POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE

Lek. Marta Braksator

Wpływ niewydolności rozkurczowej serca na częstość powikłań oddechowych u pacjentów leczonych operacyjnie z powodu choroby wieńcowej.

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina nauki medyczne

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Mirosław Brykczyński

Szczecin 2023 r.

Trochę przeciwstawiając się temu, co napisał Jonathan Safran Foer :
„Words never mean what we want them to mean”,
mam nadzieję, że poniższe słowa wyrażą chociaż część mojej wdzięczności:

Dla Pana Profesora Mirosława Brykczyńskiego
Za cenne wskazówki, wyrozumiałość i poświęcony mi czas

Dla Pani Profesor Małgorzaty Peregud – Pogorzelskiej
Za olbrzymią pomoc merytoryczną, motywację, wsparcie i cierpliwość

Dla Magdaleny Jachymek
Za doskonałą analizę statystyczną i pomoc w modyfikacji tekstu publikacji (nawet w trakcie urlopu)

Dla Rodziców
Za wszystko.

Spis treści

1. Wykaz stosowanych skrótów……..4
2. Nota informacyjna……...7
3. Streszczenie w języku polskim……8
4. Streszczenie w języku angielskim ……..9
5. Wstęp……..11
6. Cele pracy……..17
7. Materiał i metodyka……17
8. Wyniki……20
9. Dyskusja…….23
10. Wnioski……..26
11. Piśmiennictwo……27
12. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską……31
13. Oświadczenia współautorów publikacji…….59

1. Wykaz stosowanych skrótów

A – prędkość fali A napływu mitralnego/ składowa napełniania lewej komory wywoływana przez skurcz przedsionków (mitral inflow A wave velocity/a part of left ventricular filling contributed by atrial contraction)

ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej (Acute Respiratory Distress Syndrome)

CABG – pomostowanie aortalno – wieńcowe (Coronary Artery By-Pass Grafting)

CPB – krążenie pozaustrojowe (Cardiopulmonary By– Pass)

Cpc-PH – mieszane pre – postkapilarne nadciśnienie płucne (Combined pre - postcapillary Pulmonary Hypertension)

CS – chirurgia serca (Cardiac Surgery)

DD/LVDD – dysfunkcja rozkurczowa/dysfunkcja rozkurczowa lewej komory serca (Diastolic Dysfunction /Left Ventricular Diastolic Dysfunction)

DPG – rozkurczowy gradient przezpłucny (Diastolic Pulmonary Gradient)

DT – czas deceleracji prędkości fali E napływu mitralnego (E wave velocity Deceleration Time)

E – prędkość fali E napływu mitralnego / prędkość fali wczesnego napełniania lewej komory (mitral inflow E wave velocity/early left ventricular filling velocity)

EACVI – Europejskie Towarzystwo Obrazowania Układu Sercowo–Naczyniowego (European Association of Cardiovascular Imaging)

ERS – Europejskie Towarzystwo Oddechowe (European Respiratory Society)

ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (European Society of Cardiology)

ex – ekstubacja (tracheal extubation)

e’ - prędkość wczesnorozkurczowa pierścienia mitralnego (mitral annular early diastolic velocity)

FiO2 - stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej (Fraction of inspired Oxygen)

HFpEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)

ICU – Oddział Intensywnej Opieki Medycznej - Intensive Care Unit

Ipc-PH – izolowane postkapilarne nadciśnienie płucne (Isolated post-capillary Pulmonary Hypertension

IVRT – czas rozkurczu izowolumetrycznego (Isovolumic Relaxation Time)

LA – lewy przedsionek serca (Left Atrium)

LAP – ciśnienie w lewym przedsionku (Left Atrial Pressure)

LAVI – indeksowana objętość lewego przedsionka (Left Atrial Volume Index)

LCOS – zespół małego rzutu serca (Low Cardiac Output Syndrome)

LV – lewa komora serca (Left Ventricle)

LV EF – frakcja wyrzutowa lewej komory (Left Ventricular Ejection Fraction)

MAP – średnie ciśnienie tętnicze (Mean Arterial Pressure)

mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mean Pulmonary Artery Pressure)

mv – wentylacja mechaniczna (mechanical ventilation)

OPCAB – pomostowanie aortalno – wieńcowe bez użycia krążenia pozaustrojowego (Off – pump Coronary Artery By – Pass)

PaCO2 - ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej (arterial blood Partial pressure of Carbon Dioxide)

PaO2 – ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (arterial blood Partial pressure of Oxygen)

PEEP - dodatnie końcowo – wydechowe ciśnienie w drogach oddechowych (Positive End – Expiratory Pressure)

PH – nadciśnienie płucne (Pulmonary Hypertension)

PH–l – niskie prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego (low probability of Pulmonary Hypertension)

PH-LHD – nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca (Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease)

PH–m/h – pośrednie / wysokie prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego (moderate/high probability of Pulmonary Hypertension)

PAWP - ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (Pulmonary Artery Wedge Pressure)

PVR – naczyniowy opór płucny (Pulmonary Vascular Resistance)

RAE – powikłania oddechowe (Respiratory Adverse Events)

RHC – cewnikowanie prawostronne serca (Right Heart Catheterisation)

RF – siły sprężystości (Restoring Forces)

RV – prawa komora serca (Right Ventricle)

RVSP – ciśnienie skurczowe w prawej komorze (Right Ventricular Systolic Pressure)

SD – odchylenie standardowe (Standard Deviation)

sPAP – skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (systolic Pulmonary Artery Pressure)

SV – objętość wyrzutowa (Stroke Volume)

TRALI - ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (Transfusion – Related Acute Lung Injury)

TRVmax-maksymalna prędkość niedomykalności zastawki trójdzielnej (Tricuspid Regurgitation maximal velocity)

TTE – echokardiografia przezklatkowa (Transthoracic Echocardiography)

WU – jednostki Wooda (Wood Units)

2. Nota informacyjna:

Rozprawę doktorską stanowi zbiór powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych zgodnie z Art. 13.2 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, Dz. U. z dnia 27 września 2017 r. Poz. 1789:

1. Braksator, M.; Jachymek, M.; Witkiewicz, K.; Piątek, P.; Witkiewicz, W.; Peregud-Pogorzelska, M.; Kotfis, K.; Brykczyński, M. **Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery Patients—Occurrence and Association with Respiratory Adverse Events—An Observational Prospective Single-Center Study**. J. Clin. Med. 2022, 11, 5749. https:// doi.org/10.3390/jcm11195749

IF 4.964 , IF 5 – letni : 4.1 (2022) ; punktacja MNiSW 140

2. Braksator, M.; Jachymek, M.; Witkiewicz, K.; Witkiewicz, W.; Peregud-Pogorzelska, M.; Kotfis, K.; Kaźmierczak, J.; Brykczyński, M. **The Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Respiratory Adverse Events in Cardiac Surgery Patients—An Observational Prospective Single-Center Study.** J. Clin. Med. 2023, 12, 4960. https://doi.org/10.3390/jcm12154960

IF 3.9 , IF 5 – letni : 4.1 (2022) ; punktacja MNiSW 140

3. Streszczenie w języku polskim

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF) jest aktualnie najczęstszą postacią niewydolności serca w populacji osób powyżej 60 roku życia, w tym u pacjentów z chorobą wieńcową kwalifikowanych do zabiegów kardiochirurgicznych. Najczęstszą przyczyną HFpEF jest dysfunkcja rozkurczowa lewej komory (LVDD). LVDD może prowadzić do rozwoju nadciśnienia płucnego (PH), a charakterystyczna dla tego stanu hipoksemia jest czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności i chorobowości u pacjentów poddawanych operacjom serca.

Celem naszej pracy było zbadanie występowania LVDD u chorych poddawanych CABG, ocena korelacji pomiędzy stopniem dysfunkcji rozkurczowej a echokardiograficznym prawdopodobieństwem PH oraz określenie ich wpływu na częstość pooperacyjnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu oddechowego (RAE).

Metody: Funkcję rozkurczową LV oraz echokardiograficzne prawdopodobieństwo PH zbadano przedoperacyjnie u 56 pacjentów zakwalifikowanych do CABG.

Następnie zbadano częstość RAE w grupie z prawidłową funkcją rozkurczową LV i LVDD w stadium I, II i III a także u pacjentów z niskim (PH/l) oraz pośrednim i wysokim prawdopodobieństwem nadciśnienia płucnego (PH – m/h) .

Wyniki: Dysfunkcję rozkurczową lewej komory rozpoznano u 30 pacjentów, co stanowiło 53,57% wszystkich badanych.

LVDD I stopnia stwierdzono u 11 pacjentów (19,6%) a LVDD stopnia II lub III u 19 pacjentów (33,9%).

Wysokie lub pośrednie prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego zaobserwowano u 29 pacjentów, z których 65,5% miało dysfunkcję rozkurczową LV w stopniu II lub III.

U 100 % chorych z LVDD stopnia II lub III rozpoznano pośrednie lub wysokie prawdopodobieństwo PH.

Wskaźnik PaO2/FiO2 podczas wentylacji mechanicznej był istotnie niższy w grupie LVDD II i III stopnia niż u chorych z zachowaną funkcją rozkurczową lewej komory. Częstość pooperacyjnego zapalenia płuc była istotnie wyższa u pacjentów z LVDD stopnia II lub III niż w grupie z prawidłową funkcją rozkurczową LV. Wykazano istotny wpływ wysokiego i pośredniego echokardiograficznego prawdopodobieństwa PH na częstość zapalenia płuc u chorych poddawanych CABG.

Wnioski: Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory jest powszechna u pacjentów poddawanych CABG i jest niezależnym czynnikiem ryzyka hipoksemii podczas wentylacji mechanicznej

oraz zwiększa ryzyko pooperacyjnego zapalenia płuc. Pośrednie i wysokie prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego jest częste u pacjentów z dysfunkcją rozkurczową lewej komory stopnia II i III i koreluje z częstością zapalenia płuc po operacjach kardiochirurgicznych.

4. Summary

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is currently the most common form of heart failure in the population of people over 60 years, including patients with coronary artery disease qualified for cardiac surgery. The dominant cause of HFpEF is the left ventricular diastolic dysfunction (LVDD). LVDD can lead to the development of pulmonary hypertension (PH), and the hypoxemia characteristic of this condition is a risk factor for increased mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery.

The aim of our study was to investigate the occurrence of LVDD in patients undergoing CABG, to assess the correlation between the degree of diastolic dysfunction and the echocardiographic probability of PH and to determine their effect on the rate of postoperative respiratory adverse events (RAE).

Methods: LV diastolic function and echocardiographic probability of PH were examined preoperatively in 56 patients qualified for CABG.

Then, the frequency of RAE was examined in the group with preserved LV diastolic function and with LVDD degree I, II and III as well as in patients with low (PH/l) and intermediate or high probability of pulmonary hypertension (PH - m/h).

Results: Left ventricular diastolic dysfunction was diagnosed in 30 patients, accounting for 53.57% of all participants.

LV DD I degree occured in 11 patients (19.6%) and LVDD II or III degree - in 19 patients (33.9%).

High or moderate probability of pulmonary hypertension was observed in 29 patients, 65.5% of whom had LV diastolic dysfunction degree II or III.

100% of patients with LV DD grade II or III were diagnosed with an intermediate or high probability of PH.

The PaO2/FiO2 ratio during the mechanical ventilation was significantly lower in the group of LVDD grade II and III than in patients with preserved left ventricular diastolic function.

The rate of postoperative pneumonia was significantly higher in patients with LVDD grade II or III than in the group with normal LV diastolic function. We demonstrated that the high or moderate echocardiographic probability of pulmonary hypertension has a significant impact on the rate of postoperative pneumonia in patients undergoing CABG.

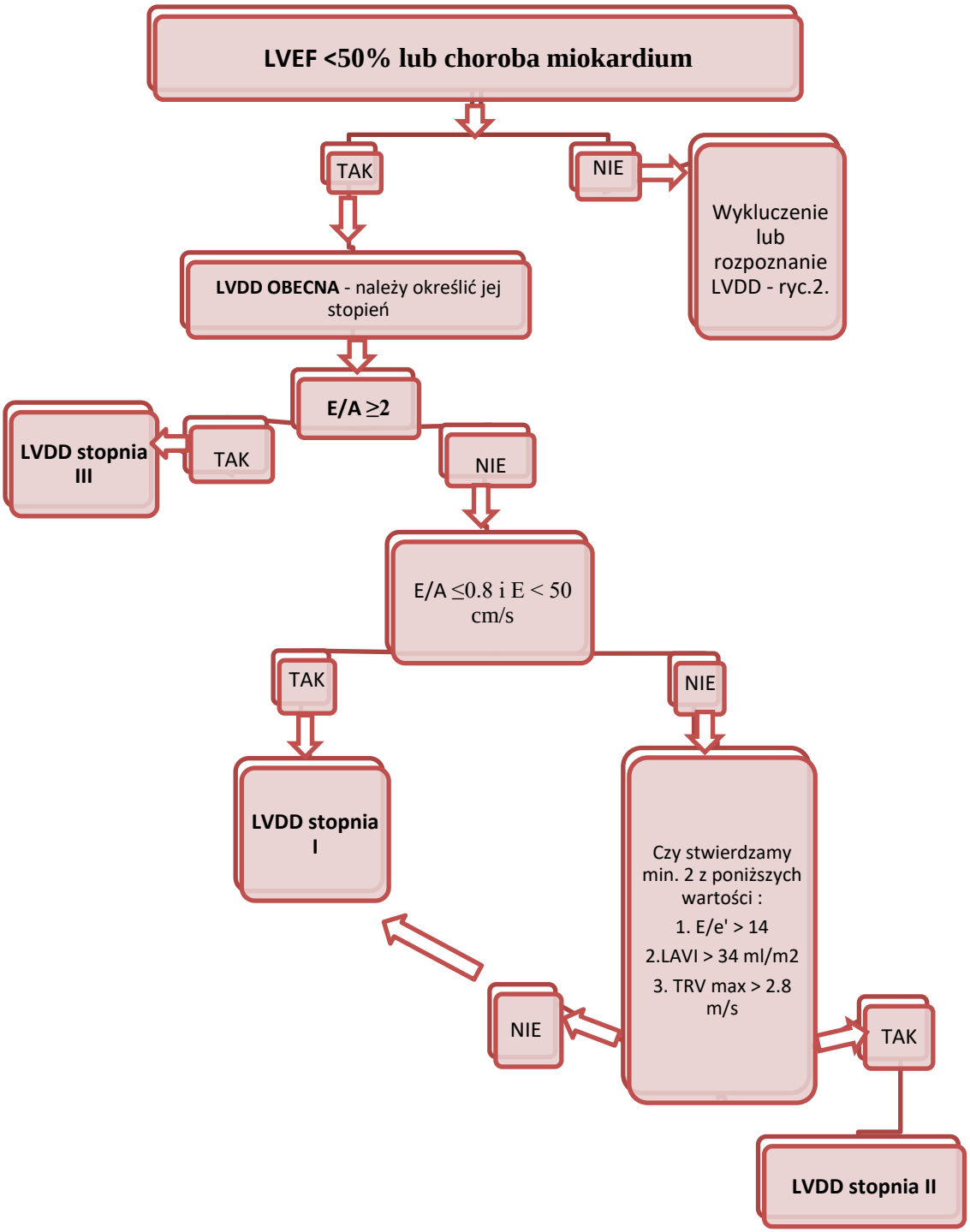
Conclusions: Left ventricular diastolic dysfunction is common in patients undergoing CABG and is the independent risk factor for hypoxemia during mechanical ventilation and increases the risk of postoperative pneumonia. Intermediate and high probability of PH is common in patients with left ventricular diastolic dysfunction grade II and III and correlates with the incidence of pneumonia after cardiac surgery.

5. Wstęp

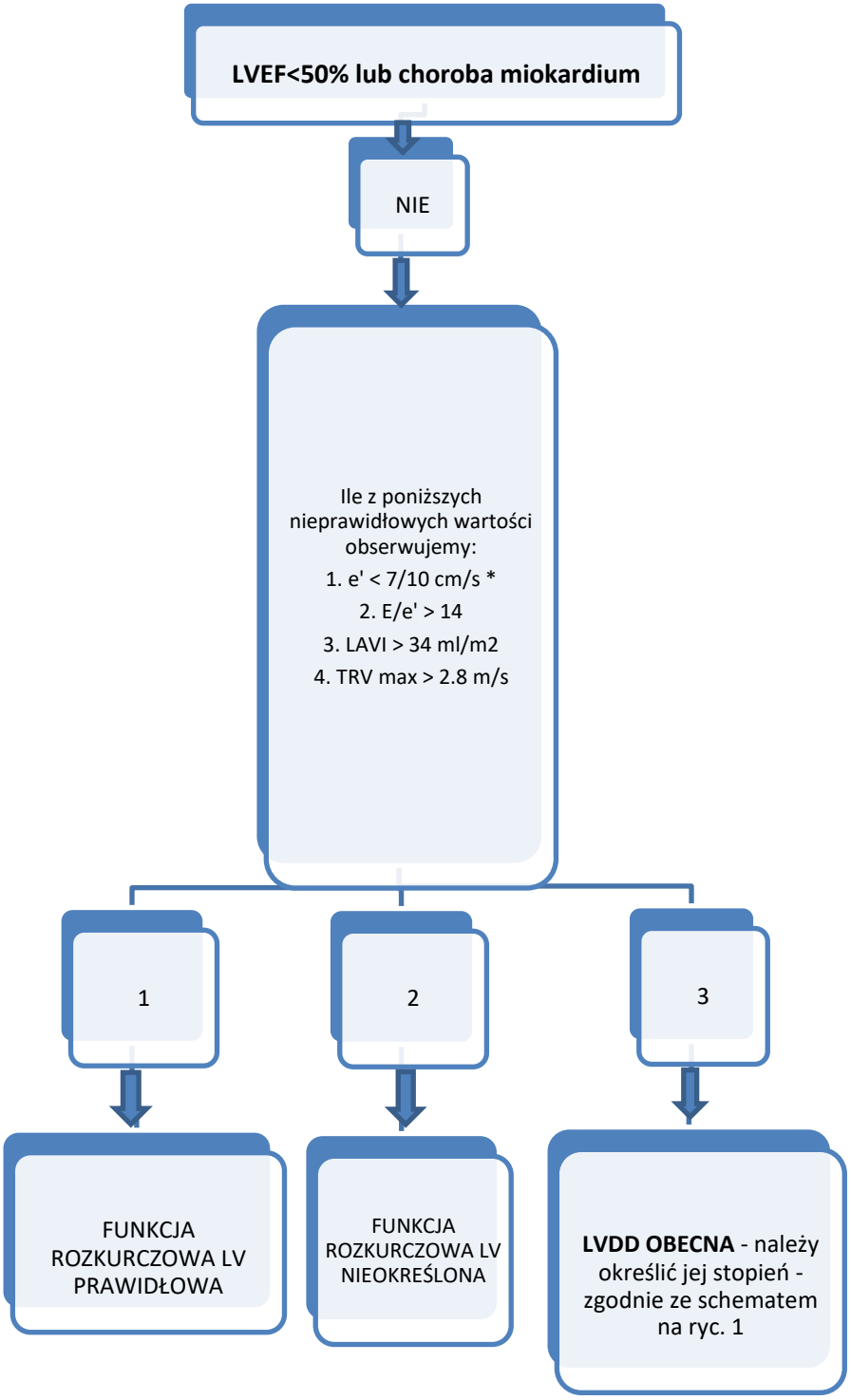
Zdolność lewej komory serca do rozkurczu jest czynnikiem w znacznym stopniu determinującym jej napełnianie, a przez to warunkującym wielkość objętości wyrzutowej (SV) [1]. Na rozwój dysfunkcji rozkurczowej (LVDD) może mieć wpływ wiele zmiennych, a w jej patomechanizmie wyróżniamy zarówno patologię wczesnego rozkurczu, czyli wydłużenie czasu niezbędnego do relaksacji i utratę tzw. sił sprężystości (restoring forces – RF), jak i zwiększenie sztywności ściany lewej komory, które odpowiada za nieprawidłowości późnej fazy diastole w zaawansowanych stadiach LVDD [2].

Zaburzenia rozkurczu wyprzedzają stan upośledzenia kurczliwości, dlatego u każdego chorego z obniżoną lub pośrednią frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) oraz z uszkodzeniem miokardium dysfunkcja rozkurczowa jest z założenia obecna [2]. W ocenie echokardiograficznej (TTE) schemat diagnostyczny pomaga jedynie ustalić stopień jej zaawansowania – algorytm diagnostyczny przedstawiono na rycinie 1.

Inaczej w przypadku pacjentów z zachowaną funkcją skurczową LV - tu pierwszym krokiem jest rozpoznanie czy LV DD istnieje, czy też zdolność lewej komory do rozkurczu jest niezaburzona. Parametrami niezbędnymi do oceny są: prędkość wczesnorozkurczowa pierścienia mitralnego (e'), stosunek maksymalnej prędkości fali wczesnego napływu mitralnego (E) do opisanej powyżej prędkości e' - wskaźnik E/e' oraz objętość lewego przedsionka serca, indeksowana do powierzchni ciała (left atrial volume index - LAVI) i maksymalna prędkość niedomykalności zastawki trójdzielnej (TR Vmax) - algorytm diagnostyczny przedstawiono na rycinie 2.



Ryc.1 - Ocena funkcji rozkurczowej lewej komory serca u pacjentów z obniżoną / pośrednią LVEF albo z uszkodzeniem miokardium: LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory serca; LVDD - dysfunkcja rozkurczowa lewej komory serca; E - prędkość fali E napływu mitralnego; A -prędkość fali A napływu mitralnego; e' - prędkość wczesnorozkurczowa pierścienia mitralnego; LAVI – indeksowana objętość lewego przedsionka; TRVmax - maksymalna prędkość niedomykalności zastawki trójdzielnej



Ryc.2 - Ocena funkcji rozkurczowej lewej komory serca u pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca. W przypadku, gdy niemożliwe jest określenie jednego z czterech badanych parametrów, o rozpoznaniu LVDD decyduje przewaga (2/3 nieprawidłowe parametry).

LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory serca; LVDD - dysfunkcja rozkurczowa lewej komory serca; E - prędkość fali E napływu mitralnego; e' - prędkość wczesnorozkurczowa pierścienia mitralnego; LAVI – indeksowana objętość lewego przedsionka; TRVmax - maksymalna prędkość niedomykalności zastawki trójdzielnej; * - e' mierzona odpowiednio w przyśrodkowej i bocznej części pierścienia mitralnego

Aby wyjaśnić opisany powyżej schemat oraz uzasadnić poszukiwanie cech nadciśnienia płucnego u chorych z LVDD, należy cofnąć się do fizjologii i patofizjologii rozkurczu lewej komory serca.

Prawidłowa faza rozkurczu komory składa się z czterech etapów. Są to: rozkurcz izowolumetryczny, który kończy się w momencie otwarcia zastawki mitralnej, faza szybkiego napełniania komór, faza diastazy, kiedy ciśnienie w komorze i przedsionku nieomal zrównują się i ostatni etap - napełnianie komór powodowane skurczem przedsionków. Pewne dane na temat pierwszej fazy diastole w TTE uzyskujemy, oceniając tzw. czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT), czyli okres pomiędzy zamknięciem zastawki aortalnej i otwarciem zastawki mitralnej; parametr ten jednak nie jest zawarty w podstawowym schemacie oceny funkcji rozkurczowej. Za kolejny etap - fazę szybkiego napełniania - odpowiadają relaksacja lewej komory i tzw. restoring forces (RF), które są porównywane do zdolności powrotu do wyjściowej długości ściśniętej uprzednio sprężyny. Zarówno funkcja relaksacji, jak i siły sprężystości są odzwierciedlane w TTE w parametrze e', czyli wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego, natomiast w ocenie przepływu przez zastawkę dwudzielną fazę wczesnego napełniania obrazuje opisana powyżej fala E . Ostatnią fazę - skurcz przedsionków - odzwierciedla fala A (atrial) napływu mitralnego.

Najwcześniejszy, I stopień dysfunkcji rozkurczowej, wywołany przez utratę zdolności relaksacji i zmniejszenie sił sprężystości miokardium, charakteryzuje się obniżeniem wartości e' w TTE. Poprzez narastanie ciśnienia rozkurczowego w lewej komorze zmniejsza się gradient przez zastawkę mitralną, co znajduje odbicie w charakterystycznych zmianach profilu napływu mitralnego. Fala wczesnego, biernego przepływu krwi z przedsionka do komory (E) ulega spłaszczeniu oraz obniżeniu, rośnie natomiast prędkość fali A, wynikającej ze skurczu przedsionka - skutkuje to zmniejszeniem wartości ilorazu E/A, które jest patognomoniczne dla stopnia I DD (uprzednio nazywanego zaburzeniami relaksacji).

Przywrócenie gradientu transmitralnego do poprzednich wartości u chorych z dysfunkcją rozkurczową LV uzyskiwane jest poprzez zwiększenie ciśnienia w lewym przedsionku serca (Left Atrial Pressure - LAP), co w dalszym etapie choroby prowadzi do powiększenia jego wymiarów - obserwujemy wzrost LAVI. Zmienia się obraz napływu mitralnego - podwyższeniu ulega prędkość fali E z jednoczesną zmianą jej kształtu, jakby " zaostrzeniem " - skróceniu ulega czas zmniejszenia jej prędkości - tzw. deceleration time (DT); wzrasta wielkość wskaźnika E/e' , ale jednocześnie rośnie prędkość fali A – tym samym stosunek E/A

pozostaje w normie. Jest to II stopień dysfunkcji rozkurczowej, kiedyś nazywany fazą pseudonormalizacji.

Z biegiem czasu ciśnienie napełniania lewej komory serca narasta, powodując dalszy wzrost ciśnienia w LA oraz dalsze jego powiększanie. W obrazie napływu mitralnego fala E staje się coraz ostrzejsza i wyższa, coraz krótszy jest czas deceleracji jej prędkości, a napełnianie uzyskiwane poprzez skurcz przedsionków staje się szczątkowe. Gdy stosunek E/A osiąga wartość powyżej 2, rozpoznajemy stadium III dysfunkcji rozkurczowej, poprzednio nazywane restrykcją.

Podwyższone ciśnienia w lewym przedsionku serca powodują bierny wzrost ciśnienia w układzie żylnym krążenia płucnego, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju postkapilarnego nadciśnienia płucnego (Ipc-PH) [3].

Nadciśnienie płucne (PH) według wytycznych European Society of Cardiology / European Respiratory Society 2022 jest stanem, w którym średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mean Pulmonary Artery Pressure - mPAP) jest podwyższone powyżej wartości 20 mmHg. Klasyfikacja hemodynamiczna nadciśnienia płucnego, opierająca się na wynikach cewnikowania prawostronnego serca (Right Heart Catheterisation - RHC), pozwala ponadto zróżnicować jego prekapilarną, postkapilarną i mieszaną postać [4].

Przedwłośniczkowe PH definiują: mPAP przekraczające 20 mmHg, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (PAWP) mniejsze lub równe 15 mmHg oraz wartość naczyniowego oporu płucnego (PVR) przewyższająca 2 jednostki Wooda (WU).

Ipc-PH określają: mPAP > 20 mmHg, PAWP > 15 mmHg oraz PVR $\leq$ 2 WU. Rozkurczowy gradient przezpłucny (DPG), czyli różnica pomiędzy rozkurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej a średnim PAWP, jako trzecia zmienna różnicująca postkapilarne i prekapilarne nadciśnienie płucne w wytycznych ESC/ERS 2015, w aktualnych zaleceniach nie jest uwzględniona [4-5].

W IpcPH z biegiem czasu dochodzi do proliferacji komórek endotelialnych kapilar płucnych oraz remodelingu ścian tętniczych naczyń płucnych - skutkuje to rozwojem mieszanego pre - postkapilarnego nadciśnienia płucnego (Cpc-PH). Cpc-PH definiowane jest na podstawie RHC jako mPAP > 20 mmHg, PAWP >15 mmHg oraz PVR > 2 jednostek Wooda [4].

Zwiększenie obciążenia następczego dla prawej komory (RV) powoduje jej przeciążenie z postępującym pogorszeniem funkcji skurczowej i rozwojem niewydolności prawokomorowej serca. W TTE pojawia się fala niedomykalności zastawki trójdzielnej, jamy prawego serca

ulegają powiększeniu, dochodzi do zastoju krwi w systemowym krążeniu żylnym [6]. Na podstawie maksymalnej prędkości niedomykalności zastawki trójdzielnej (TRVmax) oraz dodatkowych zmiennych, takich jak powierzchnia prawego przedsionka serca czy szerokość żyły głównej dolnej określa się echokardiograficzne prawdopodobieństwo PH [5,7].

Nadciśnienie płucne jest zjawiskiem częstym u pacjentów z HFpEF - w badaniu opartym na cewnikowaniu prawostronnym serca w kohorcie prospektywnej PH rozpoznano u 77% pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, w tym CpcPH - u 12% chorych [8]. Z drugiej strony, nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca (PH-LHD) jest najpowszechniejszą postacią PH [4]. LVDD jest najczęstszą przyczyną niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory [9]. HFpEF jest aktualnie dominującą formą niewydolności serca u osób powyżej 60 roku życia, a czynniki do niej predysponujące są zbieżne z chorobami rozpoznawanymi u pacjentów kwalifikowanych do operacji kardiochirurgicznych [10-11]. Częstość występowania LVDD u chorych poddawanym operacjom serca określona w wielu badaniach mieściła się w granicach 70.9 -73% [12-13] .

Nadciśnienie płucne jest czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności u pacjentów poddawanych zarówno zabiegom niekardiochirurgicznym, jak i operacjom serca (CS) [14-15]. Z patofizjologicznego punktu widzenia dysfunkcja rozkurczowa lewej komory serca może mieć istotny wpływ na pooperacyjne powikłania oddechowe u pacjentów poddawanych CS. W aktualnym piśmiennictwie brakuje jednak prac, oceniających wpływ LVDD oraz występującego w jej przebiegu PH – LHD na częstość pooperacyjnego zapalenia płuc czy zaburzenia gazometryczne, takie jak hipoksemia, dlatego postanowiliśmy przeprowadzić opisane poniżej badanie. Aby zminimalizować liczbę zmiennych zakłócających analizę rodzaj operacji został ograniczony do pomostowania aortalno-wieńcowego w krążeniu pozaustrojowym (CABG) a z badania wykluczono chorych z czynnikami innymi niż LVDD, mogącymi wpływać zarówno na zwiększenie LAP, jak i rozwój hipoksemii, w tym chorych ze zdiagnozowanym przedoperacyjnie prekapilarnym nadciśnieniem płucnym - dokładne kryteria włączenia i wyłączenia z badania oraz materiał i metody opisano poniżej w odpowiednich rozdziałach.

6. Cele pracy:

1. Ocena częstości występowania dysfunkcji rozkurczowej u pacjentów z zachowaną oraz pośrednią LVEF, kwalifikowanych do CABG.

2. Zbadanie echokardiograficznego prawdopodobieństwa PH u pacjentów z prawidłową funkcją rozkurczową LV oraz w każdym ze stadiów dysfunkcji rozkurczowej.

3. Ocena wpływu stopnia LVDD oraz pośredniego lub wysokiego prawdopodobieństwa PH (PH –m/h) na wybrane zmienne gazometryczne, pooperacyjne powikłania oddechowe (RAE), w tym zapalenie płuc oraz na długość wentylacji mechanicznej i śmiertelność wewnątrzszpitalną.

7. Materiał i metodyka :

Badanie przeprowadzono w okresie od listopada 2019 r. do września 2021 r. w Klinice Kardiochirurgii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Pacjenci zakwalifikowani do badania wyrazili pisemną zgodę na uczestnictwo oraz przetwarzanie danych osobowych.

Badanie przeprowadzono w sposób zgodny z Deklaracją Helsińską i Deklaracją Stambulską.

Lokalna Komisja Etyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie zatwierdziła protokół badania - KB-0012/172/06/19 (10.06.2019).

7.1.Kryteria włączenia i wyłączenia :

Do badania włączeni byli dorośli pacjenci z chorobą wieńcową, zakwalifikowani do CABG w krążeniu pozaustrojowym w trybie planowym, u których zbadana przedoperacyjnie LVEF wynosiła ≥ 40% .

Kryteria wyłączenia stanowiły:

Restrykcyjne lub obturacyjne choroby płuc o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Wada zastawkowa serca, kwalifikowana do wymiany kardiochirurgicznej lub wymiany/ naprawy przezskórnej zgodnie z wytycznymi ESC 2021 [16].

Tryb operacji inny niż planowy.

Operacje bez użycia krążenia pozaustrojowego (OPCAB).

LVEF < 40%.

Infekcyjne zapalenie wsierdzia.

Kardiomiopatia przerostowa.

Utrwalone lub przetrwałe migotanie i / lub trzepotanie przedsionków.

Stan po implantacji układu stymulującego serce.

Stan po implantacji kardiowertera – defibrylatora.

Tętnicze nadciśnienie płucne, rozpoznane przedoperacyjnie zgodnie z wytycznymi ESC/ERS 2015 [5].

Okołooperacyjny zawał mięśnia sercowego (tzw. zawał typu 5) rozpoznany zgodnie z wytycznymi ESC 2018 [17].

Okołooperacyjny udar mózgu.

Pooperacyjne krwawienie, wymagające rewizji chirurgicznej.

7.2.Badanie echokardiograficzne :

Każde badanie echokardiograficzne przeprowadzone było w dniu poprzedzającym operację w Pracowni Echokardiografii Kliniki Kardiochirurgii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego przez certyfikowanego echokardiografistę, przy użyciu aparatu Philips EpiqCvx; Software Version: 3.0.3 (Philips Ultrasound Inc., Bothell, WA, USA).

Funkcja rozkurczowa lewej komory oraz prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego określane były odpowiednio według wytycznych EACVI 2016 oraz według wytycznych ESC/ERS 2015 [2,5].

7.3.Postępowanie okołooperacyjne:

Każdy pacjent otrzymał pojedynczą dawkę benzodiazepiny w bezpośrednim okresie przedoperacyjnym. U wszystkich chorych znieczulenie odbywało się według ustalonego w Klinice Kardiochirurgii PUM schematu – w indukcji znieczulenia stosowano pojedynczą dawkę opioidu oraz etomidat; do zwiotczenia mięśni szkieletowych podawano pankuronium, znieczulenie podtrzymywane było za pomocą środków wziewnych (sevofluran), z powtarzanymi bolusami opioidu jako środka zapewniającego analgezję.

Wentylacja mechaniczna w okresie pooperacyjnym w ICU prowadzona była u każdego chorego w trybie ciśnieniowo–zmiennym, z maksymalną wartością dodatniego końcowo–wydechowego ciśnienia w drogach oddechowych (PEEP) równą 5 mmHg, przy użyciu respiratorów Covidien Puritan Bennett 980 Series (Covidien II c, 15 Hampshire Street,

Mansfield, MA 02048 USA). U żadnego z pacjentów nie stosowano tlenku azotu w formie wziewnej.

Pooperacyjna analgezja zapewniona była przez ciągły wlew morfiny oraz powtarzane bolusy paracetamolu w maksymalnej dawce dobowej 3 g. U żadnego pacjenta nie wykonano znieczulenia miejscowego ani blokad nerwów obwodowych.

Badania gazometryczne krwi tętniczej pobierane były co cztery godziny w pierwszych 24 godzinach po operacji.

W przypadku hipotensji stosowany był wlew noradrenaliny (Levonor) w celu zapewnienia średniego ciśnienia tętniczego krwi (mean arterial pressure – MAP) powyżej 60 mmHg.

Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej było wykonywane przyłóżkowo w przeciągu pierwszych 8 godzin po zakończeniu operacji.

W przypadku rozpoznania zapalenia płuc wdrażano antybiotykoterapię empiryczną. Zgodnie ze schematem opracowanym w Klinice Kardiochirurgii PUM lekiem z wyboru była cefalosporyna III generacji, podawana drogą dożylną.

7.4. Badane zmienne gazometryczne:

7.4.1 Minimalna prężność tlenu we krwi tętniczej podczas wentylacji mechanicznej (PaO2 min.- mv)

7.4.2 Minimalna wartość stosunku PaO2 do stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO2) (wskaźnik PaO2/FiO2 min.) podczas wentylacji mechanicznej

7.4.3 Minimalna prężność dwutlenku węgla we krwi tętniczej po ekstubacji – mierzona do czasu zakończenia leczenia w ICU (PaCO2 – ex)

7.5.RAE – definicje:

Do RAE zaliczono zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) oraz ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI).

Zapalenie płuc było definiowane na podstawie wytycznych American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America 2016 jako obecność typowych zmian radiologicznych i dodatkowo przynajmniej dwóch z poniższych: gorączki, leukocytozy lub leukopenii i odkrztuszania ropnej plwociny.

ARDS oraz TRALI były definiowane zgodnie z wytycznymi odpowiednio American-European Consensus Conference of ARDS and The National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) Working Group on TRALI [18,19].

7.6. Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej wykorzystano oprogramowanie Statistica 13 (StatSoft, Inc.,Tulsa, OK, USA). Zmienne ciągłe zostały zaprezentowane jako średnia z odchyleniem standardowym (SD) lub mediana z odchyleniem międzykwartylowym. Zmienne kategoryczne zostały przedstawione jako liczby i wartości procentowe. W zależności od jednorodności rozkładu i wariancji do badania wykorzystano test Welcha, Kruskall – Wallisa lub ANOVA z testem post hoc Tuckey. Dane kategoryczne porównano za pomocą testu Chi2.

Zależność pomiędzy analizowanymi parametrami oceniano za pomocą analizy modelu regresji wieloczynnikowej lub regresji logistycznej. Zmienne zostały wybrane metodą eliminacji wstecznej. Jako wartość istotną przyjęliśmy $p < 0.05$.

8. Wyniki

Do badania zakwalifikowano wstępnie 62 pacjentów. Pięciu chorych zostało wyłączonych w okresie pooperacyjnym z powodu krwawienia wymagającego rewizji chirurgicznej. Jeden pacjent został wyłączony z powodu okołooperacyjnego zawału mięśnia sercowego. Ostatecznie do badania włączono 56 pacjentów.

8.1. Częstość LVDD:

Na podstawie przedoperacyjnego badania echokardiograficznego dysfunkcję rozkurczową lewej komory serca rozpoznano u 30 pacjentów, co stanowiło 53.57% badanej grupy. U 11 chorych stwierdzono DD stopnia I, u 16 - DD stopnia II (28.57%) u 3 chorych rozpoznano dysfunkcję rozkurczową stopnia III (5.36%).

8.2. Prawdopodobieństwo PH w badanej populacji:

Na podstawie przedoperacyjnego badania echokardiograficznego niskie prawdopodobieństwo PH (PH-l) stwierdzono u 27 pacjentów, co stanowiło 48.1 % badanej grupy. Pośrednie prawdopodobieństwo PH (PH –m) stwierdzono u 20 pacjentów (35.7%) a wysokie prawdopodobieństwo PH (PH –h) – u 9 chorych (16% badanej grupy).

8.3. Prawdopodobieństwo PH z uwzględnieniem poszczególnych stadiów LVDD:

U 5 pacjentów z grupy z pośrednim lub wysokim prawdopodobieństwem PH funkcja rozkurczowa lewej komory serca była niezaburzona, natomiast u 24 chorych rozpoznano dysfunkcję rozkurczową – u 5 chorych był to stopień I DD, u 19 pacjentów - stopień II lub III DD ($p < 0.001$).

W grupie chorych z dysfunkcją rozkurczową stopnia II lub III wszystkie 19 osób (100%) wykazywały pośrednie lub wysokie echokardiograficzne prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego, w tym u 9 chorych (47.36%) prawdopodobieństwo PH było wysokie.

8.4. Pooperacyjne parametry gazometryczne:

Chorych z dysfunkcją rozkurczową stopnia II i III połączono w jedną grupę, oznaczoną jako DD II/III (dysfunkcja rozkurczowa stopnia II lub III) o liczebności 19 (33.9% badanych).

Chorych z PH – m oraz PH – h połączono w jedną grupę, oznaczoną jako PH – m/h, o liczebności 29 (51.8 % badanych).

8.4.1. PaO2 min.–mv

Minimalna prężność tlenu we krwi tętniczej podczas wentylacji mechanicznej była istotnie niższa w grupie chorych z pośrednim lub wysokim prawdopodobieństwem nadciśnienia płucnego niż w grupie z niskim prawdopodobieństwem PH [95(83-131) vs 131(98-140 mmHg); p= 0.019].

Minimalna prężność tlenu we krwi tętniczej podczas wentylacji mechanicznej była istotnie wyższa u chorych z prawidłową funkcją rozkurczową LV w porównaniu do grupy z LVDD stopnia I, jak i LVDD stopnia II/III [133.5(109-148) vs 91(83-131) vs 93.5(82-112 mmHg); p< 0.001].

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy PaO2 min – mv w grupie LVDD I a LVDD II/III.

8.4.2. PaO2/FiO2 min.

Minimalna wartość wskaźnika PaO2/FiO2 była istotnie niższa w grupie chorych z pośrednim lub wysokim prawdopodobieństwem nadciśnienia płucnego niż w grupie z niskim prawdopodobieństwem PH [211 (190–291) vs 298 (237–373); p = 0.005].

Minimalna wartość wskaźnika PaO2/FiO2 była istotnie wyższa u chorych z prawidłową funkcją rozkurczową LV w porównaniu do grupy z LVDD stopnia I, jak i LVDD stopnia II/III [318.5(233-383) vs 2379187-302) vs 204.75(171-280); p< 0.001].

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy PaO2 min – mv w grupie LVDD I a LVDD II/III.

Model regresji liniowej wykazał, że dysfunkcja rozkurczowa serca (niezależnie od jej stopnia) koreluje najsilniej ze wskaźnikiem PaO2/FiO2 po operacji kardiochirurgicznej, a prawdopodobieństwo PH nie jest istotne statystycznie (R2 corrected 0.33, $p < 0.001$).

Model regresji wieloczynnikowej wykorzystano również do oceny wpływu poszczególnych parametrów echokardiograficznych oceniających funkcję rozkurczową LV na minimalną wartość PaO2/FiO2. Czynnikiem o największej wartości predykcyjnej dla PaO2/FiO2 okazała się LAVI ($\beta = -4{,}77$, $p < 0{,}001$, R2 skorygowany 0,2).

8.4.3. PaCO2 min. – ex

Nie wykazano istotnej różnicy w minimalnej prężności dwutlenku węgla we krwi tętniczej po ekstubacji w grupach PH – l i PH – m/h [42 (39-44) vs 43 (39-45 mmHg); p=0.93].

W grupie z prawidłową funkcją rozkurczową LV minimalna PaCO2 po ekstubacji była istotnie wyższa w porównaniu do grupy z LVDD stopnia II/III [41.5 (39-44) vs 37.5 (35-42) ; p=0.029] oraz wyższa w stosunku do LVDD stopnia I, choć tu nie wykazano istotności statystycznej [41.5 (39-44) vs 39 (35 – 42 mmHg)].

8.5. Zapalenie płuc, ARDS oraz TRALI

Częstość pooperacyjnego zapalenia płuc była istotnie wyższa w grupie PH – m/h w porównaniu z grupą PH – l [11 (37.93%) vs 1(3.7%); p=0.002].

Wykazano istotnie wyższą częstość pooperacyjnego zapalenia płuc u chorych z LVDD stopnia II/III oraz stopnia I niż u osób z prawidłową funkcją rozkurczową LV [7 (38.89%) vs 3 (27.27%) vs 1 (3.85%); p=0.008].

U żadnego z pacjentów nie rozpoznano ARDS ani TRALI.

8.6. Długość wentylacji mechanicznej

Nie wykazano istotności statystycznej w długości wentylacji mechanicznej pomiędzy grupą PH – l oraz PH – m/h [7.45 (5.00–9.05) vs 8.45 (6.15–10.40) godzin; p=0.1].

Czas wentylacji mechanicznej był istotnie dłuższy w grupie chorych z LVDD stopnia I niż w grupie z prawidłową funkcją rozkurczową LV [10.5 (7.55–16) vs 6.3 (5–8.3)godzin, p=0.004]. W grupie LVDD II/III długość wentylacji była dłuższa niż w grupie z prawidłową funkcją

rozkurczową, nie wykazano jednak istotności statystycznej [8.47 (6.15–10.4) vs 6.3 (5–8.3), p= 0.3].

8.7.Śmiertelność wewnątrzszpitalna

Nie stwierdzono żadnego przypadku śmiertelności wewnątrzszpitalnej w całej grupie badanej.

9. Dyskusja

Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory serca (LVDD) jest obserwowana często u pacjentów oddziałów kardiochirurgicznych. W opublikowanej w 2018 roku pracy LVDD stwierdzono u 73 % pacjentów zakwalifikowanych do CABG i/lub wymiany zastawki aortalnej , w tym DD stopnia II lub III u 42% chorych [13]. W prospektywnym badaniu, opublikowanym w 2021 roku częstość występowania LVDD niezależnie od jej stopnia u pacjentów poddawanych zróżnicowanym procedurom kardiochirurgicznym osiągnęła aż 70.9% [12].

U uczestników naszego badania częstość dysfunkcji rozkurczowej lewej komory wyniosła 53.57%. Różnica w stosunku do wspomnianych powyżej badań może wynikać z zastosowania ścisłych kryteriów włączenia i wyłączenia w naszym projekcie (kwalifikacja pacjentów jedynie z zachowaną i pośrednią frakcją wyrzutową lewej komory, wyłączenie z badania chorych z ciężką stenozą zastawki aortalnej, która poprzez promowanie przerostu mięśnia lewej komory nasila zaburzenia jej rozkurczu), jednak wpływ na wynik mogła mieć również stosunkowo mała liczebność próby.

Dla dalszej analizy statystycznej pacjentów z LVDD stopnia II oraz III połączyliśmy w jedną podgrupę (DD II/III) celem wyodrębnienia chorych z podwyższonym LAP jako czynnikiem promującym rozwój PH a tym samym - potencjalne zaburzenia gazometryczne [20].

W pracy opublikowanej w 2009 roku, obejmującej 244 pacjentów populacji ogólnej z HFpEF, echokardiograficzne objawy PH stwierdzono u 83% badanych. Za punkt odcięcia dla podejrzenia PH przyjęto jednak sPAP > 35 mmHg [21]. W opublikowanym w 2015 roku badaniu opartym na RHC nadciśnienie płucne rozpoznano u 63% pacjentów z niewydolnością rozkurczową LV w kohorcie prospektywnej [8]. W naszej pracy ocenialiśmy jedynie prawdopodobieństwo PH, opierając się na ocenie echokardiograficznej, pomiary były jednak wykonywane zgodnie z wytycznymi ESC/ERS 2015 [5]. Wysokie echokardiograficzne prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego stwierdziliśmy u 47% pacjentów z LVDD stopnia II lub III, natomiast pośrednie lub wysokie ryzyko – już u 100% badanych z tej grupy.

Dla dalszych obliczeń statystycznych pacjentów z pośrednim i wysokim prawdopodobieństwem PH połączyliśmy w jedną podgrupę (PH – m/h). Decyzja podjęta była na podstawie wyników prospektywnego badania opublikowanego w 2022 roku, w którym w ocenie wartości predykcyjnej parametrów TTE dla PH wykazano, że TRVmax $\geq$2.9 i $\leq$ 3.4 m/s (przedział wskazujący na pośrednie prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego bez współistnienia dodatkowych wskaźników według wytycznych ESC/ERS 2015) jest czynnikiem istotnie korelującym z rozpoznaniem PH. Ponadto w modelu regresji wieloczynnikowej TRVmax $\geq$2.9 m/s okazało się jedynym czynnikiem predykcyjnym dla mPAP > 20 mmHg [22].

Hipoksemia jest czynnikiem ryzyka zwiększonej chorobowości i śmiertelności w okresie pooperacyjnym [23].

Wskaźnik Horowitza, czyli stosunek PaO2/FiO2 jest ilorazem prężności tlenu we krwi tętniczej i stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej. PaO2/FiO2 jest szeroko stosowany w ocenie czynności płuc u pacjentów oddziałów intensywnej terapii, a u chorych z ARDS koreluje bezpośrednio z ryzykiem śmiertelności [24]. W opublikowanym w 2011 roku badaniu wykazano, że PaO2/FiO2 mierzony w trzeciej godzinie po operacji kardiochirurgicznej koreluje ze śmiertelnością pacjentów, jednak do tej pory znaczenie PaO2/FiO2 w kardiochirurgii nie jest ustalone [25].

Ponieważ prężność tlenu we krwi tętniczej w trakcie wentylacji mechanicznej jest bezpośrednio zależna od stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej, najlepszą i najprostszą wielkością pomagającą obiektywnie ocenić wymianę gazową w płucach jest wskaźnik PaO2/FiO2, dlatego zdecydowaliśmy o zbadaniu minimalnej wartości PaO2/FiO2 u uczestników naszego badania. Minimalna wartość PaO2/FiO2 była istotnie niższa u chorych z grupy PH m/h i - co wydaje się ciekawą obserwacją – u pacjentów z dysfunkcją rozkurczową lewej komory serca w każdym jej stopniu. Ponadto model regresji liniowej wykazał, że to dysfunkcja rozkurczowa jest niezależnym czynnikiem wpływającym na wartość PaO2/FiO2, a w ocenie wpływu wybranych zmiennych echokardiograficznych na PaO2/FiO2 to LAVI okazała się czynnikiem o największej wartości predykcyjnej.

Zjawisko to może być wytłumaczone faktem obecności pewnej grupy chorych z rozpoznaną LVDD I stopnia, u których badane wartości wskaźnika E/e' były podwyższone, nie spełniały jednak jeszcze kryteriów LVDD II stopnia, natomiast LAVI przekraczało wyznaczony na podstawie wytycznych EACVI punkt odcięcia 34 ml/m2. U pacjentów tych nie obserwowano jeszcze cech pośredniego lub wysokiego prawdopodobieństwa nadciśnienia płucnego.

Powiększenie wymiarów lewego przedsionka sugeruje wcześniej pojawiający się wzrost LAP i - tym samym - wzrost ciśnienia w żylnej części krążenia płucnego, skutkujący opisanymi zaburzeniami gazometrycznymi, ale jeszcze bez danych echokardiograficznych dla PH. Być może chorzy ci stanowią swoistą grupę przejścia LVDD stopnia I w II (lub "zaawansowane stadium LVDD I"), jednak do ostatecznego potwierdzenia tych obserwacji konieczne byłoby przeprowadzenie badań o większej liczebności.

Hipokapnia jest zjawiskiem obserwowanym często u chorych z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym, a jej przyczyn należy dopatrywać się przede wszystkim w obniżonych wartościach rzutu serca w tej populacji chorych [26].

Z uwagi na bardzo dużą zależność PaCO2 od narzuconej częstości oddechów oraz objętości oddechowej w trakcie wentylacji mechanicznej zdecydowaliśmy o zbadaniu ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi tętniczej w chorych dopiero podczas spontanicznego oddechu - po ekstubacji.

Nie wykazaliśmy istotnej różnicy w minimalnej PaCO2 w grupach PH – l i PH – m/h, natomiast u pacjentów z prawidłową funkcją rozkurczową LV minimalna PaCO2 była istotnie wyższa w porównaniu do grupy z LVDD stopnia II/III. Obserwacja ta może potwierdzać opisaną powyżej zależność PaCO2 od rzutu serca – udowodniony jest związek pomiędzy pogłębianiem dysfunkcji rozkurczowej lewej komory a ograniczeniem jej objętości wyrzutowej [27].

Hipoksemia może wpływać na wydłużenie czasu wentylacji mechanicznej w okresie pooperacyjnym a przez to zwiększać ryzyko zapalenia płuc, które jest poważnym powikłaniem zabiegów kardiochirurgicznych, zwiększającym śmiertelność pacjentów oraz podnoszącym koszty terapii [23,28]. W aktualnym piśmiennictwie nie ma badań dotyczących korelacji pomiędzy dysfunkcją rozkurczową LV i prawdopodobieństwem nadciśnienia płucnego a pooperacyjnym zapaleniem płuc [29 -32].

Udowodniliśmy, że pooperacyjne zapalenie płuc występuje istotnie częściej u chorych z pośrednim i wysokim prawdopodobieństwem nadciśnienia płucnego w porównaniu z pacjentami z niskim jego ryzykiem, jak i w grupie z dysfunkcją rozkurczową lewej komory w porównaniu z chorymi z prawidłową zdolnością LV do rozkurczu- zjawisko to wymaga jednak potwierdzenia w dalszych badaniach ze względu na stosunkowo małą liczebność próby.

Na rozwój ARDS u pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgiczny mają wpływ między innymi czas krążenia pozaustrojowego, masywne transfuzje produktów krwiopochodnych oraz tzw. zespół małego rzutu (LCOS) [33-34]. Transfuzje krwi i preparatów

krwiopochodnych zwiększają również ryzyko TRALI. Wśród badanych przez nas pacjentów nie zaobserwowaliśmy ani jednego przypadku ARDS lub TRALI. Przyczyną mogą być ścisłe kryteria włączenia i wyłączenia oraz stosunkowo krótki czas trwania CPB u uczestników naszego badania.

Nie wykazaliśmy różnic w długości wentylacji mechanicznej pomiędzy grupą PH – l a PH – m/h. Długość wentylacji mechanicznej w naszym badaniu była większa w grupie LVDD I oraz LVDD II/III w porównaniu z grupą z prawidłową funkcją rozkurczową, jednak jedynie w przypadku LVDD I zależność była istotna statystycznie. W opublikowanym w 2018 roku badaniu udowodniono, że zarówno funkcja rozkurczowa, jak i skurczowa lewej komory są niezależnymi czynnikami ryzyka śmiertelności, przedłużonej wentylacji mechanicznej i hospitalizacji oraz ponownego przyjęcia do OIT [13]. W naszej pracy LVEF była istotnie niższa u chorych z LVDD I stopnia w porównaniu z pozostałymi – stąd być może wynika różnica w wykazanym czasie wentylacji mechanicznej pomiędzy badanymi trzema grupami, z uwagi jednak na duży wpływ czynników zewnętrznych na długość wentylacji mechanicznej u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych, łącznie z odrębnymi dla poszczególnych ośrodków protokołami wentylacji nie projektowaliśmy modelu regresji liniowej dla tej zmiennej.

10. Wnioski

1. Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory serca jest częsta w populacji pacjentów leczonych operacyjnie z powodu choroby wieńcowej, a stopień jej zaawansowania koreluje z nasileniem echokardiograficznych cech nadciśnienia płucnego.

2. U pacjentów z dysfunkcją rozkurczową lewej komory serca częstość pooperacyjnego zapalenia płuc jest istotnie wyższa w porównaniu z chorymi z prawidłową funkcją rozkurczową.

3. U chorych z wysokim i pośrednim prawdopodobieństwem nadciśnienia płucnego zapalenie płuc występuje istotnie częściej niż u chorych z niskim prawdopodobieństwem PH

4. Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory serca koreluje ze wskaźnikiem PaO2/FiO2 podczas wentylacji mechanicznej

Opisane wyniki badania mogą stanowić wstęp do dalszych prospektywnych wieloośrodkowych badań, które, potwierdzając powyższe obserwacje, uzasadniałyby konieczność wprowadzenia oceny dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca do kardiochirurgicznych skal ryzyka w przyszłości.

11. Piśmiennictwo:

1. Nagueh, SF. Left Ventricular Diastolic Function Understanding Pathophysiology, Diagnosis and Prognosis with Echocardiography JACC Cardiovasc Imaging 2020 Jan;13(1 Pt 2):228-244. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.10.038

2. Nagueh, S.F.; Smiseth, O.A.; Appleton, C.P.et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2016, 29, 277–314

3. Hoeper, M.M.; Lam, C.S.; Vachiery, J.-L.; Bauersachs, J.; Gerges, C.; Lang, I.M.; Bonderman, D.; Olsson, K.M.; Gibbs, J.S.R.; Dorfmüller, P.; et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: A plea for proper phenotyping and further research. Eur. Heart J. 2017, 38, 2869–2873

4. Humbert. M.; Kovacs, G.; Hoeper, M.M.; Badagliacca, R.; Berger, RM.; Brida, M.; Carlsen, J.; Coats, AJ.; Escribano – Subias, P.; Ferrari, P. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Eur. Respir. J.2022, DOI: 10.1183/13993003.00879-2022

5. Galié, N.; Humbert, M.; Vachiéry, J.-L.; Gibbs, S.; Lang, I.; Torbicki, A.; Simonneau, G.; Peacock, A.; Noordegraaf, A.V.; Beghetti, M.; et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Eur. Respir. J. 2015, 46, 879–882

6. Vachiéry, J.-L.; Tedford, RJ.; Rosenkranz, S.; et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease Eur. Respir. J. 2019, 53: 1801897

7. Lang, R.M.; Badano, L.P.; Mor-Avi, V.; Afilalo, J.; Armstrong, A.; Ernande, L.; Flachskampf, F.A.; Foster, E.; Goldstein, S.A.; Kuznetsova, T.; et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2015, 28, 1–39

8. Gerges, M.; Gerges, C.; Pistritto, A.-M.; Lang, M.B.; Trip, P.; Jakowitsch, J.; Binder, T.; Lang, I.M. Pulmonary hypertension in heart failure. Epidemiology, Right Ventricular Function, and Survival. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015, 192, 1234–1246

9. Redfield, MM.; Jacobsen, SJ.; Burnett, JC.; et al. Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community .Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic JAMA. 2003;289(2):194-202

10. McDonagh, TA.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardber, RS.; Baumbach, A.; Bohm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Celutkiene, J.; Chioncel, O. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC Eur. Heart J. 2021 42, 36; 3599–3726

11. van Riet, EE.; Hoes, AW.; Wagenaar, KP et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review Eur J Heart Fail. (2016)18, 242–252

12. Kyle, B.; Zawadka, M.; Shanahan, H.; Cooper, J.; Rogers, A.; Hamarneh, A.; Sivaraman, V.; Anwar, S.; Smith, A. Consensus Defined Diastolic Dysfunction and Cardiac Postoperative Morbidity Score: A Prospective Observational Study. J. Clin. Med. 2021, 10, 5198

13. Metkus, T.S.; Suarez-Pierre, A.; Crawford, T.C.; Lawton, J.S.; Goeddel, L.; Dodd-O, J.; Mukherjee, M.; Abraham, T.P.; Whitman, G.J. Diastolic dysfunction is common and predicts outcome after cardiac surgery. J. Cardiothorac. Surg. 2018, 13, 67

14. Minai, OA.; Yared, J-P.; Kaw, R. et al. Perioperative Risk and Management in Patients With Pulmonary Hypertension CHEST 2013, 144, 1; 329-340

15. Denault, A.; Deschamps, A.; Tardif, J.-C.; Lambert, J.; Perrault, L. Pulmonary hypertension in cardiac surgery. Curr. Cardiol. Rev. 2010, 6

16. Vahanian, A.; Beyersdorf, F.; Praz, F.; Milojevic, M.; Baldus, S.; Bauersachs, J.; Capodanno, D.; Conradi, L.; De Bonis, M.; De Paulis, R.; et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur. Heart J. 2022, 43, 561–632

17. Thygesen, K.; Alpert, J.S.; Jaffe, A.S.; Chaitman, B.R.; Bax, J.J.; Morrow, D.A.; White, H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur. Heart J. 2018, 40, 237–269

18. Bernard, G.R.; Artigas, A.; Brigham, K.L.; Carlet, J.; Falke, K.; Hudson, L.; Lamy, M.; Legall, J.R.; Morris, A.; Spragg, R. The American-European Consensus Conference on ARDS:

Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994, 149, 818–824

19. Toy, P.; Lowell, C. TRALI-Definition, mechanisms, incidence and clinical relevance. Best Pr. Res. Clin. Anaesthesiol. 2007, 21, 183–193

20. Bowcock, EM; McIean A Bedside assessment of left atrial pressure in critical care: a multifaceted gem 2022 Aug 13;26 (1):247

21. Lam, CS.; Roger, VL; Rodeheffer RJ et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study J Am Coll Cardiol. 2009 Mar 31;53(13):1119-26

22. D'Alto, M.; DiMaio, M.; Romeo, E. et al. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension : a validation study Eur Resp J 2022 Aug 4;60(2):2102548

23. Liu, K.; Scott, J.B.; Jing, G.; Li, J. Management of Postoperative Hypoxemia. Respir. Care 2021, 66, 1136–1149

24. Esteve, F.; Lopez-Delgado, J.C.; Javierre, C.; Skaltsa, K.; Carrio, M.L.; Rodríguez-Castro, D.; Torrado, H.; Farrero, E.; Diaz-Prieto, A.; Ventura, J.L.; et al. Evaluation of the PaO2/FiO2 ratio after cardiac surgery as a predictor of outcome during hospital stay. BMC Anesthesiol. 2014, 14, 83

25. Jun, N.H.; Shim, J.K.; Kim, J.C.; Kwak, Y.L. Prognostic value of a tissue Doppler-derived index of left ventricular filling pressure on composite morbidity after off-pump coronary artery bypass surgery. Br. J. Anaesth. 2011, 107, 519–524

26. Hoeper, M.M.; Pletz, M.W.; Golpon, H.; Welte, T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur. Respir. J. 2007, 29, 944–950

27. Zile MR, Brutsaert DL New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I Circulation. 2002;105:1387–1393

28. Wang, D.; Lu, Y.; Sun, M.; Huang, X.; Du, X.; Jiao, Z.; Sun, F.; Xie, F. Pneumonia After Cardiovascular Surgery: Incidence, Risk Factors and Interventions. Front. Cardiovasc. Med. 2022, 9, 911878

29. Kilic, A.; Ohkuma, R.; Grimm, J.C.; Magruder, J.T.; Sussman, M.; Schneider, E.B.; Whitman, G.J. A novel score to estimate the risk of pneumonia after cardiac surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2016, 151, 1415–1421

30. Ailawadi, G.; Chang, H.L.; O'Gara, P.T.; O'Sullivan, K.; Woo, Y.J.; DeRose, J.J.; Parides, M.K.; Thourani, V.H.; Robichaud, S.; Gillinov, A.M.; et al. Pneumonia after cardiac surgery: Experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health Research Cardiothoracic Surgical Trials Network. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2017, 153, 1384–1391

31. Strobel, R.J.; Liang, Q.; Zhang, M.et al. A Preoperative Risk Model for Postoperative Pneumonia After Coronary Artery Bypass Grafting. Ann. Thorac. Surg. 2016, 102, 1213–1219

32. Wang, D.; Huang, X.; Wang, H. et al. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery: A prediction model. J. Thorac. Dis. 2021, 13, 2351–2362

33. Vlaar, A.P.J.; Hofstra, J.J.; Determann, R.M et al. The incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: A prospective nested case-control study. Blood 2011, 117, 4218–4225

34. Milot, J.; Perron, J.; Lacasse, Y.; Létourneau, L.; Cartier, P.C.; Maltais, F. Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. Chest 2001, 119, 884–888

12. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską:

12.1 Załącznik 1

Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery Patients—Occurrence and Association with Respiratory Adverse Events—An Observational Prospective Single-Center Study. J. Clin. Med. 2022,11,5749.https://doi.org/10.3390/jcm11195749

Journal of Clinical Medicine

MDPI

Article

Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery Patients—Occurrence and Association with Respiratory Adverse Events—An Observational Prospective Single-Center Study

Marta Braksator [1], Magdalena Jachymek [1], Karina Witkiewicz [2], Patrycja Piątek [1], Wojciech Witkiewicz [1], Małgorzata Peregud-Pogorzelska [1], Katarzyna Kotfis [3,*] and Mirosław Brykczyński [4]

1 Department of Cardiology, Pomeranian Medical University, 70-204 Szczecin, Poland
2 Department of Pulmonology, Pomeranian Medical University, 70-204 Szczecin, Poland
3 Department of Anaesthesiology, Intensive Therapy and Acute Intoxications, Pomeranian Medical University, 70-204 Szczecin, Poland
4 Department of Cardiac Surgery, University of Zielona Góra, 65-417 Zielona Góra, Poland
* Correspondence: katarzyna.kotfis@pum.edu.pl; Tel.: +48-914661144

Abstract: Background: Pulmonary hypertension (PH) is an independent risk factor of increased morbidity and mortality in cardiac surgery patients (CS). The most common cause underlying PH is left ventricular (LV) diastolic dysfunction. This study aimed to evaluate the echocardiographic probability of PH in patients undergoing CS and its correlation with postoperative respiratory adverse events (RAE). Methods: The echocardiographic probability of PH and its correlation with LV diastolic dysfunction was assessed in 56 consecutive adult patients who were qualified for coronary artery bypass grafting (CABG). Later, the postoperative RAE (such as pneumonia, pulmonary congestion, or hypoxemia), the length of intensive care unit (ICU) treatment and mortality in groups with moderate or high (PH-m/h) and low (PH-l) probability of pulmonary hypertension were examined. Results: PH-m/h was observed in 29 patients, of whom 65.5 % had LV diastolic dysfunction stage II or III. A significantly higher occurrence of RAE was observed in the PH-m/h group as compared to the PH-l group. There were no differences between the PH-m/h and PH-l patient groups regarding the in-hospital length of stay or mortality. Conclusions: High or intermediate probability of PH is common in cardiac surgical patients with left ventricular diastolic dysfunction and correlates with respiratory adverse events.

Keywords: pulmonary hypertension; LV diastolic dysfunction; postoperative respiratory adverse events; coronary artery bypass grafting; cardiopulmonary bypass; pneumonia

check for updates

Citation: Braksator, M.; Jachymek, M.; Witkiewicz, K.; Piątek, P.; Witkiewicz, W.; Peregud-Pogorzelska, M.; Kotfis, K.; Brykczyński, M. Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery Patients—Occurrence and Association with Respiratory Adverse Events—An Observational Prospective Single-Center Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 5749. https://doi.org/10.3390/jcm11195749

Academic Editor: Giovanni La Canna

Received: 21 August 2022
Accepted: 24 September 2022
Published: 28 September 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Pulmonary hypertension (PH) is a pathological condition characterized by increased pulmonary vascular pressure. According to the 2015 European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS) guidelines PH is defined as mean pulmonary artery pressure (mPAP) greater than 25 mmHg at rest [1]. The diagnosis of pulmonary hypertension is based on right heart catheterization, but echocardiography is an approved tool to estimate the probability of PH. There are specific algorithms for the detection of PH using echocardiography as a key non-invasive diagnostic test [2,3].

Regardless of its pathophysiology, PH is a significant risk factor for perioperative complications in cardiac and non-cardiac surgery [4–6]. Moreover, right ventricular failure, appearing in the natural history of pulmonary hypertension, is a factor that worsens the outcomes [7,8]. In populations undergoing cardiac surgery, when no hemodynamically significant valve abnormalities and no reduced left ventricular ejection fraction are diagnosed, the most common reason for pulmonary hypertension is elevated left ventricular

filling pressure due to the left ventricular diastolic dysfunction stage II or III, with a frequency between 27 and 56% [9]. Most studies have examined the influence of elevated left ventricular filling pressures on the length of mechanical ventilation and cardiac adverse events in the population of cardiac surgical patients [9,10]. An examination of changes of the arterial blood gases in patients with PH was provided only in a non-surgical study including patients with pulmonary arterial hypertension (1 type of the disease) [11].

The pathophysiological consequences of elevated pulmonary artery pressure are hypoxemia and hypocapnia [11]. This pathological state may be enhanced by prolonged operation times and the length of extracorporeal circulation in cardiac surgery. Pulmonary congestion, observed commonly in patients with PH due to left heart disease, may promote pulmonary shunt and deepen gasometrical disorders, which can result in a need for prolonged mechanical ventilation and lead to pneumonia. There is a lack of studies concerning the correlation between PH due to LV diastolic dysfunction and respiratory adverse events, such as hypoxemia or pneumonia in CS patients.

The purpose of our study was to investigate whether diastolic heart dysfunction promotes pulmonary hypertension to examine the frequency of high or moderate echocardiographic probability of PH in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG), and to assess the correlation between PH probability and respiratory adverse events in this population.

2. Materials and Methods

This prospective, single-center, observational study was performed between November 2019 and September 2021 in the Department of Cardiac Surgery of the Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland. The inclusion criteria are shown in Table 1 and the exclusion criteria are shown in Table 2.

Table 1. Inclusion criteria of the study.

Inclusion Criteria:
Age > 18 years
Coronary artery disease, qualified for coronary artery bypass grafting with use of cardiopulmonary bypass
Elective surgery
Left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq$ 40% in echocardiography

Table 2. Exclusion criteria of the study.

Exclusion Criteria:
Pulmonary diseases with severe or moderate restrictive or obstructive disorder
Moderate or severe mitral, tricuspid, aortic or pulmonic valve insufficiency or stenosis, qualified for operation [1]
Non-elective surgery
Off—pump surgery
LVEF < 40%
Infective endocarditis
Hypertrophic cardiomyopathy
Atrial fibrillation or post pacemaker/cardioverter defibrillator implantation status
Pulmonary arterial hypertension treated with targeted treatment [2]
Perioperative myocardial infarction (MI type 5) [3]
Perioperative stroke
Postoperative hemorrhagic complications requiring surgical revision

[1] According to 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [12]. [2] Pulmonary hypertension diagnosed preoperatively according to right heart catheterization (regardless of its subtype). [3] Perioperative myocardial infarction (MI type 5) was defined according to the fourth universal definition of myocardial infarction [13].

2.1. Inclusion and Exclusion Criteria of the Study

Pulmonary hypertension diagnosed according to right heart catheterization (RHC) and treated with targeted therapy, regardless of its type (type 1—pulmonary arterial hypertension, type 4—chronic thromboembolic pulmonary hypertension and type 5—PH with unclear or multifactorial mechanism) was one of the exclusion criteria of the study. The exception was PH type 2 (PH due to left heart disease), but there were no cases of PH type 2 diagnosed preoperatively by RHC in the whole group of patients. We aimed to restrict the hypothetical cause of PH probability observed in our patients to left heart diastolic abnormalities.

2.2. Echocardiographic Measurements

All studies were performed by a certified echocardiographer 24 h preoperatively in the Echocardiography Workroom of the Cardiac Surgery Clinic of the Pomeranian Medical University (Philips EpiqCvx; Software Version:3.0.3)—see Appendix A. Postoperative measurements were provided after tracheal extubation within the first three postoperative days.

2.2.1. Probability of Pulmonary Hypertension Assessment

We assessed the probability of pulmonary hypertension in all patients according to the European Society of Cardiology/European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension [1]. The evaluation of pulmonary hypertension was based on Tricuspid valve regurgitation maximal Velocity (TR Vmax) and additional echocardiographic PH indicators, which were separated into three categories (A, B, and C):

Category A: right ventricle (RV)/left ventricle (LV) index: RV and LV intracavitary diameter measured in apical four-chamber view, perpendicular to the long axis, at the maximum measurable diameter; LV eccentricity index: ratio of the anterior-inferior and septal-posterolateral cavity dimensions measured at the mid-ventricular level in short-axis parasternal view.

Category B: pulmonic valve acceleration time (PVAccT) lower than 105 m/s or notch; main pulmonary artery diameter and velocity of pulmonary regurgitation in early diastole more than 2.2 m/s.

Category C: inferior vena cava (IVC) diameter; right atrium (RA) area.

Right atrial pressure (RAP) was assessed based on the IVC diameter and its respiratory variation according to the European Society of Echocardiography Guidelines [14]. Right ventricular systolic pressure (sPAP) was defined as the sum of RAP and TR max PG. The scheme of echocardiographic PH assessment is presented in Appendix A—Figure A1. Exemplary image presenting IVC diameter measurement is presented in Appendix A—Figure A2.

2.2.2. Left Ventricular Systolic and Diastolic Function Assessment

The left ventricle ejection fraction was assessed using Simpson's method. Left ventricular diastolic dysfunction and its stage were defined according to the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging 2016 Guidelines [15]. Initially, we assessed the left ventricular ejection fraction (LVEF). The diagnosis pathway was dependent on the left ventricular ejection fraction (mildly reduced LVEF: greater than or equal to 40% and less than 50%, or preserved LVEF: greater than or equal to 50%). The scheme of left ventricular diastolic dysfunction assessment is presented in Appendix A—Figure A3.

2.3. Perioperative Management and Surgery Procedures

Preoperative management was similar in every patient, with a single dose of oral benzodiazepines one hour before the operation. Drugs from the angiotensin-converting enzymes group and statins were discontinued 24 h before the operation.

2.3.1. General Anesthesia Procedures

In every patient, general anesthesia was performed. After preoxygenation, anesthesia was induced using an intravenous bolus of opioids and etomidate (Etomidate-Lipuro, 0.15–0.3 mg/kg mc). Pancuronium was used as a myorelaxant agent (Pancuronium, Jelfa, 0.1 mg/kg of body weight), inhaled Sevoflurane for maintenance of anesthesia, an intravenous bolus of pancuronium (0.01–0.06 mg/kg of body weight every 30–40 min, according to demand) to maintain the myorelaxant effect.

2.3.2. Postoperative Management and Measurements

Mechanical ventilation (MV) was provided in the ICU only in pressure-controlled mode with positive end-expiratory pressure (synchronized intermittent mandatory ventilation, with PEEP). The maximal PEEP was 6.0 in every patient during MV. Intravenous infusion of noradrenaline (Levonor, Polfa) was administered to maintain mean arterial pressure greater than 60 mmHg for adequate organ perfusion.

Arterial blood gas measurements were obtained every 240 min after the operation; the first sample was taken directly after ICU admission. The Horowitz Index was measured as a ratio of PaO_2 in millimeters of mercury and FiO_2. Pneumonia was defined according to the American Thoracic Society guidelines as the presence of typical changes in chest radiography with at least two of the following: fever, leukocytosis (white blood cell WBC > 12 G/L) or leukopenia (WBC < 4 G/L), or expectoration of pus sputum [16].

ARDS and TRALI were defined according to the American-European Consensus Conference Definition and The National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) Working Group, respectively [17,18]. Empiric antibiotic therapy was administered immediately following the diagnosis of pneumonia.

2.4. Endpoints

We defined the primary endpoints as: pneumonia, pulmonary congestion, the lowest PaO_2, PaO_2/FiO_2, and $PaCO_2$ during intubation, the lowest PaO_2 and $PaCO_2$ after extubation and the length of mechanical ventilation.

Secondary endpoints were the length of postoperative ICU stay, length of hospitalization, and occurrence of pneumothorax, pleural effusion, ARDS, TRALI, and in-hospital mortality.

2.5. Statistical Analysis

All analyses were performed using Statistica 13 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA) software. The continuous variables are presented as mean with standard deviation (SD) or median with interquartile range. The categorical variables are presented as numbers and a percentage. For statistical significance, we used the Student's *t*-test, U Mann–Whitney test, or Welch test, depending on the distribution or variation. The Chi-square test and Fisher test were used to compare qualitative data. The relationship between the analyzed parameters was evaluated using a multiple linear regression model analysis or logistic regression model using a backward stepwise method. Statistical significance was set at a p-value ≤ 0.05.

3. Results

3.1. Patients' Characteristic

Sixty-two patients were included in the study. Five patients were excluded postoperatively due to hemorrhagic complications requiring surgical revision and one due to post-CABG myocardial infarction requiring emergency angioplasty. The basic characteristics of both study groups (PH-l and PH-m/h) are presented in Table 3. Patients with a moderate or high probability of pulmonary hypertension were older than patients with a low risk of PH (71 vs. 65 years, $p = 0.017$) and more frequently were women (96.3% of men in PH-l vs. 65.52% of men in PH-m/h, $p = 0.005$), have higher EuroScore II (ESII) (ESII = 0.76 vs. ESII = 1.27, $p < 0.001$). No differences were observed between PH-l and PH-m/h groups for BMI and other comorbidities, including smoking history, COPD fre-

quency, stroke history, arterial hypertension, and diabetes. We did not observe any case of chronic kidney disease stage 3, 4 or 5 (See Table 3).

Table 3. Preoperative characteristics of patients and type of operation.

	PH-l	PH-m/h	*p*
n	27	29	
Age	65 (63–71)	71 (66–73)	0.017
Sex (M, %)	26 (96.3%)	19 (65.52%)	0.005
Obesity	12 (44.44%)	14 (48.28%)	NS
Body mass index	29 (28–31)	29 (28–32)	NS
EuroSCORE II result	0.76 (0.67–0.92)	1.27 (0.93–1.67)	<0.001
Smoking history (*n*, %)	13 (48.15%)	8 (27.59%)	NS
COPD *n* (%)	1 (3.7%)	2 (6.9%)	NS
Stroke *n* (%)	1 (3.7%)	3 (10.34%)	NS
Diabetes *n* (%)	10 (37.04%)	14 (48.28%)	NS
LIMA + RIMA *n* (%)	4 (14.81%)	3 (10.34%)	NS
2 by-pass grafts *n* (%)	12 (44.44%)	15 (51.72%)	NS
3 by-pass grafts *n* (%)	6 (22.22%)	10 (31.48%)	NS
4 by-pass grafts *n* (%)	7 (25.93%)	4 (13.79%)	NS
5 by-pass grafts *n* (%)	2 (7.41%)	0	NS
LAD surgery *n* (%)	27 (100%)	29 (100%)	NS
LCx surgery *n* (%)	12(44,4%)	14 (48,27%)	NS
RCA surgery *n* (%)	19 (70,37%)	20 (68,96%)	NS
Arterial hypertension *n* (%)	21 (77.78%)	22 (75.86%)	NS
CKD stage 2 *n* (%)	9 (33.3%)	10 (34.48%)	NS
CKD stage 3, 4 or 5	0	0	NS

Legend: COPD—chronic obstructive pulmonary disease, LIMA—left internal mammary artery, RIMA—right internal mammary artery, PH-l—low probability of pulmonary hypertension, PH-m/h—moderate or high probability of pulmonary hypertension, CKD—Chronic Kidney Disease LAD—Left anterior descending coronary artery, LCx—Left circumflex coronary artery, RCA—Right coronary artery, NS—not significant.

According to preoperative echocardiography, patients were divided into two categories: low probability of PH (PH-l) and moderate or high probability of PH (PH-m/h). Moderate and high probability of pulmonary hypertension (PH-m/h) was observed in 29 patients (51.7%). Five patients from the PH-m/h group had normal left ventricle diastolic function, and 24 patients had left ventricular diastolic dysfunction, including 19 patients with diastolic dysfunction stages II and III ($p < 0.001$). The comparison of echocardiographic parameters used to assess the risk of pulmonary hypertension is presented in Table 4. As expected, all of them differ significantly between these two groups. We didn't observe any significant differences between echocardiographic parameters in patients before and after surgical procedure. We didn't observe any significant differences in heart rate and arterial blood pressure between PH-l and PH-m/h groups. There was no case of hemodynamically significant pericardial effusion—see Table 4.

To find differences between operation types, we compared perfusion, reperfusion, and aortic cross-clamp time, assuming that complex operations are reflected in the prolongation of these times. Perfusion and aortic cross-clamp time were significantly longer in the group with a low probability of PH than in the group with a moderate or high probability of PH ($p = 0.008$; $p = 0.015$, respectively). We did not observe a significant difference in reperfusion time between the PH-l and PH-m/h groups ($p = 0.09$); the results are presented in Table 5.

There was no difference in the rate of postoperative blood transfusion between the PH-l and PH-m/h groups. Norepinephrine was administered in nine patients from the PH-l group and in nine patients from the PH-m/h group (the *p*-value was not significant). We did not observe any need for inotropic support 24 h after the operation. There was no need for the use of Intra-aortic balloon counterpulsation during the perioperative period in the whole group of patients. Postoperative atrial fibrillation was observed in 6 patients with a low probability of PH and 8 patients with a high or intermediate probability of PH.

Table 4. Echocardiographic parameters, arterial blood pressure, heart rate, and occurrence of left ventricular diastolic dysfunction before and after CABG.

Parameter	PH-l	PH-m/h	*p*
P Eff pre	0	0	NS
P Eff post	0	0	NS
TR V max pre	1.5 (1.3–1.9)	2.81 (2.2–2.9)	<0.001
TR V max post	1.6 (1.2–1.9)	2.7 (2.0–3.0)	<0.001
TAPSE pre	22.89 (±4.21)	21.83 (±3.7)	NS
TAPSE post	24 (±3.2)	22 (±2.4)	NS
PV AccT pre	108 (92–120)	85 (72–90)	<0.001
PV AccT post	103 (90–115)	80 (71–87)	<0.001
RV/LV pre	0.8 (0.7–0.88)	1.0 (0.9–1.1)	<0.001
RV/LV post	0.8 (0.6–0.9)	1.1 (0.95–1.2)	<0.001
IVC pre	1.2 (1.1–1.7)	2.2 (2.1–2.3)	<0.001
IVC post	1.4 (1.0–1.8)	2.3 (2.0–2.5)	<0.001
sPAP pre	17 (13–21)	47 (31–51)	<0.001
sPAP post	19 (15–22)	48 (30–52)	<0.001
RA area > 18 cm^2 pre	0 (0%)	10 (34.48%)	<0.001
RA area > 18 cm^2 post	0 (0%)	11 (37.9%)	<0.001
LVEF pre	63 (55–66)	61.2 (48–67.5)	NS
LVEF post	66 (57–68)	62 (46–69)	NS
LV DD stage II or III pre	5 (18.5%)	19 (65.5%)	<0.001
LV DD stage II or III post	4 (14.8%)	19 (65.5%)	<0.001
SBP pre	147.7 (110–170)	147.4 (105–170)	NS
SBP post	141 (90–165)	139.5 (85–159)	NS
DBP pre	68.8 (60–80)	69.3 (60–85)	NS
DBP post	65 (55–80)	63.4 (52–84)	NS
HR pre	72 (64–90)	76 (68–88)	NS
HR post	79 (72–100)	82 (74–104)	NS

Legend: PH-l—low probability of pulmonary hypertension, PH-m/h—moderate or high probability of pulmonary hypertension, P Eff—Pericardial effusion, TR Vmax—tricuspid valve regurgitation maximal Velocity, TAPSE—Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, PVAccT—pulmonic valve acceleration time, RV/LV—right ventricle/left ventricle diameter index, IVC—inferior vena cava, sPAP—systolic pulmonary artery pressure, RA area—right atrial area, LVEF—left ventricular ejection fraction, SBP—systolic blood pressure, DBP—diastolic blood pressure, HR—heart rate, DD—diastolic dysfunction, pre—preoperative, post—postoperative measurements.

Table 5. Cardiopulmonary bypass (CPB) surgery parameters.

CPB Parameters	PH-l	PH-m/h	*p*
Perfusion time (minutes)	59 (52–71)	51 (45–58)	0.008
Reperfusion time (minutes)	21 (16–26)	17 (14–22)	0.09
Aortic cross-clamp time (minutes)	37 (32–45)	32 (27–35)	0.015

Legend: CPB—cardiopulmonary by-pass, PH-l—low probability of pulmonary hypertension, PH-m/h—moderate or high probability of pulmonary hypertension.

3.2. Primary and Secondary Endpoints

3.2.1. Primary Endpoints

All the primary endpoints and potential complications are shown in Table 6.

Postoperative pneumonia and pulmonary congestion were more frequent in the PH-m/h group than in the PH-l group. The logistic regression model confirmed that moderate and high risk of PH increases the risk of pneumonia and pulmonary congestion in the postoperative period (OR 3.8, 95% CI 1.3–11.1, *p* 0.015, OR 3.29, 95% CI 1.62–6.68, *p* 0.001, respectively). All cases of pneumonia were diagnosed after tracheal extubation and over 48 h after hospital admission. There was no need for reintubation. There were no cases of pulmonary edema.

Table 6. Primary endpoints in PH-m/h and PH-l groups.

Primary Endpoint	PH-l	PH-m/h	*p*
Pneumonia *n* (%)	1 (3.7%)	11 (37.93%)	0.002
Re-intubation	0	0	NS
Pulmonary congestion (%)	12 (44.44%)	26 (89.66%)	0.0008
Pulmonary edema	0	0	NS
PaO_2 min during mechanical ventilation	131 (98–140)	95.0 (83.0–131.0)	0.019
paO_2/FiO_2 min	298 (237–373)	211 (190–291)	0.005
$PaCO_2$ min during mechanical ventilation	40 (37–44)	40.5 (35.5–43.5)	NS
PaO_2 min after tracheal extubation	110 (93–135)	100 (85–113)	NS
$PaCO_2$ min after tracheal extubation	42.0 (39–44)	43 (39.5–44.5)	NS
Length of mechanical ventilation (hours)	7.45 (5.00–9.05)	8.45 (6.15–10.40)	NS

Legend: PH-l—low probability of pulmonary hypertension, PH-m/h—moderate or high probability of pulmonary hypertension, PaO_2 min = the lowest PaO_2, PaO_2/FiO_2 min = the lowest Horowitz index during mechanical ventilation; $PaCO_2$ min = the lowest $PaCO_2$, NS—not significant.

We did not observe any differences in the minimal and maximal $PaCO_2$ (mmHg) between the PH-l and PH-m/h groups during mechanical ventilation nor in the post-extubation period. In the PH-m/h group, we observed a significantly lower minimal and maximal PaO_2 during mechanical ventilation than in the group with a low probability of PH ($p = 0.019$ and $p = 0.003$, respectively). In the group with moderate or high probability of PH, patients achieved lower maximal PaO_2 after tracheal extubation than in the low PH risk group ($p = 0.007$), with no significant difference in minimal PaO_2. The minimal and maximal Horowitz Index was significantly lower in the PH-m/h group than in the PH-l group ($p = 0.005$, $p = 0.0004$, respectively). We did not observe any significant difference in the duration of mechanical ventilation between the two groups (7 h 45 min vs. 8 h 45 min, $p = 0.1$).

Linear regression analysis demonstrated three independent risk factors for hypoxemia during mechanical ventilation: the high or moderate probability of pulmonary hypertension, left ventricular ejection fraction, and BMI (R2 corrected 0.48, $p < 0.001$). Fulfillment of echocardiographic indicators of high or moderate probability of PH decreases PaO_2 by 171.11 mmHg (Table 7). The effect of PH-m/h probability on minimal PaO_2 during mechanical ventilation and the paradoxical effect of BMI is shown in Figure 1.

Table 7. Multivariate linear regression for PaO_2 during operation.

Variables	Co-Efficient (®)	95% CI	*p*
Intercept	229.85	84.8–374.88	0.002
PH m-h	−171.11	−291.08–−51.15	0.006
LV EF	1.38	0.68–2.08	<0.001
BMI	−6.67	−10.96–−2.41	0.003
PH and BMI interaction	5.43	1.37–9.49	0.009

Legend: CI—Confidence interval, PH-m/h—moderate or high probability of pulmonary hypertension, LVEF—left ventricular ejection fraction, BMI—body mass index, PH—pulmonary hypertension.

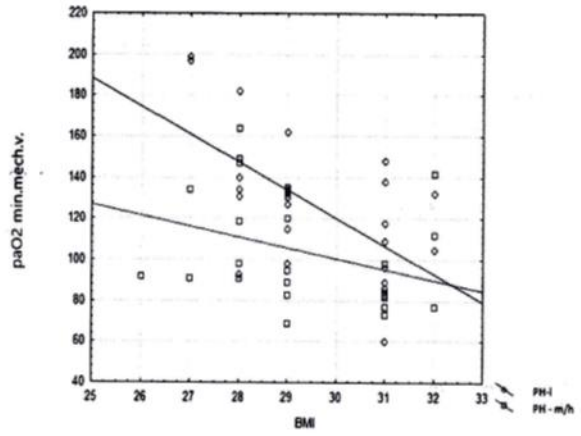


Figure 1. Diagram of dispersion minimal paO_2 during tracheal intubation and mechanical ventilation (PaO_2 min. mechanical ventilation) relative to Body Mass Index (BMI) for two categories of echocardiographic PH probability.

Fulfillment of echocardiographic indicators of high or moderate probability of PH decreases the PaO_2/FiO_2 index by 30.71 and BMI over 30 decreases the PaO_2/FiO_2 index by 36.81, but adding diastolic dysfunction to the model proves, that heart diastolic dysfunction is a stronger predictor of hypoxemia after cardiac surgery operation, and a moderate or high probability of pulmonary hypertension is no longer statistically significant. The most probable reason is that the PH m/h probability assessed by echocardiography results from diastolic dysfunction, as discussed below (R^2 corrected 0.33, $p < 0.001$).

3.2.2. Secondary Endpoints

All the secondary endpoints are shown in Table 8.

Table 8. Secondary endpoints in PH-m/h and PH-l groups.

Secondary Endpoint	PH-l	PH-m/h	*p*
Pneumothorax	1 (3.7%)	1 (3.45%)	NS
Pleural effusion	1 (3.7%)	2 (6.9%)	NS
ARDS	0	0	NS
TRALI	0	0	NS
Length of ICU stay (hours)	44 (36–54)	56 (40–72)	0.016
Length of hospitalization (days)	7 (6–9)	7 (6–8)	NS
In-hospital mortality	0	0	NS

Legend: PH-l—low probability of pulmonary hypertension, PH-m/h—moderate or high probability of pulmonary hypertension, NS—not significant, ARDS—Acute Respiratory Distress Syndrome, TRALI—Transfusion—Related Acute Lung Injury, ICU—Intensive Care Unit.

The length of ICU stay was significantly longer in the moderate to high risk of pulmonary hypertension group than in the low PH risk group (44 vs. 56 h; $p = 0.016$). The linear multivariate regression model was built to determine the influence of PH probability and other co-factors on the length of ICU stay. The only significant factor that influenced the length of the ICU stay was the EuroScore II, but it is responsible for only 23% of the variability of the ICU stay length (R^2 corrected 0.23, $p < 0.001$).

We did not observe any incidents of acute respiratory distress syndrome (ARDS), TRALI, in-hospital death, pneumothorax, pleural effusion occurrence, and length of in-hospital stay between the PH-l and PH-m/h groups.

4. Discussion

In populations undergoing cardiac surgery, when no hemodynamically significant valve abnormalities and no reduced left ventricular ejection fraction exist, the most common reason for pulmonary hypertension is left ventricular elevated filling pressure due to left ventricular diastolic dysfunction stage II or III, with a frequency between 27 and 56% [9,19]. As the disease progresses, elevated filling pressure transfers to the left atrium (LA), leading to its enlargement, then pressure overload, and in the last step, excessive pressure in the pulmonary veins. Over time, chronic lung congestion leads to endothelial proliferation and muscle layer remodeling in pulmonary arteries—this pathological condition leads to pre—postcapillary pulmonary hypertension development, with all clinical symptoms of this disease. With the progression of this pathological state, right ventricle (RV) function decreases [19]. During echocardiography, tricuspid valve regurgitation, RV dilatation and right atrium enlargement are observed [3].

We diagnosed a high or moderate probability of pulmonary hypertension in 29 patients, among whom most had left ventricle diastolic dysfunction stage II or III. These results reflect the pathophysiological mechanism of type 2 PH, which involves the transfer of elevated diastolic pressure from LV to LA and pulmonary veins and facilitates the development of PH [19]. In the study published in 2009, echocardiographic probability of pulmonary hypertension was observed in 83% of patients with heart failure with preserved LV EF (FfpEF) [20]. Furthermore, in a right heart catheterization-based study, pulmonary hypertension was found in 77% of prospectively evaluated patients with HfpEF [7]. We can say that stage of LV diastolic dysfunction correlates with the probability of pulmonary hypertension in patients with mildly reduced and preserved LVEF and without hemodynamically significant valve abnormalities.

The risk factors for PH development in the heart with diastolic dysfunction are age, female sex, and co-morbidity [21]. We assessed preoperative characteristics based on the EuroScore II model, which is a well-recognized preoperative risk score in cardiac surgery [22]. When we examined each risk factor from the EuroScore II separately, we observed significant differences between the PH-l and PH-m/h groups only for age, sex, and systolic pulmonary artery pressure (sPAP) but no differences in co-morbidities, which may result from the strictly defined inclusion and exclusion criteria in our study.

Pneumonia is one of the predominant infectious complications in cardiac surgery and is the most common reason for hospital readmission [23]. A study published in 2021 showed that independent risk factors of postoperative pneumonia in the cardiac surgical population are comorbidities, blood transfusion and long CPB duration, but PH probability was not examined [24].

According to our database, a moderate or high probability of pulmonary hypertension was associated with the high frequency of pneumonia in cardiac surgical patients (11 patients in the PH-m/h group vs. 1 patient in the PH-l group, $p = 0.002$). We conclude that pneumonia is observed at a significant frequency in patients with echocardiographic moderate or high probability of PH, but PH-m/h probability is not likely to be an independent risk factor for pneumonia. All cases of pneumonia were diagnosed after tracheal extubation and over 48 h after hospital admission. According to European and American guidelines suggesting that local expertise should determine the therapy method chosen, in all patients with diagnosed pneumonia, Cephalosporin second generation (BiotraksonPolfa) was administered [16,25]. Sputum probes in patients with pneumonia diagnosed after tracheal extubation were not collected because there is a lack of validation of methods in short-term mechanical ventilation after cardiac surgical procedures.

The frequency of pulmonary congestion was significantly higher in the group with high or moderate probability of PH than in patients with low PH risk (26 vs. 12 patients,

$p = 0.0008$). This observation confirms the pathological mechanism of PH type 2, as described above.

In the group with a high or moderate probability of PH, we observed significantly lower minimal PaO_2 during mechanical ventilation than in the group with a low probability of PH (95 vs. 131 mmHg; $p = 0.019$). Moreover, we identified a correlation between the lowest PaO_2 during mechanical ventilation and three independent factors: body mass index, left ventricular ejection fraction, and a high or moderate probability of PH.

Left ventricular diastolic dysfunction (regardless of its stage) is a stronger predictor of hypoxemia and low PaO_2/FiO_2 index after the cardiac operation than high or moderate probability of pulmonary hypertension. The observation confirms the dependence between the probability of PH and diastolic dysfunction. In some cases, echocardiographic indices of PH (for example maximal velocity of tricuspid valve regurgitation) measured in patients with LV diastolic dysfunction were abnormal but didn't meet the criteria of an echocardiographic high or moderate probability of PH according to the European Society of Cardiology/European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension [1]. It may suggest, that in the early stage of LV diastolic dysfunction we observe the right ventricular abnormalities, but we can't diagnose pulmonary hypertension. However, already in this phase of diastolic dysfunction hypoxemia and pulmonary congestion are observed.

We found an interaction between BMI and moderate or high probability of PH; in patients with a moderate or high probability of PH, BMI over 32 seems to protect from hypoxemia. This phenomenon seems to confirm the obesity paradox, which has been described in numerous studies [26,27].

Hypocapnia is a typical blood gas abnormality for patients with IPAH [11]. We did not observe significant differences between the PH-l and PH-m/h groups in minimal and maximal $PaCO_2$. The reason may be that $PaCO_2$ depends on minute ventilation, which is adjusted during mechanical ventilation. After extubation, $PaCO_2$ was also similar in both groups. However, when it is considered that one of the main reasons for hypocapnia in PAH is low cardiac output, it becomes clear why, in our patients, all of whom had preserved or only mildly reduced LVEF, we did not observe low cardiac output symptoms and found no significant difference in $PaCO_2$ after tracheal extubation.

It has been demonstrated that the risk of acute lung injury (ARDS) in the population of cardiac surgical patients is increased. Its occurrence is associated with the use of CPB, massive blood product transfusion, low output cardiac syndrome, and emergency procedures [28,29]. Moreover, transfusion-related acute lung injury (TRALI) is a severe problem after cardiac surgical procedures. We did not observe any cases of ARDS or TRALI, probably due to the lack of massive blood product transfusions, relatively short time of CPB duration in every patient, and elective mode of procedures in our study.

In a retrospective study of patients undergoing mitral- and mitral aortic valve surgery, Pinzani et al. found that preoperative RV failure was a risk factor for perioperative mortality [30]. We did not observe a difference in the average time of mortality between the PH-l and PH-m/h groups. The reason might be that in our patients, despite the presence of PH indicators, we did not observe any cases of significant right ventricular systolic function impairment (TAPSE = 22.89 ($\pm$4.21) in the PH-l group and TAPSE = 21.83 ($\pm$3.7), $p = 0.32$).

To summarize, a high or intermediate probability of PH is common in patients undergoing cardiac surgery with left ventricular diastolic dysfunction, and it correlates with the occurrence of postoperative respiratory adverse events. To prevent PH development, optimizing pharmacotherapy in patients with LV diastolic dysfunction is crucial. Furthermore, in the future assessment of diastolic dysfunction and elevated LV filling pressure with an evaluation of PH should be considered when developing risk scores in cardiac surgery. Continuous multicenter studies including larger groups of patients, treated according to a standardized protocol are necessary to address the problem further.

Study Limitations

Our study comes with some limitations. The measurements are based on echocardiography as recommended by the European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS) guidelines and are not confirmed by right heart catheterization. The sample size is relatively small despite the prospective character of the study. In multivariate logistic regression model heart diastolic dysfunction is a stronger predictor of hypoxemia after cardiac surgery operation than the high or moderate probability of pulmonary hypertension.

The logistic regression model confirmed that moderate and high risk of PH increases the risk of pneumonia and pulmonary congestion in the postoperative period. However, the result should be interpreted with caution because the sample size is too small to calculate multivariate logistic regression.

The COVID-19 pandemic has influenced the number of operations performed in the center. Moreover, this is a single-center study, which may limit the data's generalizability. The results should be confirmed in another prospective multi-center study to overcome these limitations.

5. Conclusions

Our study evaluates the probability of PH, its correlation with heart diastolic function, and its influence on respiratory adverse events in patients with CAD qualified to CABG. We have proven that a high and moderate probability of pulmonary hypertension occurs more often in patients with impaired heart diastolic function, especially with diastolic dysfunction stages II and III.

We have proven that pneumonia, pulmonary congestion, and hypoxemia in the postoperative period are observed more frequently in patients with a high or moderate probability of pulmonary hypertension, than in patients with a low risk of PH. Moreover, left ventricular diastolic dysfunction is an independent risk factor for lower minimal PaO_2/FiO_2 during postoperative mechanical ventilation. It seems that pulmonary hypertension due to left ventricular diastolic dysfunction is a relevant, but still underestimated risk factor in cardiac surgery.

Author Contributions: Conceptualization: M.B. (Marta Braksator) and M.B. (Mirosław Brykczyński); Methodology: M.B. (Marta Braksator) and K.K.; Software: P.P.; Validation: M.B. (Marta Braksator), M.J. and K.W.; Formal analysis: M.B. (Marta Braksator), M.J., M.P.-P., W.W. and K.K.; Investigation: M.B. (Marta Braksator); Resources: P.P.; Data curation: W.W., K.K., M.B. (Mirosław Brykczyński) and P.P.; Writing—original draft preparation: M.B. (Marta Braksator) and M.J.; Writing—review and editing: M.P.-P., K.K., M.B. (Mirosław Brykczyński), K.W., P.P. and W.W.; Visualization: M.B. (Marta Braksator), M.J. and M.P.-P.; Supervision: M.P.-P., K.K. and M.B. (Mirosław Brykczyński); Project administrator: M.B. (Marta Braksator); Funding acquisition: M.P.-P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Our study procedures followed good clinical practice (GCP). The study protocol was approved by The Bioethics Committee of the Pomeranian Medical University in Szczecin (10.06.2019). Eligible patients received oral and written information at least 24 h before the operation.

Informed Consent Statement: Written informed consent for participation in the study and written informed consent for the processing of personal data were obtained from patients before inclusion in the study.

Data Availability Statement: The raw data will be available from the corresponding author upon a reasonable request.

Acknowledgments: We would like to thank all the cardiac surgeons, perfusionists, and nurses involved in the surgical treatment and postoperative care of our patients.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Appendix A

Software: Echocardiographic measurements were performed in the Echocardiography Workroom of the Cardiac Surgery Clinic of the Pomeranian Medical University—Philips EpiqCvx; Software Version:3.0.3. Mechanical ventilation was provided using Covidien Puritan Bennett 980 Series Ventilator (2012 Covidien).

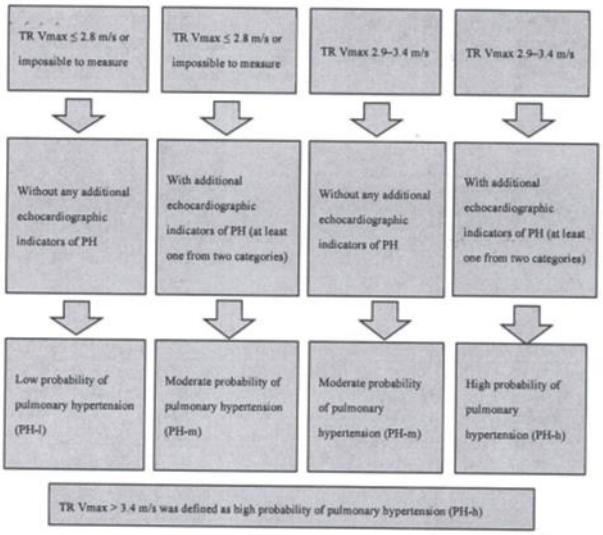


Figure A1. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension. PH—pulmonary hypertension, TR Vmax—Tricuspid valve regurgitation maximal velocity.

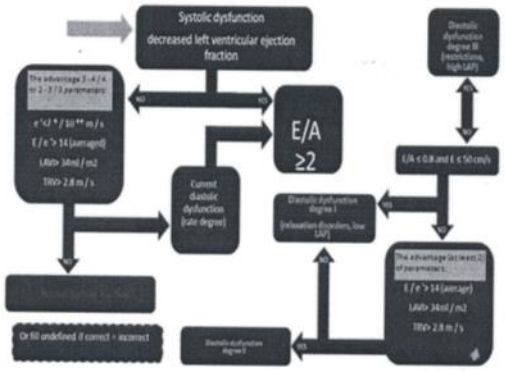


Figure A2. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic dysfunction. E—early mitral inflow velocity; A—late mitral inflow velocity (due to atrial contraction); e'—early diastolic mitral annular velocity; LAVI—left atrial volume indexed to body surface area; TRV—tricuspid valve regurgitation maximal velocity' * septal early diastolic mitral annular velocity; ** lateral early diastolic mitral annular velocity.

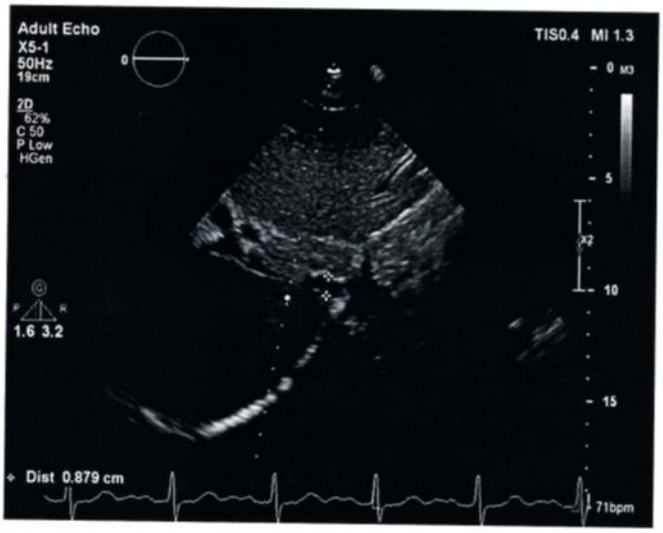


Figure A3. Inferior vena cava inspiratory diameter—four chamber subcostal view.

References

1. Galié, N.; Humbert, M.; Vachiéry, J.-L.; Gibbs, S.; Lang, I.; Torbicki, A.; Simonneau, G.; Peacock, A.; Noordegraaf, A.V.; Beghetti, M.; et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* **2015**, *46*, 879–882. [CrossRef] [PubMed]
2. Kipfmueller, F.; Akkas, S.; Pugnaloni, F.; Bo, B.; Lemloh, L.; Schroeder, L.; Gembruch, U.; Geipel, A.; Berg, C.; Heydweiller, A.; et al. Echocardiographic Assessment of Pulmonary Hypertension in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia Using Pulmonary Artery Flow Characteristics. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 3038. [CrossRef] [PubMed]
3. Topyła-Putowska, W.; Tomaszewski, M.; Wysokiński, A.; Tomaszewski, A. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: Comprehensive evaluation and technical considerations. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3229. [CrossRef] [PubMed]
4. Bernstein, A.D.; Parsonnet, V. Bedside estimation of risk as an aid for decision-making in cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **2000**, *69*, 823–828. [CrossRef]
5. Denault, A.; Deschamps, A.; Tardif, J.-C.; Lambert, J.; Perrault, L. Pulmonary hypertension in cardiac surgery. *Curr. Cardiol. Rev.* **2010**, *6*. [CrossRef]
6. Bharathi, K.S.; Kundra, T.S.; Nagaraja, P.S.; Kaur, P.; Manjunatha, N. Inhaled Levosimendan versus intravenous Levosimendan in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement. *Ann. Card. Anaesth.* **2018**, *21*, 328–332. [CrossRef]
7. Gerges, M.; Gerges, C.; Pistritto, A.-M.; Lang, M.B.; Trip, P.; Jakowitsch, J.; Binder, T.; Lang, I.M. Pulmonary hypertension in heart failure. Epidemiology, Right Ventricular Function, and Survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2015**, *192*, 1234–1246. [CrossRef]
8. Mohammed, S.F.; Hussain, I.; AbouEzzeddine, O.F.; Takahama, H.; Kwon, S.H.; Forfia, P.; Roger, V.L.; Redfield, M.M. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: A community-based study. *Circulation* **2014**, *130*, 2310–2320. [CrossRef]
9. Metkus, T.S.; Suarez-Pierre, A.; Crawford, T.C.; Lawton, J.S.; Goeddel, L.; Dodd-O, J.; Mukherjee, M.; Abraham, T.P.; Whitman, G.J. Diastolic dysfunction is common and predicts outcome after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Surg.* **2018**, *13*, 67. [CrossRef]
10. Nicoara, A.; Swaminathan, M. Diastolic dysfunction, diagnostic and perioperative management in cardiac surgery. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **2015**, *28*, 60–66. [CrossRef]
11. Hoeper, M.M.; Pletz, M.W.; Golpon, H.; Welte, T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* **2007**, *29*, 944–950. [CrossRef] [PubMed]
12. Vahanian, A.; Beyersdorf, F.; Praz, F.; Milojevic, M.; Baldus, S.; Bauersachs, J.; Capodanno, D.; Conradi, L.; De Bonis, M.; De Paulis, R.; et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* **2022**, *43*, 561–632. [CrossRef] [PubMed]
13. Thygesen, K.; Alpert, J.S.; Jaffe, A.S.; Chaitman, B.R.; Bax, J.J.; Morrow, D.A.; White, H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* **2019**, *40*, 237–269. [CrossRef] [PubMed]

14. Lang, R.M.; Badano, L.P.; Mor-Avi, V.; Afilalo, J.; Armstrong, A.; Ernande, L.; Flachskampf, F.A.; Foster, E.; Goldstein, S.A.; Kuznetsova, T.; et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2015**, *28*, 1–39. [CrossRef]
15. Nagueh, S.F.; Smiseth, O.A.; Appleton, C.P.; Byrd, B.F., 3rd; Dokainish, H.; Edvardsen, T.; Flachskampf, F.A.; Gillebert, T.C.; Klein, A.L.; Lancellotti, P.; et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2016**, *29*, 277–314. [CrossRef]
16. Kalil, A.C.; Metersky, M.L.; Klompas, M.; Muscedere, J.; Sweeney, D.A.; Palmer, L.B.; Napolitano, L.M.; O'Grady, N.P.; Bartlett, J.G.; Carratala, J.; et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.* **2016**, *63*, e61–e111. [CrossRef]
17. Bernard, G.R.; Artigas, A.; Brigham, K.L.; Carlet, J.; Falke, K.; Hudson, L.; Lamy, M.; Legall, J.R.; Morris, A.; Spragg, R. The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1994**, *149*, 818–824. [CrossRef]
18. Toy, P.; Lowell, C. TRALI-Definition, mechanisms, incidence and clinical relevance. *Best Pr. Res. Clin. Anaesthesiol.* **2007**, *21*, 183–193. [CrossRef]
19. Lam, C.S.; Roger, V.L.; Rodeheffer, R.J.; Borlaug, B.A.; Enders, F.T.; Redfield, M.M. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2009**, *53*, 1119–1126. [CrossRef]
20. Hoeper, M.M.; Lam, C.S.; Vachiery, J.-L.; Bauersachs, J.; Gerges, C.; Lang, I.M.; Bonderman, D.; Olsson, K.M.; Gibbs, J.S.R.; Dorfmüller, P.; et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: A plea for proper phenotyping and further research. *Eur. Heart J.* **2017**, *38*, 2869–2873. [CrossRef]
21. Vachiéry, J.-L.; Adir, Y.; Barberà, J.A.; Champion, H.; Coghlan, J.G.; Cottin, V.; De Marco, T.; Galiè, N.; Ghio, S.; Gibbs, J.S.R.; et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *62* (Suppl. 25), D100–D108. [CrossRef] [PubMed]
22. Nashef, S.A.; Roques, F.; Sharples, L.D.; Nilsson, J.; Smith, C.; Goldstone, A.R.; Lockowandt, U. EuroSCORE II. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2012**, *41*, 734–744. [CrossRef] [PubMed]
23. Tanner, T.G.; Colvin, M.O. Pulmonary Complications of Cardiac Surgery. *Lung* **2020**, *198*, 889–896. [CrossRef] [PubMed]
24. Wang, D.; Huang, X.; Wang, H.; Le, S.; Yang, H.; Wang, F.; Du, X. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery: A prediction model. *J. Thorac. Dis.* **2021**, *13*, 2351–2362. [CrossRef] [PubMed]
25. Torres, A.; Ewig, S.; Lode, H.; Carlet, J.; For The European HAP Working Group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensiv. Care Med.* **2009**, *35*, 9–29. [CrossRef]
26. McAuley, P.A.; Blair, S.N. Obesity paradoxes. *J. Sports Sci.* **2011**, *29*, 773–782. [CrossRef]
27. Johnson, A.P.; Parlow, J.L.; Whitehead, M.; Xu, J.; Rohland, S.; Milne, B. Body Mass Index, outcomes, and mortality following cardiac surgery in Ontario. *Can. J. Am. Heart Assoc.* **2015**, *4*, e002140. [CrossRef]
28. Vlaar, A.P.J.; Hofstra, J.J.; Determann, R.M.; Veelo, D.P.; Paulus, F.; Kulik, W.; Korevaar, J.; de Mol, B.A.; Koopman, M.M.W.; Porcelijn, L.; et al. The incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: A prospective nested case-control study. *Blood* **2011**, *117*, 4218–4225. [CrossRef]
29. Milot, J.; Perron, J.; Lacasse, Y.; Létourneau, L.; Cartier, P.C.; Maltais, F. Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest* **2001**, *119*, 884–888. [CrossRef]
30. Pinzani, A.; De Gevigney, G.; Pinzani, V.; Ninet, J.; Milon, H.; Delahaye, J.P. Pre- and postoperative right cardiac insufficiency in patients with mitral or mitral -aortic valve diseases. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* **1993**, *86*, 27–34.

12.2 Załącznik 2

The Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Respiratory Adverse Events in Cardiac Surgery Patients—An Observational Prospective Single-Center Study. J. Clin. Med. 2023, 12, 4960https://doi.org/10.3390/jcm12154960

Journal of
Clinical Medicine

MDPI

Article

The Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Respiratory Adverse Events in Cardiac Surgery Patients—An Observational Prospective Single-Center Study

Marta Braksator [1], Magdalena Jachymek [1], Karina Witkiewicz [2], Wojciech Witkiewicz [1], Małgorzata Peregud-Pogorzelska [1], Katarzyna Kotfis [3,*], Jarosław Kaźmierczak [1] and Mirosław Brykczyński [4]

[1] Department of Cardiology, Pomeranian Medical University, 70-111 Szczecin, Poland; mtuniab@gmail.com (M.B.); magdajachymek@gmail.com (M.J.); witkiewiczwojciech@gmail.com (W.W.); m1peregud@gmail.com (M.P.-P.); jar.kazmierczak@o2.pl (J.K.)
[2] Department of Pulmonology, Pomeranian Medical University, 70-204 Szczecin, Poland; karina.witkiewicz@gmail.com
[3] Department of Anaesthesiology, Intensive Therapy and Acute Intoxications, Pomeranian Medical University, 70-111 Szczecin, Poland
[4] Department of Cardiac Surgery, University of Zielona Góra, 65-417 Zielona Góra, Poland; mirobryk@gmail.com
* Correspondence: katarzyna.kotfis@pum.edu.pl

Abstract: Background: Left ventricular diastolic dysfunction (LV DD) is the most dominant cause of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) worldwide. This pathological condition may contribute to postcapillary pulmonary hypertension (pcPH) development. Hypoxemia, often observed in pcPH, may significantly negatively impact the course of hospitalization in patients after cardiac surgery. The aim of our study was to investigate the impact of LV DD on the frequency of postoperative respiratory adverse events (RAE) in patients undergoing Coronary Artery Bypass Grafting (CABG). Methods: The left ventricular (LV) diastolic function was assessed in 56 consecutive patients admitted for CABG. We investigated the relationship between LV DD and postoperative respiratory adverse events (RAE) in groups with normal LV diastolic function and LV DD stage I, II, and III. Results: Left ventricular diastolic dysfunction stage I was observed in 11 patients (19.6%) and LV DD stage II or III in 19 patients (33.9%). Arterial blood partial pressure of oxygen (PaO2) to the fraction of inspired oxygen (FiO2) index during postoperative mechanical ventilation was significantly lower in LV DD stage II or III than in the group with normal LV diastolic function. Patients with DD stage II or III had a higher occurrence of postoperative pneumonia than the group with normal LV diastolic function. Conclusions: Left ventricular diastolic dysfunction is widespread in cardiac surgery patients and is an independent risk factor for lower minimal PaO2/FiO2 index during mechanical ventilation and higher occurrence of pneumonia.

Keywords: LV diastolic dysfunction; postoperative respiratory adverse events; pneumonia

check for updates

Citation: Braksator, M.; Jachymek, M.; Witkiewicz, K.; Witkiewicz, W.; Peregud-Pogorzelska, M.; Kotfis, K.; Kaźmierczak, J.; Brykczyński, M. The Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Respiratory Adverse Events in Cardiac Surgery Patients—An Observational Prospective Single-Center Study. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 4960. https://doi.org/10.3390/jcm12154960

Academic Editor: Guo-Wei He

Received: 3 July 2023
Revised: 20 July 2023
Accepted: 24 July 2023
Published: 28 July 2023

Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Left ventricular diastolic dysfunction is the most common form of heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction (HfpEF) phenotype [1]. HfpEF is currently the dominant form of heart failure requiring hospitalization [2]. Diastolic dysfunction (DD) is a common pathology in patients undergoing cardiac surgery (CS) [3]. In the pathophysiology of DD, we can distinguish three stages. At the beginning (DD stage I), impaired relaxation of the LV myocardium is observed, which is reflected in the decrease in early diastolic mitral annular velocity (e') in transthoracic echocardiography (TTE). In time, when LV loses its restoring forces, LV stiffness increases, and its filling pressure heightens, which causes the elevation of left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP). The elevated pressures are passively transmitted into the left atrium (LA). In TTE, we observe low e' velocity and

high early (E) and late (A) mitral inflow velocities. The E/A ratio remains within the scope of the standard, but both velocities are elevated—we can thus recognize DD stage II (the so-called pseudonormalization). In time, the left atrium enlarges, and its pressure increases. This state is characteristic of DD stage III and can promote congestion of the pulmonary veins and postcapillary Pulmonary Hypertension (pcPH) development [4]. It is reflected in the elevated left atrial volume index (LAVI) and tricuspid valve regurgitation maximal velocity (TRVmax) in TTE. The PH is an independent risk factor of mortality after cardiac surgery [5]. Hypoxemia and hypocapnia, often observed in PH [6], may be deepened during cardiopulmonary bypass (CPB). Most studies assessed the impact of LV DD on the length of mechanical ventilation and duration of hospitalization in CS patients. However, most of them do not give the reasons for prolonged mechanical ventilation. LV DD's impact on pneumonia, which is a severe complication in CS, is still unexplored [3,7]. Our study aimed to investigate the LV DD's impact on the occurrence of postoperative RAEs, defined as hypoxemia and pneumonia, in patients undergoing CABG with CPB.

2. Materials and Methods

The procedures of this study followed good clinical practice (GCP). The study protocol was approved by The Bioethics Committee of the Pomeranian Medical University in Szczecin 10.06.2019 (KB-0012/172/06/19). Eligible patients received oral and written information at least 24 h before the operation. The study was performed between November 2019 and September 2021 in the Cardiac Surgery Department of Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland.

2.1. Inclusion and Exclusion Criteria of the Study

The inclusion criteria for the study were: age over 18 years; chronic coronary artery disease (CAD), qualified for coronary artery bypass grafting with the use of cardiopulmonary bypass; elective surgery; and left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq$ 40%. The following were exclusion criteria: pulmonary diseases with a severe or moderate restrictive or obstructive disorder; mitral, tricuspid, aortic, or pulmonic valve insufficiency or stenosis qualified for operation according to 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [8]; non-elective surgery; LVEF < 40%; infective endocarditis; hypertrophic cardiomyopathy; atrial fibrillation or post-pacemaker/cardioverter defibrillator implantation status; pulmonary arterial hypertension diagnosed preoperatively according to right heart catheterization and perioperative myocardial infarction (MI type 5), defined according to the fourth universal definition of myocardial infarction [9]. Initially, sixty-two patients were included in the study. Five patients were excluded postoperatively due to hemorrhagic complications requiring surgical revision, and one patient was excluded due to post-CABG myocardial infarction requiring emergency angioplasty.

2.2. Echocardiographic Measurements

A certified echocardiographer performed all studies 24 h preoperatively in the Echocardiography Workroom of the Cardiac Surgery Clinic of the Pomeranian Medical University (Philips EpiqCvx; Software Version: 3.0.3; Philips Ultrasound Inc., Bothell, WA, USA).

The left ventricular ejection fraction (LVEF) was estimated using Simpson's method. Left ventricular diastolic dysfunction and its stage were defined according to the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging 2016 Guidelines [10]. Initially, we assessed the LVEF. The diagnosis pathway depended on the left ventricular ejection fraction (mildly reduced LVEF: greater than or equal to 40% and less than 50%; or preserved LVEF: greater than or equal to 50%). The scheme of the LV diastolic dysfunction assessment is shown in Appendix A.

14.

2.3. Perioperative Management and Surgery Procedures

Every patient qualified for the study received a single dose of oral benzodiazepine one hour before the operation. CABG with the use of cardiopulmonary bypass (CPB) was performed in every patient.

2.3.1. General Anesthesia Procedures

Every patient underwent general anesthesia with a single intravenous bolus of opioids and etomidate during induction of the procedure and with use of pancuronium as a myorelaxant agent. The anesthesia was maintained with an inhaled agent (Sevoflurane). No patients received inhaled nitric oxide.

2.3.2. Postoperative Management and Measurements

In the Intensive Care Unit, postoperative care was provided according to the scheme of the Cardiac Surgery Clinic of Pomeranian Medical University. The PaO2/FiO2 index (Horowitz Index) was measured as a ratio of partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO2) in millimeters of mercury and the fraction of oxygen in the inhaled air (FiO2). Postoperative analgesia consisted of intravenous paracetamol every six hours and an intravenous infusion of morphine. The therapy was adequate. We did not observe any cases of postoperative pain requiring additional drugs or regional anesthesia. Pneumonia was defined according to the American Thoracic Society guidelines as the presence of typical changes in chest radiography with at least two of the following: fever, leukocytosis (white blood cell WBC > 12 G/L), or leukopenia (WBC < 4 G/L), or expectoration of pus sputum [11].

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Transfusion-related Acute Lung Injury (TRALI) were defined according to the American-European Consensus Conference Definition and The National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) Working Group, respectively [12,13].

In case of a pneumonia diagnosis, the specimen for culture and sensitivity was collected and empirical antibiotic therapy was initiated as per protocol developed in the Cardiac Surgery Department of Pomeranian Medical University in Szczecin with the use of third-generation cephalosporin (Ceftriaxone).

2.4. Endpoints

The primary endpoints in this study were the minimal and maximal arterial blood partial pressure of oxygen (PaO2), minimal and maximal ratio of partial pressure of oxygen and the fraction of oxygen in the inhaled air (PaO2/FiO2 index), pneumonia, and length of mechanical ventilation. Secondary endpoints were ARDS occurrence, TRALI occurrence, length of the ICU stay, hospitalization time, and in-hospital mortality.

2.5. Statistical Analysis

All analyses were performed using Statistica 13 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA) software. The continuous variables are presented as mean with standard deviation (SD) or median with interquartile range. The categorical variables are presented as numbers and a percentage. We used the Welch test, Kruskall–Wallis test, or ANOVA with the Tuckey post hoc test to test for statistical significance, depending on the distribution and variance homogeneity. Categorical data were compared using the Chi2 test. The relationship between the analyzed parameters was evaluated using multivariate regression model analysis or logistic regression. The variables were chosen with a backward stepwise elimination method. We assumed p-value ≤ 0.05 as significant.

3. Results

According to echocardiography, we divided patients into three groups: normal diastolic function (ND), DDI, and DD II or III.

3.1. Preoperative Characteristics of the Patients

Table 1 presents the demographic data and the type of operation.

Table 1. Preoperative characteristics of the patients and type of operation.

	ND	DD I	DD II or III	*p*
n	26	11	19	
Age	66.5 (63–72)	65 (64–75)	71 (67–72)	NS
Sex M, n (%)	22 (84.62%)	10 (90.9%)	13 (68.42%)	NS
BMI	29 (28–31)	29 (28–31)	29 (28–31)	NS
EuroScore II	0.74 (0.67–0.91)	1.19 (0.87–1.48)	1.24 (1.98–2.03)	**<0.001 (a,b)**
DM, n (%)	10 (38.46)	7 (63.64%)	7 (36.84)	NS
HA, n (%)	22 (84.6)	8 (72.73)	122 (78.9)	NS
Smoking, n (%)	10 (38.46)	4 (36.36)	7 (36.84)	NS
COPD, n (%)	1 (3.85)	1 (9.09)	1 (5.26)	NS
CKD stages 3, 4 or 5	0	0	0	NA
Stroke, n (%)	1 (3.85)	0	0	NS
CABG × 2, n (%)	12 (46.15)	6 (54.54)	10 (52.63)	NS
CABG × 3, n (%)	7 (26.92)	3 (27.27)	6 (31.58)	NS
CABG × 4, n (%)	6 (23.08)	2 (18.18)	3 (15.79)	NS
CABG × 5, n (%)	1 (3.85)	0	0	NS
LIMA + RIMA, n (%)	4 (15.38)	1 (9.09)	2 (10.53)	NS

Legend: BMI—Body Mass Index, DM—Diabetes Mellitus, HA—Arterial Hypertension, COPD—chronic obstructive pulmonary disease, CKD—Chronic Kidney Disease, CABG—Coronary Artery Bypass Grafting, LIMA—left internal mammary artery, RIMA—right internal mammary artery, NA—not applicable, NS—not significant, a—the significant difference between ND and DD I group, b—the significant difference between ND and DD II or III group

3.2. Occurrence of Diastolic Dysfunction and Echocardiographic Indicators of DD

Thirty patients (53.57%) had LV DD. DD stage I was observed in 11 patients (19.6%) and LV DD stage II or III in 19 patients (33.9%).

We observed significantly lower average e' velocity in the group with diastolic dysfunction than in the group with normal LV diastolic function. LAVI was significantly higher in the LV DD stage II or III group than in groups with DD stage I and normal diastolic function. We observed a nonsignificant change between pre- and postoperative echocardiographic parameters. All the preoperative parameters defining LV diastolic and systolic functions of the left ventricle are presented in Table 2.

Table 2. Preoperative echocardiographic parameters of LV systolic and diastolic function.

	ND	DD I	DD II or III	*p*
LVEF %	65 (62–70)	45.5 (42–48)	60.1 (48–67.2)	<0.001 (a,c)
E/e'	9.1 (8.32–10.6)	10.3 (8–14.1)	15.22 (10.6–15.5)	<0.001 (b)
E/A	0.96 (0.6–1.7)	0.98 (0.4–1.26)	0.97 (0.69—2.27)	NS
average e' cm/s	8.74 (±1.94)	6.65 (±1.46)	6.64 (±1.67)	<0.001 (a,b)
LAVI (mL/m^2)	27 (23.6–29.5)	30.2 (28–34.8)	41.55 (39.6–46.4)	<0.001 (b,c)
TR Vmax (m/s)	1.5 (1.2–2.9)	1.7 (1.4–2.9)	2.75 (2.6–2.9)	<0.001 (b,c)
sPAP	21 (13–44)	32.1 (13—48)	46.5 (35—51)	<0.001 (a,b)

Legend: LVEF—Left Ventricular Ejection Fraction, E—Early transmitral pulsed—wave Doppler flow, A—Atrial transmitral pulse—wave Doppler flow, e'—early mitral annular velocity, LAVI—Left atrial volume index, TR Vmax—tricuspid valve regurgitation maximal velocity, sPAP—systolic pulmonary artery pressure, NS—not significant, a—the significant difference between ND and DD I group, b—the significant difference between ND and DD II or III group, c—the significant difference between DD I and DD II or III group.

3.3. Cardiopulmonary Bypass Parameters

Time of perfusion, aortic cross-clamp, and reperfusion did not differ significantly between the three groups of patients—the results are shown in Table 3.

Table 3. CPB parameters—time of perfusion, aortic cross-clamp, and reperfusion.

Time (Min)	ND	DD I	DD II or III
Perfusion	63.42 (42–90)	61.45 (42–132)	56.3 (27–90)
Aortic cross-clamp	39.15 (24–70)	32.18 (19–52)	30.21 (15–50)
Reperfusion	20.57 (10–42)	22.72 (7–48)	17.79 (10–24)

Legend: CPB—cardiopulmonary bypass, ND—Normal LV Diastolic Function, DD I—Diastolic Dysfunction stage I, DD II or III—Diastolic dysfunction stage II or III.

3.4. Postoperative Data

There was no difference in the rate of postoperative blood, fresh frozen plasma, and platelet transfusion between the three groups of patients.

Norepinephrine was administered in nine patients (34.61%) from the ND group, in three patients from the DDI group (27.27%), and in six patients from the DD stage II or III group (31.58%). We did not observe any need for inotropic support 24 h after the operation. There was no need for the use of intra-aortic balloon counterpulsation during the perioperative period in the whole group of patients.

Seven patients had postoperative atrial fibrillation (26.92%) from the ND group, three patients from the DDI group (27.27%), and five patients from the DD stage II or III group (26.32%)—see Table 4. We did not observe any cases of acute kidney injury requiring renal replacement therapy.

Table 4. Postoperative data.

	ND	DD I	DD II or III	*p*
NA infusion, n (%)	9 (34.61)	3 (27.27)	6 (31.58)	NS
RBC transfusion, n (%)	5 (19.23)	2 (18.18)	5 (26.32)	NS
FFP transfusion, n (%)	4 (15.38)	1 (9.09)	2 (10.53)	NS
PLT transfusion, n (%)	4 (15.38)	1 (9.09)	2 (10.53)	NS
AF, n (%)	7 (26.92)	3 (27.27)	5 (26.32)	NS
PEEP max	6	6	6	NS
PEEP min	3	3	3	NS
Pressure—controlled ventilation n (%)	26 (100)	11 (100)	19 (100)	NS

Legend: ND—Normal LV Diastolic Function, DD I—Diastolic Dysfunction stage I, DD II or III—Diastolic dysfunction stage II or III, NA—Norepinephrine, RBC—Red Blood Cells, FFP—Fresh Frozen Plasma, PLT—Platelets, AF—Atrial Fibrillation, PEEP—positive end-expiratory pressure, NS—not significant.

3.5. Primary and Secondary Endpoints

3.5.1. Primary Endpoints

All the primary endpoints and potential complications are shown in Table 5.

Table 5. Primary endpoints.

Primary Endpoint	ND	DDI	DD II or III	*p*
Pneumonia	1 (3.85)	3 (27.27)	7 (38.89)	0.008 (a,b)
PaO2 min. MV	133.5 (109–148)	91 (83–131)	93.5 (82–112)	<0.001 (a,b)
PaO2 max. MV	176.69 (±28.23)	155.45 (±36.51)	133.44 (±35.45)	<0.001 (b)
PaO2/FiO2 min	318.5 (233–383)	237 (187—302)	204.75 (171–280)	0.001 (b)
PaO2/FiO2 max	425.5 (370–497)	353 (260–470)	262.5 (252–364)	<0.001 (b)
MV duration (h)	6.3 (5–8.3)	10.5 (7.55–16)	8.47 (6.15–10.4)	0.004 (a)

Legend: ND—Normal LV Diastolic Function, DD I—Diastolic Dysfunction stage I, DD II or III—Diastolic dysfunction stage II or III, PaO2 min. MV—minimal PaO2 during mechanical ventilation, PaO2 max.—the maximal PaO2 during mechanical ventilation; PaO2/FiO2 min—the lowest Horowitz index; PaO2/FiO2 max—the highest Horowitz index, a—the difference between ND and DD I group, b—the difference between ND and DD II or III group.

Postoperative pneumonia was diagnosed in seven patients from the group with LV DD stage II or III and four with DD stage I or ND (38.89% vs. 10.81%; $p = 0.027$, OR 5.25 (95% CI 1.22–21.4). LV diastolic dysfunction remains significant even after adding minimal PaO2 ($p = 0.011$, OR 9.33, 95% CI 1.67–51.86) or BMI ($p = 0.015$, OR 7.27, 95% CI 1.47–35.89) to the model. PaO2 and BMI alone had no impact on pneumonia. These results should be interpreted with caution due to the small sample size. The relationship between LV diastolic dysfunction and pneumonia should be confirmed in further studies.

Pneumonia significantly prolonged the length of mechanical ventilation, ICU, and in-hospital stay—the results are presented in Table 6.

Table 6. Duration of mechanical ventilation, ICU stay length, and length of hospitalization and PaO2/FiO2 index in groups with and without pneumonia diagnosis.

Pneumonia Diagnosis	YES	NO	*p*
MV duration (h)	10.35 (7.48–10.75)	7.38 (5.35–0.03)	0.004
ICU stay length (h)	66 (56–83)	48 (36–57)	0.004
Hospitalization length (days)	8 (7–11.5)	6 (7–8)	0.045
PaO2/FiO2 index	296.5 (203–329)	243.5 (196–345)	0.85

Legend: MV—mechanical Ventilation. ICU—Intensive Care Unit, PaO2/FiO2 index—arterial blood partial pressure of oxygen to the fraction of inspired oxygen index.

Multiple regression was used to test if diastolic dysfunction, LVEF, sex, age comorbidities (EUROSCORE II), and BMI significantly predicted minimal PaO2/FiO2 during intubation. The fitted regression model was min PaO2/FiO2 = 101.81 − 24.33 (BMI > 30) − 31.17 (DD II/III) + 2.68 × VEF (R2 corrected 0.3, $p < 0.001$). A multivariate regression model was used to test which of the DD parameters (RA area>18, e', E/e', LAVI, TR V max) the best predicted minimal PaO2/FiO2 during intubation. LAVI significantly predicted PaO2/FiO2 ($\beta = -4.77$, $p < 0.001$, R2 corrected 0.2).

3.5.2. Secondary Endpoints

We did not diagnose any cases of ARDS or TRALI. We did not observe any in-hospital mortality cases. All the secondary endpoints are shown in Table 7.

Table 7. Secondary endpoints.

Secondary Endpoint	ND	DD I	DD II or III	*p*
ARDS, n (%)	0	0	0	NA
TRALI, n (%)	0	0	0	NA
ICU stay length (h)	46 (36–54)	51 (40–60)	64 (38–80)	NS
Hospitalization length (days)	7 (6–8)	8 (6–10)	7 (5–9)	NS
In-hospital mortality	0	0	0	NS

Legend: ND—Normal LV Diastolic Function, DD I—Diastolic Dysfunction stage I, DD II or III—Diastolic dysfunction stage II or III, ARDS—Acute Respiratory Distress Syndrome, TRALI—Transfusion—Related Acute Lung Injury, ICU—Intensive Care Unit, NA—not applicable; NS—not significant.

4. Discussion

Left Ventricular Diastolic Dysfunction—LV DD—is frequent in cardiac surgery patients. In a study published in 2018, LV DD stage II or III occurred in 42% of patients qualified for CABG and/or aortic valve replacement [3]. We diagnosed left ventricular diastolic dysfunction in 30 patients, almost 54% of our study participants. Nineteen patients (almost 34% of participants) had LV DD stage II or III.

Pneumonia is a serious complication that determines the postoperative outcomes of cardiac surgery and increases the therapy costs. We demonstrated that pneumonia prolonged mechanical ventilation, ICU stay, and the duration of hospitalization.

The risk factors for postoperative pneumonia in CS have been investigated in many studies, but most of them included only the predictors of LV diastolic dysfunction, such as arterial hypertension and diabetes mellitus—the correlation between LV DD and postoperative pneumonia has not been proven [14–18].

We have proved that left ventricular diastolic dysfunction is an independent risk factor for postoperative pneumonia. Although the relationship is significant, this phenomenon should be confirmed in further studies due to a relatively small sample size.

Hypoxemia is a serious pathological condition which is associated with increased morbidity and mortality in patients after surgical procedures [19]. The arterial blood partial pressure of oxygen (PaO2) during mechanical ventilation is affected by the fraction of inspired oxygen (FiO2); consequently, in clinical practice, the PaO2/FiO2 ratio is an approved tool used to evaluate lung injury. The PaO2/FiO2 ratio is important in assessing patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and correlates with mortality in ICU patients [20]. Some studies demonstrated that a low PaO2/FiO2 ratio, measured 3 h after surgery, correlates with mortality and ICU stay length in cardiac surgery patients [21]. Even though we did not find any difference in a PaO2/FiO2 ratio when comparing patients with and without postoperative pneumonia, we decided to examine the impact of LV DD on the PaO2/FiO2 index as a potentially important pneumonia risk factor in CS.

We proved that LV diastolic dysfunction significantly predicts the PaO2/FiO2 level during postoperative mechanical ventilation. This is an important observation, which reflects the pathophysiology of the disease, when elevated LV filling pressure provokes LA pressure elevation and pulmonary congestion with gasometrical abnormalities, such as hypoxemia. However, the predictive value of the PaO2/FiO2 index in cardiac surgery patients requires further research.

The correlation between echocardiographic indicators of LV DD and respiratory adverse events in cardiac surgery is a very interesting observation.

The study published in 2011 by Jun et al. proved that the E/e' ratio is an independent risk factor for morbidity after off-pump CABG [22]. In an article published in 2005, Hedman et al. showed that mitral inflow patterns and pulmonary venous flow are stronger predictors of postoperative adverse events even than EuroSCORE in CS patients [23].

Although the correlation between LV diastolic dysfunction indicators and increased morbidity in CS has already been described, independent risk factors for respiratory adverse events remain unknown [23,24].

We proved that LAVI significantly predicted PaO2/FiO2 during mechanical ventilation, along with BMI and LVEF. LAVI is a direct echocardiographic indicator of LV DD with elevated filling pressures (diastolic dysfunction stages II and III). However, its predictive value may be affected by many pathological heart conditions, such as mitral valve stenosis or atrial fibrillation [25]. Most of the conditions, which might impact LAVI were the exclusion criteria of our study. The fact that increased LAVI is a predictor of lower PaO2 confirms that elevated LV filling pressure promotes pulmonary congestion and postcapillary pulmonary hypertension development, which is reflected in gasometric abnormalities.

LAVI and TR Vmax were significantly higher in patients with LV DD stage II and III, and average e' was abnormal in all the patients with LV diastolic dysfunction, irrespective of its stage. This confirms the reports from some studies that e' is the surrogate of left ventricular early filling and decreases in the early stages of LV DD when the other parameters are within the normal range [25].

A study from 2005 showed that the tissue Doppler early diastolic mitral annular velocity increased three months after coronary artery bypass grafting [23]. In our study, echocardiographic parameters of LV diastolic function did not change significantly after surgery—the reason might be the short follow-up period, limited by the SCoV-2 pandemic. Population-based studies demonstrated that LV DD predisposing factors—arterial hypertension, diabetes, and obesity—are also risk factors for coronary artery disease [26,27]. Age is another risk factor for LV DD development [28].

In our study, patients with LV diastolic dysfunction stage II and III were older. We also observed the domination of the female sex in this group, but the differences were not statistically significant. We did not observe differences in arterial hypertension, diabetes, or obesity between the three groups according to the diastolic dysfunction stage. This may result from the strictly defined inclusion and exclusion criteria and the fact that no participants were over 75 years old, which made this sample homogenous.

Interestingly, the EuroScore II result differed between the three groups. EuroScore is an established preoperative risk assessment system in cardiac surgery [29]. The score consists of many variables, such as age and diabetes mellitus, but also procedural factors (for example, urgency of operation). Most patient- and surgery-related characteristics were comparable in our three groups, but one—sPAP—was significantly different. In healthy individuals, sPAP reflects the Right Ventricular Systolic Pressure—RVSP. Increased RVSP and sPAP are characteristic of PH. In the first part of our study, published in 2022, we observed high or moderate echocardiographic probability of PH in 51.7% (n = 29) of our patients, from which 19 presented diastolic dysfunction stage II or III [30]. The impact of diastolic dysfunction on echocardiographic signs of elevated RV pressure and sPAP explains the differences in EuroScore II in our study.

In the group with normal LV diastolic function and with DD stage II or III, the average LVEF did not differ significantly (median 65 vs. 60.1%). However, LVEF in the DDI group (median 45%) was significantly lower than in the other groups. It is a fact that LV diastolic dysfunction is a pathological state which precedes development of systolic abnormalities. We did not observe any LV ejection fraction disorders in the group with normal diastolic function. The lower average LVEF in DD stage I group than DD stage II and III group may result from the higher number of patients with mildly reduced LVEF, in which indicators of diastolic dysfunction stage I (for example, e' velocity lower than 50 cm/s or E/e' index higher than 14, without other echocardiographic signs of DD such as LAVI over 34 mL/m^2 or high TRVmax) were observed. Moreover, the study design with LVEF < 40% as an exclusion criterion affected the distribution of LV ejection fraction in three groups of participants.

Postoperative pain related to sternotomy requires high doses of opioids and may facilitate the development of pneumonia. A prospective study published in 2023 proved that ultrasound-guided parasternal block provides a reduction of opioid doses required for optimal pain relief and shortening hospitalization time [31]. According to a protocol established in our Cardiac Surgery Department, postoperative pain management consists of intravenous morphine infusion and boluses of paracetamol. No patient required additional pain relief therapy. We did not observe any impact of post-operative pain on RAE in our study, but it may be due to its relatively small sample size.

Study Limitations

Our study comes with some limitations. The sample size is relatively small despite the prospective character of the study. The COVID-19 pandemic has influenced the number of operations performed in the center and follow-up possibilities.

Additional data regarding mechanical ventilation may be required, such as tidal volume; however, we included important information, such as maximal and minimal positive end-expiratory pressure and mode of mechanical ventilation.

5. Conclusions

Left ventricular DD is prevalent in patients qualified for CABG. In patients with LV diastolic dysfunction, we proved prolonged postoperative mechanical ventilation and lower minimal and maximal PaO2/FiO2 indices level than in people with correct LV diastolic function. Moreover, LV diastolic dysfunction is an independent risk factor for postoperative pneumonia. Left ventricular diastolic function is a significant factor of postoperative adverse events in CS, but multi-center extensive studies should be created to precisely assess its relevance.

Author Contributions: Conceptualization: M.B. (Marta Braksator) and M.B. (Mirosław Brykczyński); Methodology: M.B. (Marta Braksator) and K.K.; Software: M.B. (Mirosław Brykczyński) Validation: M.B. (Marta Braksator), M.J. and K.W.; Formal analysis: M.B. (Marta Braksator), M.J., M.P.-P., W.W. and K.K.; Investigation: M.B. (Marta Braksator); Resources: M.P.-P.; Data curation: W.W., K.K., M.B. (Mirosław Brykczyński) Writing—original draft preparation: M.B. (Marta Braksator) and M.J.; Writing—review and editing: M.P.-P., K.K., M.B. (Mirosław Brykczyński), K.W., J.K. and W.W.; Visualization: M.B. (Marta Braksator), M.J. and M.P.-P.; Supervision: M.P.-P., K.K., J.K. and M.B. (Mirosław Brykczyński); Project administrator: M.B. (Marta Braksator). All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Our study procedures followed good clinical practice (GCP). The study protocol was approved by The Bioethics Committee of the Pomeranian Medical University in Szczecin (10.06.2019). Eligible patients received oral and written information at least 24 h before the operation.

Informed Consent Statement: Written informed consent for participation in the study and written informed consent for processing personal data were obtained from patients before inclusion in the study.

Data Availability Statement: The raw data will be available from the corresponding author upon a reasonable request.

Acknowledgments: We would like to thank all the cardiac surgeons, perfusionists, and nurses involved in our patients' surgical treatment and postoperative care.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Appendix A

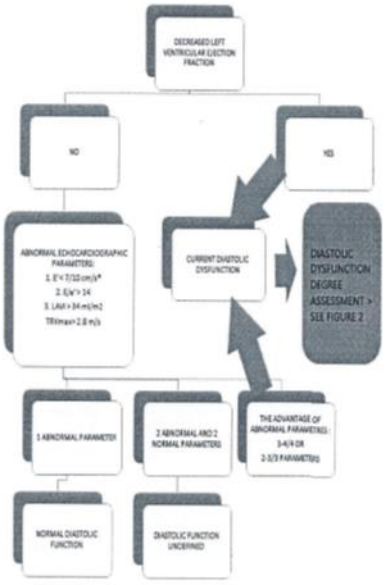


Figure A1. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic dysfunction—step 1: E—early mitral inflow velocity; e'—early diastolic mitral annular velocity; LAVI—left atrial volume indexed to body surface area; TRV—tricuspid valve regurgitation maximal velocity'; * 7 cm/s for septal early diastolic mitral annular velocity; 10 cm/s for lateral early diastolic mitral annular velocity.

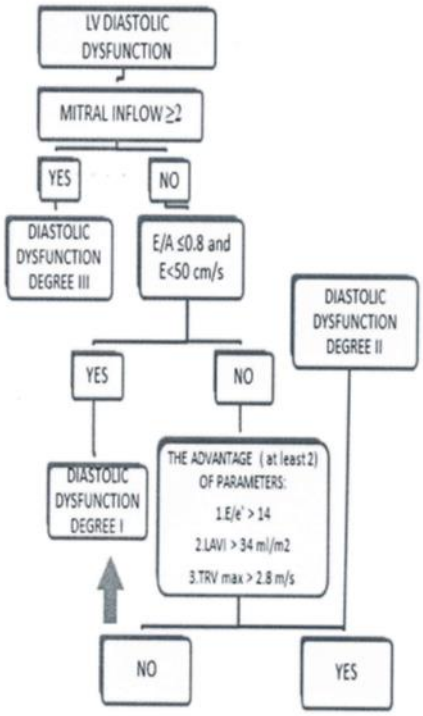


Figure A2. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic dysfunction—step 2: E—early mitral inflow velocity; A—late mitral inflow velocity (due to atrial contraction); e'—early diastolic mitral annular velocity; LAVI—left atrial volume indexed to body surface area; TRV—tricuspid valve regurgitation maximal velocity.

References

1. Pieske, B.; Tschöpe, C.; de Boer, R.A.; Fraser, A.G.; Anker, S.D.; Donal, E.; Edelmann, F.; Fu, M.; Guazzi, M.; Lam, C.S.P.; et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA–PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **2019**, *40*, 3297–3317. [CrossRef]
2. Van Riet, E.E.; Hoes, A.W.; Wagenaar, K.P.; Limburg, A.; Landman, M.A.; Rutten, F.H. Epidemiology of heart failure: The prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur. J. Heart Fail.* **2016**, *18*, 242–252. [CrossRef]
3. Metkus, T.S.; Suarez-Pierre, A.; Crawford, T.C.; Lawton, J.S.; Goeddel, L.; Dodd-O, J.; Mukherjee, M.; Abraham, T.P.; Whitman, G.J. Diastolic dysfunction is common and predicts outcome after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Surg.* **2018**, *13*, 67. [CrossRef]
4. Guazzi, M.; Borlaug, B.A. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circulation* **2012**, *126*, 975–990. [CrossRef]
5. Denault, A.; Deschamps, A.; Tardif, J.-C.; Lambert, J.; Perrault, L. Pulmonary hypertension in cardiac surgery. *Curr. Cardiol. Rev.* **2010**, *6*, 1–14. [CrossRef]
6. Hoeper, M.M.; Pletz, M.W.; Golpon, H.; Welte, T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* **2007**, *29*, 944–950. [CrossRef]
7. Kyle, B.; Zawadka, M.; Shanahan, H.; Cooper, J.; Rogers, A.; Hamarneh, A.; Sivaraman, V.; Anwar, S.; Smith, A. Consensus Defined Diastolic Dysfunction and Cardiac Postoperative Morbidity Score: A Prospective Observational Study. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 5198. [CrossRef]
8. Vahanian, A.; Beyersdorf, F.; Praz, F.; Milojevic, M.; Baldus, S.; Bauersachs, J.; Capodanno, D.; Conradi, L.; De Bonis, M.; De Paulis, R.; et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* **2022**, *43*, 561–632. [CrossRef]

9. Thygesen, K.; Alpert, J.S.; Jaffe, A.S.; Chaitman, B.R.; Bax, J.J.; Morrow, D.A.; White, H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* **2019**, *40*, 237–269. [CrossRef]
10. Nagueh, S.F.; Smiseth, O.A.; Appleton, C.P.; Byrd, B.F., 3rd; Dokainish, H.; Edvardsen, T.; Flachskampf, F.A.; Gillebert, T.C.; Klein, A.L.; Lancellotti, P.; et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2016**, *29*, 277–314. [CrossRef]
11. Kalil, A.C.; Metersky, M.L.; Klompas, M.; Muscedere, J.; Sweeney, D.A.; Palmer, L.B.; Napolitano, L.M.; O'Grady, N.P.; Bartlett, J.G.; Carratalà, J.; et al. Faculty Opinions recommendation of Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.* **2016**, *63*, e61–e111. [CrossRef] [PubMed]
12. Bernard, G.R.; The Consensus Committee; Artigas, A.; Brigham, K.L.; Carlet, J.; Falke, K.; Hudson, L.; Lamy, M.; LeGall, J.R.; Morris, A.; et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensiv. Care Med.* **1994**, *20*, 225–232. [CrossRef] [PubMed]
13. Toy, P.; Lowell, C. TRALI-Definition, mechanisms, incidence and clinical relevance. *Best Pr. Res. Clin. Anaesthesiol.* **2007**, *21*, 183–193. [CrossRef]
14. Kilic, A.; Ohkuma, R.; Grimm, J.C.; Magruder, J.T.; Sussman, M.; Schneider, E.B.; Whitman, G.J. A novel score to estimate the risk of pneumonia after cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2016**, *151*, 1415–1421. [CrossRef]
15. Ailawadi, G.; Chang, H.L.; O'Gara, P.T.; O'Sullivan, K.; Woo, Y.J.; DeRose, J.J.; Parides, M.K.; Thourani, V.H.; Robichaud, S.; Gillinov, A.M.; et al. Pneumonia after cardiac surgery: Experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health Research Cardiothoracic Surgical Trials Network. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2017**, *153*, 1384–1391.e3. [CrossRef]
16. Strobel, R.J.; Liang, Q.; Zhang, M.; Wu, X.; Rogers, M.A.; Theurer, P.F.; Fishstrom, A.B.; Harrington, S.D.; DeLucia, A.; Paone, G.; et al. A Preoperative Risk Model for Postoperative Pneumonia After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann. Thorac. Surg.* **2016**, *102*, 1213–1219. [CrossRef]
17. Wang, D.; Lu, Y.; Sun, M.; Huang, X.; Du, X.; Jiao, Z.; Sun, F.; Xie, F. Pneumonia After Cardiovascular Surgery: Incidence, Risk Factors and Interventions. *Front. Cardiovasc. Med.* **2022**, *9*, 911878. [CrossRef]
18. Wang, D.; Huang, X.; Wang, H.; Le, S.; Yang, H.; Wang, F.; Du, X. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery: A prediction model. *J. Thorac. Dis.* **2021**, *13*, 2351–2362. [CrossRef]
19. Liu, K.; Scott, J.B.; Jing, G.; Li, J. Management of Postoperative Hypoxemia. *Respir. Care* **2021**, *66*, 1136–1149. [CrossRef]
20. Esteve, F.; Lopez-Delgado, J.C.; Javierre, C.; Skaltsa, K.; Carrio, M.L.; Rodríguez-Castro, D.; Torrado, H.; Farrero, E.; Diaz-Prieto, A.; Ventura, J.L.; et al. Evaluation of the PaO_2/FiO_2 ratio after cardiac surgery as a predictor of outcome during hospital stay. *BMC Anesthesiol.* **2014**, *14*, 83. [CrossRef]
21. Jun, N.H.; Shim, J.K.; Kim, J.C.; Kwak, Y.L. Prognostic value of a tissue Doppler-derived index of left ventricular filling pressure on composite morbidity after off-pump coronary artery bypass surgery. *Br. J. Anaesth.* **2011**, *107*, 519–524. [CrossRef]
22. Hedman, A.; Samad, B.A.; Larsson, T.; Zuber, E.; Nordlander, R.; Alam, M. Improvement in diastolic left ventricular function after coronary artery bypass grafting as assessed by recordings of mitral annular velocity using Doppler tissue imaging. *Eur. J. Echocardiogr.* **2005**, *6*, 202–209. [CrossRef]
23. Nagueh, S.F. Tissue Doppler Imaging for the Assessment of Left Ventricular Diastolic Function. *J. Cardiovasc. Ultrasound* **2008**, *16*, 76–79. [CrossRef]
24. Mondal, S.; Faraday, N.; Gao, W.D.; Singh, S.; Hebbar, S.; Hollander, K.N.; Metkus, T.S.; Goeddel, L.A.; Bauer, M.; Bush, B.; et al. Selected Transesophageal Echocardiographic Parameters of Left Ventricular Diastolic Function Predict Length of Stay Following Coronary Artery Bypass Graft—A Prospective Observational Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 3980. [CrossRef]
25. Nagueh, S.F. Left Ventricular Diastolic Function: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis with Echocardiography. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2020**, *13*, 228–244. [CrossRef]
26. Kuznetsova, T.; Herbots, L.; López, B.; Jin, Y.; Richart, T.; Thijs, L.; González, A.; Herregods, M.-C.; Fagard, R.H.; Díez, J.; et al. Prevalence of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a General Population. *Circ. Heart Fail.* **2009**, *2*, 105–112. [CrossRef]
27. Fischer, M.; Baessler, A.; Hense, H.W.; Hengstenberg, C.; Muscholl, M.; Holmer, S.; Döring, A.; Broeckel, U.; Riegger, G.; Schunkert, H. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur. Heart J.* **2003**, *24*, 320–328. [CrossRef] [PubMed]
28. Parikh, J.D.; Hollingsworth, K.G.; Wallace, D.; Blamire, A.M.; MacGowan, G.A. Normal age-related changes in left ventricular function: Role of afterload and subendocardial dysfunction. *Int. J. Cardiol.* **2016**, *223*, 306–312. [CrossRef] [PubMed]
29. Nashef, S.A.; Roques, F.; Sharples, L.D.; Nilsson, J.; Smith, C.; Goldstone, A.R.; Lockowandt, U. EuroSCORE II. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* **2012**, *41*, 734–745. [CrossRef]

30. Braksator, M.; Jachymek, M.; Witkiewicz, K.; Piątek, P.; Witkiewicz, W.; Peregud-Pogorzelska, M.; Kotfis, K.; Brykczyński, M. Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery Patients—Occurrence and Association with Respiratory Adverse Events—An Observational Prospective Single-Center Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 5749. [CrossRef]
31. Pascarella, G.; Costa, F.; Nonnis, G.; Strumia, A.; Sarubbi, D.; Schiavoni, L.; Di Pumpo, A.; Mortini, L.; Grande, S.; Attanasio, A.; et al. Ultrasound Guided Parasternal Block for Perioperative Analgesia in Cardiac Surgery: A Prospective Study. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 2060. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

13. Oświadczenia współautorów publikacji

Publikacja nr 1:

Szczecin, 08.09.2023
(miejscowość, data)

Mirosław Brykczyński
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension In Cardiac Surgery Patients - Occurrence and Association with Respiratory Adverse Events - An Observational Prospective Single-Center Study.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Metodologia

Akceptacja ostatecznej treści manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Marty Brzeksator

Mirosław Brykczyński
(podpis oświadczającego)

Szczecin, 08.09.2023
(miejscowość, data)

Małgorzata Pasieczna-Bzyrulka,
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery Patients - Occurrence and Association with Respiratory Adverse Events - An Observational Prospective Single-Center Study.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Nadzór merytoryczny
Modyfikacja treści manuskryptu
Metodologia

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 6 %

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Marty Bulkszahar

(podpis oświadczającego)

Gliwice 26.09.2.
(miejscowość, data)

KATARZYNA KOTFIS
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery Patients: Occurrence and Association with Respiratory Adverse Events - An Observational Prospective Single-Center Study,

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Modyfikacja manuskryptu
Akceptacja ostatecznej wersji manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Marty Brakisetor

prof. dr hab. n. med.
Katarzyna Kotfis
lekarka, specjalistka anestezjologii
i intensywnej terapii
PWZ 1785209

(podpis oświadczającego)

Szczecin 19.09.2023
(miejscowość, data)

Wojciech Witkiewicz
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery Patients - Occurrence and Association with Respiratory Adverse Events - An Observational Prospective Single-Center Study.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Przegląd literatury

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...1... %

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr...Marty Brzeksztar

Witkiewicz
(podpis oświadczającego)

Szczecin, 08.03.202
(miejscowość, data)

Patrycja Piątek
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery Patients - Occurrence and Association with Respiratory Adverse Events - An Observational Prospective Simple-Center Study.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Przeprowadzenie badania

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1 %

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr. Marty Brzuszek

Piątek
(podpis oświadczającego)

Mucin 20.01.23
(miejscowość, data)

Karina Witkiewicz
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery Patients- Occurrence and Association with Respiratory Adverse Events- An Observational Prospective Simple-Center Study.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Zbieranie danych

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr. Marty Bielawskiej

Witkiewicz
(podpis oświadczającego)

Szczecin, 08.09.2023
(miejscowość, data)

Magdalena Jachymek
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery Patients Occurrence and Association with Respiratory Adverse Events – An Observational Prospective Single-Center Study.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Analiza statystyczna
Modyfikacja treści manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr. Marty Brzeksator

Jachymek Magdalena
(podpis oświadczającego)

Szczecin, 08.09.2023
(miejscowość, data)

Marta Brakszeker
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery Patients - Occurrence and Association with Respiratory Adverse Events - An Observational Prospective Single-Center Study.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Przygotowanie koncepcji - Metodologia - Zbieranie danych - Przegląd literatury - przygotowanie manuskryptu - modyfikacja treści manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 70 %

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Marty Brakszeker

MBrakszeker
(podpis oświadczającego)

Publikacja nr 2:

Szreńsk 08.08.2023
(miejscowość, data)

Mirosław Brykczyński
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. The Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Respiratory Adverse Events in Cancer Surgery Patients – An Observational Prospective Single-Center Study

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Metodologia
Akceptacja ostatecznej wersji manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Mirosław Brykczyński

Mirosław Brykczyński
(podpis oświadczającego)

Szczecin, 08.05.2023
(miejscowość, data)

Małgorzata Pereyra-Pajączka
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. The Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Respiratory Adverse Events in Cardiac Surgery Patients - An Observational Prospective Single-Center Study

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Nadzór merytoryczny
Modyfikacja treści manuskryptu
Metodologia

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 6 %

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr. Henry Brekszaker

(podpis oświadczającego)

Bytom, 26.09.202
(miejscowość, data)

KATARZYNA KOTFIS
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. The Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Respiratory Adverse Events in Cardiac Surgery Patients – An Observational Prospective Single – Center Study

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Modyfikacja manuskryptu
Akceptacja ostatecznej wersji manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Marty Bruliński

prof. dr hab. n. med.
Katarzyna Kotfis
lekarka, specjalistka anestezjologii
i intensywnej terapii, EDAIC
PWZ 1785209

(podpis oświadczającego)

LEKARZ KIERUJĄCY
Kliniką Kardiologii
z Intensywnym Nadzorem Kardiologicznym
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Kaźmierczak

18/09/2023
(miejscowość, data)

JAROSŁAW KAŹMIERCZAK
(imię i nazwisko)
Ul. Kardiologii 80/81

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. The Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Respiratory Adverse Events in Cerebral Surgery Patients - An Observational Prospective Single-Center Study.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Akceptacja ostatecznej treści manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako… 1 … %

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr… Mandy Braksator

(podpis oświadczającego)

Szczecin, 19.09.2023
(miejscowość, data)

Wojciech Wołkiewicz
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. the Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Respiratory Adverse Events in Cardiac Surgery Patients – An Observational Prospective Single – Center Study

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Przegląd literatury

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1 %

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Marty Bielecka

Wołkiewicz
(podpis oświadczającego)

Nucin 20.09.23
(miejscowość, data)

Karina Witkiewicz
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. The Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Respiratory Adverse Events in Cardiac Surgery Patients - An Observational Prospective Single-Center Study.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Złożenie koncepcji

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr. Marty Bielawskiej

Witkiewicz
(podpis oświadczającego)

Sniewin, 08.08.2023
(miejscowość, data)

Magdalena Jachymek
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. The Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Respiratory Adverse Events in Cardiac Surgery Patients – An Observational Prospective Single-Center Study.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Analiza statystyczna
Modyfikacja treści manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Marty Brelsehar

Jachymek Magdalena
(podpis oświadczającego)

Szczecin, 08.09.2023
(miejscowość, data)

Marta Bralewska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. The Impact of Left Ventricular Diastolic Dysfunction on Respiratory Adverse Events in Cardiac Surgery Patients - An Observational Prospective Single - Center Study

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Przygotowanie koncepcji - Metodologia - Zebranie danych - Przegląd literatury - przygotowanie manuskryptu - modyfikacje kolejnych manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 70 %

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr Marta Bralewska

Marta Bralewska
(podpis oświadczającego)