

Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии

А.М. Овезов, М.А. Лобов, Е.Д. Надькина, П.С. Мятчин, М.В. Пантелеева, А.В. Князев

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

К настоящему времени получены убедительные свидетельства негативного влияния общего обезболивания на головной мозг и развитие послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД). Отсутствие общепринятых подходов к медикаментозной профилактике ПОКД делает актуальной проблему интраоперационной церебропротекции. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включено 40 пациентов (возраст 17–69 лет), которым выполнялась лапароскопическая холецистэктомия в условиях тотальной внутривенной анестезии (ТВА) на основе пропофола и фентанила. Больные рандомизировались в 2 группы по 20 чел. Основная группа получала в интраоперационном периоде цитиколин (Цераксон®) 1000 мг внутривенно в 200 мл NaCl; в контрольной группе использовался только физиологический раствор. Выполнялся интраоперационный мониторинг показателей центральной гемодинамики, оценивалась адекватность анестезии. Исходно на 1-е и 3-и сутки после операции проводилось нейропсихологическое тестирование (компьютерные таблицы Шульте, тест запоминания 10 слов), оценивался уровень тревоги и депрессии (шкала HADS). Обе группы исходно были сопоставимы по демографическим показателям, наличию сопутствующей патологии, когнитивному статусу и уровню тревожности. Анестезия была адекватной при эквивалентном расходе пропофола и фентанила в обеих группах. Характеристики периода посленаркозной реабилитации оказались значительно лучше в основной группе ($p < 0,05$). На 1-е сутки после операции ПОКД наблюдалась у 20% больных основной группы и у 50% контрольной ($p < 0,05$). На 3-и сутки у больных, получавших Цераксон, показатели долговременной памяти и внимания улучшились по сравнению с контролем на 56% и 14,3% соответственно ($p < 0,05$). Результаты тестирования по шкале HADS на 1-е сутки показали тенденцию к уменьшению уровня тревожности в основной группе, не достигшей достоверной разницы по сравнению с контрольной. Таким образом, Цераксон при интраоперационном применении не влияет на потребность в анестетике, достоверно улучшает течение периода посленаркозной реабилитации и предотвращает развитие ПОКД в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: общее обезболивание, тотальная внутривенная анестезия, послеоперационная когнитивная дисфункция, интраоперационная церебропротекция, цитиколин

Реакция человеческого организма на наркоз и операционную травму представляет собой универсальный комплексный ответ биологической системы на стрессорное воздействие. Изменения в тканях, вызываемые различными классами химических соединений, реализуются через множественные механизмы, которые до сих пор полностью не изучены. Основная мишень действия анестетиков – центральная нервная система. Ранее считалось, что все эффекты общей анестезии возникают достаточно быстро и также быстро исчезают, а головной мозг возвращается к своему предоперационному состоянию, как только анестетик удаляется из организма и пациент пробуждается. Однако по мере накопления данных в течение последних 10–15 лет стало очевидно, что наркоз помимо основного анальгезирующего и гипногенного эффектов может вызывать ряд побочных, которые выражаются в нарушении системной и регионарной гемодинамики, срыве системы ауторегуляции мозгового кровотока, прямом токсическом действии, нарушении синтеза и высвобождения нейротрансмиттеров, что, в свою очередь, может обуславливать развитие интра- и послеоперационных осложнений. Причем диапазон неврологических нарушений весьма широк: от минимальной дисфункции до инсульта и даже смерти [8].

Проведенные еще более двух десятилетий назад экспериментальные исследования показали развитие наркоз-индуцированной апоптотической нейродегенерации, а также негативный эффект ряда анестетиков на поведенческие и когнитивные функции у детенышей различных видов

животных, включая приматов [6, 15, 16, 18, 22, 27, 28]. О наличии послеоперационных изменений когнитивных функций и об общей анестезии как одной из наиболее вероятных причин впервые заговорили еще в середине прошлого столетия, когда в 1955 г. P.D. Bedford [5] опубликовал данные ретроспективного анализа 1193 пожилых пациентов, оперированных в условиях общей анестезии. Обнаружилось, что примерно у 10% пациентов в послеоперационном периоде были выявлены когнитивные нарушения различной степени выраженности: от легкого (у большинства пациентов) до тяжелого и стойкого когнитивного дефицита, достигавшего уровня деменции (у 18 пациентов). В настоящее время когнитивные нарушения, возникшие в послеоперационном периоде, объединяются термином *послеоперационная когнитивная дисфункция*, которая развивается в ранний и сохраняется в поздний послеоперационный периоды, клинически проявляется в виде нарушений памяти, внимания и других высших корковых функций (мышления, речи и т.п.) и подтверждается данными нейропсихологического тестирования [24]. В отличие от послеоперационного делирия, который носит острый транзиторный характер и характеризуется обязательным флуктуирующим расстройством сознания и когнитивных функций, ПОКД развивается при сохраненном сознании в течение первой недели после вмешательства или отсроченно (спустя более 3 мес), манифестируя в виде стойкого нарушения когнитивного потенциала, имеющего тенденцию к прогрессированию с течением времени [9, 19]. Распространенность ПОКД варьирует: от 7% при выявляемости через неделю и через 3 мес после операции при

малых хирургических вмешательствах, до 41% и 17% через неделю и 3 мес соответственно – при больших вмешательствах [1, 10, 19, 20]. При кардиохирургических операциях ПОКД развивается значительно чаще: от 81% к концу первой недели до 39% на 3-й месяц после вмешательства [7]. Помимо степени самой операционной агрессии, пожилой возраст пациента, исходный когнитивный статус (наличие умеренных когнитивных расстройств или симптомов деменции), сопутствующие соматические заболевания, цереброваскулярные события в анамнезе, вид анестезиологического пособия и, наконец, низкий уровень образования пациента – все это независимые факторы риска, которые вносят свой вклад в развитие ПОКД [20]. Поскольку патофизиология ПОКД изучена недостаточно, на сегодня нет разработанной и общепринятой концепции предотвращения послеоперационных когнитивных нарушений. Рядом авторов были предложены различные профилактические меры: от оптимизации самого анестезиологического пособия с применением менее нейротоксичных анестетиков, до интраоперационного применения средств церебральной протекции, таких как лидокаин, статины, простаглин, противовоспалительные агенты (миноциклин). Однако пока ни одна из этих методик не нашла убедительного подтверждения в клинических испытаниях [7].

Таким образом, ПОКД является одним из нежелательных феноменов, связанных с применением общей анестезии. Актуальность проблемы профилактики послеоперационных когнитивных нарушений встала в последнее время особенно остро и продиктована высокой частотой их встречаемости, удлинением сроков госпитализации, увеличением осложнений, ухудшением качества жизни пациентов, увеличением стоимости лечения, а также отсутствием подходов к их медикаментозной коррекции и предотвращению.

В связи с вышеизложенным нами было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности церебральной нейропротекции при оперативных вмешательствах в условиях общего обезболивания.

Цель исследования: оценить возможность использования цитиколина для интраоперационной церебропротекции при тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила.

Пациенты и методы исследования

В рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было обследовано 40 пациентов (возраст 17–69 лет), которым в плановом порядке выполнялась лапароскопическая холецистэктомия в условиях тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила. Из исследования исключались пациенты мужского пола (в связи с доказанной гендерной зависимостью течения анестезии и периода посленаркозной реабилитации), с физическим статусом по ASA_{IV} (плохо контролируемые сопутствующие заболевания с потенциальной угрозой жизни), наличием в анамнезе поливалентной аллергии, исходно выраженным четким когнитивным дефицитом, а также потенциально не способные, по мнению исследователя, пройти процедуру нейропсихологического тестирования. Пациентки были случайным образом рандомизированы на две группы. В основной группе (n=20) в качестве средства церебральной нейропротекции использовался препарат цитиколин (Цераксон®, Феррер, Испания), вводимый интраоперационно внутривенно в

дозе 1000 мг и растворенный в 200 мл 0,9% NaCl, в группе сравнения (n=20) использовали только 200 мл 0,9% раствора NaCl. Анестезиолог получал готовый раствор для инфузии до операции от третьей стороны, не зная его состава. Внутривенное введение раствора (одного цвета и объема во всех случаях) начинали со скоростью 3 мл/мин одновременно с наложением карбоксиперитонеума, параллельно стандартной инфузионной терапии. Анестезиологическое обеспечение включало премедикацию (реланиум – 10 мг, кеторолак – 60 мг в/м), индукцию анестезии (пропофол – 1,5–2 мг/кг; фентанил – 2,5–3 мкг/кг), поддержание ТВА (искусственная вентиляция легких кислородно-воздушной смесью 1:1, в/в инфузия фентанила 3–5 мкг/кг в час и пропофола 5–7 мг/кг в час) и было стандартным у всех больных. Миоплегию поддерживали введением эсмерона 0,6 мг/кг в час. Проведение анестезиологического пособия обеспечивала одна и та же бригада врачей. Интраоперационный мониторинг показателей проводился согласно Гарвардскому стандарту (ЭКГ, частота сердечных сокращений – ЧСС, неинвазивное измерение артериального давления, SpO₂, капнография, термометрия) в сочетании с расширенным нейрофизиологическим мониторингом, включавшим: биспектральный индекс (BIS), электродермальную активность (ЭДА), индекс перфузии (PI) и вариабельность сердечного ритма (BCP). У всех пациентов поддерживали одинаковый уровень угнетения сознания по BIS=40–60. Определяли интраоперационную потребность пациентов в анестетике, наркотическом анальгетике и объеме инфузионной терапии.

Результаты фиксировали на следующих этапах исследования:

- I – за сутки до операции;
- II – поступление в операционную;
- III – после интубации и перевода на искусственную вентиляцию легких (стабилизация анестезии);
- IV – разрез кожи (начало инсuffляции CO₂ и инфузии препарата или плацебо);
- V – середина выделения желчного пузыря (максимальная травма);
- VI – холецистэктомия;
- VII – конец операции (окончание травмы, прекращение подачи анестетиков);
- VIII – время до пробуждения пациентов;
- IX – экстубация трахеи;
- X – время до ориентации пациентов;
- XI – достижение 10 баллов по шкале Аддрета (перед переводом в палату);
- XII – 1-е сутки после операции;
- XIII – 3-и сутки после операции.

Всем пациентам проводилось исследование когнитивных функций с применением следующих нейропсихологических тестов: компьютеризированные таблицы Шульте, тест запоминания 10 слов. Уровень тревоги и депрессии оценивался по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Показатели оценивались исходно накануне операции, на 1-й и 3-й дни после оперативного вмешательства. Результаты представлены как среднее (M), максимальное и минимальное значения (Min–Max), ввиду ненормальности распределения (по критерию Колмогорова–Смирнова) статистическая значимость определялась с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни – двухсторонний точный p(U); обработка данных проводилась с помощью пак-

та программ Statistica 7.0 (Stat Soft, Inc., США). Статистически достоверным считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, массе тела, физическому статусу по ASA, продолжительности операции и анестезии, потребности в препаратах для проведения ТВА и в объеме инфузионной терапии. Сводные данные представлены в табл. 1.

Изменения гемодинамики в обеих группах носили односторонний характер при стабильности показателей среднего артериального давления и ЧСС (рис. 1 и 2). Однако вегетостабилизирующий эффект цитиколина проявлялся в меньших интраоперационных значениях ЧСС, в среднем на 8–10%. На III и VI этапах исследования разница в значениях ЧСС достигала 15% ($p < 0,05$). У всех пациенток адекватность анестезии была достаточной (в соответствии с данными мониторинга BIS, ЭДА, ВСР) при эквивалентном расходе пропофола и фентанила в обеих группах. На V этапе, при максимальной хирургической травме (рис. 3) наблюдалась достоверно меньшая величина BIS в основной группе

таблица 1: Общая характеристика групп пациентов, M (Min–Max)

| Показатели | Основная группа (n=20) | Группа сравнения (n=20) | p(U) |
|---|------------------------|-------------------------|-------|
| Возраст, лет | 48,8 (19–69) | 48,6 (23–68) | 0,865 |
| Масса тела, кг | 68,3 (43–90) | 70,7 (48–95) | 0,820 |
| Физический статус по ASA, %: | | | |
| ASA _I | 55 | 50 | 0,875 |
| ASA _{II} | 45 | 55 | 0,875 |
| Время, часы: | | | |
| операции | 1,11 (0,77–1,48) | 1,25 (0,68–2,15) | 0,459 |
| анестезии | 1,41 (1,08–1,77) | 1,73 (1,27–2,52) | 0,459 |
| Потребность в препаратах за время операции: | | | |
| пропофол, мг/(кг·ч) | 4,80 (3,68–6,78) | 5,32 (3,16–8,15) | 0,494 |
| фентанил, мкг/(кг·ч) | 4,30 (2,31–7,75) | 4,48 (2,91–9,00) | 0,864 |
| эсмерон, мг/(кг·ч) | 0,67 (0,50–0,86) | 0,63 (0,38–1,01) | 0,691 |
| Объем инфузии, мл/(кг·ч) | 13,03 (6,99–15,06) | 10,39 (5,59–15,27) | 0,167 |



рис. 1: Динамика среднего артериального давления на этапах исследования. $p(U) > 0,1$.

($p = 0,017$). Начиная с момента восстановления сознания, в основной группе отмечалось восстановление электродермальной активности (рис. 4), статистически значимое по отношению к группе сравнения. Характеристики периода посленаркозной реабилитации также оказались достоверно лучше в группе пациентов, получавших цитиколин, в сравнении с группой без церебропротекции (табл. 2).

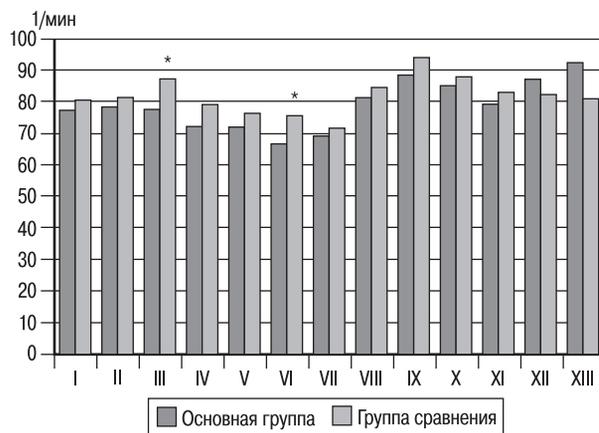


рис. 2: Динамика ЧСС на этапах исследования.

* – $p(U) < 0,05$.



рис. 3: Динамика BIS на этапах исследования.

* – $p(U) < 0,05$.



рис. 4: Динамика ЭДА на этапах исследования.

* – $p(U) < 0,05$.

таблица 2: Характеристика периода восстановления после анестезии в группах.

| Группа | Время до восстановления сознания, мин | Время до экстубации, мин | Время до ориентации, мин | Достижение 10 баллов по шкале Aldrete, мин |
|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| Основная группа, M (Max–Min) | 3,6 (1,6–10,5) | 15,0 (5,0–22,1) | 16,4 (6,5–3,8) | 20,1 (12,6–26,3) |
| Группа сравнения, M (Max–Min) | 10,1 (3,8–18,4) | 22,4 (12,8–33,1) | 24,0 (14,2–35,8) | 28,1 (18,3–38,9) |
| p (U) | 0,022 | 0,013 | 0,015 | 0,007 |

Показатели когнитивных функций в предоперационном периоде в целом соответствовали возрастным нормативам у всех обследованных пациентов. Нейропсихологическое обследование, проведенное на 1-е сутки после операции, показало наличие признаков ПОКД у 50% пациентов группы сравнения, тогда как в основной группе нарушение когнитивных функций было зарегистрировано лишь у 20% оперированных ($p < 0,05$). На 3-и сутки после операции у пациентов основной группы показатели одновременной памяти (по результатам теста запоминания 10 слов) оказались в среднем на 56% лучше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Результаты теста «Таблицы Шульце» также оказались выше в среднем на 14,3% в основной группе на 3 сутки после операции ($p < 0,05$). Пациенты группы сравнения затрачивали большее время на прохождение теста и допускали большее количество ошибок в каждой из таблиц.

Оценка уровня тревоги и депрессии по шкале HADS показала, что на 1-е сутки после операции уровень субклинически выраженной тревоги и депрессии становился меньше после операции в обеих группах с большей тенденцией к уменьшению в пользу основной группы.

Обсуждение

ПОКД как проявление послеоперационной энцефалопатии, представляя собой негрубое нарушение ряда когнитивных процессов, таких как память, внимание, исполнительные функции, осложняет течение раннего послеоперационного периода и оказывает в последующем дезадаптирующее влияние на пациента, снижая качество его жизни. К настоящему времени нет единой теории патогенеза развития ПОКД, однако большинство авторов приходят к мнению о его мультифакториальности. Большое влияние оказывает как прямое нейротоксическое влияние анестетиков на головной мозг, так и сама операция, особенно внутриоперационные осложнения, такие как аритмия, продолжительная гипотензия, неадекватная вентиляция легких. Совокупность факторов операционно-анестезиологического стресса, основной патологии, а также сопутствующих заболеваний пациента, исходного состояния когнитивных функций (когнитивный резерв) является основой развития ПОКД в послеоперационном периоде [4].

В нашем исследовании с целью минимизации факторов риска и иных факторов была взята однородная группа пациентов не старше 70 лет, схожих по демографическим показателям и оптимизированных по исходному когнитивному статусу, основному заболеванию и наличию сопутствующей соматической патологии. Однако, даже несмотря на одинаково низкий уровень хирургической агрессии и использование адекватного и стандартизированного анестезиологического пособия, послеоперационные когни-

тивные нарушения были выявлены у 50% больных, не получавших церебральной протекции.

В наших предыдущих работах [2, 3], ставя задачи понимания патогенетических механизмов развития ПОКД, мы изучали показатели свободнорадикального процесса (СРП) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в периоперационном периоде. В ходе исследования было установлено, что в период вводного наркоза отмечается достоверное увеличение хемилюминесцентных (базального и стимулированного) показателей генерации активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами, незначительное возрастание уровня малонового диальдегида (МДА) и антиперекисной активности (АПА) плазмы. По мере увеличения концентрации основного анестетика в крови и в дальнейшем на максимуме глубины угнетения происходит резкое увеличение показателей АФК лейкоцитами и дальнейшее возрастание содержания МДА. По окончании операции и прекращении введения анестетика наблюдается умеренное снижение показателей генерации АФК лейкоцитами наряду с активацией системы АОЗ (увеличение АПА плазмы) и дальнейшим ростом уровня МДА в плазме. Через сутки после операции нами было выявлено повторное увеличение показателей генерации АФК лейкоцитами, прогрессирующее увеличение содержания МДА и падение АПА плазмы ниже исходного уровня. Подобные изменения были найдены у пациентов как при малых хирургических вмешательствах, так и при длительных кардиологических операциях в условиях искусственного кровообращения. При сопоставлении показателей церебрального кровотока, СРП и АОЗ в периоперационном периоде нами было установлено, что «первая волна» генерации свободных форм кислорода соответствовала максимальной интраоперационной гипопфузии мозга, вторая – реперфузии через сутки после операции. Вышеописанная динамика показателей напоминала таковую при экспериментальном моделировании ишемического инсульта и его стадий, а именно – синдром «ишемии-реперфузии». Таким образом, можно предположить, что во время оперативного вмешательства под общим обезболиванием происходит транзиторная ишемия мозга, а диссоциация между параметрами СРП и АОЗ через сутки после операции свидетельствует о развитии оксидантного стресса, ускорении процессов клеточного апоптоза, что в конечном итоге приводит к повреждению и гибели нейронов, вероятно, и обуславливающих когнитивный дефицит после операции.

В этой связи применение фармакологических средств интраоперационной защиты мозга, обладающих нейропротективными свойствами и способностью влиять на различные звенья ишемического каскада, на наш взгляд, представляется оправданным. В нашей работе в качестве средства церебральной защиты использовался цитиколин – нейропротективный препарат, имеющий обширную доказательную базу и показавший свою эффективность и безопасность у тысяч пациентов с различными неврологическими заболеваниями. Цитиколин является эндогенным мононуклеотидом и важным промежуточным звеном в синтезе фосфолипидов клеточных мембран, а также принимает участие в метаболизме ацетилхолина. Было показано, что цитиколин стимулирует синтез фосфатидилхолина, сфингомиелина, предотвращает высвобождение жирных кислот, восстанавливает активность $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ азы, увеличивает синтез глутатиона и повышает активность глутатионредуктазы, а также улучшает холинергическую передачу, обладая модулирующим эффектом на глутамат- и дофаминергические нейротрансмиттерные системы. В ряде экспериментальных работ на моделях острой церебральной ишемии и

когнитивного дефицита у крыс было показано, что цитиколин уменьшал объем инфаркта, стимулировал нейрогенез в периинфарктной зоне, улучшал функциональное восстановление, а также восстанавливал способности к обучению у экспериментальных животных, тем самым убедительно доказывая свои не только нейропротективные, но и нейро-репаративные свойства [26]. В многочисленных клинических исследованиях цитиколин показал свою эффективность у больных с ишемическим инсультом, войдя в Европейские рекомендации по лечению ишемического инсульта как единственный нейропротектор, рекомендованный к использованию [14]. Положительные эффекты препарата были также продемонстрированы при черепно-мозговых травмах различной степени тяжести, а также у пожилых пациентов с когнитивными расстройствами сосудистого и нейродегенеративного генеза [11]. Следует отметить, что контролируемых исследований по применению цитиколина в профилактике ПОКД в интраоперационном периоде, равно как по изучению его влияния на потребность в анестетике, до настоящего времени не проводилось.

В нашей работе цитиколин положительно влиял на характеристики периода посленаркозной реабилитации, уменьшая время до пробуждения, экстубации и ориентации пациента. На наш взгляд, основное значение для этого имело достоверное ускорение электродермальной активности к концу операции, вероятно, за счет более быстрого восстановления холинергических связей — как следствие одного из эффектов препарата. Центральный холинергический дефицит, который может развиваться как вследствие действия самих анестетиков, так и в результате интраоперационной гипоксии и ишемии, по мнению ряда авторов, играет важную роль в развитии ПОКД [12, 23]. Результаты нейропсихологического тестирования в послеоперационном периоде показали позитивное действие цитиколина (Цераксона) на параметры памяти и внимания, в то время как в группе сравнения у половины пациентов выявлялось

снижение кратковременной и долговременной памяти, отмечалась недостаточная концентрация внимания наряду с его неустойчивостью и истощаемостью.

Различными авторами было рекомендовано проводить исследование тревоги и депрессии у оперированных пациентов, поскольку при наличии этих состояний показатели нейропсихологических тестов могут изменяться [13, 21]. Однако ряд работ опровергает существование таких корреляций, подтверждая лишь взаимосвязь с субъективными жалобами пациента [17, 25]. В нашем исследовании количество пациентов с признаками субклинической тревоги и депрессии уменьшалось после операции в обеих группах, но при этом несколько лучшие показатели на 1-е сутки отмечены в группе пациентов, получавшей цитиколин ($p > 0,05$). Положительных корреляций между уровнем тревожности/депрессии и когнитивными нарушениями не получено: в группе сравнения выявлено достоверно больше пациентов с когнитивным дефицитом при сопоставимом с основной группой уровне тревоги и депрессии.

Таким образом, результаты проведенного исследования эффективности церебральной протекции при оперативных вмешательствах свидетельствуют, что препарат цитиколин (Цераксон), применяемый интраоперационно в виде внутривенной инфузии в дозировке 1000 мг, не влияет на потребность в анестетике, достоверно улучшает течение периода посленаркозной реабилитации и предотвращает развитие когнитивного дефицита в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных в условиях тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила. Учитывая полимодальный нейропротективный и нейро-репаративный эффект препарата, представляется перспективным его использование не только как средства профилактики развития ПОКД, но и как средства коррекции возникших нарушений в раннем послеоперационном периоде.

Список литературы

1. *Большедворов Р.В., Кичин В.В., Федоров С.А., Лихванцев В.В.* Эпидемиология послеоперационных когнитивных расстройств. *Анестезиология и реаниматология* 2009; 3: 20–24.
2. *Князев А.В., Пантелеева М.В.* Неврологические осложнения у детей с врожденными пороками сердца в предоперационном, интраоперационном и постоперационном периодах. *Альманах клинической медицины* 2001; Т. IV: Актуальные вопросы практической неврологии: 254–259.
3. *Лобов М.А., Болевич С.Б., Гринько А.Н. и др.* Церебральные и метаболические нарушения при оперативных вмешательствах под общим обезболиванием у детей // *Альманах клинической медицины* 2006; Т. VIII: 170–172.
4. *Федоров С.А., Большедворов Р.В., Лихванцев В.В.* Причины ранних расстройств психики больного после операций, выполненных в условиях общей анестезии. *Вестн. интенс. терапии* 2007; 4: 17–25.
5. *Burford P.D.* Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955; 269:259–263.
6. *Brambrink A.M., Evers A.S., Avidan M.S. et al.* Isoflurane-induced Neuroapoptosis in the Neonatal Rhesus Macaque Brain. *Anesthesiology* 2010; 112: 834–841.
7. *Burkhart C.S.* Can postoperative cognitive dysfunction be avoided? *Hosp. Pract. (Minneapolis)*. 2012; 40: 214–223.
8. *Chong K.Y., Gelb A.W.* Cerebrovascular and cerebral metabolic effects of commonly used anaesthetics. *Acad. Med. Singapore* 1994; 23: 145–149.
9. *Demeure M.J., Fain M.J.* The elderly surgical patient and postoperative delirium. *J. Am. Coll. Surg.* 2006; 203: 752–757.
10. *Evered L., Scott D.A., Silbert B., Maruff P.* Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth. Analg.* 2011; 112: 1179–1185.
11. *Fioravanti M., Yanagi M.* Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 2: CD000269.
12. *Fodale V., Santamaria L.B.* The inhibition of central nicotinic nACh receptors is the possible cause of prolonged cognitive impairment after anesthesia. *Anesth. Analg.* 2003; 97: 1207.
13. *Gilberstadt H., Aberwald R., Crosbie S. et al.* Effect of surgery on psychological and social functioning in elderly patients. *Arch. Intern. Med.* 1968; 122:109–115.
14. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. *Cerebrovasc. Dis.* 2008; 25: 457–507.
15. *Jevtovic-Todorovic V., Hartman R.E., Izumi Y. et al.* Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in

the developing rat brain and persistent learning deficits. *J. Neurosci.* 2003; 23: 876–882.

16. Johnson S.A., Young C., Olney J.W. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the developing brain of non-hypoglycemic mice. *J. Neurosurg. Anesth.* 2008; 20: 21–28.

17. Johnson T., Monk T., Rasmussen L.S. et al. ISPOCD2 Investigators. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 2002; 96: 1351–1357.

18. Levin E.D., Uemura E., Bowman R.E. Neurobehavioral toxicology of halothane in rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 1991; 13: 461–470.

19. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S. et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 857–861.

20. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18–30.

21. Murkin J.M., Newman S.P., Stump D.A., Blumenthal J.A. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59: 1289–1295.

22. Paule M.G., Li M., Allen R.R. et al. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicol. Teratol.* 2011; 33: 220–230.

23. Pratico C., Quattrone D., Lucanto T. et al. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med. Hypotheses* 2005; 65: 972–982.

24. Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P. et al. ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesth. Scand.* 2001; 45: 275–289.

25. Sauer A.M., Kalkman C., van Dijk D. Postoperative cognitive decline. *J. Anesth.* 2009; 23:256–259.

26. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev. Neurol.* 2011; 52 (Suppl. 2): S1–S62.

27. Slikker W.Jr., Zou X., Hotchkiss C.E. et al. Ketamine induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicol. Sci.* 2007; 98: 145–158.

28. Zhang X., Xue Z., Sun A. Subclinical concentration of sevoflurane potentiates neuronal apoptosis in the developing C57BL/6 mouse brain. *Neurosci. Lett.* 2008; 447: 109–114.

Citicoline in the prevention of postoperative cognitive dysfunction during total intravenous anesthesia

A.M. Ovezov, M.A. Lobov, E.D. Nad'kina, P.S. Myatchin, M.V. Panteleeva, A.V. Knyazev

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirov

Key words: general anesthesia, total intravenous anesthesia, postoperative cognitive dysfunction, intraoperative cerebral protection, citicoline

At present there is strong evidence of negative influence of general anesthesia on the brain, with the development of postoperative cognitive dysfunction (POCD). The lack of generally accepted approaches to medicamentous prevention of POCD raises the question of intraoperative cerebral protection. Forty female patients (aged 17–69 years) who underwent laparoscopic cholecystectomy under total intravenous anesthesia (TIVA) based on propofol and fentanyl were included in the randomized double-blind placebo-controlled study. Twenty patients were randomly assigned to the main group and were given intraoperatively citicoline (Ceraxon, 1000 mg i.v.), and 20 patients received placebo. Hemodynamics, Harvard standard of patient's safety, bispectral and perfusion indexes were intraoperatively monitored. Neuropsychological testing including tables of Schulte, the 10 words recall test and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were performed preoperatively, as

well as on day 1 and day 3 after surgery. Both groups were matched by demographics, coexisting pathology, preoperative cognitive status and anxiety. Anesthesia was adequate with equivalent demand of anesthetics in all patients. Post-anesthesia recovery period parameters were significantly better in the treatment group compared to placebo ($p < 0.05$). On day 1, POCD was detected in 20% of patients in the treatment group and in 50% in the placebo group ($p < 0.05$). On day 3, improvement of long-term memory (by 56%) and attention (by 14.3%) was observed in the Ceraxon group comparing to placebo ($p < 0.05$). HADS results on day 1 did not show any significant difference between the groups, but a positive trend of the decrease of anxiety in the treatment group was observed. Thus, Ceraxon used intraoperatively does not influence on anesthetic consumption, significantly improves the course of postanesthetic recovery and prevents the development of POCD in the postoperative period.

Контактный адрес: Овезов Алексей Мурадович – докт. мед. наук, руководитель отд. анестезиологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Тел.: +7(495) 631 05 91; e-mail: amolex@mail.ru;

Лобов М.А. – рук. отд. детской неврологии;

Надькина Е.Д. – мл. науч. сотр. отд. анестезиологии-реанимации;

Мятчин П.С. – мл. науч. сотр. отд. детской неврологии;

Пантелеева М.В. – науч. сотр. отд. детской неврологии.