексметомідином потребувала корекції гемодинаміки рідше, але дози норадреналіну в цій групі були найвищими з усіх трьох груп. Найменш гемодинамічно значимою була седація із використанням комбінації пропофолу та дексметомідину.

2. Згідно до проведеного дослідження у пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді після кардіохірургічних втручань не виявлено

впливу між стратегією седації, вихідною фракцією лівого шлуночка та частотою застосування норадреналіну, добутаміну, допаміну або їх комбінації ( $p=0.2093$ ). Але виявлено, що інотропну/вазопресорну терапія частіше була необхідна пацієнтам із ФВ менше 55%. Пацієнти цієї групи седації з ФВ  $\geq 55\%$  ( $n=23$ ) в 89.96% ( $n=20$ ) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки. У пацієнтів з ФВ 55 - 40% ( $n=91$ ) інотропну підтримку проводили у 72.82% ( $n=81$ ) випадках. Пацієнти з ФВ 40 - 30% ( $n=27$ ) отримували інотропну підтримку проводили у 96.3% ( $n=26$ ). Пацієнтам з ФВ  $\leq 30\%$  ( $n=18$ ) інотропну підтримку проводили у 61.11% ( $n=15$ )В незалежності від стратегії седації. Дози добутаміну та допаміну були однаковими в усіх 3х групах седації, що може говорити на користь відсутності впливу стратегії седації на частоту виникнення синдрому зниження серцевого викиду.

Під час аналізу також виявлено, що дози та частота використання норадреналіну були вищими в групі де седація проводилась пропофолом ( $p=0.0011$ ), що може свідчити про те, що седація пропофолом призводить до більшої частоти виникнення гіпотензії, корекція якої потребує більш високі дози норадреналіну.

3. Післяопераційна седація не мала впливу на частоту виникнення післяопераційних аритмій в усіх трьох групах ( $p=0.1107$ ). При визначенні наявності взаємозв'язку між стратегією седації та частоту виникнення порушення ритму в післяопераційному періоді виявлено, що в групі де використовувалась седація пропофолом у 21 пацієнта спостерігалась післяопераційна аритмія, що складає 22.11% від загальної кількості пацієнтів даної групи. У 1 пацієнта, який мав аритмію в передопераційному періоді було зафіксовано відновлення синусового ритму.

У групі седації дексмететомідіном післяопераційна аритмія в даній групі седації спостерігалась у 8 пацієнтів, що також складає 50% від загальної кількості пацієнтів цієї групи. Серед 8 пацієнтів у яких була зареєстрована післяопераційна аритмія 5 пацієнтів перед оперативним втручанням не було зареєстровано порушення ритму, що складає 31.25%.



В групі де використовувалась комбінація препаратів у 22 пацієнтів спостерігалась післяопераційна аритмія, що складає 26.51% від загальної кількості пацієнтів даної групи.

4. Не існує прямої кореляції між стратегією седації та тривалістю ШВЛ у пацієнтів після кардіохірургічних втручань з використанням ШК. При порівнянні групи седації ізольовано пропофолом та ізольованою седацією дексмететомідином не виявлено впливу цих стратегій седації на тривалість штучної вентиляції легень ( $p=0.4255$ ). При порівнянні групи пацієнтів, які отримували моноседацію пропофолом та комбінацією препаратів (пропофолом та дексмететомідином) також не було виявлено різниці в тривалості штучної вентиляції ( $p=0.5688$ ). Порівняння групи моноседації дексмететомідином та комбінацією препаратів також говорить про відсутність різниці в тривалості перебування пацієнта на штучній вентиляції легень ( $p=0.7607$ ).

Після отримання результатів впливу стратегії седації на тривалість штучної вентиляції легень додатково проведено аналіз впливу інших факторів на тривалість штучної вентиляції легень, а саме вага пацієнта, використання симпатоміметичної підтримки норадреналіном, тривалість використання симпатоміметичної підтримки, мінімальна температура під час оперативного втручання, мінімальна температура після оперативного втручання. Вплив на тривалість штучної вентиляції мав тільки рівень інтраопераційної гіпотермії ( $p=0.0013$ , 95% СІ від -0.3113 до - 0.03830), а саме зниження температури тіла нижче 33 С ( $p=0.0019$ ).

5. Седація комбінацією дексмететомідину та пропофолу може зменшувати тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі ( $p < 0.0001$ ). Не виявлено впливу ні однієї стратегії седації на тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії ( $p=0.3903$ ). Ранній початок вазоактивної підтримки при седації комбінацією препаратів (дексмететомідином та пропофолом) знижує тривалість перебування у ВІТ ( $p<0.0001$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів після кардіохірургічних втручань із використанням штучного кровообігу треба надавати перевагу використанню седації комбінацією препаратів: пропофолу та дексмететомідину з метою забезпечення максимального стабільного гемодинамічного профілю пацієнта. Дози препаратів для пролонгованої седації після кардіохірургічних втручань може становити: пропофол 0.5-1.5 мг/кг/г та дексмететомідин 0.2-0.7 мкг/кг/г.

2. Пацієнти з фракцією викиду лівого шлуночка менше 55% можуть потребувати інотропної/вазопресорної терапії незалежності від обраної стратегії седації.

3. Недоцільно спиратись на стратегію післяопераційної седації, як один із факторів попередження виникнення аритмій в післяопераційному періоді у пацієнтів після кардіохірургічних втручань із використанням штучного кровообігу.

4. Рівень інтраопераційної гіпотермії має вплив на тривалість штучної вентиляції легень у пацієнтів після кардіохірургічних втручань із використанням штучного кровообігу. Температура ядра під час штучного підтримувати на рівні вище 33 С.

5. З метою зниження загальної тривалості госпіталізації слід надавати перевагу седації комбінацією препаратів пропофолу та дексмететомідину після кардіохірургічних втручань із використанням штучного кровообігу.

6. Ранній початок вазоактивної підтримки при седації комбінацією препаратів (дексмететомідином та пропофолом) знижує тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abowali HA, Paganini M, Enten G, Elbadawi A, Camporesi EM. Critical Review and Meta-Analysis of Postoperative Sedation after Adult Cardiac Surgery: Dexmedetomidine Versus Propofol. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021 Apr;35(4):1134-1142. doi: 10.1053/j.jvca.2020.10.022. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33168430.
2. Adam A. Rôle des kinines dans la réaction inflammatoire locale et systémique [Role of kinins in local and systemic inflammatory reactions]. *Bull Mem Acad R Med Belg*. 1995;150(5-6):226-31; discussion 231-2. French. PMID: 8696267.
3. Addison JD, Daley MJ, Curran M, Hodge EK. A Comparison of Midazolam and Propofol for Deep Sedation in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Requiring Neuromuscular Blocking Agents. *J Pharm Pract*. 2022 Oct 2:8971900221131420. doi: 10.1177/08971900221131420. Epub ahead of print. PMID: 36189765.
4. Agency for Healthcare Research and Quality. Medical Expenditure Panel Survey (MEPS): household component summary tables: medical conditions, United States Accessed April 8, 2021.
5. Aghdaii N, Yazdanian F, Faritus SZ. Sedative efficacy of propofol in patients intubated/ventilated after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Pain Med*. 2014 Feb 28;4(1):e17109. doi: 10.5812/aapm.17109. PMID: 24660162; PMCID: PMC3961039.
6. Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM, Coates PD, Park GR, Bodenham AR, Collins CH, Smith MB, Ledingham IM, Wallace PG. Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet*. 1989 Sep 23;2(8665):704-9. doi: 10.1016/s0140-6736(89)90770-8. PMID: 2570958.
7. Ak K, Akgun S, Tecimer T, Isbir CS, Civelek A, Tekeli A, Arsan S, Cobanoglu A. Determination of histopathologic risk factors for postoperative atrial

fibrillation in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005 Jun;79(6):1970-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.12.029. PMID: 15919294

8. Akhiyat N, Vasile V, Ahmad A, Sara JD, Nardi V, Lerman LO, Jaffe A, Lerman A. Plasma Ceramide Levels Are Elevated in Patients With Early Coronary Atherosclerosis and Endothelial Dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2022 Apr 5;11(7):e022852. doi: 10.1161/JAHA.121.022852. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35301857; PMCID: PMC9075496.

9. Alaifan T, Alenazy A, Xiang Wang D, Fernando SM, Spence J, Belley-Cote E, Fox-Robichaud A, Ainswoth C, Karachi T, Kyeremanteng K, Zarychanski R, Whitlock R, Rochweg B. Tranexamic acid in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis (protocol). *BMJ Open.* 2019 Sep 17;9(9):e028585. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028585. PMID: 31530593; PMCID: PMC6756438.

10. Alam M, Shehzad MI, Hussain S, Paras I, Kanwal M, Mushtaq A. Spirometry Assessment and Correlation With Postoperative Pulmonary Complications in Cardiac Surgery Patients. *Cureus.* 2020 Oct 23;12(10):e11105. doi: 10.7759/cureus.11105. PMID: 33240701; PMCID: PMC7682508.

11. Albert SG, Ariyan S, Rather A. The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011 Jun; 37(6):901.

12. Albert SG, Sitaula S. Etomidate, Adrenal Insufficiency and Mortality Associated With Severity of Illness: A Meta-Analysis. *J Intensive Care Med.* 2021 Oct;36(10):1124-1129. doi: 10.1177/0885066620957596. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32912050.

13. Al-Ghamdi B, Mallawi Y, Shafquat A, Ledesma A, AlRuwaiti N, Shoukri M, Khan S, Al Sanei A. Predictors of Permanent Pacemaker Implantation After Coronary Artery Bypass Grafting and Valve Surgery in Adult Patients in Current Surgical Era. *Cardiol Res.* 2016 Aug;7(4):123-129. doi: 10.14740/cr480w. Epub 2016 Sep 5. PMID: 28197280; PMCID: PMC5295576.

14. Al Jaaly E, Zakkar M, Fiorentino F, Angelini GD. Pulmonary Protection Strategies in Cardiac Surgery: Are We Making Any Progress? *Oxid Med*

Cell Longev. 2015;2015:416235. doi: 10.1155/2015/416235. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26576223; PMCID: PMC4630421.

15. Almashrafi A, Alsabti H, Mukaddirov M, Balan B, Aylin P. Factors associated with prolonged length of stay following cardiac surgery in a major referral hospital in Oman: a retrospective observational study. *BMJ Open*. 2016 Jun 8;6(6):e010764. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010764. PMID: 27279475; PMCID: PMC4908878.

16. Almashrafi A, Elmontsri M, Aylin P. Systematic review of factors influencing length of stay in ICU after adult cardiac surgery. *BMC Health Serv Res*. 2016 Jul 29;16:318. doi: 10.1186/s12913-016-1591-3. PMID: 27473872; PMCID: PMC4966741.

17. Alqahtani F, Ziada K, Rihal CS, Alkhouli M. Incidence and outcomes of early percutaneous coronary intervention after isolated valve surgery. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Mar 1;93(4):583-589. doi: 10.1002/ccd.27874. Epub 2018 Sep 30. PMID: 30269409.

18. Alqarni MS, Ghunaim AH, Abukhodair AW, Fernandez JA, Bennett SR. Renal Outcome in Patients Undergoing Cardiac Surgery Using Cardiopulmonary Bypass. *Cureus*. 2020 Jul 6;12(7):e9015. doi: 10.7759/cureus.9015. PMID: 32775095; PMCID: PMC7406128.

19. Altun D, Eren G, Cetingok H, Hergünel GO, Çukurova Z. Can we use magnesium for sedation in the intensive care unit for critically ill patients: Is it as effective as other sedatives? *Agri*. 2019 Apr;31(2):86-92. English. doi: 10.14744/agri.2019.59244. PMID: 30995329.

20. Álvarez EA, Parada FJ. Association of Pain During the Evaluation of Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 24;8:722001. doi: 10.3389/fmed.2021.722001. PMID: 34504855; PMCID: PMC8421645.

21. Amatya B, Yang S, Yu P, Vaz de Castro PAS, Armando I, Zeng C, Felder RA, Asico LD, Jose PA, Lee H. Peroxiredoxin-4 and Dopamine D5 Receptor Interact to Reduce Oxidative Stress and Inflammation in the Kidney. *Antioxid*

Redox Signal. 2023 Jun;38(16-18):1150-1166. doi: 10.1089/ars.2022.0034. Epub 2023 Apr 18. PMID: 36401517; PMCID: PMC10262345.

22. Andrade TR, Salluh JIF, Garcia R, Farah D, Silva PSLD, Bastos DF, Fonseca MCM. A cost-effectiveness analysis of propofol versus midazolam for the sedation of adult patients admitted to the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2021 Jul-Sep;33(3):428-433. doi: 10.5935/0103-507X.20210068. PMID: 35107554; PMCID: PMC8555397.

23. Andrews PS, Wang S, Perkins AJ, Gao S, Khan S, Lindroth H, Boustani M, Khan B. Relationship Between Intensive Care Unit Delirium Severity and 2-Year Mortality and Health Care Utilization. *Am J Crit Care*. 2020 Jul 1;29(4):311-317. doi: 10.4037/ajcc2020498. PMID: 32607574; PMCID: PMC7891863.

24. Anis AH, Wang XH, Leon H, Hall R; Propofol Study Group. Economic evaluation of propofol for sedation of patients admitted to intensive care units. *Anesthesiology*. 2002 Jan;96(1):196-201. doi: 10.1097/00000542-200201000-00034. PMID: 11753021.

25. Annibali G, Scrocca I, Aranzulla TC, Meliga E, Maiellaro F, Musumeci G. "No-Reflow" Phenomenon: A Contemporary Review. *J Clin Med*. 2022 Apr 16;11(8):2233. doi: 10.3390/jcm11082233. PMID: 35456326; PMCID: PMC9028464.

26. Antel R, Yang S, Cameron M. Dexmedetomidine Versus Propofol for Sedation After Adult Cardiac Surgery: A Trial Sequential Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022 Jun;36(6):1810. doi: 10.1053/j.jvca.2022.01.037. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35221223.

27. Anthony T. Gerlach, Danielle M. Blais, G. Morgan Jones,1 Pamela K. Burcham, Stanislaw P. Stawicki,2 Charles H. Cook,3 and Claire V. Murphy. Predictors of dexmedetomidine-associated hypotension in critically ill patients. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2016 Jul-Sep; 6(3): 109–114.

28. Antonopoulos AS, Tousoulis D. Statins in atrial fibrillation prevention: A closed chapter? *Hellenic J Cardiol*. 2019 Jan-Feb;60(1):48-50. doi: 10.1016/j.hjc.2018.10.006. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30414456.

29. Apostolakis E, Filos KS, Koletsis E, Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J Card Surg.* 2010 Jan-Feb;25(1):47-55. doi: 10.1111/j.1540-8191.2009.00823.x. Epub 2009 Jun 22. PMID: 19549041.
30. Aragón RE, Proaño A, Mongilardi N, de Ferrari A, Herrera P, Roldan R, Paz E, Jaymez AA, Chirinos E, Portugal J, Quispe R, Brower RG, Checkley W. Sedation practices and clinical outcomes in mechanically ventilated patients in a prospective multicenter cohort. *Crit Care.* 2019 Apr 17;23(1):130. doi: 10.1186/s13054-019-2394-9. PMID: 30995940; PMCID: PMC6472077.
31. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, Collins JJ Jr, Cohn LH, Burstin HR. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation.* 1996 Aug 1;94(3):390-7. doi: 10.1161/01.cir.94.3.390. PMID: 8759081.
32. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, Smith CR Jr, Rose EA, Landry DW, Oz MC. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(6):973.
33. Arroliga AC, Thompson BT, Ancukiewicz M, Gonzales JP, Guntupalli KK, Park PK, Wiedemann HP, Anzueto A; Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Use of sedatives, opioids, and neuromuscular blocking agents in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4):1083-8. doi: 10.1097/CCM.0B013E3181653895. PMID: 18401254.
34. Ascione R, Reeves BC, Santo K, Khan N, Angelini GD. Predictors of new malignant ventricular arrhythmias after coronary surgery: a case-control study. *J Am Coll Cardiol.* 2004 May 5;43(9):1630-8. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.056. PMID: 15120824.
35. Augoustides JG. Commentary: Neurocognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass: Multiple modalities to rescue the microglia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Oct;160(4):e190-e191. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.01.005. Epub 2020 Jan 22. PMID: 32081415.

36. Azarfarin R, Ashouri N, Totonchi Z, Bakhshandeh H, Yaghoubi A. Factors influencing prolonged ICU stay after open heart surgery. *Res Cardiovasc Med*. 2014 Oct 14;3(4):e20159. doi: 10.5812/cardiovascmed.20159. PMID: 25785249; PMCID: PMC4347792.
37. Badenes R, Lozano A, Belda FJ. Postoperative pulmonary dysfunction and mechanical ventilation in cardiac surgery. *Crit Care Res Pract*. 2015;2015:420513. doi: 10.1155/2015/420513. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25705516; PMCID: PMC4332756.
38. Baerman JM, Kirsh MM, de Buitelir M, Hyatt L, Juni JE, Pitt B, Morady F. Natural history and determinants of conduction defects following coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 1987 Aug;44(2):150-3. doi: 10.1016/s0003-4975(10)62027-9. PMID: 3497615.
39. Baird CR, Hay AW, McKeown DW, Ray DC. Rapid sequence induction in the emergency department: induction drug and outcome of patients admitted to the intensive care unit. *Emerg Med J*. 2009 Aug;26(8):576-9. doi: 10.1136/emj.2008.067801. PMID: 19625554.
40. Baldes N, Bergmann T, Bölükbas S. Postoperative Herzrhythmusstörungen [Postoperative Arrhythmias]. *Zentralbl Chir*. 2019 Sep;144(S 01):S12-S19. German. doi: 10.1055/a-0767-7380. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31291668.
41. Banning LBD, Ter Beek L, El Mounni M, Visser L, Zeebregts CJ, Jager-Wittenaar H, Pol RA. Vascular Surgery Patients at Risk for Malnutrition Are at an Increased Risk of Developing Postoperative Complications. *Ann Vasc Surg*. 2020 Apr;64:213-220. doi: 10.1016/j.avsg.2019.10.037. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31634605.
42. Barbero C, Rinaldi M, Marchetto G, Valentini MC, Cura Stura E, Bosco G, Pocar M, Filippini C, Boffini M, Ricci D. Magnetic Resonance Imaging for Cerebral Micro-embolizations During Minimally Invasive Mitral Valve Surgery. *J Cardiovasc Transl Res*. 2022 Aug;15(4):828-833. doi: 10.1007/s12265-021-10188-8. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34845626.



43. Barr J, Egan TD, Sandoval NF, Zomorodi K, Cohane C, Gambus PL, Shafer SL. Propofol dosing regimens for ICU sedation based upon an integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Anesthesiology*. 2001 Aug; 95(2):324-33
44. 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.
45. Barrett CD, Kong YW, Yaffe MB. Influence of Tranexamic Acid on Inflammatory Signaling in Trauma. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Mar;46(2):183-188. doi: 10.1055/s-0040-1702169. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32160643.
46. Barrientos-Vega R, Mar Sánchez-Soria M, Morales-García C, Robas-Gómez A, Cuena-Boy R, Ayensa-Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med*. 1997 Jan;25(1):33-40. doi: 10.1097/00003246-199701000-00009. PMID: 8989173.
47. Bastien O, Vallet B; French Study Group AGIR. French multicentre survey on the use of inotropes after cardiac surgery. *Crit Care*. 2005 Jun;9(3):241-2. doi: 10.1186/cc3482. Epub 2005 Feb 23. PMID: 15987409; PMCID: PMC1175872.
48. Batchelor RJ, Wong N, Liu DH, Chua C, William J, Tee SL, Sata Y, Bergin P, Hare J, Leet A, Taylor AJ, Patel HC, Burrell A, McGiffin D, Kaye DM. Vasoplegia Following Orthotopic Heart Transplantation: Prevalence, Predictors and Clinical Outcomes. *J Card Fail*. 2022 Apr;28(4):617-626. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.11.020. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34974975.
49. Bauer M, Opitz A, Filser J, Jansen H, Meffert RH, Germer CT, Roewer N, Muellenbach RM, Kredel M. Perioperative redistribution of regional ventilation and pulmonary function: a prospective observational study in two cohorts of patients at risk for postoperative pulmonary complications. *BMC Anesthesiol*. 2019 Jul

27;19(1):132. doi: 10.1186/s12871-019-0805-8. PMID: 31351452; PMCID: PMC6661098.

50. Biais M, Pearse R. Perioperative haemodynamic therapy: Why are recommendations not being adopted? *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019 Feb;38(1):5-7. doi: 10.1016/j.accpm.2018.12.011. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30635099.

51. Bianco V, Kilic A, Aranda-Michel E, Serna-Gallegos D, Dunn-Lewis C, Chen S, Thoma F, Navid F, Sultan I. Permanent pacemaker placement following valve surgery is not independently associated with worse outcomes. *JTCVS Open.* 2021 Jun 16;7:157-164. doi: 10.1016/j.xjon.2021.06.005. PMID: 36003744; PMCID: PMC9390660.

52. Bianco V, Kilic A, Gleason TG, Aranda-Michel E, Habbertheuer A, Humar R, Wang Y, Navid F, Sultan I. Long-term Outcomes After Reoperative Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2021 Jan;111(1):150-158. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.092. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32512000.

53. Bianco V, Kilic A, Gleason TG, Aranda-Michel E, Habbertheuer A, Wang Y, Navid F, Kacin A, Sultan I. Reoperative Cardiac Surgery Is a Risk Factor for Long-Term Mortality. *Ann Thorac Surg.* 2020 Oct;110(4):1235-1242. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.02.028. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32199823.

54. Bick RL. Hemostasis defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices, and other extracorporeal circuits. *Semin Thromb Hemost.* 1985 Jul;11(3):249-80. doi: 10.1055/s-2007-1004381. PMID: 3901259.

55. Blanchard L, Collard CD. Non-antiarrhythmic agents for prevention of postoperative atrial fibrillation: role of statins. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007 Feb;20(1):53-6. doi: 10.1097/ACO.0b013e328013d9fd. PMID: 17211168.

56. Bordron A, Bagacean C, Tempescul A, Berthou C, Bettacchioli E, Hillion S, Renaudineau Y. Complement System: a Neglected Pathway in Immunotherapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020 Apr;58(2):155-171. doi: 10.1007/s12016-019-08741-0. PMID: 31144209.

57. Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, Rosica C, Zangrillo A. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004 Aug;18(4):442-5. doi: 10.1053/j.jvca.2004.05.021. PMID: 15365924.

58. Bowdish ME, D'Agostino RS, Thourani VH, Desai N, Shahian DM, Fernandez FG, Badhwar V. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2020 Update on Outcomes and Research. *Ann Thorac Surg.* 2020 Jun;109(6):1646-1655. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.03.003. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32247780.

59. Boyd O, Mackay CJ, Rushmer F, Bennett ED, Grounds RM. Propofol or midazolam for short-term alterations in sedation. *Can J Anaesth.* 1993 Dec;40(12):1142-7. doi: 10.1007/BF03009603. PMID: 8281590.

60. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers; Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bänsch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrland S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013 Aug;34(29):2281-329. doi: 10.1093/eurheartj/eh150. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23801822.

61. Broadwin M, Palmeri M, Kelting T, Groom R, Robich M, Lucas FL, Kramer R. Goal Directed Perfusion Is Not Associated with a Decrease in Acute Kidney Injury in Patients Predicted to Be at High Risk for Acute Renal Failure after Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol.* 2022 Jun;54(2):128-134. doi: 10.1182/ject-128-134. PMID: 35928338; PMCID: PMC9302403.
62. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, Kollef MH. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1999 Dec;27(12):2609-15. doi: 10.1097/00003246-199912000-00001. PMID: 10628598.
63. Brown DL, Carpenter RL. Perioperative analgesia: a review of risks and benefits. *J Cardiothorac Anesth.* 1990 Jun;4(3):368-83. doi: 10.1016/0888-6296(90)90048-k. PMID: 2131888.
64. Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ. A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008 May;36(5):1444-50. doi: 10.1097/CCM.0b013e318168f82d. PMID: 18434914.
65. Burjorjee JE, Milne B. Propofol for electrical storm; a case report of cardioversion and suppression of ventricular tachycardia by propofol. *Can J Anaesth.* 2002 Nov;49(9):973-7. doi: 10.1007/BF03016886. PMID: 12419728.
66. Busch C, Rau S, Sekulic A, Perie L, Huber C, Gehrke M, Jousen AM, Zipfel PF, Wildner G, Skerka C, Strauß O. Increased plasma level of terminal complement complex in AMD patients: potential functional consequences for RPE cells. *Front Immunol.* 2023 Jun 8;14:1200725. doi: 10.3389/fimmu.2023.1200725. PMID: 37359546; PMCID: PMC10287163.
67. Busse LW, Barker N, Petersen C. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery-review of pathophysiology and update of treatment options. *Crit Care.* 2020 Feb 4;24(1):36. doi: 10.1186/s13054-020-2743-8. PMID: 32019600; PMCID: PMC7001322.
68. Butterworth JF 4th, Legault C, Royster RL, Hammon JW Jr. Factors that predict the use of positive inotropic drug support after cardiac valve surgery.

Anesth Analg. 1998 Mar;86(3):461-7. doi: 10.1097/00000539-199803000-00002. PMID: 9495394.

69. Byrne JG, Leacche M, Paul S, Mihaljevic T, Rawn JD, Sherman SK, Mudge GH, Stevenson LW. Risk factors and outcomes for 'vasoplegia syndrome' following cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Mar;25(3):327-32. doi: 10.1016/j.ejcts.2003.11.032. PMID: 15019656.

70. Cameron D. Initiation of white cell activation during cardiopulmonary bypass: cytokines and receptors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;27 Suppl 1:S1-5. doi: 10.1097/00005344-199600001-00004. PMID: 8938277.

71. Carr BD, Johnson TJ, Gomez-Rexrode A, Mohammed A, Coughlin M, Toomasian JM, Rojas-Pena A, Bartlett RH, Haft JW. Inflammatory Effects of Blood-Air Interface in a Porcine Cardiopulmonary Bypass Model. *ASAIO J*. 2020 Jan;66(1):72-78. doi: 10.1097/MAT.0000000000000938. PMID: 30585871; PMCID: PMC6581643.

72. Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care*. 2000;4(4):217-25. doi: 10.1186/cc697. Epub 2000 Jul 13. PMID: 11094504; PMCID: PMC150039.

73. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabré L. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest*. 1993 Feb;103(2):557-64. doi: 10.1378/chest.103.2.557. PMID: 8432154.

74. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, Vinayak A, Campbell-Bright S, Levitt J, Bourdet S, Ivanova A, Henderson AG, Pohlman A, Chang L, Rich PB, Hall J. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1326-32. doi: 10.1097/01.CCM.0000215513.63207.7F. PMID: 16540958.

75. Casamento AJ, Serpa Neto A, Young M, Lawrence M, Taplin C, Eastwood GM, Ghosh A, Bellomo R. A Phase II Cluster-Crossover Randomized Trial of Fentanyl versus Morphine for Analgosedation in Mechanically Ventilated

Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Dec 1;204(11):1286-1294. doi: 10.1164/rccm.202106-1515OC. PMID: 34543581.

76. Casati V, Gerli C, Franco A, Della Valle P, Benussi S, Alfieri O, Torri G, D'Angelo A. Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary surgery: on-pump versus off-pump techniques. *Anesthesiology*. 2001 Nov;95(5):1103-9. doi: 10.1097/00000542-200111000-00013. PMID: 11684978.

77. Casault C, Soo A, Lee CH, Couillard P, Niven D, Stelfox T, Fiest K. Sedation strategy and ICU delirium: a multicentre, population-based propensity score-matched cohort study. *BMJ Open*. 2021 Jul 20;11(7):e045087. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045087. PMID: 34285003; PMCID: PMC8292822.

78. Cavagnero KJ, Gallo RL. Essential immune functions of fibroblasts in innate host defense. *Front Immunol*. 2022 Dec 15;13:1058862. doi: 10.3389/fimmu.2022.1058862. PMID: 36591258; PMCID: PMC9797514.

79. Celiker V, Basgul E, Sahin A, Uzun S, Bahadir B, Aypar U. Comparison of midazolam, propofol and fentanyl combinations for sedation and hemodynamic parameters in cataract extraction. *Saudi Med J*. 2007 Aug;28(8):1198-203. PMID: 17676201.

80. Cengic S, Zuberi M, Bansal V, Ratzlaff R, Rodrigues E, Festic E. Hypotension after intensive care unit drop-off in adult cardiac surgery patients. *World J Crit Care Med*. 2020 Jun 5;9(2):20-30. doi: 10.5492/wjccm.v9.i2.20. PMID: 32577413; PMCID: PMC7298587.

81. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. About Multiple Cause of Death, 1999–2020. CDC WONDER Online Database website. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2022. Accessed February 21, 2022.

82. Chaudhri S, Kenny GN. Sedation after cardiac bypass surgery: comparison of propofol and midazolam in the presence of a computerized closed loop arterial pressure controller. *Br J Anaesth*. 1992 Jan;68(1):98-9. doi: 10.1093/bja/68.1.98. PMID: 1739576.

83. Chawla R, Dixit SB, Zirpe KG, Chaudhry D, Khilnani GC, Mehta Y, Khatib KI, Jagiasi BG, Chanchalani G, Mishra RC, Samavedam S, Govil D, Gupta S, Prayag S, Ramasubban S, Dobariya J, Marwah V, Sehgal I, Jog SA, Kulkarni AP. ISCCM Guidelines for the Use of Non-invasive Ventilation in Acute Respiratory Failure in Adult ICUs. *Indian J Crit Care Med.* 2020 Jan;24(Suppl 1):S61-S81. doi: 10.5005/jp-journals-10071-G23186. PMID: 32205957; PMCID: PMC7085817.

84. Chen B, Feng M, Sheng C, Wang Y, Cao W. The risk factors for delayed recovery in patients with cardiopulmonary bypass: Why should we care? *Medicine (Baltimore).* 2021 Mar 19;100(11):e23931. doi: 10.1097/MD.00000000000023931. PMID: 33725927; PMCID: PMC7982232.

85. Chen MY, Mundangepfupfu T. Sustained Ventricular Tachycardia Secondary to R-on-T Phenomenon Caused by Temporary Ventricular Epicardial Pacemaker Undersensing after Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2020 Feb;132(2):374. doi: 10.1097/ALN.0000000000002990. PMID: 31939853.

86. Chen SC, Chen CY, Shen SJ, Tsai YF, Ko YC, Chuang LC, Lin JR, Tsai HI. Application of Bispectral Index System (BIS) Monitor to Ambulatory Pediatric Dental Patients under Intravenous Deep Sedation. *Diagnostics (Basel).* 2023 May 18;13(10):1789. doi: 10.3390/diagnostics13101789. PMID: 37238272; PMCID: PMC10216896.

87. Chen WC, Lin MH, Chen CL, Chen YC, Chen CY, Lin YC, Hung CC. Comprehensive Comparisons among Inotropic Agents on Mortality and Risk of Renal Dysfunction in Patients Who Underwent Cardiac Surgery: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 2021 Mar 3;10(5):1032. doi: 10.3390/jcm10051032. PMID: 33802296; PMCID: PMC7959132.

88. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med.* 1981 Feb 26;304(9):497-503. doi: 10.1056/NEJM198102263040901. PMID: 7453783.

89. Chermesh I, Hajos J, Mashiach T, Bozhko M, Shani L, Nir RR, Bolotin G. Malnutrition in cardiac surgery: food for thought. *Eur J Prev Cardiol.* 2014

Apr;21(4):475-83. doi: 10.1177/2047487312452969. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22739686.

90. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Preoperative renal risk stratification. *Circulation*. 1997 Feb 18;95(4):878-84. doi: 10.1161/01.cir.95.4.878. PMID: 9054745.

91. Chima AM, Mahmoud MA, Narayanasamy S. What Is the Role of Dexmedetomidine in Modern Anesthesia and Critical Care? *Adv Anesth*. 2022 Dec;40(1):111-130. doi: 10.1016/j.aan.2022.06.003. PMID: 36333042.

92. Chrysostomou C, Sanchez-de-Toledo J, Wearden P, Jooste EH, Lichtenstein SE, Callahan PM, Suresh T, O'Malley E, Shiderly D, Haney J, Yoshida M, Orr R, Munoz R, Morell VO. Perioperative use of dexmedetomidine is associated with decreased incidence of ventricular and supraventricular tachyarrhythmias after congenital cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2011 Sep;92(3):964-72; discussion 972. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.04.099. PMID: 21871284; PMCID: PMC3289583.

93. Cioccarlari L, Luethi N, Bailey M, Shehabi Y, Howe B, Messmer AS, Proimos HK, Peck L, Young H, Eastwood GM, Merz TM, Takala J, Jakob SM, Bellomo R; ANZICS Clinical Trials Group and the SPICE III Investigators. The effect of dexmedetomidine on vasopressor requirements in patients with septic shock: a subgroup analysis of the Sedation Practice in Intensive Care Evaluation [SPICE III] Trial. *Crit Care*. 2020 Jul 16;24(1):441. doi: 10.1186/s13054-020-03115-x. PMID: 32678054; PMCID: PMC7367420.

94. Clay-Weinfeld K, Callans M. Common Postcardiothoracic Surgery Arrhythmias. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2019 Sep;31(3):367-388. doi: 10.1016/j.cnc.2019.05.006. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31351556.

95. Colman RW. Biologic activities of the contact factors in vivo--potentiation of hypotension, inflammation, and fibrinolysis, and inhibition of cell adhesion, angiogenesis and thrombosis. *Thromb Haemost*. 1999 Dec;82(6):1568-77. PMID: 10613636.



96. Condello I. The Ideal Modular Heart Lung Machine "Will Change the Paradigm During Cardiopulmonary Bypass Management?". *Ann Thorac Surg*. 2021 Jul;112(1):345. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.08.103. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33245918.
97. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 May;14(5):1158-62. doi: 10.1093/ndt/14.5.1158. PMID: 10344355.
98. Consales G, Chelazzi C, Rinaldi S, De Gaudio AR. Bispectral Index compared to Ramsay score for sedation monitoring in intensive care units. *Minerva Anesthesiol*. 2006 May;72(5):329-36. English, Italian. PMID: 16675941.
99. Conti S, Sabatino F, Cascino A, Ferrara G, Sgarito G. Dexmedetomidine for sedation during epicardial ablation for ventricular tachycardia: a single-center experience. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023 Jan;66(1):79-85. doi: 10.1007/s10840-022-01350-6. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36018425.
100. Corradi D, Saffitz JE, Novelli D, Asimaki A, Simon C, Oldoni E, Masson S, Meessen JMTA, Monaco R, Manuguerra R, Latini R, Libby P, Tavazzi L, Marchioli R, Dozza L, Cavallotti L, Aleksova A, Gregorini R, Mozaffarian D. Prospective Evaluation of Clinico-Pathological Predictors of Postoperative Atrial Fibrillation: An Ancillary Study From the OPERA Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020 Aug;13(8):e008382. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008382. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32654517; PMCID: PMC7457312.
101. Cote CL, Baghaffar A, Tremblay P, Herman CR. Prediction of temporary epicardial pacing wire use in cardiac surgery. *J Card Surg*. 2020 Aug;35(8):1933-1940. doi: 10.1111/jocs.14870. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32667084.
102. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg*. 1993 Sep;56(3):539-49. doi: 10.1016/0003-4975(93)90894-n. PMID: 8379728.

103. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation*. 2002 Jul 2;106(1):75-80. doi: 10.1161/01.cir.0000021113.44111.3e. PMID: 12093773.
104. Dardi P, Dos Reis Costa DEF, Assunção HCR, Rossoni LV. Venous endothelial function in cardiovascular disease. *Biosci Rep*. 2022 Nov 30;42(11):BSR20220285. doi: 10.1042/BSR20220285. PMID: 36281946; PMCID: PMC9685499.
105. Dasgupta S, Samad A, Howlader SS, Choudhury DI, Hossain A, Khan MS, Hasan MR, Talukder QI, Rahman MK. Complete Heparin Reversal by Protamine during Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery (OPCAB): A Necessity or Myth? *Mymensingh Med J*. 2023 Apr;32(2):421-429. PMID: 37002753.
106. Day JR, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *Int J Surg*. 2005;3(2):129-40. doi: 10.1016/j.ijssu.2005.04.002. Epub 2005 Aug 1. PMID: 17462274.
107. Dayan V, Cal R, Giangrossi F. Risk factors for vasoplegia after cardiac surgery: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019 Jun 1;28(6):838-844. doi: 10.1093/icvts/ivy352. PMID: 30649312.
108. DeAnda A Jr, Basu R, Cheung AT, Shaw A. The Economic Consequences of Cardiac Surgery Associated Acute Renal Dysfunction After Heart Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Winter;33(4):1001-1007. doi: 10.1053/j.semtcvs.2020.11.014. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33186738.
109. Delacrétaz E. Clinical practice. Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 2006 Mar 9;354(10):1039-51. doi: 10.1056/NEJMcp051145. PMID: 16525141.
110. Del Rizzo DF, Nishimura S, Lau C, Sever J, Goldman BS. Cardiac pacing following surgery for acquired heart disease. *J Card Surg*. 1996 Sep-Oct;11(5):332-40. doi: 10.1111/j.1540-8191.1996.tb00059.x. PMID: 8969378.

111. Deng C, Liu J, Zhang W. Structural Modification in Anesthetic Drug Development for Prodrugs and Soft Drugs. *Front Pharmacol*. 2022 Jul 1;13:923353. doi: 10.3389/fphar.2022.923353. PMID: 35847008; PMCID: PMC9283706.

112. Devabhakthuni S, Kapoor K, Verceles AC, Netzer G, Ludmir J, Ramani G, Chaudhry A, Bolgiano M, Pollock JS, Mccurdy MT. Financial impact of an analgosedation protocol for mechanically ventilated patients in a cardiovascular intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 Jan 1;77(1):14-21. doi: 10.1093/ajhp/zxz265. PMID: 31800956.

113. Dewitt J, McGreevy K, Sherman S, Imperiale TF. Nurse-administered propofol sedation compared with midazolam and meperidine for EUS: a prospective, randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2008 Sep;68(3):499-509. doi: 10.1016/j.gie.2008.02.092. Epub 2008 Jun 17. PMID: 18561925.

114. Dhawan R, Chaney MA. Renal Dysfunction and Cardiac Surgery: How Can We Study an Undefined Entity? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022 Dec;36(12):4234-4236. doi: 10.1053/j.jvca.2022.07.027. Epub 2022 Jul 27. PMID: 36038443.

115. Diab MS, Bilkhu R, Soppa G, Edsell M, Fletcher N, Heiberg J, Royse C, Jahangiri M. The influence of prolonged intensive care stay on quality of life, recovery, and clinical outcomes following cardiac surgery: A prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Nov;156(5):1906-1915.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.05.076. Epub 2018 Jun 5. PMID: 30336918.

116. Djaiani G, Silverton N, Fedorko L, Carroll J, Styra R, Rao V, Katznelson R. Dexmedetomidine versus Propofol Sedation Reduces Delirium after Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2016 Feb;124(2):362-8. doi: 10.1097/ALN.0000000000000951. PMID: 26575144.

117. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Jul;16(7):417-436. doi: 10.1038/s41569-019-0166-5. PMID: 30792496.

118. Doenst T, Falk V, Gaudino M. The Issues with Risk and Benefit Evaluation for Invasive Treatment of Cardiac Disease. *Ann Thorac Surg*. 2021

Dec;112(6):1733-1735. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.05.041. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34111384.

119. Donadello K, Polati E. Hemadsorption in cardiac surgery: myth against reality. *Minerva Anesthesiol.* 2019 Jul;85(7):697-700. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13516-X. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30762328.

120. Dong, G., Liu, C., Xu, B. et al. Postoperative abdominal complications after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg* 7, 108 (2012). <https://doi.org/10.1186/1749-8090-7-108>.

121. Dong G, Wang F, Xu L, Zhu M, Zhang B, Wang B. Serum interleukin-18: A novel prognostic indicator for acute respiratory distress syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2019 May;98(21):e15529. doi: 10.1097/MD.00000000000015529. PMID: 31124933; PMCID: PMC6571250.

122. Downing SW, Savage EB, Streicher JS, Bogen DK, Tyson GS, Edmunds LH Jr. The stretched ventricle. Myocardial creep and contractile dysfunction after acute nonischemic ventricular distention. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Oct;104(4):996-1005. PMID: 1405702.

123. Du X, Chen H, Song X, Wang S, Hao Z, Yin L, Lu Z. Risk factors for low cardiac output syndrome in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2020 Feb 24;20(1):87. doi: 10.1186/s12887-020-1972-y. PMID: 32093619; PMCID: PMC7038550.

124. Duchnowski P. Risk Factors of Sudden Cardiac Arrest during the Postoperative Period in Patient Undergoing Heart Valve Surgery. *J Clin Med.* 2022 Nov 30;11(23):7098. doi: 10.3390/jcm11237098. PMID: 36498672; PMCID: PMC9737591.

125. Duman ZM, Bayram M, Timur B, Kaplan MC, Aksu T. Predictors and outcomes of gastrointestinal complications after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2023 Jan 30;31(1):45-55. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2023.24003. PMID: 36926147; PMCID: PMC10012971.

126. Dunkelberger JR, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res.* 2010 Jan;20(1):34-50. doi: 10.1038/cr.2009.139. Epub 2009 Dec 15. PMID: 20010915.
127. Dupuis JY, Wang F, Nathan H, Lam M, Grimes S, Bourke M. The cardiac anesthesia risk evaluation score: a clinically useful predictor of mortality and morbidity after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2001 Feb;94(2):194-204. doi: 10.1097/00000542-200102000-00006. PMID: 11176081.
128. Dzierba AL, Stollings JL, Devlin JW. A pharmacogenetic precision medicine approach to analgesia and sedation optimization in critically ill adults. *Pharmacotherapy.* 2023 Jan 20. doi: 10.1002/phar.2768. Epub ahead of print. PMID: 36680385.
129. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Feb 26;51(8):793-801. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.043. PMID: 18294562.
130. Edmunds LH Jr. Advances in the heart-lung machine after John and Mary Gibbon. *Ann Thorac Surg.* 2003 Dec;76(6):S2220-3. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.09.013. PMID: 14667690.
131. Edmunds LH Jr. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998 Nov;66(5 Suppl):S12-6; discussion S25-8. doi: 10.1016/s0003-4975(98)00967-9. PMID: 9869435.
132. Egberts A, Alan H, Ziere G, Mattace-Raso FUS. Antipsychotics and Lorazepam During Delirium: Are We Harming Older Patients? A Real-Life Data Study. *Drugs Aging.* 2021 Jan;38(1):53-62. doi: 10.1007/s40266-020-00813-7. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33164161; PMCID: PMC7838136.
133. Ehrlich MP, Osorio-Jaramillo E, Aref T, Coti I, Andreas M, Laufer G, Ad N. Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: Electrophysiological Mechanism and Outcome. *Ann Thorac Surg.* 2020 Jun;109(6):1765-1772. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.12.069. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32061589.
134. Eikelboom R, Sanjanwala R, Le ML, Yamashita MH, Arora RC. Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Systematic Review and

Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2021 Feb;111(2):544-554. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.104. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32687821.

135. El-Essawi A, Abdelhalim A, Groeger S, Breitenbach I, Brouwer R, Kück F, Harringer W. Predictors of postoperative atrial fibrillation persisting beyond hospital discharge after coronary artery bypass grafting. *Perfusion.* 2022 Jan;37(1):62-68. doi: 10.1177/0267659120978647. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33342350.

136. Eliasson H, Sonesson SE, Salomonsson S, Skog Andreasson A, Wahren-Herlenius M, Gadler F. Pacing therapy in children with isolated complete atrioventricular block: a retrospective study of pacing system survival and pacing-related complications in a national cohort. *Europace.* 2019 Nov 1;21(11):1717-1724. doi: 10.1093/europace/euz268. PMID: 31609447.

137. Emlein G, Huang SK, Pires LA, Rofino K, Okike ON, Vander Salm TJ. Prolonged bradyarrhythmias after isolated coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J.* 1993 Nov;126(5):1084-90. doi: 10.1016/0002-8703(93)90658-v. PMID: 8237749.

138. Erdogan O, Augostini R, Saliba W, Juratli N, Wilkoff BL. Transiliac permanent pacemaker implantation after extraction of infected pectoral pacemaker systems. *Am J Cardiol.* 1999 Aug 15;84(4):474-5, A9-10. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00339-2. PMID: 10468093.

139. Ereth MH, Nuttall GA, Oliver WC Jr, Santrach PJ, Price RD, Schaff HV. Temperature and duration of cardiopulmonary bypass influence transfusion requirements. *J Clin Anesth.* 1998 Nov;10(7):588-92. doi: 10.1016/s0952-8180(98)00085-3. PMID: 9805700.

140. Fabiani I, Colombo A, Bacchiani G, Cipolla CM, Cardinale DM. Incidence, Management, Prevention and Outcome of Post-Operative Atrial Fibrillation in Thoracic Surgical Oncology. *J Clin Med.* 2019 Dec 23;9(1):37. doi: 10.3390/jcm9010037. PMID: 31878032; PMCID: PMC7019802.

141. Farasat S, Papamatheakis DG, Poch DS, Higgins J, Pretorius VG, Madani MM, Auger WR, Kerr KM, Fernandes TM. Atrial arrhythmias after

pulmonary thromboendarterectomy. *J Card Surg.* 2019 May;34(5):312-317. doi: 10.1111/jocs.14028. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30908728.

142. Félix F, Silva M, Lima F, Paupério D. Patient blood management in a Cardiac Surgery Center, how to start? *Port J Card Thorac Vasc Surg.* 2022 Oct 5;29(3):15-16. doi: 10.48729/pjctvs.288. PMID: 36197821.

143. Filardo G, Ailawadi G, Pollock BD, da Graca B, Phan TK, Thourani V, Damiano RJ Jr. Postoperative atrial fibrillation: Sex-specific characteristics and effect on survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Apr;159(4):1419-1425.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.04.097. Epub 2019 May 18. PMID: 31208806.

144. Filardo G, Pollock BD, da Graca B, Phan TK, Damiano RJ Jr, Ailawadi G, Thourani V, Edgerton JR. Postcoronary Artery Bypass Graft Atrial Fibrillation Event Count and Survival: Differences by Sex. *Ann Thorac Surg.* 2020 May;109(5):1362-1369. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.08.098. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31589856.

145. Fish JT, Baxa JT, Draheim RR, Willenborg MJ, Mills JC, Sticht LA, Hankwitz JL, Wells JA, Jung HS. Five-Year Outcomes After Implementing a Pain, Agitation, and Delirium Protocol in a Mixed Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med.* 2022 Aug;37(8):1060-1066. doi: 10.1177/08850666211063404. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34841939.

146. Fong JJ, Kanji S, Dasta JF, Garpestad E, Devlin JW. Propofol associated with a shorter duration of mechanical ventilation than scheduled intermittent lorazepam: a database analysis using Project IMPACT. *Ann Pharmacother.* 2007 Dec;41(12):1986-91. doi: 10.1345/aph.1K296. Epub 2007 Oct 23. PMID: 17956957.

147. Forneris F, Wu J, Xue X, Ricklin D, Lin Z, Sfyroera G, Tzekou A, Volokhina E, Granneman JC, Hauhart R, Bertram P, Liszewski MK, Atkinson JP, Lambris JD, Gros P. Regulators of complement activity mediate inhibitory mechanisms through a common C3b-binding mode. *EMBO J.* 2016 May 17;35(10):1133-49. doi: 10.15252/emj.201593673. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27013439; PMCID: PMC4868954.

148. Freda CT, Yin W, Ghebrehiwet B, Rubenstein DA. Complement component C1q initiates extrinsic coagulation via the receptor for the globular head of C1q in adventitial fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *Immun Inflamm Dis*. 2023 Jan;11(1):e769. doi: 10.1002/iid3.769. PMID: 36705413; PMCID: PMC9868878.

149. Fuller BM, Roberts BW, Mohr NM, Knight WA 4th, Adeoye O, Pappal RD, Marshall S, Alunday R, Dettmer M, Goyal M, Gibson C, Levine BJ, Gardner-Gray JM, Mosier J, Dargin J, Mackay F, Johnson NJ, Lokhandwala S, Hough CL, Tonna JE, Tsolinas R, Lin F, Qasim ZA, Harvey CE, Bassin B, Stephens RJ, Yan Y, Carpenter CR, Kollef MH, Avidan MS. The ED-SED Study: A Multicenter, Prospective Cohort Study of Practice Patterns and Clinical Outcomes Associated With Emergency Department SEDation for Mechanically Ventilated Patients. *Crit Care Med*. 2019 Nov;47(11):1539-1548. doi: 10.1097/CCM.0000000000003928. PMID: 31393323; PMCID: PMC7323907.

150. Garber PM, Droege CA, Carter KE, Harger NJ, Mueller EW. Continuous Infusion Ketamine for Adjunctive Analgosedation in Mechanically Ventilated, Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy*. 2019 Mar;39(3):288-296. doi: 10.1002/phar.2223. PMID: 30746728.

151. Garcia R, Salluh JIF, Andrade TR, Farah D, da Silva PSL, Bastos DF, Fonseca MCM. A systematic review and meta-analysis of propofol versus midazolam sedation in adult intensive care (ICU) patients. *J Crit Care*. 2021 Aug;64:91-99. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.04.001. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33838522.

152. Gaudino M, Lamy A, Shroyer AL. Commentary: Trials of off- versus on-pump bypass surgery: 105 and counting.... *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Apr;161(4):1283-1284. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.09.136. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31672394.

153. Gerlach AT, Blais DM, Jones GM, Burcham PK, Stawicki SP, Cook CH, Murphy CV. Predictors of dexmedetomidine-associated hypotension in critically ill patients. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2016 Jul-Sep;6(3):109-114. doi: 10.4103/2229-5151.190656. PMID: 27722111; PMCID: PMC5051052.



154. Gerlach AT, Murphy CV. Dexmedetomidine-associated bradycardia progressing to pulseless electrical activity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2009 Dec;29(12):1492. doi: 10.1592/phco.29.12.1492. PMID: 19947809.
155. Gezgin E, Goktas S, Orhan BN. The effects of environmental stressors in intensive care unit on anxiety and depression. *Nurs Crit Care*. 2022 Jan;27(1):113-119. doi: 10.1111/nicc.12553. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32954635.
156. Ghebrehiwet B, Randazzo BP, Dunn JT, Silverberg M, Kaplan AP. Mechanisms of activation of the classical pathway of complement by Hageman factor fragment. *J Clin Invest*. 1983 May;71(5):1450-6. doi: 10.1172/jci110898. PMID: 6304147; PMCID: PMC437009.
157. Ghebrehiwet B, Silverberg M, Kaplan AP. Activation of the classical pathway of complement by Hageman factor fragment. *J Exp Med*. 1981 Mar 1;153(3):665-76. doi: 10.1084/jem.153.3.665. PMID: 7252410; PMCID: PMC2186101.
158. Giacinto O, Satriano U, Nenna A, Spadaccio C, Lusini M, Mastroianni C, Nappi F, Chello M. Inflammatory Response and Endothelial Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology and Pharmacological Targets. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(2):158-173. doi: 10.2174/1872213X13666190724112644. PMID: 31339081.
159. Gil Castillejos D, Rubio ML, Ferre C, de Gracia MLÁ, Bodí M, Sandiumenge A. Impact of difficult sedation on the management and outcome of critically ill patients. *Nurs Crit Care*. 2022 Jul;27(4):528-536. doi: 10.1111/nicc.12558. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32975003.
160. Gillham MJ, Barr TM. Temporary epicardial pacing after cardiac surgery. *BJA Educ*. 2023 Sep;23(9):337-349. doi: 10.1016/j.bjae.2023.05.003. Epub 2023 Jul 6. PMID: 37600212; PMCID: PMC10433321.
161. Girolami JP, Bouby N, Richer-Giudicelli C, Alhenc-Gelas F. Kinins and Kinin Receptors in Cardiovascular and Renal Diseases. *Pharmaceuticals*

(Basel). 2021 Mar 8;14(3):240. doi: 10.3390/ph14030240. PMID: 33800422; PMCID: PMC8000381.

162. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA, Hartman GS, Yao FS, Hollenberg JP, Barbut D, et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Nov;110(5):1302-11; discussion 1311-4. doi: 10.1016/S0022-5223(95)70053-6. PMID: 7475182.

163. Gold JP, Roberts AJ, Hoover EL, Blank S, Gay WA Jr, Subramanian VA. Effects of prolonged aortic cross-clamping with potassium cardioplegia on myocardial contractility in man. *Surg Forum.* 1979;30:252.

164. Goldman BS, Hill TJ, Weisel RD, Scully HE, Mickleborough LL, Pym J, Baird RJ. Permanent cardiac pacing after open-heart surgery: acquired heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1984 May;7(3 Pt 1):367-71. doi: 10.1111/j.1540-8159.1984.tb04919.x. PMID: 6204288.

165. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Teles CA, Branco JN, Silas MG, Buffolo E. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1998 Oct;39(5):619-23. PMID: 9833722.

166. Gordon RS, Ivanov J, Cohen G, Ralph-Edwards AL. Permanent cardiac pacing after a cardiac operation: predicting the use of permanent pacemakers. *Ann Thorac Surg.* 1998 Nov;66(5):1698-704. doi: 10.1016/s0003-4975(98)00889-3. PMID: 9875774.

167. Goto Y, Hiramatsu Y, Ageyama N, Mathis BJ, Maki N, Matsubara M, Inoue Y, Sato Y. Myeloid Progenitor Inhibitory Factor-1 (CCL23) Inhibits Lung Leukocyte Recruitment in a Primate Cardiopulmonary Bypass-Induced Pulmonary Ischaemia Model. *Heart Lung Circ.* 2023 Mar;32(3):424-433. doi: 10.1016/j.hlc.2022.11.017. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36628657.

168. Goulden CJ, Hagana A, Ulucay E, Zaman S, Ahmed A, Harky A. Optimising risk factors for atrial fibrillation post-cardiac surgery. *Perfusion.* 2022

Oct;37(7):675-683. doi: 10.1177/02676591211019319. Epub 2021 May 26. PMID: 34034586.

169. Green S, Staffileno BA. Favorable Outcomes After Implementing a Nurse-Driven Sedation Protocol. *Crit Care Nurse*. 2021 Dec 1;41(6):29-35. doi: 10.4037/ccn2021625. PMID: 34851385.

170. Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR. Drug therapy. Current status of benzodiazepines. *N Engl J Med*. 1983 Aug 11; 309(6):354-8.

171. Greenwood JC, Talebi FM, Jang DH, Spelde AE, Gordon EK, Horak J, Acker MA, Kilbaugh TJ, Shofer FS, Augoustides JGT, Bakker J, Brenner JS, Muzykantov VR, Abella BS. Low postoperative perfused vessel density is associated with increased soluble endothelial cell adhesion molecules during circulatory shock after cardiac surgery. *Microvasc Res*. 2023 Nov;150:104595. doi: 10.1016/j.mvr.2023.104595. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37619889; PMCID: PMC10530427.

172. Griese M, Wilnhammer C, Jansen S, Rinker C. Cardiopulmonary bypass reduces pulmonary surfactant activity in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Aug;118(2):237-44. doi: 10.1016/S0022-5223(99)70213-8. PMID: 10424996.

173. Gucu A, Ozluk OA, Guvenc O, Sunbul SA, Engin M. The Importance of Prognostic Nutritional Index in Predicting Acute Renal Failure After On-Pump Coronary Artery Bypass Operations in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Heart Surg Forum*. 2021 Jul 27;24(4):E651-E655. doi: 10.1532/hsf.3859. PMID: 34473038.

174. Guerrero Orriach JL, Ramirez-Fernandez A. Pre- and Post-conditioning in Cardiovascular Surgery. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):541-542. doi: 10.2174/1570161117999190403163922. PMID: 31599710.

175. Guillet L, Moury PH, Bedague D, Durand M, Martin C, Payen JF, Chavanon O, Albaladejo P. Comparison of the additive, logistic european system for cardiac operative risk (EuroSCORE) with the EuroSCORE 2 to predict mortality in high-risk cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2020 Jul-Sep;23(3):277-282. doi: 10.4103/aca.ACA\_209\_18. PMID: 32687082; PMCID: PMC7559960.

176. Gunathilaka PKG, Jat KR, Sankar J, Lodha R, Kabra SK. Propofol versus Fentanyl for Sedation in Pediatric Bronchoscopy: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr.* 2019 Dec 15;56(12):1011-1016. PMID: 31884429.

177. Haider A, Khwaja IA, Qureshi AB, Khan I, Majeed KA, Yousaf MS, Zaneb H, Rehman A, Rabbani I, Tahir SK, Rehman H. Effectiveness of Mild to Moderate Hypothermic Cardiopulmonary Bypass on Early Clinical Outcomes. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022 May 9;9(5):151. doi: 10.3390/jcdd9050151. PMID: 35621862; PMCID: PMC9145413.

178. Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans. *Br J Anaesth.* 2001 Jan;86(1):5-11. doi: 10.1093/bja/86.1.5. PMID: 11575409.

179. Halonen J, Kärkkäinen J, Jäntti H, Martikainen T, Valtola A, Ellam S, Väliäho E, Santala E, Räsänen J, Juutilainen A, Mahlamäki V, Vasankari S, Vasankari T, Hartikainen J. Prevention of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Review of Literature and Comparison of Different Treatment Modalities. *Cardiol Rev.* 2022 Dec 20. doi: 10.1097/CRD.0000000000000499. Epub ahead of print. PMID: 36729126.

180. Hao Y, Yang X, Ma W, Zhang X, Wang Y, Qian S. Investigation on Awareness of Cognitive Impairment Diseases Among Surgical Practitioners. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023 Sep 15;19:1973-1984. doi: 10.2147/NDT.S422747. PMID: 37731911; PMCID: PMC10508588.

181. Harris CE, Grounds RM, Murray AM, Lumley J, Royston D, Morgan M. Propofol for long-term sedation in the intensive care unit. A comparison with papaveretum and midazolam. *Anaesthesia.* 1990 May;45(5):366-72. doi: 10.1111/j.1365-2044.1990.tb14777.x. PMID: 2192570.

182. Hashimoto K, Miyamoto H, Suzuki K, Horikoshi S, Matsui M, Arai T, Kurosawa H. Evidence of organ damage after cardiopulmonary bypass. The role of elastase and vasoactive mediators. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Sep;104(3):666-73. PMID: 1355150.

183. Hassler KR, Ramakrishna H. Predicting Postoperative Atrial Fibrillation: The Search Continues. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022 Oct;36(10):3738-3739. doi: 10.1053/j.jvca.2022.06.007. Epub 2022 Jun 12. PMID: 35811275.
184. Hawkes CA, Dhileepan S, Foxcroft D. Early extubation for adult surgical patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD00358.
185. Hayhurst CJ, Farrin E, Hughes CG. The effect of ketamine on delirium and opioid-induced hyperalgesia in the Intensive Care Unit. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018 Dec;37(6):525-527. doi: 10.1016/j.accpm.2018.11.001. PMID: 30573208.
186. Heart Failure and Cardiovascular Diseases – A European Heart Network Paper. April 2019.
187. Hemphill S, McMenemy L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth.* 2019 Apr;122(4):448-459. doi: 10.1016/j.bja.2018.12.025. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30857601; PMCID: PMC6435842.
188. Hermann R, Vettermann J. Change of ectopic supraventricular tachycardia to sinus rhythm during administration of propofol. *Anesth Analg.* 1992 Dec;75(6):1030-2. doi: 10.1213/00000539-199212000-00028. PMID: 1443685.
189. Hernandez AF, Li S, Dokholyan RS, O'Brien SM, Ferguson TB, Peterson ED. Variation in perioperative vasoactive therapy in cardiovascular surgical care: data from the Society of Thoracic Surgeons. *Am Heart J.* 2009 Jul;158(1):47-52. doi: 10.1016/j.ahj.2009.05.014. PMID: 19540391.
190. Hess NR, Seese LM, Hong Y, Afflu D, Wang Y, Thoma FW, Kilic A. Gastrointestinal complications after cardiac surgery: Incidence, predictors, and impact on outcomes. *J Card Surg.* 2021 Mar;36(3):894-901. doi: 10.1111/jocs.15321. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33428223.
191. Hickerson LC, Acero NM. Crashing Off Bypass: Oxygen Delivery Failure on Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020

May;34(5):1270-1274. doi: 10.1053/j.jvca.2019.10.051. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31879148.

192. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 21;42(40):4194. PMID: 32860505.

193. Hogue CW, Gottesman RF, Stearns J. Mechanisms of cerebral injury from cardiac surgery. *Crit Care Clin*. 2008 Jan;24(1):83-98, viii-ix. doi: 10.1016/j.ccc.2007.09.004. Erratum in: *Crit Care Clin*. 2008 Jul;24(3):xiii. PMID: 18241780; PMCID: PMC2276597.

194. Hohl CM, Sadatsafavi M, Nosyk B, Anis AH. Safety and clinical effectiveness of midazolam versus propofol for procedural sedation in the emergency department: a systematic review. *Acad Emerg Med*. 2008 Jan;15(1):1-8. doi: 10.1111/j.1553-2712.2007.00022.x. PMID: 18211306.

195. Holman WL, Timpa J, Kirklin JK. Origins and Evolution of Extracorporeal Circulation: JACC Historical Breakthroughs in Perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Apr 26;79(16):1606-1622. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.027. PMID: 35450579.

196. Honarmand A, Bagheri K, Hoghooghy A, Rezaei K. Evaluation of Plasma Fibrinogen Levels before and after Coronary Artery Bypass Graft Surgery

and Its Association with the Need for Blood Products. *Adv Biomed Res.* 2022 Mar 30;11:25. doi: 10.4103/abr.abr\_22\_21. PMID: 35720218; PMCID: PMC9201223.

197. Honore PM, Redant S, Djimafo P, Blackman S, Bousbiat I, Perriens E, Preseau T, Cismas BV, Kaefer K, Barreto Gutierrez L, Anane S, Gallerani A, Attou R. Letter to the Editor: "The incidence of propofol infusion syndrome in critically-ill patients". *J Crit Care.* 2023 Feb;73:154213. doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154213. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36403562.

198. Hosseini Dolama R, Eghbal AH, Rezaee M, Farahani AV, Jalali A, Hosseini K. Sinus node dysfunction and related permanent pacemaker implantation after major cardiac surgeries, systematic review, and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Mar 10;10:1091312. doi: 10.3389/fcvm.2023.1091312. PMID: 36970337; PMCID: PMC10037194.

199. Howdieshell TR, Sussman A, Dipiro J, McCarten M, Mansberger A Jr. Reliability of in vivo mixed venous oximetry during experimental hypertriglyceridemia. *Crit Care Med.* 1992 Jul;20(7):999-1004. doi: 10.1097/00003246-199207000-00017. PMID: 1617995.

200. Hu J, Liu L, Zeng X, Wang K, Wang H, Zeng Z, Cao Y, Gao L, Cheng M, Wang T, Wen F. Prognostic Value of Angiotensin-like 4 in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Shock.* 2021 Sep 1;56(3):403-411. doi: 10.1097/SHK.0000000000001734. PMID: 33900712.

201. Huang J, Peng X, Fang Z, Hu X, Zhou S. Risk assessment model for predicting ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in ST-segment elevation myocardial infarction patients who received primary percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jan;98(4):e14174. doi: 10.1097/MD.00000000000014174. PMID: 30681585; PMCID: PMC6358344.

202. Hueb W, Rezende PC, Gersh BJ, Soares PR, Favarato D, Lima EG, Garzillo CL, Jatene FB, Ramires JAF, Filho RK. Ten-Year Follow-Up of Off-Pump and On-Pump Multivessel Coronary Artery Bypass Grafting: MASS III. *Angiology.* 2019 Apr;70(4):337-344. doi: 10.1177/0003319718804402. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30286625.

203. Hunt BJ, Parratt RN, Segal HC, Sheikh S, Kallis P, Yacoub M. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. *Ann Thorac Surg.* 1998 Mar;65(3):712-8. doi: 10.1016/s0003-4975(97)01345-3. PMID: 9527200.
204. Hutton P, Cooper GM, James FM, Butterworth JF., *Fundamental Principles and Practice of Anaesthesia*, 2002 Martin Dunitz Ltd. pg. 123-156.
205. Ichikawa J, Koshino I, Arashiki N, Nakamura F, Komori M. Changes in Erythrocyte Morphology at Initiation of Cardiopulmonary Bypass Without Blood Transfusion Were Not Associated With Less Deformability During Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 Nov;33(11):2960-2967. doi: 10.1053/j.jvca.2019.03.030. Epub 2019 Mar 19. PMID: 31072700.
206. Ichikawa T, Okuyama K, Kamata K, Masui K, Ozaki M. Suspected propofol infusion syndrome during normal targeted propofol concentration. *J Anesth.* 2020 Aug;34(4):619-623. doi: 10.1007/s00540-020-02773-z. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222909.
207. Imai K, Morita T, Yokomichi N, Kawaguchi T, Kohara H, Yamaguchi T, Kikuchi A, Odagiri T, Watanabe YS, Kamura R, Maeda I, Kawashima N, Ito S, Baba M, Matsuda Y, Oya K, Kaneishi K, Hiratsuka Y, Naito AS, Mori M. Efficacy of Proportional Sedation and Deep Sedation Defined by Sedation Protocols: A Multicenter, Prospective, Observational Comparative Study. *J Pain Symptom Manage.* 2021 Dec;62(6):1165-1174. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2021.06.005. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34118372.
208. Ingersoll-Weng E, Manecke GR Jr, Thistlethwaite PA. Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology.* 2004 Mar;100(3):738-9. doi: 10.1097/00000542-200403000-00040. PMID: 15108994.
209. Jabaudon M, Zhai R, Blondonnet R, Bonda WLM. Inhaled sedation in the intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022 Oct;41(5):101133. doi: 10.1016/j.accpm.2022.101133. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35907598.
210. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, Chalfin DB, Masica MF, Bjerke HS, Coplin WM, Crippen DW, Fuchs BD, Kelleher



RM, Marik PE, Nasraway SA Jr, Murray MJ, Peruzzi WT, Lumb PD; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002 Jan;30(1):119-41. doi: 10.1097/00003246-200201000-00020. Erratum in: *Crit Care Med* 2002 Mar;30(3):726. PMID: 11902253.

211. Jadczyk T, Baranski K, Syzdot M, Nabialek E, Wanha W, Kurzelowski R, Ratajczak MZ, Kucia M, Dolegowska B, Niewczas M, Zejda J, Wojakowski W. Bioactive Sphingolipids, Complement Cascade, and Free Hemoglobin Levels in Stable Coronary Artery Disease and Acute Myocardial Infarction. *Mediators Inflamm*. 2018 Jul 9;2018:2691934. doi: 10.1155/2018/2691934. PMID: 30116144; PMCID: PMC6079520.

212. Jadhav JA, Mankhair S, Chakole V. Comparative Evaluation of Dexmedetomidine and Magnesium Sulfate for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients of Coronary Artery Bypass Surgeries. *Cureus*. 2023 Jun 28;15(6):e41075. doi: 10.7759/cureus.41075. PMID: 37519545; PMCID: PMC10375826.

213. Jansson M, Ohtonen P, Syrjälä H, Ala-Kokko T. The proportion of understaffing and increased nursing workload are associated with multiple organ failure: A cross-sectional study. *J Adv Nurs*. 2020 Aug;76(8):2113-2124. doi: 10.1111/jan.14410. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32488895.

214. Jarett V. Pereira, Rohan M. Sanjanwala, Mohammed K. Mohammed, Me-Linh Le and Rakesh C. Arora. Dexmedetomidine versus propofol sedation in reducing delirium among older adults in the ICU. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2020 Feb;37(2):121-131. doi: 10.1097/EJA.0000000000001131.

215. Jentzer JC, Wiley B, Bennett C, Murphree DH, Keegan MT, Kashani KB, Bell MR, Barsness GW. Temporal Trends and Clinical Outcomes Associated

with Vasopressor and Inotrope Use in The Cardiac Intensive Care Unit. *Shock*. 2020 Apr;53(4):452-459. doi: 10.1097/SHK.0000000000001390. PMID: 31169766.

216. Jing C, Lin L, Zhou T, Li YL, Fu L, Gao MQ. Does Dexmedetomidine Reduce the Risk of Atrial Fibrillation and Stroke After Adult Cardiac Surgery? A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anatol J Cardiol*. 2022 May;26(5):354-365. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2022.1346. PMID: 35552171; PMCID: PMC9366376.

217. Johnston KA, Westover AJ, Rojas-Pena A, Haft JW, Toomasian JM, Johnson T, Buffington DA, Humes HD. Novel Leukocyte Modulator Device Reduces the Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass. *ASAIO J*. 2019 May/Jun;65(4):401-407. doi: 10.1097/MAT.0000000000000822. PMID: 29863627; PMCID: PMC6251777.

218. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/Reperfusion. *Compr Physiol*. 2016 Dec 6;7(1):113-170. doi: 10.1002/cphy.c160006. PMID: 28135002; PMCID: PMC5648017.

219. Kang W, Wu X. Pre-, Intra-, and Post-Operative Factors for Kidney Injury of Patients Underwent Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Med Sci Monit*. 2019 Aug 6;25:5841-5849. doi: 10.12659/MSM.915996. PMID: 31383840; PMCID: PMC6693368

220. Kang X, Jiang H, Peng X, Tang B, Wei S. The impact of blood Transfusion on T Helper Cells and Cytokines in Transfusion-Refractory Patients: a Prospective Study. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2023 Jan;39(1):132-140. doi: 10.1007/s12288-022-01559-5. Epub 2022 Jul 25. PMID: 36699442; PMCID: PMC9868220.

221. Kannan S, Sherwood N. Termination of supraventricular tachycardia by propofol. *Br J Anaesth*. 2002 Jun;88(6):874-5. PMID: 12173210.

222. Kant S, Banerjee D, Sabe SA, Sellke F, Feng J. Microvascular dysfunction following cardiopulmonary bypass plays a central role in postoperative organ dysfunction. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Feb 14;10:1110532. doi: 10.3389/fmed.2023.1110532. PMID: 36865056; PMCID: PMC9971232.

223. Karhausen J, Stafford-Smith M. The role of nonocclusive sources of acute gut injury in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014 Apr;28(2):379-91. doi: 10.1053/j.jvca.2013.04.016. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24119676.

224. Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J, Schirmer U. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007 Mar;51(3):347-58. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.01190.x. Epub 2006 Nov 10. PMID: 17096667.

225. Katiyar N, Negi S, Negi SL, Puri GD, Thingnam SKS. Assessment of factors affecting short-term pulmonary functions following cardiac surgery: A prospective observational study. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2022 Feb;30(2):156-163. doi: 10.1177/02184923211010079. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33853386.

226. Katona MA, Walker JL, Das NA, Miller SR, Sako EY. Using a quality improvement initiative to reduce acute kidney injury during on-pump coronary artery bypass grafting. *Perfusion.* 2021 Jan;36(1):70-77. doi: 10.1177/0267659120918786. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32500839.

227. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S. Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth.* 1993 Nov;40(11):1016-21. doi: 10.1007/BF03009470. PMID: 8269560.

228. Keschenau PR, Simons N, Klingel H, Reuter S, Foldenauer AC, Vieß J, Weidener D, Andruszkow J, Blümich B, Tolba R, Jacobs MJ, Kalder J. Perfusion-related changes in intestinal diffusion detected by NMR-MOUSE® monitoring in minipigs. *Microvasc Res.* 2019 Sep;125:103876. doi: 10.1016/j.mvr.2019.04.006. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31047889.

229. Khatib S, Roelofs D, Singh S, Rao A, Brinton T, Howell G. Hemodynamic Effects of Ketamine Infusion in the Intensive Care Unit for Maintenance Sedation Compared With Propofol and Midazolam: A Retrospective

Cohort Study. Ochsner J. 2022 Fall;22(3):225-229. doi: 10.31486/toj.22.0032. PMID: 36189095; PMCID: PMC9477136.

230. Kho J, Ioannou A, O'Sullivan KE, Jones M. Permanent pacemaker implantation rates following cardiac surgery in the modern era. *Ir J Med Sci.* 2020 Nov;189(4):1289-1294. doi: 10.1007/s11845-020-02254-y. Epub 2020 May 22. PMID: 32445118; PMCID: PMC7554001.

231. Kilgore KS, Flory CM, Miller BF, Evans VM, Warren JS. The membrane attack complex of complement induces interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 secretion from human umbilical vein endothelial cells. *Am J Pathol.* 1996 Sep;149(3):953-61. PMID: 8780399; PMCID: PMC1865152.

232. Kilgore KS, Schmid E, Shanley TP, Flory CM, Maheswari V, Tramontini NL, Cohen H, Ward PA, Friedl HP, Warren JS. Sublytic concentrations of the membrane attack complex of complement induce endothelial interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 through nuclear factor-kappa B activation. *Am J Pathol.* 1997 Jun;150(6):2019-31. PMID: 9176395; PMCID: PMC1858311.

233. Kilgore KS, Shen JP, Miller BF, Ward PA, Warren JS. Enhancement by the complement membrane attack complex of tumor necrosis factor-alpha-induced endothelial cell expression of E-selectin and ICAM-1. *J Immunol.* 1995 Aug 1;155(3):1434-41. PMID: 7543521.

234. Kim HH, Lee KJ, Kang DR, Lee JH, Youn YN. Hemostatic efficacy of a flowable collagen-thrombin matrix during coronary artery bypass grafting: a double-blind randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg.* 2023 Jun 15;18(1):193. doi: 10.1186/s13019-023-02196-3. Erratum in: *J Cardiothorac Surg.* 2023 Sep 15;18(1):260. PMID: 37322537; PMCID: PMC10273500.

235. Klompas M, Li L, Szumita P, Kleinman K, Murphy MV; CDC Prevention Epicenters Program. Associations Between Different Sedatives and Ventilator-Associated Events, Length of Stay, and Mortality in Patients Who Were Mechanically Ventilated. *Chest.* 2016 Jun;149(6):1373-9. doi: 10.1378/chest.15-1389. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26501514.

236. Kluge KE, Langseth MS, Opstad TB, Pettersen AÅ, Arnesen H, Tonnessen T, Seljeflot I, Helseth R. Complement Activation in Association with Markers of Neutrophil Extracellular Traps and Acute Myocardial Infarction in Stable Coronary Artery Disease. *Mediators Inflamm.* 2020 Mar 26;2020:5080743. doi: 10.1155/2020/5080743. PMID: 32308555; PMCID: PMC7136779.

237. Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, Schlamann M, Massoudy P, Forsting M, Diener HC, Jakob H. Evaluation of brain injury after coronary artery bypass grafting. A prospective study using neuropsychological assessment and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 May;25(5):791-800. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.02.012. PMID: 15082284.

238. Knotzer H, Poidinger B, Kleinsasser A. Pharmacologic Agents for the Treatment of Vasodilatory Shock. *Curr Pharm Des.* 2019;25(19):2133-2139. doi: 10.2174/1381612825666190704101907. PMID: 31272348.

239. Kochar A, Zheng Y, van Diepen S, Mehta RH, Westerhout CM, Mazer DC, Duncan AI, Whitlock R, Lopes RD, Argenziano M, de Varennes B, Alexander JH, Goodman SG, Fremes S. Predictors and associated clinical outcomes of low cardiac output syndrome following cardiac surgery: insights from the LEVO-CTS trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2022 Nov 30;11(11):818-825. doi: 10.1093/ehjacc/zuac114. PMID: 36156131.

240. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest.* 1998 Aug;114(2):541-8. doi: 10.1378/chest.114.2.541. PMID: 9726743.

241. Kongsgaard UE, Smith-Erichsen N, Geiran O, Amundsen E, Mollnes TE, Garred P. Different activation patterns in the plasma kallikrein-kinin and complement systems during coronary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989 Jul;33(5):343-7. doi: 10.1111/j.1399-6576.1989.tb02921.x. PMID: 2800971.

242. Koponen T, Karttunen J, Musialowicz T, Pietiläinen L, Uusaro A, Lahtinen P. Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2019 Apr;122(4):428-436. doi:

10.1016/j.bja.2018.12.019. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30857599; PMCID: PMC6435836.

243. Kota R, Gemelli M, Dimagli A, Suleiman S, Moscarelli M, Dong T, Angelini GD, Fudulu DP. Patterns of cytokine release and association with new onset of post-cardiac surgery atrial fibrillation. *Front Surg*. 2023 May 30;10:1205396. doi: 10.3389/fsurg.2023.1205396. PMID: 37325422; PMCID: PMC10266410.

244. Kotani Y, Piersanti G, Maiucci G, Fresilli S, Turi S, Montanaro G, Zangrillo A, Lee TC, Landoni G. Etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in critically ill patients: A meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care*. 2023 Oct;77:154317. doi: 10.1016/j.jcrc.2023.154317. Epub 2023 Apr 29. PMID: 37127020.

245. Kowalewski M, Pasierski M, Finke J, Kołodziejczak M, Staromłyński J, Litwinowicz R, Filip G, Kowalówka A, Wańha W, Bławat P, Łoś A, Stefaniak S, Wojakowski W, Jemielity M, Rogowski J, Deja M, Jagielak D, Bartus K, Sierakowska K, Mariani S, Li T, Ravaux JM, Matteucci M, Ronco D, Jiritano F, Fina D, Martucci G, Meani P, Raffa GM, Malvindi PG, Lorusso R, Suwalski P; Thoracic Research Centre. Permanent pacemaker implantation after valve and arrhythmia surgery in patients with preoperative atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2022 Sep;19(9):1442-1449. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.04.007. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35429649.

246. Kowey PR, Stebbins D, Igidbashian L, Goldman SM, Sutter FP, Rials SJ, Marinchak RA. Clinical outcome of patients who develop PAF after CABG surgery. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001 Feb;24(2):191-3. doi: 10.1046/j.1460-9592.2001.00191.x. PMID: 11270698.

247. Kurniawaty J, Setianto BY, Supomo, Widyastuti Y, Boom CE. The Effect of Low Preoperative Ejection Fraction on Mortality After Cardiac Surgery in Indonesia. *Vasc Health Risk Manag*. 2022 Mar 24;18:131-137. doi: 10.2147/VHRM.S350671. PMID: 35356550; PMCID: PMC8959716.

248. Kurt E, Zaybak A. Pain Behavior Experienced During Nursing Interventions by Patients on Mechanical Ventilation: A Cross-Sectional Study. *Florence Nightingale J Nurs.* 2022 Jun;30(2):126-132. doi: 10.54614/FNJN.2022.21178. PMID: 35699629; PMCID: PMC9449761.

249. Kuza CM, To J, Chang A, Mert M, Yau A, Singh M, Choi KJ, Huang S, Wier J, Inaba K, Hirji SA, Spencer D, Albertson S, Grigorian A, Nahmias JT. A retrospective data analysis on the induction medications used in trauma rapid sequence intubations and their effects on outcomes. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022 Jun;48(3):2275-2286. doi: 10.1007/s00068-021-01759-0. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34357407; PMCID: PMC8343213.

250. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002 Jul;97(1):215-52. doi: 10.1097/00000542-200207000-00030. PMID: 12131125.

251. Landoni G, Bove T, Crivellari M, Poli D, Fochi O, Marchetti C, Romano A, Marino G, Zangrillo A. Acute renal failure after isolated CABG surgery: six years of experience. *Minerva Anesthesiol.* 2007 Nov;73(11):559-65. PMID: 17952028.

252. Lang J. Appraisal of Clinical Practice Guideline: Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *J Physiother.* 2022 Oct;68(4):282. doi: 10.1016/j.jphys.2022.08.005. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36270944.

253. Larsen MH, Draegert C, Vedel AG, Holmgaard F, Siersma V, Nilsson JC, Rasmussen LS. Long-term survival and cognitive function according to blood pressure management during cardiac surgery. A follow-up. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020 Aug;64(7):936-944. doi: 10.1111/aas.13595. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32270483.

254. Ledingham IM. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Watt ILancet.* 1983 Jun 4; 1(8336):1270.

255. Lee A, Zhu F, Underwood MJ, Gomersall CD. Fast-track failure after cardiac surgery: external model validation and implications to ICU bed utilization. *Critical Care Medicine* 2013; 41(5):1205–13.[PUBMED: 23388511].
256. Lee C, Kim YD, Seo DH, Lee JH, Song YK. Conversion of supraventricular tachycardia to normal sinus rhythm by dexmedetomidine treatment. *Korean J Anesthesiol.* 2013 Dec;65(6 Suppl):S123-4. doi: 10.4097/kjae.2013.65.6S.S123. PMID: 24478841; PMCID: PMC3903829.
257. Lee JK, Klein GJ, Krahn AD, Yee R, Zarnke K, Simpson C, Skanes A, Spindler B. Rate-control versus conversion strategy in postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized pilot study. *Am Heart J.* 2000 Dec;140(6):871-7. doi: 10.1067/mhj.2000.111104. PMID: 11099990.
258. Lee LKK, Tsai PNW, Ip KY, Irwin MG. Pre-operative cardiac optimization: a directed review. *Anaesthesia.* 2019 Jan;74 Suppl 1:67-79. doi: 10.1111/anae.14511. PMID: 30604417.
259. Lee S, Hwang H, Yamal JM, Goodman JC, Aisiku IP, Gopinath S, Robertson CS. IMPACT probability of poor outcome and plasma cytokine concentrations are associated with multiple organ dysfunction syndrome following traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2019 Jan 11;131(6):1931-1937. doi: 10.3171/2018.8.JNS18676. PMID: 30641838.
260. Leede E, Kempema J, Wilson C, Rios Tovar AJ, Cook A, Fox E, Regner J, Richmond R, Carrick M, Brown CVR; Texas Trauma Study Group (Frank Buchanan, MBA, Andrew Kolodziej, LaDonna Allen, RN, Victoria E. Herrick, Natalie Tully, MD). A multicenter investigation of the hemodynamic effects of induction agents for trauma rapid sequence intubation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021 Jun 1;90(6):1009-1013. doi: 10.1097/TA.0000000000003132. PMID: 33657073.
261. Leurs PB, Mulder AW, Fiers HA, Hoorntje SJ. Acute renal failure after cardiovascular surgery. Current concepts in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Heart J.* 1989 Dec;10 Suppl H:38-42. doi: 10.1093/eurheartj/10.suppl\_h.38. PMID: 2627962.



262. Lewis C, Levine A, Balmert LC, Chen L, Sherwani SS, Nemeth AJ, Grafman J, Gottesman R, Brown CH 4th, Hogue CW. Neurocognitive, Quality of Life, and Behavioral Outcomes for Patients With Covert Stroke After Cardiac Surgery: Exploratory Analysis of Data From a Prospectively Randomized Trial. *Anesth Analg.* 2021 Nov 1;133(5):1187-1196. doi: 10.1213/ANE.0000000000005690. PMID: 34319914; PMCID: PMC8542565.

263. Lewis K, Alshamsi F, Carayannopoulos KL, Granholm A, Piticararu J, Al Duhailib Z, Chaudhuri D, Spatafora L, Yuan Y, Centofanti J, Spence J, Rochweg B, Perri D, Needham DM, Holbrook A, Devlin JW, Nishida O, Honarmand K, Ergan B, Khorochkov E, Pandharipande P, Alshahrani M, Karachi T, Soth M, Shehabi Y, Møller MH, Alhazzani W; GUIDE group. Dexmedetomidine vs other sedatives in critically ill mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med.* 2022 Jul;48(7):811-840. doi: 10.1007/s00134-022-06712-2. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35648198.

264. Li J, Yu D, Song Y, Cheang I, Wang X. Association Between Postoperative Thrombocytopenia and Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Front Surg.* 2021 Sep 17;8:747986. doi: 10.3389/fsurg.2021.747986. PMID: 34604298; PMCID: PMC8484630.

265. Li WK, Chen XJC, Altshuler D, Islam S, Spiegler P, Emerson L, Bender M. The incidence of propofol infusion syndrome in critically-ill patients. *J Crit Care.* 2022 Oct;71:154098. doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154098. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35724444.

266. Li Z, Zhang GB, Li TW, Zhang Y, Li MD, Wu Y. [Risk factors of low cardiac output syndrome after cardiac valvular surgery in elderly patients with valvular disease complicated with giant left ventricle]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2021 Apr 24;49(4):368-373. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20210302-00187. PMID: 33874687.

267. Limongelli G, Ducceschi V, D'Andrea A, Renzulli A, Sarubbi B, De Feo M, Cerasuolo F, Calabrò R, Cotrufo M. Risk factors for pacemaker implantation following aortic valve replacement: a single centre experience. *Heart.* 2003

Aug;89(8):901-4. doi: 10.1136/heart.89.8.901. PMID: 12860869; PMCID: PMC1767749.

268. Liu H, Ji F, Peng K, Applegate RL 2nd, Fleming N. Sedation After Cardiac Surgery: Is One Drug Better Than Another? *Anesth Analg*. 2017 Apr;124(4):1061-1070. doi: 10.1213/ANE.0000000000001588. PMID: 27984229.

269. 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. *Critical Care*. 2016;20(1):298. doi: 10.1186/s13054-016-1480-5.

270. Liu Y, Zhang L, Wang S, Lu F, Zhen J, Chen W. Dexmedetomidine Reduces Atrial Fibrillation After Adult Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020 Jun;20(3):271-281. doi: 10.1007/s40256-019-00380-2. PMID: 31724106.

271. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Feb;31(1):291-308. doi: 10.1053/j.jvca.2016.05.029. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27671216.

272. Lonardo NW, Mone MC, Nirula R, Kimball EJ, Ludwig K, Zhou X, Sauer BC, Nechodom K, Teng C, Barton RG. Propofol is associated with favorable outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jun 1;189(11):1383-94. doi: 10.1164/rccm.201312-2291OC. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jun 1;189(11):e70. PMID: 24720509.

273. Ltaief Z, Ben-Hamouda N, Rancati V, Gunga Z, Marcucci C, Kirsch M, Liaudet L. Vasoplegic Syndrome after Cardiopulmonary Bypass in Cardiovascular Surgery: Pathophysiology and Management in Critical Care. *J Clin Med*. 2022 Oct 29;11(21):6407. doi: 10.3390/jcm11216407. PMID: 36362635; PMCID: PMC9658078.

274. Lu P, Lu X, Li B, Wang C, Wang X, Ji Y, Liu Z, Li X, Yi C, Song M, Wang X. High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Prediction and Diagnosis of Early Postoperative Hypoxemia after Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *J*

Cardiovasc Dev Dis. 2022 Nov 26;9(12):416. doi: 10.3390/jcdd9120416. PMID: 36547413; PMCID: PMC9783538.

275. Lumlertgul N, Hall A, Camporota L, Crichton S, Ostermann M. Clearance of inflammatory cytokines in patients with septic acute kidney injury during renal replacement therapy using the EMIc2 filter (Clic-AKI study). *Crit Care*. 2021 Jan 28;25(1):39. doi: 10.1186/s13054-021-03476-x. PMID: 33509215; PMCID: PMC7845048.

276. Lunn JK, Stanley TH, Eisele J, Webster L, Woodward A. High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: plasma fentanyl concentrations and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses. *Anesth Analg*. 1979 Sep-Oct; 58(5):390-5.

277. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Taylor PC, Goormastic M, Peper W, et al. Fifteen hundred coronary reoperations. Results and determinants of early and late survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:847- 59.

278. Machado RJ, Saraiva FA, Mancio J, Sousa P, Cerqueira RJ, Barros AS, Lourenço AP, Leite-Moreira AF. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies comparing off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in the elderly. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2022 Feb;63(1):60-68. doi: 10.23736/S0021-9509.21.12012-9. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34792312.

279. Mackie-Savage UF, Lathlean J. The long-term effects of prolonged intensive care stay postcardiac surgery. *J Card Surg*. 2020 Nov;35(11):3099-3107. doi: 10.1111/jocs.14963. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32840916.

280. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tydén H, Thelin S, Hedenstierna G. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology*. 1997 Nov;87(5):1153-63. doi: 10.1097/00000542-199711000-00020. PMID: 9366468.

281. Magoon R, Makhija N, Das D. Vasoplegic syndrome after cardiac surgery: Better the devil you know! *J Card Surg*. 2019 Dec;34(12):1679-1680. doi: 10.1111/jocs.14297. Epub 2019 Oct 26. PMID: 31654579.

282. Mahesh B, Choong CK, Goldsmith K, Gerrard C, Nashef SA, Vuylsteke A. Prolonged stay in intensive care unit is a powerful predictor of adverse outcomes after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 2012 Jul;94(1):109-16. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.02.010. Epub 2012 May 8. PMID: 22579949.
283. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med.* 2001 Dec 18;135(12):1061-73. doi: 10.7326/0003-4819-135-12-200112180-00010. PMID: 11747385.
284. Mali S, Haghaninejad H. Pulmonary complications following cardiac surgery. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2019 Dec 31;4:e280-e285. doi: 10.5114/amsad.2019.91432. PMID: 32368683; PMCID: PMC7191937.
285. Maneta E, Aivalioti E, Tual-Chalot S, Emini Veseli B, Gatsiou A, Stamatelopoulos K, Stellos K. Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis. *Front Immunol.* 2023 Apr 4;14:1144229. doi: 10.3389/fimmu.2023.1144229. PMID: 37081895; PMCID: PMC10110956.
286. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology.* 1990 Jan;72(1):153-84. doi: 10.1097/00000542-199001000-00025. PMID: 2404426.
287. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, Leung JM, Browner WS, Goehner P, Merrick S, Verrier E. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Anesthesiology.* 1992 Mar;76(3):342-53. PMID: 1531742.
288. Mangi AR, Zia K, Ali TA, Karim M, Fatimi SH. Postoperative Atrial Fibrillation Among Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting. *Cureus.* 2019 Mar 27;11(3):e4333. doi: 10.7759/cureus.4333. PMID: 31186998; PMCID: PMC6541155.
289. Mangos GJ, Brown MA, Chan WY, Horton D, Trew P, Whitworth JA. Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. *Aust N Z J Med.* 1995 Aug;25(4):284-9. doi: 10.1111/j.1445-5994.1995.tb01891.x. PMID: 8540867.

290. Manuel L. Temporary epicardial pacing wires post-cardiac surgery: a literature review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2022 Jul;70(7):595-601. doi: 10.1007/s11748-022-01831-5. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35653000.
291. Mastropietro CW, Clark AB, Loke KL, Chaudhry P, Cossu AE, Patel JK, Herrmann JL. Factors associated with the need for inotropic support following pulmonary artery banding surgery for CHD. *Cardiol Young*. 2023 Mar 6:1-7. doi: 10.1017/S1047951123000203. Epub ahead of print. PMID: 36876641.
292. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT; Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1720-9. doi: 10.1001/jama.291.14.1720. PMID: 15082699.
293. Mathis MR, Duggal NM, Likosky DS, Haft JW, Douville NJ, Vaughn MT, Maile MD, Blank RS, Colquhoun DA, Strobel RJ, Janda AM, Zhang M, Kheterpal S, Engoren MC. Intraoperative Mechanical Ventilation and Postoperative Pulmonary Complications after Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2019 Nov;131(5):1046-1062. doi: 10.1097/ALN.0000000000002909. Erratum in: *Anesthesiology*. 2019 Oct 22;:null. PMID: 31403976; PMCID: PMC6800803.
294. Mathis MR, Janda AM, Kheterpal S, Schonberger RB, Pagani FD, Engoren MC, Mentz GB, Shook DC, Muehlschlegel JD; Multicenter Perioperative Outcomes Group. Patient-, Clinician-, and Institution-level Variation in Inotrope Use for Cardiac Surgery: A Multicenter Observational Analysis. *Anesthesiology*. 2023 Aug 1;139(2):122-141. doi: 10.1097/ALN.0000000000004593. PMID: 37094103; PMCID: PMC10524016.
295. Mattke AC, Johnson K, Gibbons K, Long D, Robertson J, Venugopal PS, Blumenthal A, Schibler A, Schlapbach L. Nitric Oxide on Extracorporeal Membrane Oxygenation in Neonates and Children (NECTAR Trial): Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2023 Mar 15;12:e43760. doi: 10.2196/43760. PMID: 36920455; PMCID: PMC10131908.

296. Mazur P, Ząbczyk M, Khan I, Litwinowicz R, Iwaniec T, Kędziora A, Kapelak B, Naturska J. Fibrin clot susceptibility to lysis is impaired after on-pump coronary artery by-pass grafting with tranexamic acid: clinical implications. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2021 Jan 1;32(1):29-36. doi: 10.1097/MBC.0000000000000980. PMID: 33196514.
297. McKinlay KH, Schinderle DB, Swaminathan M, Podgoreanu MV, Milano CA, Messier RH, El-Moalem H, Newman MF, Clements FM, Mathew JP. Predictors of inotrope use during separation from cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004 Aug;18(4):404-8. doi: 10.1053/j.jvca.2004.05.015. PMID: 15365918.
298. McQuay HJ Br. Opioid clinical pharmacology and routes of administration. *Med Bull*. 1991 Jul; 47(3):703-17.
299. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest*. 1995 Apr;107(4):1062-73. doi: 10.1378/chest.107.4.1062. PMID: 7705118.
300. Mefford B, Donaldson JC, Bissell BD. To Block or Not: Updates in Neuromuscular Blockade in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Pharmacother*. 2020 Sep;54(9):899-906. doi: 10.1177/1060028020910132. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32111121.
301. Meimoun P, Zeghdi R, D'Attelis N, Berrebi A, Braunberger E, Deloche A, Fabiani JN, Carpentier A. Frequency, predictors, and consequences of atrioventricular block after mitral valve repair. *Am J Cardiol*. 2002 May 1;89(9):1062-6. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02276-2. PMID: 11988196.
302. Meiser A, Volk T, Wallenborn J, Guenther U, Becher T, Bracht H, Schwarzkopf K, Knafelj R, Falthausser A, Thal SC, Soukup J, Kellner P, Drüner M, Vogelsang H, Bellgardt M, Sackey P; Sedaconda study group. Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label,

phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Nov;9(11):1231-1240. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00323-4. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34454654.

303. Mete EMT, Bastopcu M, Acarel M. 24th hour vasoactive inotrope score is associated with poor outcome in adult cardiac surgery. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2023 May 19;69(5):e20221433. doi: 10.1590/1806-9282.20221433. PMID: 37222322; PMCID: PMC10204832.

304. Michael C. Reade, M.B., B.S., D.Phil., and Simon Finfer, M.D. Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit. January 30, 2014 *N Engl J Med* 2014; 370:444-454 DOI: 10.1056/NEJMra1208705.

305. Mo Y, Shcherbakova N, Zeibeq J, Muzykovsky K, Li WK, Gasperino J. Clinical and economic impact of the use of dexmedetomidine for sedation in the intensive care unit compared to propofol. *Int J Clin Pharm*. 2020 Dec;42(6):1419-1424. doi: 10.1007/s11096-020-01103-3. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32860596.

306. Mohtasham Kia Y, Cannavo A, Bahiraie P, Alilou S, Saeedian B, Babajani N, Ghondaghsaz E, Khalaji A, Behnoush AH. Insights into the Role of Galectin-3 as a Diagnostic and Prognostic Biomarker of Atrial Fibrillation. *Dis Markers*. 2023 Oct 9;2023:2097012. doi: 10.1155/2023/2097012. PMID: 37849915; PMCID: PMC10578984.

307. Mojcik CF, Levy JH. Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2001 Feb;71(2):745-54. doi: 10.1016/s0003-4975(00)02218-9. PMID: 11235755.

308. Molina RS, Molina-Rodríguez MA, Rincón FM, Maldonado JD. Cardiac Operative Risk in Latin America: A Comparison of Machine Learning Models vs EuroSCORE-II. *Ann Thorac Surg*. 2022 Jan;113(1):92-99. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.02.052. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33689741.

309. Mondello C, Ventura Spagnolo E, Cardia L, Sapienza D, Scurria S, Gualniera P, Asmundo A. Membrane Attack Complex in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: A Systematic Review for Post Mortem Applications.

Diagnostics (Basel). 2020 Nov 2;10(11):898. doi: 10.3390/diagnostics10110898. PMID: 33147886; PMCID: PMC7692679.

310. Montes FR, Maldonado JD, Paez S, Ariza F. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative pulmonary dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004 Dec;18(6):698-703. doi: 10.1053/j.jvca.2004.08.004. PMID: 15650976.

311. Mori S S, Fujii G G, Ishida H H, Tomari S S, Matsuura A A, Yoshida K K. Atrial flutter after coronary artery bypass grafting: proposed mechanism as illuminated by independent predictors. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Feb;9(1):50-6. PMID: 12667130.

312. Moskowitz G, Hong KN, Giustino G, Gillinov AM, Ailawadi G, DeRose JJ Jr, Iribarne A, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Egorova NN. Incidence and Risk Factors for Permanent Pacemaker Implantation Following Mitral or Aortic Valve Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Nov 26;74(21):2607-2620. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1064. PMID: 31753204; PMCID: PMC7968118.

313. Mostafa A, El-Haddad MA, Shenoy M, Tuliani T. Atrial fibrillation post cardiac bypass surgery. *Avicenna J Med.* 2012 Jul;2(3):65-70. doi: 10.4103/2231-0770.102280. PMID: 23826549; PMCID: PMC3697424.

314. Motiejunaite J, Deniau B, Blet A, Gayat E, Mebazaa A. Inotropes and vasopressors are associated with increased short-term mortality but not long-term survival in critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022 Feb;41(1):101012. doi: 10.1016/j.accpm.2021.101012. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34952218.

315. Muhammad R, Dharmadjati BB, Mulia EPB, Rachmi DA. Vasoplegia: Mechanism and Management Following Cardiopulmonary Bypass. *Eurasian J Med.* 2022 Feb;54(1):92-99. doi: 10.5152/eurasianjmed.2022.20394. PMID: 35307639; PMCID: PMC9634875.

316. Müller M, Junger A, Bräu M, Kwapisz MM, Schindler E, Akintürk H, Benson M, Hempelmann G. Incidence and risk calculation of inotropic support in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass using an



automated anaesthesia record-keeping system. *Br J Anaesth*. 2002 Sep;89(3):398-404. doi: 10.1093/bja/89.3.398. PMID: 12402717.

317. Mulpuru SK, Patel DV, Wilbur SL, Vasavada BC, Furqan T. Electrical storm and termination with propofol therapy: a case report. *Int J Cardiol*. 2008 Aug 1;128(1):e6-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.05.052. Epub 2007 Aug 13. PMID: 17692956.

318. Murkin JM. Attenuation of neurologic injury during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2001 Nov;72(5):S1838-44. doi: 10.1016/s0003-4975(01)03258-1. PMID: 11722118.

319. Murugesh WR, Prasad SS, Ramachandrappa Sujay K, Dinesh Kumar US. Is a fixed low-dose protamine better at reducing postoperative bleeding in off pump coronary artery bypass grafting? *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2021 Nov;29(9):922-927. doi: 10.1177/0218492321997393. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33626877.

320. Namadian M, Taran Z. The Effect of Sedation Protocol on Sedation Level and Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions on Mechanically Ventilated Patients. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2021 Jul 20;26(4):316-323. doi: 10.4103/ijnmr.IJNMR\_165\_20. PMID: 34422611; PMCID: PMC8344634.

321. Nardi P, Pellegrino A, Scafuri A, Bellos K, De Propriis S, Polisca P, Chiariello L. Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, risk factors and surgical technical aspects. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010 Jan;11(1):14-9. doi: 10.2459/JCM.0b013e32832f9fde. PMID: 19829137.

322. Narui R, Matsuo S, Isogai R, Tokutake K, Yokoyama K, Kato M, Ito K, Tanigawa SI, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Shibayama K, Miyanaga S, Sugimoto K, Yoshimura M, Yamane T. Impact of deep sedation on the electrophysiological behavior of pulmonary vein and non-PV firing during catheter ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017 Jun;49(1):51-57. doi: 10.1007/s10840-017-0238-6. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28285382.

323. National Adult Cardiac Surgery Audit. Summary report. 2021 [https://www.nicor.org.uk/wp-content/uploads/2021/10/NACSA-Domain-Report\\_2021\\_FINAL.pdf](https://www.nicor.org.uk/wp-content/uploads/2021/10/NACSA-Domain-Report_2021_FINAL.pdf)

324. National Guideline Centre (UK). Statins for preventing atrial fibrillation after cardiothoracic surgery: Atrial fibrillation: diagnosis and management: Evidence review M. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Apr. PMID: 34165934.

325. Neupane B, Pandya H, Pandya T, Austin R, Spooner N, Rudge J, Mulla H. Inflammation and cardiovascular status impact midazolam pharmacokinetics in critically ill children: An observational, prospective, controlled study. *Pharmacol Res Perspect*. 2022 Oct;10(5):e01004. doi: 10.1002/prp2.1004. PMID: 36036654; PMCID: PMC9422629.

326. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, White WD, Landolfo K, Reves JG, Laskowitz DT, Mark DB, Blumenthal JA; Neurologic Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesia Research Endeavors (CARE) Investigators of the Duke Heart Center. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke*. 2001 Dec 1;32(12):2874-81. doi: 10.1161/hs1201.099803. PMID: 11739990.

327. Ngo L, Duc T, Van BV, Hoang K, Tien Le D, Nguyen HC, Nguyen TT, Freedman B, Lowres N. Incidence of New Onset Atrial Fibrillation After Cardiovascular Surgery in Vietnam: Results From A Novel Screening Strategy. *J Atr Fibrillation*. 2021 Aug 31;14(2):20200503. doi: 10.4022/jafib.20200503. PMID: 34950376; PMCID: PMC8691272.

328. Nie J, Chen C, Xie J, Ding G. Oral midazolam vs. intranasal dexmedetomidine plus oral midazolam for sedation of pediatric outpatients: a double-blinded randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2023 Oct 10;23(1):341. doi: 10.1186/s12871-023-02289-5. PMID: 37817075; PMCID: PMC10563331.

329. Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K, Jakobsen CJ. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac

surgery: results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology*. 2014 May;120(5):1098-108. doi: 10.1097/ALN.0000000000000224. PMID: 24614322.

330. Nielsen DV, Johnsen SP, Madsen M, Jakobsen CJ. Variation in use of perioperative inotropic support therapy in cardiac surgery: time for reflection? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011 Mar;55(3):352-8. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02382.x. PMID: 21288219.

331. Novaes MA, Knobel E, Bork AM, Pavão OF, Nogueira-Martins LA, Ferraz MB. Stressors in ICU: perception of the patient, relatives and health care team. *Intensive Care Med*. 1999 Dec;25(12):1421-6. doi: 10.1007/s001340051091. PMID: 10660851.

332. Nuttall GA, Erchul DT, Haight TJ, Ringhofer SN, Miller TL, Oliver WC Jr, Zehr KJ, Schroeder DR. A comparison of bleeding and transfusion in patients who undergo coronary artery bypass grafting via sternotomy with and without cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003 Aug;17(4):447-51. doi: 10.1016/s1053-0770(03)00148-4. PMID: 12968231.

333. Oliveira EG, Garcia PC, Citolino Filho CM, de Souza Nogueira L. The influence of delayed admission to intensive care unit on mortality and nursing workload: a cohort study. *Nurs Crit Care*. 2019 Nov;24(6):381-386. doi: 10.1111/nicc.12402. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30478867.

334. Omar A, Ehab M Elshihy, Mahmoud Singer, David Zarif, Omar Dawoud. Perioperative Risk Factors Predisposing to Atrial Fibrillation After CABG Surgery. *Heart Surg Forum*. 2021 Apr 27;24(2):E402-E406. doi: 10.1532/hsf.3759. PMID: 33973515.

335. Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med*. 1997 May 15;336(20):1429-34. doi: 10.1056/NEJM199705153362006. Erratum in: *N Engl J Med* 1997 Jul 17;337(3):209. PMID: 9145681.

336. Orlando R. Suero, Yangseon Park, Patrick M. Wieruszewski, Subhasis Chatterjee, Management of Vasoplegic Shock in the Cardiovascular Intensive Care

Unit after Cardiac Surgery, *Critical Care Clinics*, 2023, ISSN 0749-0704, doi: org/10.1016/j.ccc.2023.06.002.

337. Ortmann LA, Keshary M, Bisselou KS, Kutty S, Affolter JT. Association Between Postoperative Dexmedetomidine Use and Arrhythmias in Infants After Cardiac Surgery. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2019 Jul;10(4):440-445. doi: 10.1177/2150135119842873. PMID: 31307294.

338. Padilha KG, Sousa RM, Kimura M, Miyadahira AM, da Cruz DA, Vattimo Mde F, Fusco SR, de Campos ME, Mendes EM, Mayor ER. Nursing workload in intensive care units: a study using the Therapeutic Intervention Scoring System-28 (TISS-28). *Intensive Crit Care Nurs*. 2007 Jun;23(3):162-9. doi: 10.1016/j.iccn.2006.07.004. Epub 2007 Feb 27. PMID: 17329107.

339. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA Jr, Dittus R, Ely EW. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*. 2008 Jul;65(1):34-41. doi: 10.1097/TA.0b013e31814b2c4d. PMID: 18580517; PMCID: PMC3773485.

340. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006 Jan;104(1):21-6. doi: 10.1097/00000542-200601000-00005. PMID: 16394685.

341. Pappa M, Theodosiadis N, Tsounis A, Sarafis P. Pathogenesis and treatment of post-operative cognitive dysfunction. *Electron Physician*. 2017 Feb 25;9(2):3768-3775. doi: 10.19082/3768. PMID: 28465805; PMCID: PMC5410904.

342. Paramsothy J, Gutlapalli SD, Ganipineni VDP, Mulango I, Okorie IJ, Arrey Agbor DB, Delp C, Apple H, Kheyson B, Nfonoyim J, Isber N, Yalamanchili M. Propofol in ICU Settings: Understanding and Managing Anti-Arrhythmic, Pro-Arrhythmic Effects, and Propofol Infusion Syndrome. *Cureus*. 2023 Jun 15;15(6):e40456. doi: 10.7759/cureus.40456. PMID: 37456460; PMCID: PMC10349530.

343. Parolari A, Pesce LL, Trezzi M, Cavallotti L, Kassem S, Loardi C, Pacini D, Tremoli E, Alamanni F. EuroSCORE performance in valve surgery: a

meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2010 Mar;89(3):787-93, 793.e1-2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.11.032. PMID: 20172129.

344. Passaroni AC, Silva MA, Yoshida WB. Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015 Mar-Apr;30(2):235-45. doi: 10.5935/1678-9741.20150021. PMID: 26107456; PMCID: PMC4462970.

345. Patel SB, Kress JP. Sedation and analgesia in the mechanically ventilated patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Mar 1;185(5):486-97. doi: 10.1164/rccm.201102-0273CI. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22016443.

346. Pazhani Y, Roth J, Kataria V, Nguyen HL, Ramos A, Mooney J. Impact of ketamine versus fentanyl continuous infusion on opioid use in patients admitted to a surgical-trauma intensive care unit. *J Opioid Manag.* 2022 May-Jun;18(3):257-264. doi: 10.5055/jom.2022.0717. PMID: 35666482.

347. Pearson SD, Patel BK. Evolving targets for sedation during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2020 Feb;26(1):47-52. doi: 10.1097/MCC.0000000000000687. PMID: 31764193; PMCID: PMC8086012.

348. Peck TE, Hill SA, Williams M. *Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care.* 2nd ed. Cambridge University Press, Greenwich Medical Media Ltd; 2003. pp. 89-161

349. Peng S, Wang J, Yu H, Cao G, Liu P. Influence of Dexmedetomidine on Post-operative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Nov 25;8:721264. doi: 10.3389/fcvm.2021.721264. PMID: 34901203; PMCID: PMC8655306.

350. Peres IT, Hamacher S, Oliveira FLC, Thomé AMT, Bozza FA. What factors predict length of stay in the intensive care unit? Systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2020 Dec;60:183-194. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.08.003. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32841815.

351. Peretto G, Durante A, Limite LR, Cianflone D. Postoperative arrhythmias after cardiac surgery: incidence, risk factors, and therapeutic

management. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:615987. doi: 10.1155/2014/615987. Epub 2014 Jan 6. PMID: 24511410; PMCID: PMC3912619.

352. Peterson ED, Coombs LP, Ferguson TB, Shroyer AL, DeLong ER, Grover FL, Edwards FH. Hospital variability in length of stay after coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeon's National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg.* 2002 Aug;74(2):464-73. doi: 10.1016/s0003-4975(02)03694-9. PMID: 12173830.

353. Pfortmueller CA, Faeh L, Müller M, Eberle B, Jenni H, Zante B, Prazak J, Englberger L, Takala J, Jakob SM. Fluid management in patients undergoing cardiac surgery: effects of an acetate- versus lactate-buffered balanced infusion solution on hemodynamic stability (HEMACETAT). *Crit Care.* 2019 May 6;23(1):159. doi: 10.1186/s13054-019-2423-8. PMID: 31060591; PMCID: PMC6503387.

354. Pfortmueller CA, Messmer AS, Hess B, Reineke D, Jakob L, Wenger S, Waskowski J, Zuercher P, Stoehr F, Erdoes G, Luedi MM, Jakob SM, Englberger L, Schefold JC. Hypertonic saline for fluid resuscitation after cardiac surgery (HERACLES): study protocol for a preliminary randomised controlled clinical trial. *Trials.* 2019 Jun 14;20(1):357. doi: 10.1186/s13063-019-3420-6. PMID: 31200756; PMCID: PMC6570959.

355. Pieri M, Belletti A, Monaco F, Pisano A, Musu M, Dalessandro V, Monti G, Finco G, Zangrillo A, Landoni G. Outcome of cardiac surgery in patients with low preoperative ejection fraction. *BMC Anesthesiol.* 2016 Oct 18;16(1):97. doi: 10.1186/s12871-016-0271-5. PMID: 27760527; PMCID: PMC5069974.

356. Pires LA, Wagshal AB, Lancey R, Huang SK. Arrhythmias and conduction disturbances after coronary artery bypass graft surgery: epidemiology, management, and prognosis. *Am Heart J.* 1995 Apr;129(4):799-808. doi: 10.1016/0002-8703(95)90332-1. PMID: 7900634.

357. Podolecki TS, Lenarczyk RK, Kowalczyk JP, Jedrzejczyk-Patej EK, Chodor PK, Mazurek MH, Francuz PJ, Streb WA, Mitrega KA, Kalarus ZF. Risk stratification for complex ventricular arrhythmia complicating ST-segment elevation

myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2018 Dec;29(8):681-686. doi: 10.1097/MCA.0000000000000662. PMID: 30234552.

358. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, Iung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Berghe G, Vermassen F, Hoeks SE, Vanhorebeek I, Vahanian A, Auricchio A, Bax JJ, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearns P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, De Caterina R, Agewall S, Al Attar N, Andreotti F, Anker SD, Baron-Esquivias G, Berkenboom G, Chapoutot L, Cifkova R, Faggiano P, Gibbs S, Hansen HS, Iserin L, Israel CW, Kornowski R, Eizagaechegarria NM, Pepi M, Piepoli M, Priebe HJ, Scherer M, Stepinska J, Taggart D, Tubaro M; Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of European Society of Cardiology (ESC); European Society of Anaesthesiology (ESA). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol.* 2010 Feb;27(2):92-137. doi: 10.1097/EJA.0b013e328334c017. PMID: 20068416.

359. Pratik P Pandharipande, Robert D Sanders, Timothy D Girard, Stuart McGrane, Jennifer L Thompson, Ayumi K Shintani, Daniel L Herr, Mervyn Maze, E. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. E Wesley Ely for the MENDS investigators. *Crit Care.* 2011;15(1):402. DOI: 10.1186/cc8916.

360. Pun BT, Dunn J. The sedation of critically ill adults: Part 1: Assessment. The first in a two-part series focuses on assessing sedated patients in the ICU. *Am J Nurs.* 2007 Jul;107(7):40-8; quiz 49. doi: 10.1097/01.NAJ.0000279265.66906.2f. PMID: 17589228.

361. Puntillo KA, Arai S, Cohen NH, Gropper MA, Neuhaus J, Paul SM, Miaskowski C. Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying. *Crit Care Med.* 2010 Nov;38(11):2155-60. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f267ee. PMID: 20711069; PMCID: PMC3377582.
362. Qu JZ, Mueller A, McKay TB, Westover MB, Shelton KT, Shaefi S, D'Alessandro DA, Berra L, Brown EN, Houle TT, Akeju O; MINDDS Study Team. Nighttime dexmedetomidine for delirium prevention in non-mechanically ventilated patients after cardiac surgery (MINDDS): A single-centre, parallel-arm, randomised, placebo-controlled superiority trial. *EClinicalMedicine.* 2022 Dec 24;56:101796. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101796. PMID: 36590787; PMCID: PMC9800196.
363. Raja SG. Decreased release of endothelin after OPCAB: implications of the evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004 Oct;18(5):680. doi: 10.1053/j.jvca.2004.07.024. PMID: 15578491.
364. Raja SG. Pump or no pump for coronary artery bypass: current best available evidence. *Tex Heart Inst J.* 2005;32(4):489-501. PMID: 16429892; PMCID: PMC1351819.
365. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J.* 1974 Jun 22;2(5920):656-9. doi: 10.1136/bmj.2.5920.656. PMID: 4835444; PMCID: PMC1613102.
366. Rappoport N, Shahian DM, Galai N, Aviel G, Keaney JF Jr, Shapira OM. Volume-Outcome Relationship of Resternotomy Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2023 Aug;116(2):287-295. doi: 10.1016/j.athoracsur.2022.09.049. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36328096.
367. Rasulo FA, Hopkins P, Lobo FA, Pandin P, Matta B, Carozzi C, Romagnoli S, Absalom A, Badenes R, Bleck T, Caricato A, Claassen J, Denault A, Honorato C, Motta S, Meyfroidt G, Radtke FM, Ricci Z, Robba C, Taccone FS, Vespa P, Nardiello I, Lamperti M. Processed Electroencephalogram-Based Monitoring to Guide Sedation in Critically Ill Adult Patients: Recommendations from an International Expert Panel-Based Consensus. *Neurocrit Care.* 2023



Apr;38(2):296-311. doi: 10.1007/s12028-022-01565-5. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35896766; PMCID: PMC10090014.

368. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2014 Jan 30;370(5):444-54. doi: Hughes CG10.1056/NEJMra1208705. PMID: 24476433.

369. Relander K, Hietanen M, Rantanen K, Rämö J, Vento A, Saastamoinen KP, Roine RO, Soinne L. Postoperative cognitive change after cardiac surgery predicts long-term cognitive outcome. *Brain Behav.* 2020 Sep;10(9):e01750. doi: 10.1002/brb3.1750. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32681544; PMCID: PMC7507551.

370. Rezaei Y, Peighambari MM, Naghshbandi S, Samiei N, Ghavidel AA, Dehghani MR, Haghjoo M, Hosseini S. Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020 Feb;20(1):19-49. doi: 10.1007/s40256-019-00365-1. PMID: 31502217.

371. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG, SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 2009 Feb 4; 301(5):489-99.

372. Risom EC, Buggeskov KB, Petersen RH, Mortensen J, Ravn HB. Influence of reduced diffusing capacity and FEV1 on outcome after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021 Oct;65(9):1221-1228. doi: 10.1111/aas.13935. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34089538.

373. Ritchie BM, Torbic H, DeGrado JR, Reardon DP. Sedation Variability Increases Incidence of Delirium in Adult Medical Intensive Care Unit Patients at a Tertiary Academic Medical Center. *Am J Ther.* 2019 Jan/Feb;26(1):e92-e95. doi: 10.1097/MJT.0000000000000455. PMID: 27340907.

374. Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, Schumaker G, Kuper PJ, Papadopoulos S, Yogaratnam D, Kendall E, Xamplas R, Gerlach AT, Szumita PM, Anger KE, Arpino PA, Voils SA, Grgurich P, Ruthazer R, Devlin JW. Incidence of

propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care*. 2009; 13(5):R169.

375. Robertshaw HJ. An anti-inflammatory role for tranexamic acid in cardiac surgery? *Crit Care*. 2008;12(1):105. doi: 10.1186/cc6210. Epub 2008 Jan 16. PMID: 18254939; PMCID: PMC2374601.

376. Rollins SA, Johnson KK, Li L, Birks C, Matis LA, Rother RP. Role of porcine P-selectin in complement-dependent adhesion of human leukocytes to porcine endothelial cells. *Transplantation*. 2000 Apr 27;69(8):1659-67. doi: 10.1097/00007890-200004270-00023. PMID: 10836378.

377. Royster RL, Butterworth JF 4th, Prough DS, Johnston WE, Thomas JL, Hogan PE, Case LD, Gravlee GP. Preoperative and intraoperative predictors of inotropic support and long-term outcome in patients having coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg*. 1991 Jun;72(6):729-36. doi: 10.1213/00000539-199106000-00002. PMID: 1827965.

378. Rubino AS, De Santo LS, Montella AP, Golini Petrarcone C, Palmieri L, Galbiati D, Galdieri N, De Feo M. Prognostic Implication of Preoperative Anemia in Redo Cardiac Surgery: A Single-Center Propensity-Matched Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Apr 6;10(4):160. doi: 10.3390/jcdd10040160. PMID: 37103039; PMCID: PMC10146465.

379. Russell MR, Galloti R, Moore JP. Initial experience with transcatheter pacemaker implantation for adults with congenital heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019 Aug;30(8):1362-1366. doi: 10.1111/jce.13961. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31045294.

380. Sá MP, Nogueira JR, Ferraz PE, Figueiredo OJ, Cavalcante WC, Cavalcante TC, Silva HT, Santos CA, Lima RO, Vasconcelos FP, Lima Rde C. Risk factors for low cardiac output syndrome after coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012 Apr-Jun;27(2):217-23. doi: 10.5935/1678-9741.20120037. PMID: 22996972.

381. Saarenmaa E, Huttunen P, Leppäluoto J, Meretoja O, Fellman V. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants

after birth: A randomized trial. *J Pediatr.* 1999 Feb;134(2):144-50. doi: 10.1016/s0022

382. Sabbag A, Berkovich A, Raanani E, Volvovitch D, McIntyre WF, Kassif Y, Kogan A, Glikson M, Beinart R. Subclinical postoperative atrial fibrillation: a randomized trial. *Front Cardiovasc Med.* 2023 May 25;10:1153275. doi: 10.3389/fcvm.2023.1153275. PMID: 37304958; PMCID: PMC10248069.

383. Sachweh JS, Vazquez-Jimenez JF, Schöndube FA, Daebritz SH, Dörge H, Mühler EG, Messmer BJ. Twenty years experience with pediatric pacing: epicardial and transvenous stimulation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000 Apr;17(4):455-61. doi: 10.1016/s1010-7940(00)00364-x. PMID: 10773570.

384. Sackey PV, Martling CR, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med.* 2004 Nov;32(11):2241-6. doi: 10.1097/01.ccm.0000145951.76082.77. PMID: 15640636.

385. Sacks LD, Hollander SA, Zhang Y, Ryan KR, Ford MA, Maeda K, Murray JM, Almond CS, Kwiatkowski DM. Vasoplegia after pediatric cardiac transplantation in patients supported with a continuous flow ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Jun;157(6):2433-2440. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.100. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30929985.

386. Salameh A, Dhein S, Dähnert I, Klein N. Neuroprotective Strategies during Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Int J Mol Sci.* 2016 Nov 21;17(11):1945. doi: 10.3390/ijms17111945. PMID: 27879647; PMCID: PMC5133939.

387. Sapin PM, Woelfel AK, Foster JR. Unexpected ventricular tachyarrhythmias soon after cardiac surgery. *Am J Cardiol.* 1991 Oct 15;68(10):1099-100. doi: 10.1016/0002-9149(91)90505-f. PMID: 1927928.

388. Schapira M, Despland E, Scott CF, Boxer LA, Colman RW. Purified human plasma kallikrein aggregates human blood neutrophils. *J Clin Invest.* 1982 May;69(5):1199-202. doi: 10.1172/jci110557. PMID: 6917855; PMCID: PMC370186.

389. Schmidt B, Schneider J, Deffner T, Rosendahl J. Hypnotic suggestions of safety improve well-being in non-invasively ventilated patients in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2021 Apr;47(4):485-486. doi: 10.1007/s00134-021-06364-8. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33590259; PMCID: PMC7884204.

390. Schonberger RB. Transfusion Thresholds in Cardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2021 Oct 1;133(4):e51-e52. doi: 10.1213/ANE.0000000000005674. PMID: 34524996.

391. Schurr UP, Berli J, Berdajs D, Häusler A, Dzemali O, Emmert M, Seifert B, Genoni M. Incidence and risk factors for pacemaker implantation following aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Nov;11(5):556-60. doi: 10.1510/icvts.2010.249904. Epub 2010 Aug 30. PMID: 20805253.

392. Seese L, Sultan I, Gleason T, Wang Y, Thoma F, Navid F, Kilic A. Outcomes of Conventional Cardiac Surgery in Patients With Severely Reduced Ejection Fraction in the Modern Era. *Ann Thorac Surg.* 2020 May;109(5):1409-1418. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.08.033. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31557479.

393. Seo Y, Lee HJ, Ha EJ, Ha TS. 2021 KSCCM clinical practice guidelines for pain, agitation, delirium, immobility, and sleep disturbance in the intensive care unit. *Acute Crit Care.* 2022 Feb;37(1):1-25. doi: 10.4266/acc.2022.00094. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35279975; PMCID: PMC8918705.

394. Sessler CN, Grap MJ, Ramsay MA. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care.* 2008;12 Suppl 3(Suppl 3):S2. doi: 10.1186/cc6148. Epub 2008 May 14. PMID: 18495053; PMCID: PMC2391268.

395. Sessler DI, Meyhoff CS, Zimmerman NM, Mao G, Leslie K, Vásquez SM, Balaji P, Alvarez-Garcia J, Cavalcanti AB, Parlow JL, Rahate PV, Seeberger MD, Gossetti B, Walker SA, Premchand RK, Dahl RM, Duceppe E, Rodseth R, Botto F, Devereaux PJ. Period-dependent Associations between Hypotension during and for Four Days after Noncardiac Surgery and a Composite of Myocardial

Infarction and Death: A Substudy of the POISE-2 Trial. *Anesthesiology*. 2018 Feb;128(2):317-327. doi: 10.1097/ALN.0000000000001985. PMID: 29189290.

396. Shahin J, DeVarenes B, Tse CW, Amarica DA, Dial S. The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care*. 2011 Jul 7;15(4):R162. doi: 10.1186/cc10302. PMID: 21736726; PMCID: PMC3387599.

397. Shahzad G. Raja, Chapter 39 - Inflammatory injury in cardiopulmonary bypass. Editor(s): Kaan Kıralli, Joseph S. Coselli, Afksendiyos Kalangos, *Cardiopulmonary Bypass*, Academic Press, 2023, Pages 603-616, ISBN 9780443189180, doi: 10.1016/B978-0-443-18918-0.00039-5.

398. Shaik FA, Slotwiner DJ, Gustafson GM, Dai X. Intra-procedural arrhythmia during cardiac catheterization: A systematic review of literature. *World J Cardiol*. 2020 Jun 26;12(6):269-284. doi: 10.4330/wjc.v12.i6.269. PMID: 32774779; PMCID: PMC7383354.

399. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nasraway SA, Schein RM, Spevetz A, Stone JR. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: an executive summary. Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 1995 Sep;23(9):1596-600. doi: 10.1097/00003246-199509000-00021. PMID: 7664563.

400. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, Bin Kadiman S, McArthur CJ, Murray L, Reade MC, Seppelt IM, Takala J, Wise MP, Webb SA; ANZICS Clinical Trials Group and the SPICE III Investigators. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2506-2517. doi: 10.1056/NEJMoa1904710. Epub 2019 May 19. PMID: 31112380.

401. Shelly MP, Mendel L, Park GR. Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia*. 1987 Jun;42(6):619-26. doi: 10.1111/j.1365-2044.1987.tb03086.x. PMID: 3618995.

402. Shenkman Z, Shir Y, Weiss YG, Bleiberg B, Gross D. The effects of cardiac surgery on early and late pulmonary functions. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Oct;41(9):1193-9. doi: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04865.x. PMID: 9366943.
403. Shimizu J, Tabata T, Tsujita Y, Yamane T, Yamamoto Y, Tsukamoto T, Ogawa N, Kim H, Urushitani M, Eguchi Y. Propofol infusion syndrome complicated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a case report. *Acute Med Surg*. 2019 Dec 4;7(1):e473. doi: 10.1002/ams2.473. PMID: 31988785; PMCID: PMC6971469.
404. Shingu Y, Kubota S, Wakasa S, Ooka T, Tachibana T, Matsui Y. Postoperative atrial fibrillation: mechanism, prevention, and future perspective. *Surg Today*. 2012 Sep;42(9):819-24. doi: 10.1007/s00595-012-0199-4. Epub 2012 May 23. PMID: 22619000.
405. Simões JL, Sa-Couto P, Simões CJ, Oliveira C, Dos Santos NM, Mateus J, Magalhães CP, Martins M. Nursing workload assessment in an intensive care unit: A 5-year retrospective analysis. *J Clin Nurs*. 2021 Feb;30(3-4):528-540. doi: 10.1111/jocn.15570. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33238046.
406. Sinderá P, Kucewicz-Czech E, Wilczek G. Assessment of Selected Immune Parameters in Patients Undergoing Cardiac Surgery with the Use of Cardiopulmonary Bypass: Aspects of Age and Sex-A Pilot Study. *Biomedicines*. 2023 Apr 20;11(4):1224. doi: 10.3390/biomedicines11041224. PMID: 37189842; PMCID: PMC10135614.
407. Singh A, Anjankar AP. Propofol-Related Infusion Syndrome: A Clinical Review. *Cureus*. 2022 Oct 17;14(10):e30383. doi: 10.7759/cureus.30383. PMID: 36407194; PMCID: PMC9671386.
408. Singh P, Kemper C. Complement, complosome, and complotype: A perspective. *Eur J Immunol*. 2023 Apr 30:e2250042. doi: 10.1002/eji.202250042. Epub ahead of print. PMID: 37120820; PMCID: PMC10613581.
409. Singh Y, Villaescusa JU, da Cruz EM, Tibby SM, Bottari G, Saxena R, Guillén M, Herce JL, Di Nardo M, Cecchetti C, Brierley J, de Boode W, Lemson J.

Recommendations for hemodynamic monitoring for critically ill children-expert consensus statement issued by the cardiovascular dynamics section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Crit Care*. 2020 Oct 22;24(1):620. doi: 10.1186/s13054-020-03326-2. PMID: 33092621; PMCID: PMC7579971.

410. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg*. 2010 Aug;111(2):451-63. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d7e1b8. Epub 2010 Apr 7. Erratum in: *Anesth Analg*. 2012 Jul;115(1):169. PMID: 20375300.

411. Smith HAB, Besunder JB, Betters KA, Johnson PN, Srinivasan V, Stormorken A, Farrington E, Golianu B, Godshall AJ, Acinelli L, Almgren C, Bailey CH, Boyd JM, Cisco MJ, Damian M, deAlmeida ML, Fehr J, Fenton KE, Gilliland F, Grant MJC, Howell J, Ruggles CA, Simone S, Su F, Sullivan JE, Tegtmeyer K, Traube C, Williams S, Berkenbosch JW. 2022 Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility. *Pediatr Crit Care Med*. 2022 Feb 1;23(2):e74-e110. doi: 10.1097/PCC.0000000000002873. PMID: 35119438.

412. Smithburger PL, Patel MK. Pharmacologic Considerations Surrounding Sedation, Delirium, and Sleep in Critically Ill Adults: A Narrative Review. *J Pharm Pract*. 2019 Jun;32(3):271-291. doi: 10.1177/0897190019840120. Epub 2019 Apr 7. PMID: 30955461.

413. Snellen F, Lauwers P, Demeyere R, Byttebier G, Van Aken H. The use of midazolam versus propofol for short-term sedation following coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med*. 1990;16(5):312-6. doi: 10.1007/BF01706356. PMID: 2212256.

414. Soltani G, Jahanbakhsh S, Tashnizi MA, et al. Effects of dexmedetomidine on heart arrhythmia prevention in off-pump coronary artery

bypass surgery: A randomized clinical trial. *Electron Physician*. 2017;9(10):5578-5587. Published 2017 Oct 25. doi:10.19082/5578.

415. Song J, Liang Z, Wang Y, Han Z, Ren X. Incidence of permanent pacemaker implantation after valve replacement surgery : Cardiac structure and function at 1-year follow-up. *Herz*. 2021 Apr;46(Suppl 1):109-114. English. doi: 10.1007/s00059-020-04895-2. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32123932.

416. Spanjersberg AJ, Ottervanger JP, Nierich AP, Speekenbrink RGH, Stooker W, Hoogendoorn M, van Veghel D, Houterman S, Brandon Bravo Bruinsma GJ. Implementation of a specific safety check is associated with lower postoperative mortality in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 May;159(5):1882-1890.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.07.094. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31582206.

417. Sponholz C, Schelenz C, Reinhart K, Schirmer U, Stehr SN. Catecholamine and volume therapy for cardiac surgery in Germany--results from a postal survey. *PLoS One*. 2014 Aug 1;9(8):e103996. doi: 10.1371/journal.pone.0103996. PMID: 25084362; PMCID: PMC4118968.

418. Sponholz C, Sommerfeld O, Moehl C, Lehmann T, Franz M, Bauer M, Doenst T, Faerber G, Diab M. Intraoperative Cell Savage, Infection and Organ Failure in Infective Endocarditis Patients-A Retrospective Single Center Evaluation. *J Clin Med*. 2023 Jan 3;12(1):382. doi: 10.3390/jcm12010382. PMID: 36615185; PMCID: PMC9821775.

419. Squicciarro E, Stasi A, Lorusso R, Paparella D. Narrative review of the systemic inflammatory reaction to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*. 2022 Apr;46(4):568-577. doi: 10.1111/aor.14171. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35061922; PMCID: PMC9303696.

420. Stahl GL, Reenstra WR, Frenzl G. Complement-mediated loss of endothelium-dependent relaxation of porcine coronary arteries. Role of the terminal membrane attack complex. *Circ Res*. 1995 Apr;76(4):575-83. doi: 10.1161/01.res.76.4.575. PMID: 7534659.

421. Stahl GL, Sherman SK, Smith PK, Levy JH. Complement activation and cardiac surgery: a novel target for improving outcomes. *Anesth Analg*. 2012



Oct;115(4):759-71. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182652b7d. Epub 2012 Jul 13. PMID: 22798530; PMCID: PMC3455120.

422. Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2004 Mar;77(3):968-72. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.09.063. PMID: 14992908.

423. Stamou SC, Dangas G, Hill PC, Pfister AJ, Dullum MK, Boyce SW, Bafi AS, Garcia JM, Corso PJ. Atrial fibrillation after beating heart surgery. *Am J Cardiol.* 2000 Jul 1;86(1):64-7. doi: 10.1016/s0002-9149(00)00829-8. PMID: 10867094.

424. Stensrud PE, Nuttall GA, de Castro MA, Abel MD, Ereth MH, Oliver WC Jr, Bryant SC, Schaff HV. A prospective, randomized study of cardiopulmonary bypass temperature and blood transfusion. *Ann Thorac Surg.* 1999 Mar;67(3):711-5. doi: 10.1016/s0003-4975(99)00040-5. PMID: 10215215.

425. Stephan M. Jakob, MD, PhD; Esko Ruokonen, MD, PhD; R. Michael Grounds, MBBS, FRCA, MD; et al Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2012;307(11):1151-1160. doi:10.1001/jama.2012.304.

426. Stephens RS, Whitman GJ. Postoperative Critical Care of the Adult Cardiac Surgical Patient: Part II: Procedure-Specific Considerations, Management of Complications, and Quality Improvement. *Crit Care Med.* 2015 Sep;43(9):1995-2014. doi: 10.1097/CCM.0000000000001171. PMID: 26136101.

427. Stollings JL, Balas MC, Chanques G. Evolution of sedation management in the intensive care unit (ICU). *Intensive Care Med.* 2022 Nov;48(11):1625-1628. doi: 10.1007/s00134-022-06806-x. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35904562; PMCID: PMC9334735.

428. Stoppe C, Goetzenich A, Whitman G, Ohkuma R, Brown T, Hatzakorzian R, Kristof A, Meybohm P, Mechanick J, Evans A, Yeh D, McDonald B, Chourdakis M, Jones P, Barton R, Tripathi R, Elke G, Liakopoulos O, Agarwala R, Lomivorotov V, Nesterova E, Marx G, Benstoem C, Lemieux M, Heyland DK.

Role of nutrition support in adult cardiac surgery: a consensus statement from an International Multidisciplinary Expert Group on Nutrition in Cardiac Surgery. *Crit Care*. 2017 Jun 5;21(1):131. doi: 10.1186/s13054-017-1690-5. PMID: 28583157; PMCID: PMC5460477.

429. Strandby RB, Osterkamp JTF, Ambrus R, Henriksen A, Goetze JP, Secher NH, Achiam MP, Svendsen LB. Mesenteric traction syndrome in pigs: A single-blinded, randomized controlled trial. *Animal Model Exp Med*. 2021 Mar 23;4(2):162-168. doi: 10.1002/ame2.12160. PMID: 34179723; PMCID: PMC8212818.

430. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):475-80. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62072-9. Epub 2010 Jan 29. PMID: 20116842.

431. Su L, Yan Y, Huang W, Xu Q, Liao J, Lin H, Wu D, Li S, Hu R. [Risk factors for intensive care unit delirium after cardiac operation]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019 Feb;31(2):165-171. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.009. PMID: 30827303.

432. Suksompong S, Limratana P, Saengsomsuan N, Wongsawang N, Chaikittisilpa N. Propofol with or without fentanyl for pain relief after transrectal ultrasound-guided prostate (TRUS-P) biopsy: a randomized controlled study. *Braz J Anesthesiol*. 2021 Jul-Aug;71(4):345-351. doi: 10.1016/j.bjane.2021.02.001. Epub 2021 Feb 3. PMID: 34229860; PMCID: PMC9373581.

433. Sultana I, Erraguntla M, Kum H-C, Delen D, Lawley M. The Interrelationships between the length of stay, readmission, and post-acute care referral in cardiac surgery patients. *Healthcare Analytics*. 2022;2:100062. <https://doi.org/10.1016/j.health.2022.100062>.

434. Sun Y, Rawish E, Nording HM, Langer HF. Inflammation in Metabolic and Cardiovascular Disorders-Role of Oxidative Stress. *Life (Basel)*. 2021 Jul 9;11(7):672. doi: 10.3390/life11070672. PMID: 34357044; PMCID: PMC8308054.

435. Szűcs S, Bari G, Ugocsai M, Lashkarivand RA, Lajkó N, Mohácsi Á, Szabó A, Kaszaki J, Boros M, Érces D, Varga G. Detection of Intestinal Tissue Perfusion by Real-Time Breath Methane Analysis in Rat and Pig Models of Mesenteric Circulatory Distress. *Crit Care Med*. 2019 May;47(5):e403-e411. doi: 10.1097/CCM.0000000000003659. PMID: 30985462.
436. Taggart DP, Browne SM, Halligan PW, Wade DT. Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac operations? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Sep;118(3):414-20; discussion 420-1. doi: 10.1016/S0022-5223(99)70177-7. PMID: 10469952.
437. Taggart DP, Westaby S. Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Cardiol*. 2001 Sep;16(5):271-6. doi: 10.1097/00001573-200109000-00003. PMID: 11584164.
438. Takata ET, Eschert J, Mather J, McLaughlin T, Hammond J, Hashim SW, McKay RG, Sutton TS. Enhanced Recovery After Surgery Is Associated With Reduced Hospital Length of Stay after Urgent or Emergency Isolated Coronary Artery Bypass Surgery at an Urban, Tertiary Care Teaching Hospital: An Interrupted Time Series Analysis With Propensity Score Matching. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023 Jan;37(1):31-41. doi: 10.1053/j.jvca.2022.10.009. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36379833.
439. Tamargo CL, Botros M, Saveanu RV. The relationship between neurocognitive decline and the heart-lung machine. *J Card Surg*. 2020 May;35(5):1057-1061. doi: 10.1111/jocs.14505. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32176380.
440. Tamis JE, Steinberg JS. Atrial fibrillation independently prolongs hospital stay after coronary artery bypass surgery. *Clin Cardiol*. 2000 Mar;23(3):155-9. doi: 10.1002/clc.4960230305. PMID: 10761801; PMCID: PMC6654937.
441. Tang Y, Wang Y, Kong G, Zhao Y, Wei L, Liu J. Prevention of dexmedetomidine on postoperative delirium and early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing hepatic lobectomy. *Zhong Nan Da Xue*

Xue Bao Yi Xue Ban. 2022 Feb 28;47(2):219-225. English, Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210280. PMID: 35545412.

442. Tao W, Zwischenberger JB, Nguyen TT, Vertrees RA, McDaniel LB, Nutt LK, Herndon DN, Kramer GC. Gut mucosal ischemia during normothermic cardiopulmonary bypass results from blood flow redistribution and increased oxygen demand. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Sep;110(3):819-28. doi: 10.1016/S0022-5223(95)70116-8. PMID: 7564451.

443. Tedesco F, Pausa M, Nardon E, Introna M, Mantovani A, Dobrina A. The cytolytically inactive terminal complement complex activates endothelial cells to express adhesion molecules and tissue factor procoagulant activity. *J Exp Med.* 1997 May 5;185(9):1619-27. doi: 10.1084/jem.185.9.1619. PMID: 9151899; PMCID: PMC2196305.

444. Tekkis PP, Fazil A, Kaur K, Leonard R, Platt M, et al. Fast-track failure after cardiac surgery: development of a prediction model. *Critical Care Medicine* 2006;34(12):2875–82. [PUBMED: 17075376]

445. Terashima S, Muroya T, Ikegawa H, Kajino K, Sakuramoto K, Yui R, Kishimoto M, Takahashi H, Nakajima M, Nakamura F, Nakamori Y, Kuwagata Y. Propofol suppresses ventricular arrhythmias: a case report of acute caffeine intoxication. *Acute Med Surg.* 2020 Jun 9;7(1):e514. doi: 10.1002/ams2.514. PMID: 32537172; PMCID: PMC7283990.

446. Thoma BN, Li J, McDaniel CM, Wordell CJ, Cavarocchi N, Pizzi LT. Clinical and economic impact of substituting dexmedetomidine for propofol due to a US drug shortage: examination of coronary artery bypass graft patients at an urban medical centre. *Pharmacoeconomics.* 2014 Feb;32(2):149-57. doi: 10.1007/s40273-013-0116-8. PMID: 24254138.

447. Tofukuji M, Stahl GL, Metais C, Tomita M, Agah A, Bianchi C, Fink MP, Sellke FW. Mesenteric dysfunction after cardiopulmonary bypass: role of complement C5a. *Ann Thorac Surg.* 2000 Mar;69(3):799-807. doi: 10.1016/s0003-4975(99)01408-3. PMID: 10750764.

448. Tonnesen MG, Anderson DC, Springer TA, Knedler A, Avdi N, Henson PM. Adherence of neutrophils to cultured human microvascular endothelial cells. Stimulation by chemotactic peptides and lipid mediators and dependence upon the Mac-1, LFA-1, p150,95 glycoprotein family. *J Clin Invest*. 1989 Feb;83(2):637-46. doi: 10.1172/JCI113928. PMID: 2521491; PMCID: PMC3.

449. Topkara VK, Cheema FH, Kesavaramanujam S, Mercado ML, Cheema AF, Namerow PB, Argenziano M, Naka Y, Oz MC, Esrig BC. Coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I344-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526277. PMID: 16159844.03725.

450. Topol EJ, Lerman BB, Baughman KL, Platia EV, Griffith LS. De novo refractory ventricular tachyarrhythmias after coronary revascularization. *Am J Cardiol*. 1986 Jan 1;57(1):57-9. doi: 10.1016/0002-9149(86)90951-3. PMID: 3484603.

451. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Aksoy N, Karabulut H, Bozkulak Y, Alhan C. Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Heart Surg Forum*. 2004 Apr 1;7(2):E155-9. doi: 10.1532/HSF98.20041002. PMID: 15138095.

452. Torbic H, Papadopoulos S, Manjourides J, Devlin JW. Impact of a protocol advocating dexmedetomidine over propofol sedation after robotic-assisted direct coronary artery bypass surgery on duration of mechanical ventilation and patient safety. *Ann Pharmacother*. 2013 Apr;47(4):441-6. doi: 10.1345/aph.1S156. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23535816.

453. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, Boehme AK, Buxton AE, Carson AP, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Eze-Nliam C, Ferguson JF, Generoso G, Ho JE, Kalani R, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Levine DA, Lewis TT, Liu J, Loop MS, Ma J, Mussolino ME, Navaneethan SD, Perak AM, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Schroeder EB, Shah SH, Thacker EL, VanWagner LB, Virani SS, Voecks JH, Wang NY, Yaffe K, Martin SS. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the

American Heart Association. *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8):e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052. Epub 2022 Jan 26. Erratum in: *Circulation*. 2022 Sep 6;146(10):e141. PMID: 35078371.

454. Tse KM, Takeuchi O. Innate immune sensing of pathogens and its post-transcriptional regulations by RNA-binding proteins. *Arch Pharm Res*. 2023 Feb;46(2):65-77. doi: 10.1007/s12272-023-01429-2. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36725818; PMCID: PMC9891759.

455. Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario. *Circulation*. 1995 Feb 1;91(3):677-84. doi: 10.1161/01.cir.91.3.677. PMID: 7828293.

456. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Morbidity and duration of ICU stay after cardiac surgery. A model for preoperative risk assessment. *Chest*. 1992 Jul;102(1):36-44. doi: 10.1378/chest.102.1.36. PMID: 1623792.

457. Tunç M, Şahutoğlu C, Karaca N, Kocabaş S, Aşkar FZ. Risk Factors for Prolonged Intensive Care Unit Stay After Open Heart Surgery in Adults. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2018 Aug;46(4):283-291. doi: 10.5152/TJAR.2018.92244. Epub 2018 May 2. PMID: 30140535; PMCID: PMC6101719.

458. Turan A, Bashour CA, You J, Kirkova Y, Kurz A, Sessler DI, Saager L. Dexmedetomidine sedation after cardiac surgery decreases atrial arrhythmias. *J Clin Anesth*. 2014 Dec;26(8):634-42. doi: 10.1016/j.jclinane.2014.05.009. Epub 2014 Oct 18. PMID: 25439402.

459. Turan A, Chang C, Cohen B, Saasouh W, Essber H, Yang D, Ma C, Hovsepyan K, Khanna AK, Vitale J, Shah A, Ruetzler K, Maheshwari K, Sessler DI. Incidence, Severity, and Detection of Blood Pressure Perturbations after Abdominal Surgery: A Prospective Blinded Observational Study. *Anesthesiology*. 2019 Apr;130(4):550-559. doi: 10.1097/ALN.0000000000002626. PMID: 30875354.

460. Turan A, Duncan A, Leung S, Karimi N, Fang J, Mao G, Hargrave J, Gillinov M, Trombetta C, Ayad S, Hassan M, Feider A, Howard-Quijano K, Ruetzler K, Sessler DI; DECADE Study Group. Dexmedetomidine for reduction of atrial fibrillation and delirium after cardiac surgery (DECADE): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020 Jul 18;396(10245):177-185. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30631-0. PMID: 32682483.

461. Turner JS, Morgan CJ, Thakrar B, Pepper JR. Difficulties in predicting outcome in cardiac surgery patients. *Crit Care Med*. 1995 Nov;23(11):1843-50. doi: 10.1097/00003246-199511000-00010. PMID: 7587260.

462. Turner L, Hardikar A, Jose MD, Bhattarai K, Fenton C, Sharma R, Kirkland G, Jeffs L, Breslin M, Silva Ragaini B, Newland RF. Acute kidney injury, stroke and death after cardiopulmonary bypass surgery: the role of perfusion flow and pressure. *Perfusion*. 2021 Jan;36(1):78-86. doi: 10.1177/0267659120924919. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32515271.

463. Unosawa S, Taoka M, Osaka S, Yuji D, Kitazumi Y, Suzuki K, Kamata K, Sezai A, Tanaka M. Is malnutrition associated with postoperative complications after cardiac surgery? *J Card Surg*. 2019 Oct;34(10):908-912. doi: 10.1111/jocs.14155. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31269301.

464. Urner M, Ferreyro BL, Douflé G, Mehta S. Supportive Care of Patients on Mechanical Ventilation. *Respir Care*. 2018 Dec;63(12):1567-1574. doi: 10.4187/respcare.06651. PMID: 30467227.

465. Usta S, Abanoz M. Can Peroperative Neutrophil To Lymphocyte Ratio Change ( $\Delta$ lnlr) Be Used as a Parameter in Predicting Acute Renal Failure Following Coronary Bypass Operations With Cardiopulmonary Bypass? *Heart Surg Forum*. 2021 Feb 19;24(1):E194-E200. doi: 10.1532/hsf.3415. PMID: 33635250.

466. Vail EA, Shieh MS, Pekow PS, Gershengorn HB, Walkey AJ, Lindenauer PK, Wunsch H. Use of Vasoactive Medications after Cardiac Surgery in the United States. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Jan;18(1):103-111. doi: 10.1513/AnnalsATS.202005-465OC. PMID: 32926642; PMCID: PMC7780981.

467. Velioglu Y, Yuksel A. Predictors of Postoperative Atrial Fibrillation after Beating-Heart Coronary Artery Bypass Surgery: Is Cardiopulmonary Bypass a Risk Factor? *Acta Cardiol Sin.* 2019 Sep;35(5):468-475. doi: 10.6515/ACS.201909\_35(5).20190325A. PMID: 31571795; PMCID: PMC6760132.

468. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Mar 3;43(5):742-8. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.023. PMID: 14998610.

469. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Mar 3;141(9):e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31992061.

470. Voukalis C, Shantsila E, Lip GYH. Microparticles and cardiovascular diseases. *Ann Med.* 2019 May-Jun;51(3-4):193-223. doi: 10.1080/07853890.2019.1609076. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31007084; PMCID: PMC7877885.

471. Wachtfogel YT, Pixley RA, Kucich U, Abrams W, Weinbaum G, Schapira M, Colman RW. Purified plasma factor XIIIa aggregates human neutrophils and causes degranulation. *Blood.* 1986 Jun;67(6):1731-7. PMID: 3486686.

472. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med.* 2001 Apr 5;344(14):1058-66. doi: 10.1056/NEJM200104053441406. PMID: 11287977.



473. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. 1997 Sep;112(3):676-92. doi: 10.1378/chest.112.3.676. PMID: 9315800.

474. Wang HY, Lo MT, Chen KH, Mandell S, Chang WK, Lin C, Ting CK. Strong Early Phase Parasympathetic Inhibition Followed by Sympathetic Withdrawal During Propofol Induction: Temporal Response Assessed by Wavelet-Based Spectral Analysis and Photoplethysmography. *Front Physiol*. 2021 Sep 13;12:705153. doi: 10.3389/fphys.2021.705153. PMID: 34588990; PMCID: PMC8473792.

475. Wang J, Yang X, Li Y, Huang JA, Jiang J, Su N. Specific cytokines in the inflammatory cytokine storm of patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome and extrapulmonary multiple-organ dysfunction. *Virology*. 2021 Jun 4;18(1):117. doi: 10.1186/s12985-021-01588-y. PMID: 34088317; PMCID: PMC8177255.

476. Wang N, Zhao T, Li J, Zeng S, Wan J, Li X, Wang F. Effects of extracorporeal circulation with different time on platelet count after cardiac surgery: a retrospective study based on medical records. *Sci Rep*. 2023 Sep 26;13(1):16071. doi: 10.1038/s41598-023-43334-0. PMID: 37752247; PMCID: PMC10522614.

477. Wang Q, Feng Q, Zhang Y, Zhou S, Chen H. Decreased microRNA 103 and microRNA 107 predict increased risks of acute respiratory distress syndrome and 28-day mortality in sepsis patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jun 19;99(25):e20729. doi: 10.1097/MD.00000000000020729. PMID: 32569211; PMCID: PMC7310770.

478. Wang Z, Ge M, Chen T, Chen C, Zong Q, Lu L, Wang D. Independent risk factors and the long-term outcomes for postoperative continuous renal replacement treatment in patients who underwent emergency surgery for type a acute aortic dissection. *J Cardiothorac Surg*. 2020 May 15;15(1):100. doi: 10.1186/s13019-020-01153-8. PMID: 32414388; PMCID: PMC7226713.

479. Waterford SD, Ad M. 7 Pillars of Postoperative Atrial Fibrillation Prevention. *Innovations (Phila)*. 2021 Nov-Dec;16(6):498-503. doi: 10.1177/15569845211043485. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34823388.

480. Wei S, Cao YR, Liu DX, Zhang DS. Cerebral infarction after cardiac surgery. *Ibrain*. 2022 May 25;8(2):190-198. doi: 10.1002/ibra.12046. PMID: 37786885; PMCID: PMC10528768.

481. Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, Sorkine P, Freedman M, Geller E. Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison. *Intensive Care Med*. 1997 Dec;23(12):1258-63. doi: 10.1007/s001340050495. PMID: 9470082.

482. Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, Lamm P, Reindl L, Briegel J. Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2006 Oct;61(10):938-42. doi: 10.1111/j.1365-2044.2006.04779.x. PMID: 16978306.

483. Weisman HF, Bartow T, Leppo MK, Boyle MP, Marsh HC Jr, Carson GR, Roux KH, Weisfeldt ML, Fearon DT. Recombinant soluble CR1 suppressed complement activation, inflammation, and necrosis associated with reperfusion of ischemic myocardium. *Trans Assoc Am Physicians*. 1990;103:64-72. PMID: 2132543.

484. Wenceslau CF, McCarthy CG, Earley S, England SK, Filosa JA, Goulopoulou S, Gutterman DD, Isakson BE, Kanagy NL, Martinez-Lemus LA, Sonkusare SK, Thakore P, Trask AJ, Watts SW, Webb RC. Guidelines for the measurement of vascular function and structure in isolated arteries and veins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021 Jul 1;321(1):H77-H111. doi: 10.1152/ajpheart.01021.2020. Epub 2021 May 14. PMID: 33989082; PMCID: PMC8321813.

485. Werner RS, Lipps C, Waldhans S, Künzli A. Blood consumption in total arterial coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg*. 2020 Jan 17;15(1):23. doi: 10.1186/s13019-020-1053-1. PMID: 31952527; PMCID: PMC6969432.

486. West N, McBeth PB, Brodie SM, van Heusden K, Sunderland S, Dumont GA, Griesdale DEG, Ansermino JM, Görges M. Feasibility of continuous sedation monitoring in critically ill intensive care unit patients using the NeuroSENSE WAVCNS index. *J Clin Monit Comput.* 2018 Dec;32(6):1081-1091. doi: 10.1007/s10877-018-0115-6. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29464512.

487. Wieruszewski PM, Radosevich MA, Kashani KB, Daly RC, Wittwer ED. Synthetic Human Angiotensin II for Postcardiopulmonary Bypass Vasoplegic Shock. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 Nov;33(11):3080-3084. doi: 10.1053/j.jvca.2019.03.004. Epub 2019 Mar 8. PMID: 31060933.

488. Wieruszewski PM, Seelhammer TG, Barreto EF, Busse LW, Chow JH, Davison DL, Gaglani B, Khanna AK, Ten Lohuis CC, Mara KC, Wittwer ED. Angiotensin II for Vasodilatory Hypotension in Patients Requiring Mechanical Circulatory Support. *J Intensive Care Med.* 2023 May;38(5):464-471. doi: 10.1177/08850666221145864. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36524274.

489. Wilhelm G, Mertowska P, Mertowski S, Przysucha A, Strużyna J, Grywalska E, Torres K. The Crossroads of the Coagulation System and the Immune System: Interactions and Connections. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 8;24(16):12563. doi: 10.3390/ijms241612563. PMID: 37628744; PMCID: PMC10454528.

490. Williams JB, Hernandez AF, Li S, Dokholyan RS, O'Brien SM, Smith PK, Ferguson TB, Peterson ED. Postoperative inotrope and vasopressor use following CABG: outcome data from the CAPS-care study. *J Card Surg.* 2011 Nov;26(6):572-8. doi: 10.1111/j.1540-8191.2011.01301.x. Epub 2011 Sep 26. PMID: 21951076; PMCID: PMC3677728.

491. Winings NA, Daley BJ, Bollig RW, Roberts RF Jr, Radtke J, Heidel RE, Taylor JE, McMillen JC. Dexmedetomidine versus propofol for prolonged sedation in critically ill trauma and surgical patients. *Surgeon.* 2021 Jun;19(3):129-134. doi: 10.1016/j.surge.2020.04.003. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32340800.

492. Woien H. Movements and trends in intensive care pain treatment and sedation: What matters to the patient? *J Clin Nurs.* 2020 Apr;29(7-8):1129-1140. doi: 10.1111/jocn.15179. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31904888.

493. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet*. 2001 Feb 24;357(9256):606-7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04064-2. PMID: 11558490.

494. Woodford SF, Butlin M, Wei B, Chao W, Avolio A. The pressure field as a methodology for fluid management and red cell preservation during cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2023 Jan 18;18(1):36. doi: 10.1186/s13019-023-02134-3. PMID: 36653847; PMCID: PMC9850517.

495. Wyler von Ballmoos MC, Almassi GH. Commentary: Postoperative atrial fibrillation: An old foe in a new light. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022 Dec;164(6):1845-1846. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.021. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33965227.

496. Xia ZQ, Chen SQ, Yao X, Xie CB, Wen SH, Liu KX. Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Surg Res*. 2013 Dec;185(2):833-43. doi: 10.1016/j.jss.2013.06.062. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23910886.

497. Xie HT, Kang XQ, Zhang S, Tian YC, Liu DJ, Bai BJ. Effects of on-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting on myocardial metabolism. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(17):e15351. doi: 10.1097/MD.00000000000015351. PMID: 31027116; PMCID: PMC6831376.

498. Xu J, Yu J, Xu X, Shen B, Wang Y, Jiang W, Lv W, Fang Y, Luo Z, Wang C, Teng J, Ding X. Preoperative hidden renal dysfunction add an age dependent risk of progressive chronic kidney disease after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2019 Aug 22;14(1):151. doi: 10.1186/s13019-019-0977-9. PMID: 31438993; PMCID: PMC6704689.

499. Yamamoto H, Miyata H, Tanemoto K, Saiki Y, Yokoyama H, Fukuchi E, Motomura N, Ueda Y, Takamoto S. Quality improvement in cardiovascular surgery: results of a surgical quality improvement programme using a nationwide clinical database and database-driven site visits in Japan. *BMJ Qual Saf*. 2020 Jul;29(7):560-568. doi: 10.1136/bmjqs-2019-009955. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31748402.

500. Yavuz Ş, Engin M, Aydın U, Ata Y. Which inotropic agents should be used in cardiac surgery? What dose should be used? *J Card Surg.* 2022 Aug;37(8):2489-2490. doi: 10.1111/jocs.16518. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35419872.

501. Yeung-Lai-Wah JA, Qi A, McNeill E, Abel JG, Tung S, Humphries KH, Kerr CR. New-onset sustained ventricular tachycardia and fibrillation early after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 2004 Jun;77(6):2083-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.12.020. PMID: 15172272.

502. Yu J, Johnson E, Deng Y, Zhang S, Melnick DS, Etemadi M, Kho A. Significance of Intraoperative Medication Data and Predictive Model Selection for Predicting Postoperative First-Time Atrial Fibrillation. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc.* 2023 Jun 16;2023:320-329. PMID: 37350919; PMCID: PMC10283096.

503. Zengin N, Ören B, Üstündag H. The relationship between stressors and intensive care unit experiences. *Nurs Crit Care.* 2020 Mar;25(2):109-116. doi: 10.1111/nicc.12465. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31407452.

504. Zheng Z, Jiang L, Zhang S, Guervilly C, Zhang M, Feng X, Ding J. Neuromuscular blocking agents for acute respiratory distress syndrome: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Respir Res.* 2020 Jan 13;21(1):23. doi: 10.1186/s12931-020-1287-4. PMID: 31931794; PMCID: PMC6958940.

505. Zhi-Qiu Xia 1, Shu-Qin Chen, Xi Yao, Chuan-Bo Xie, Shi-Hong Wen, Ke-Xuan Liu. Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Surg Res.* 2013 Dec;185(2):833-43. doi: 10.1016/j.jss.2013.06.062.

506. Zhong Q, Kumar A, Deshmukh A, Bennett C. Dexmedetomidine Reduces Incidences of Ventricular Arrhythmias in Adult Patients: A Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract.* 2022 Jun 1;2022:5158362. doi: 10.1155/2022/5158362. PMID: 35693451; PMCID: PMC9177331.

507. Zhou JY, Liu XC, Yang Q, He GW. Risk factors for development of acute renal failure in 5077 coronary artery bypass grafting patients in the current era.

J Card Surg. 2022 Dec;37(12):4891-4898. doi: 10.1111/jocs.17164. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36378933.

508. Zhu Z, Zhou H, Ni Y, Wu C, Zhang C, Ling X. Can dexmedetomidine reduce atrial fibrillation after cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Mar 12;12:521-531. doi: 10.2147/DDDT.S153834. PMID: 29559768; PMCID: PMC5856293.

509. Zou L, Han R. Inflammatory Response and Immune Regulation in Brain-Heart Interaction after Stroke. *Cardiovasc Ther.* 2022 Nov 16;2022:2406122. doi: 10.1155/2022/2406122. PMID: 36474712; PMCID: PMC9683992.

510. Zufferey PJ, Lanoiselée J, Graouch B, Vieille B, Delavenne X, Ollier E. Exposure-Response Relationship of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2021 Feb 1;134(2):165-178. doi: 10.1097/ALN.0000000000003633. PMID: 33316069.

## ДОДАТКИ

### Список опублікованих праць за темою дисертації:

5. Плечиста ЄЕ, Дубров СО. Вплив стратегії седації на частоту порушення ритму після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2023;2(103):61-67. doi: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(103\).2023.284631](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(103).2023.284631)

6. Плечиста ЄЕ, Дубров СО. Взаємозв'язок муж седацією, вихідною фракцією лівого шлуночка та частотою виникнення необхідності симпатомиметичної та інотропної підтримки у пацієнтів після кардіохірургічних втручань в ранньому після операційному періоді. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2022;4(101):31-39. doi: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(101\).2022.275115](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(101).2022.275115)

7. Плечиста ЄЕ, Дубров СО. Вплив седації на гемодинамічний статус пацієнта в ранньому післяопераційному періоді після кардіохірургічного втручання із застосуванням штучного кровообігу. Порівняння пропофол-орієнтованої, дексмететомідин-орієнтованої седації або їх комбінації. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2022;2(99):35-40. doi: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(99\).2022.265837](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(99).2022.265837)

8. Плечиста ЄЕ, Дубров СО. Вплив стратегії седації на тривалість госпіталізації та перебування у відділенні інтенсивної терапії пацієнтів після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2023;31(2):58-67. doi: [https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31\(02\)/PD021-5867](https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31(02)/PD021-5867)