

I-й съезд Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов

Москва, 14 октября 2014 г

# ТРОКД и принципы периоперационной церебропротекции в современной анестезиологии

Руководитель отделения анестезиологии,  
зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ФУВ  
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»,  
главный анестезиолог-реаниматолог МЗ МО,  
д.м.н. Овезов А. М.



# Актуальность проблемы.

## Anesthetic Neurotoxicity: A Difficult Dragon to Slay

Joss Thomas, MD, MPH,\* Gregory Crosby, MD,† John C. Drummond, MD, FRCPC,‡§ and Michael Todd, MD\*

ANESTHESIA & ANALGESIA November 2011 • Volume 113 • Number 5

**I**t has become difficult to open an anesthesiology journal without seeing an article about anesthetic neurotoxicity. This issue of *Anesthesia & Analgesia* is no exception.

По словам Joss Thomas (2011), на сегодняшний день «открывая любой анестезиологический журнал, трудно не обнаружить статьи о нейротоксичности анестетиков». Медико-социальную значимость данной проблемы трудно переоценить, так как послеоперационная когнитивные нарушения приводят к повышению количества осложнений и отсроченной летальности, удлинению срока госпитализации и увеличению стоимости лечения, ухудшают качество жизни оперированных пациентов (Фёдоров С.А. и соавт., 2007; Большедворов Р. В. и соавт., 2009; Monk T.G., et al., 2008; Rasmussen L.S., et al., 2008; Peruansky M., et al., 2011).



# Терминология

*Terri G. Monk (2003) в Мемориальной Ровенштайновской лекции так охарактеризовала временную градацию когнитивных нарушений в послеоперационном периоде:*

**Острая ажитация** – непосредственно в операционной или в палате пробуждения (часы после анестезии).

**Острый послеоперационный делирий** (24-72 часа после анестезии).

**Ранняя ПОКД** – 3-7 сутки послеоперационного периода.

**ПОКД** (промежуточная, MCI) – недели и месяцы после анестезии.

**Долгосрочная ПОКД** (стойкая или пролонгированная) – годы после анестезии.

**Деменция** – крайне редкий исход церебральных осложнений анестезии.

*Monk T.G. Postoperative Cognitive Dysfunction: The Next Challenge in Geriatric Anesthesia.  
Emery A. Rovenstine Memorial Lecture, October 13, 2003.*





Lars S. Rasmussen, M.D., Ph.D.

# Терминология

Согласно определению, данному Rasmussen L.S. в 2001 году, **послеоперационная когнитивная дисфункция или ПОКД (F06.7 - легкое расстройство; F07.8 - умеренные когнитивные нарушения – по МКБ-10)**

— это когнитивное расстройство, развивающееся в ранний и сохраняющееся в поздний послеоперационный периоды, клинически проявляющееся в виде нарушений памяти и других высших корковых функций (мышления, речи и т.п.) и подтвержденное данными нейропсихологического тестирования в виде снижения его результатов в послеоперационном периоде не менее чем на 20% (или на SD – стандартное отклонение) от дооперационного уровня.



# Терминология

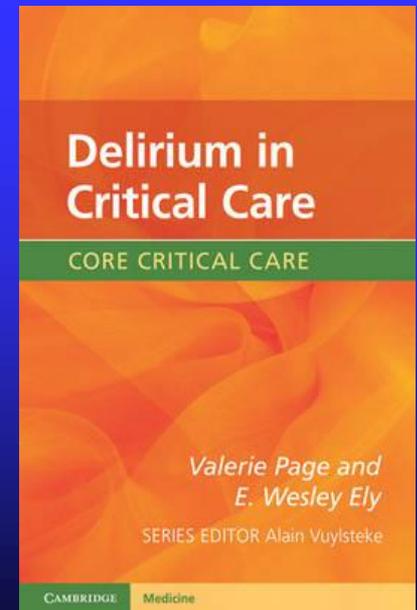
Послеоперационный делирий (Delirium) определяется как острое сумеречное состояние с изменением сознания, внимания и циклов сон-бодрствование (*Lipowski Z. Delirium (acute confusional states). JAMA 1987; 258:1789-92* ). Доказано, что делирий связан с увеличением числа ранних послеоперационных когнитивных нарушений (скорректированное отношение рисков 1,6; 95 % ДИ 1.1-2.1), но не с долгосрочной ПОКД (скорректированное отношение рисков 1,3; 95 % ДИ 0.6-2.4), зависимость развития которой от послеоперационного делирия остается неясной .



Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly – what are the differences?

L. KRENK<sup>1, 2, 3</sup>, L. S. RASMUSSEN<sup>1</sup>

(*Minerva Anestesiol* 2011;77:742-9)



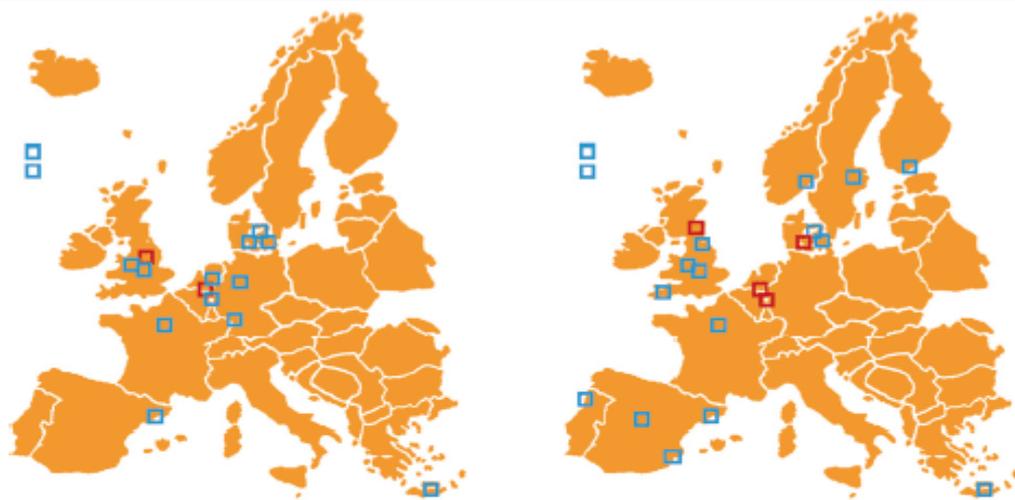
# Эпидемиология ПОКД

## Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly:

### ISPOCD1 study

*J T Moller, P Cluitmans, L S Rasmussen, P Houx, H Rasmussen, J Canet, P Rabbitt, J Jolles, K Larsen, C D Hanning, O Langeron, T Johnson, P M Lauven, P A Kristensen, A Biedler, H van Beem, O Fraidakis, J H Silverstein, J E W Beneken, J S Gravenstein, for the ISPOCD investigators\**

*Lancet* 1998; **351**: 857–61



ISPOCD1 (1994–1998)

ISPOCD2 (1998–2001)

Страны и центры, участвовавшие в международных исследованиях ПОКД:

Примечание: ISPOCD1 — Великобритания, Германия, Дания, Греция, Испания, Нидерланды, США, Франция; ISPOCD2 — Великобритания, Германия, Дания, Греция, Испания, Нидерланды, США, Франция, Португалия, Норвегия, Швеция, Финляндия.

Ранняя ПОКД имела место у **19,2 % больных моложе 40 лет** и у **25,8 % больных старше 60 лет**.

Промежуточная форма (3 месяца) ПОКД была отмечена у **6,7 % лиц молодого** и **9,9 % — пожилого** возраста. В течение **1–2 лет** ПОКД сохраняется у **10,4% больных**, по истечении **2 лет** — у **1–2%**.

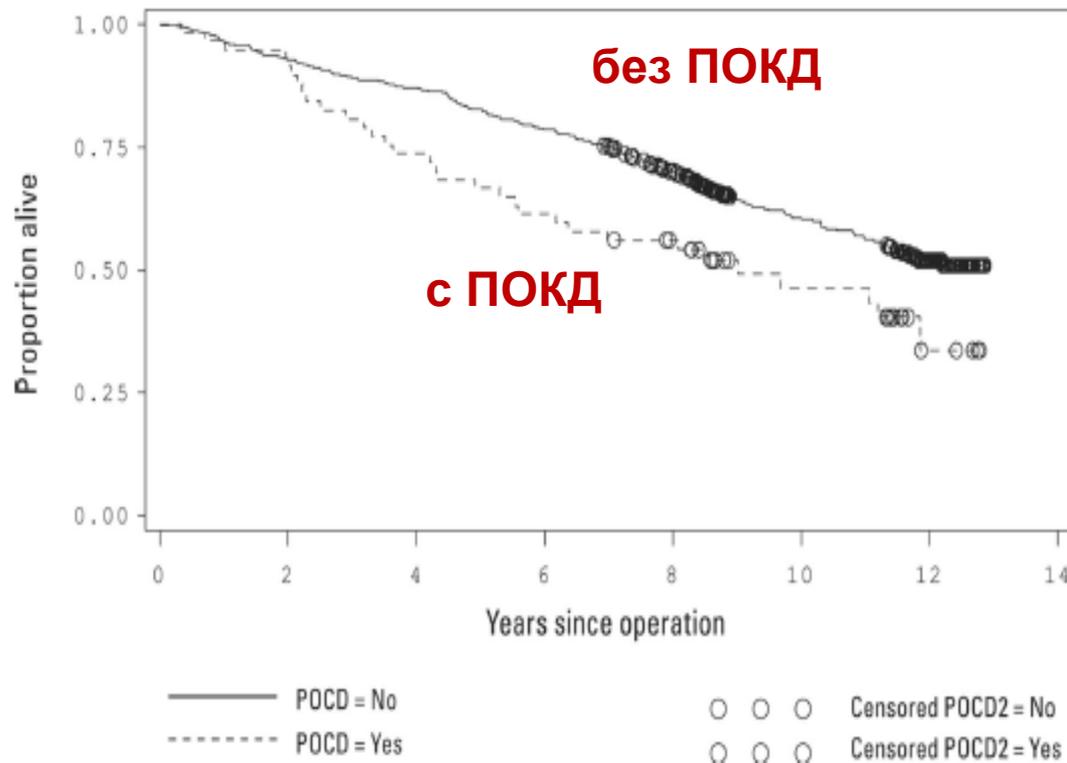
# Эпидемиология ПОКД

Anesthesiology 2009; 110:548-55

Copyright © 2009, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

## Long-term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction

Jacob Steinmetz, M.D.,\* Karl Bang Christensen, Ph.D.,† Thomas Lund, Ph.D.,‡ Nicolai Lohse, M.D., Ph.D.,§  
Lars S. Rasmussen, M.D., D.M.Sc., Ph.D.,|| and the ISPOCD Group#



701 пациент из исследования ISPOCD наблюдались в течение 8-12 лет. Отмечено значительное увеличение смертности у пациентов с ПОКД (скорректированное отношение риска 1,63 [95% ДИ 1.11-2.38];  $P = 0,01$ )



## Этиопатогенез ПОКД

До недавнего времени мы не располагали свидетельством прямого влияния общей анестезии на развитие ПОКД. Однако сегодня уже описаны нарушения тонких механизмов деятельности головного мозга у экспериментальных животных под влиянием анестетиков,

Anesthesiology 2009; 111:1365-71

Copyright © 2009, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

### *Neurotoxicity of General Anesthetics*

*Cause for Concern?*

Misha Perouansky, M.D.,\* Hugh C. Hemmings, Jr., M.D., Ph.D.†

British Journal of Anaesthesia 107 (1): 30-7 (2011)

Advance Access publication 26 May 2011 · doi:10.1093/bja/aer122

BJA

### **Are anaesthetics toxic to the brain?**

A. E. Hudson<sup>1</sup> and H. C. Hemmings Jr<sup>1,2\*</sup>

# Этиопатогенез ПОКД

Anesthesiology 2009; 110:703-8

Copyright © 2009, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

## *Update on Neonatal Anesthetic Neurotoxicity*

*Insight into Molecular Mechanisms and Relevance to Humans*



## Pediatric Anesthesia

REVIEW ARTICLE

**Anesthesia and neurotoxicity to the developing brain: the clinical relevance**

Andrew J. Davidson<sup>1,2,3</sup>

Article first published online: 6 APR 2011

## **Anesthesia and the developing brain: are we getting closer to understanding the truth?**

Vesna Jevtovic-Todorovic

**Current Opinion in Anesthesiology** 2011,  
24:395-399

... особенно – развивающегося мозга.

# Этиопатогенез ПОКД

Нейротоксичность анестетиков  
(на примере кетамина как антагониста NMDA-рецепторов)

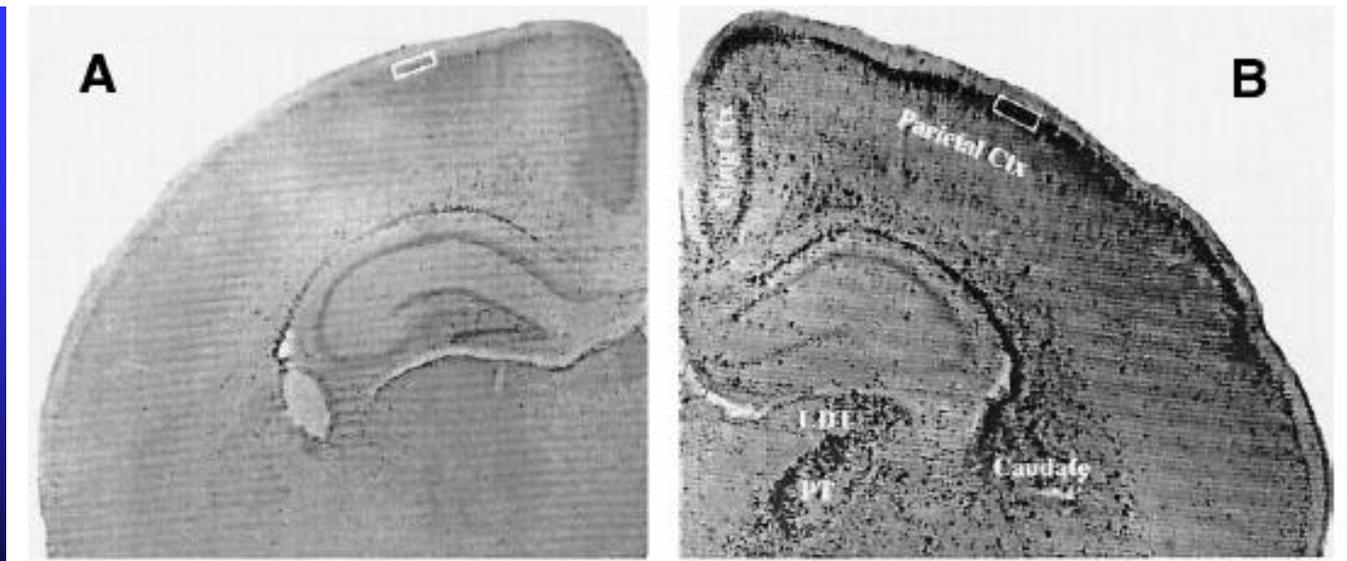
<b>Нейроапоптотическая дегенерация</b>	<b>Эксайтотоксическая дегенерация</b>
<b>Развивающийся мозг</b>	<b>Мозг взрослого</b>
Клетки погибают без некроза (апоптоз)	Вакуолизация нейронов (риск развития лезий Олни) и, в конечном итоге, некроз.
<b>Широкое распространение в мозге</b>	<b>Отдельные участки мозга</b>
Может быть физиологической (например: синаптогенез)	Всегда патологическая (например: ишемия)

# Этиопатогенез ПОКД

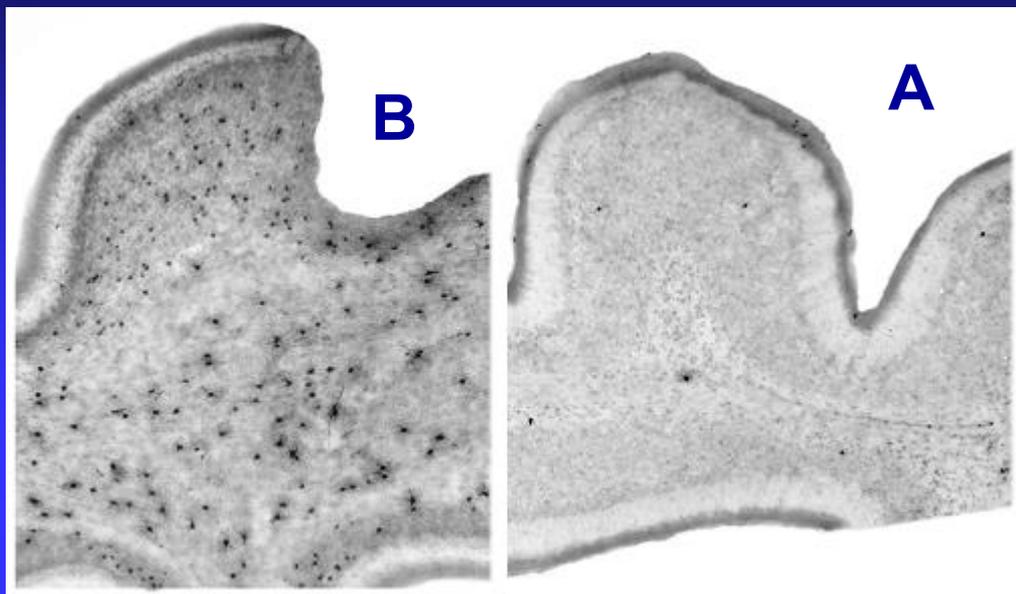
## Blockade of NMDA Receptors and Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain

Chrysanthy Ikonomidou,\* Friederike Bosch, Michael Miksa,  
Petra Bittigau, Jessica Vöckler, Krikor Dikranian,  
Tanya I. Tenkova, Vanya Stefovaska, Lechoslaw Turski,

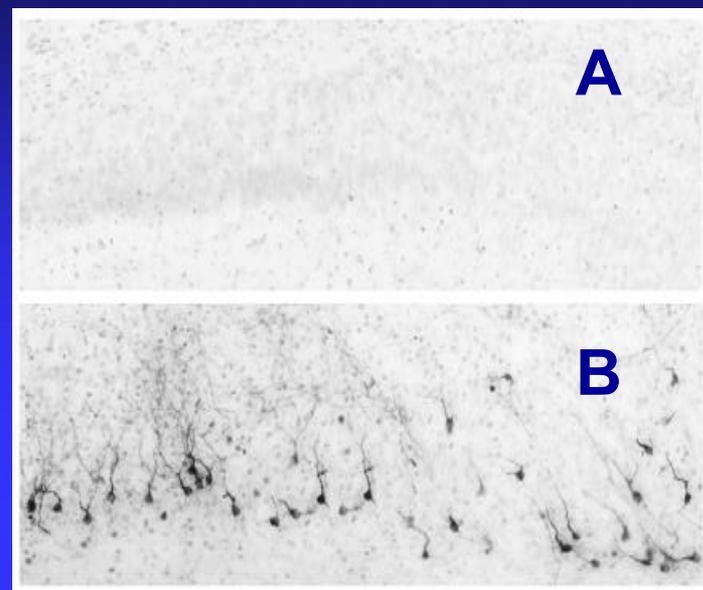
Иконomidou С. с соавт.  
(1999) вводили кетамин  
0,5 мг/кг (А) или физ.  
раствор (В) 7-дневным  
крысятам. Мозг  
исследовали через 24  
часа – апоптоз!



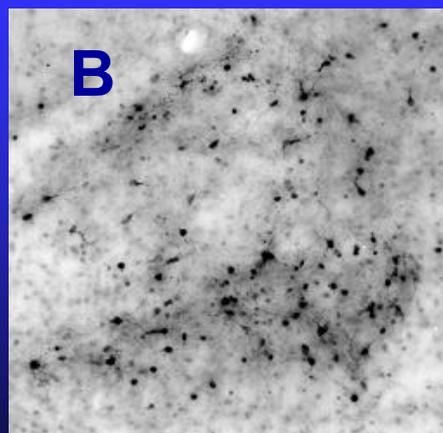
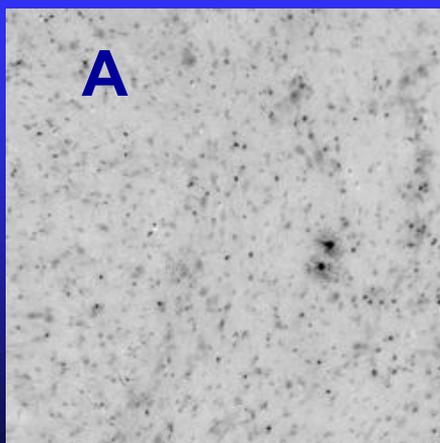
# Этиопатогенез ПОКД



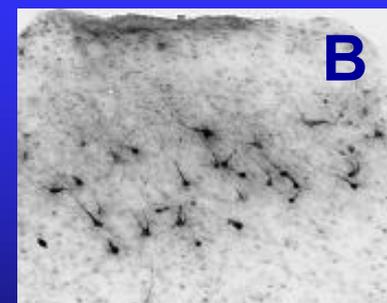
Мозжечок



Гиппокамп



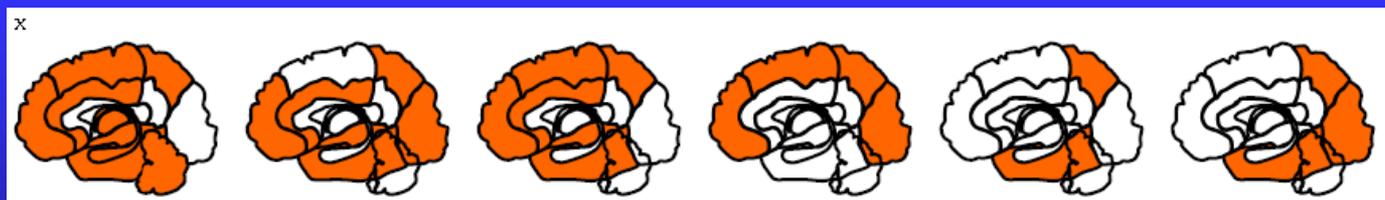
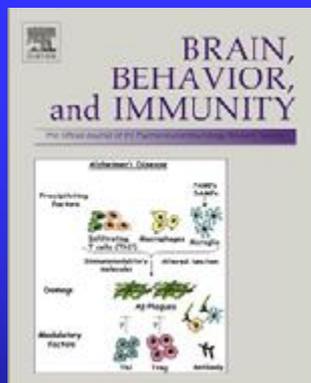
Хвостатое ядро



Височная кора

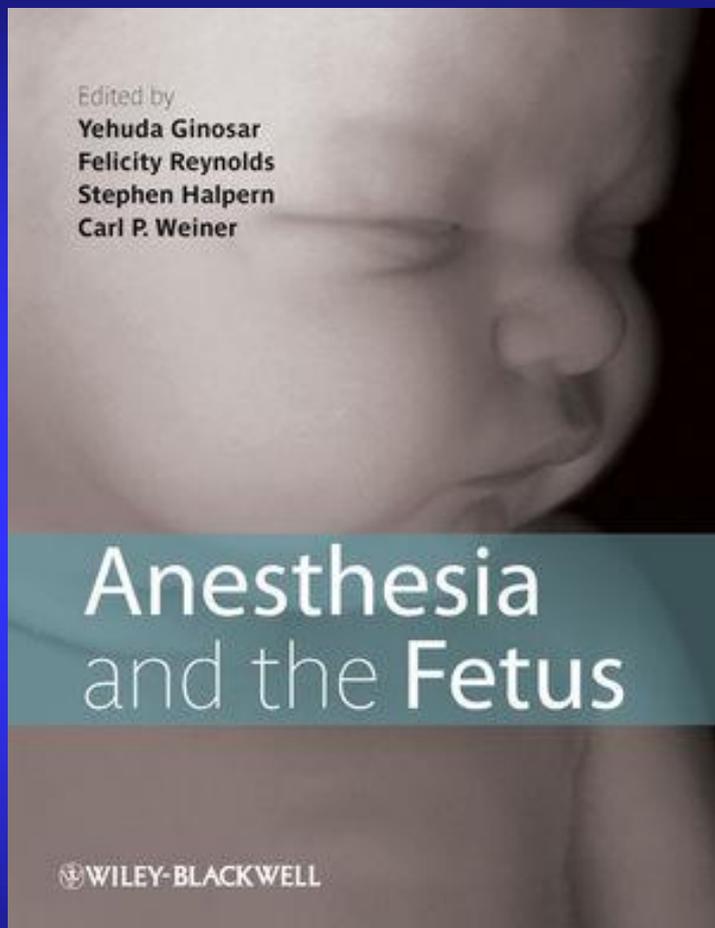
# Этиопатогенез ПОКД

К областям головного мозга, где развивается индуцированная общей анестезией нейродегенерация, относятся: медиальное септальное ядро, диагональная ножка Вроса, роstralное хвостатое ядро, бледный шар, амигдалоидные ядра, ядра таламуса, гиппокамп, субикулум, цингулярная кора, II и IV слои неокортекса (лобная, теменная, височная и затылочная кора), гипоталамус, маммилярный комплекс.



Please cite this article in press as: Hovens, I.B., et al. Thinking through postoperative cognitive dysfunction: How to bridge the gap between clinical and pre-clinical perspectives. *Brain Behav. Immun.* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2012.06.004>

# Этиопатогенез ПОКД



Различные экспериментальные исследования на животных показали, что общие анестетики являются потенциально токсичными для развивающегося мозга. В течение критического периода развития нейронов индукция анестетиками апоптоза или препятствия нейрогенезу, может оказать существенное влияние на когнитивные функции в дальнейшей жизни. Остается спорным - можно ли транспонировать эти экспериментальные данные на человека?

2014

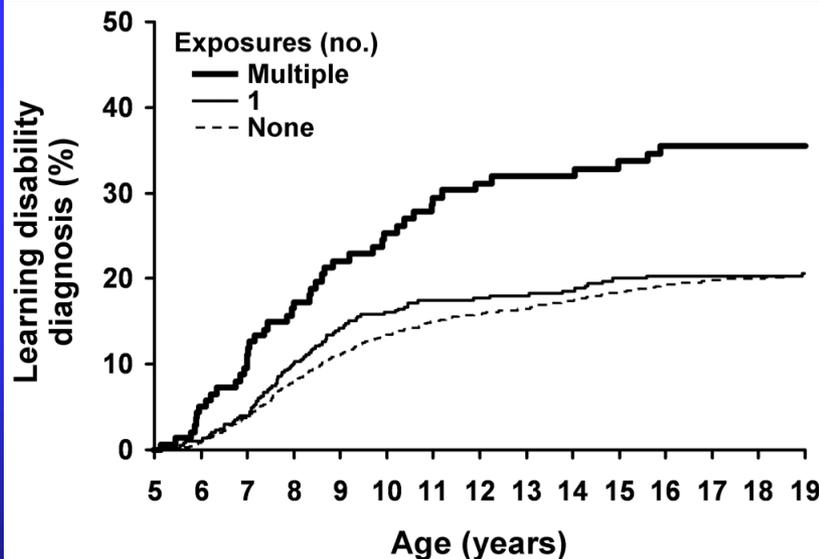


# ПОКД у детей: Mayo Clinic and Olmsted County Medical Center

## Early Exposure to Anesthesia and Learning Disabilities in a Population-Based Birth Cohort

*Anesthesiology*, 2009 April 110(4): 796–804.

Robert T. Wilder, M.D., Ph.D.,\* Randall P. Flick, M.D., M.P.H.,† Juraj Sprung, M.D., Ph.D.,‡ Slavica K. Katusic, M.D.,§ William J. Barbaresi, M.D.,|| Christopher Mickelson, M.D.,# Stephen J. Gleich, M.D.,\*\* Darrell R. Schroeder, M.S.,†† Amy L. Weaver, M.S.,†† David O. Warner, M.D.‡



In conclusion, in this population-based birth cohort, exposure to anesthesia before age 4 yr was a significant risk factor for the later development of LD in children receiving multiple, but not single, anesthetics. These data cannot reveal whether exposure to anesthesia itself may contribute to the pathogenesis of LD or whether the need for anesthesia is a marker for other unidentified confounding factors that contribute to LD. However, these results suggest that the possibility of potential adverse effects of repeated anesthetic exposures on human neurodevelopment cannot be excluded.

Популяционное ретроспективное когортное исследование: из 5357 пациентов с нарушением обучаемости (1976-1982 гг рождения) у 593 была общая анестезия (1=449, 2=100, 3 и более=44).

# ПОКД у детей: Mayo Clinic and Olmsted County Medical Center

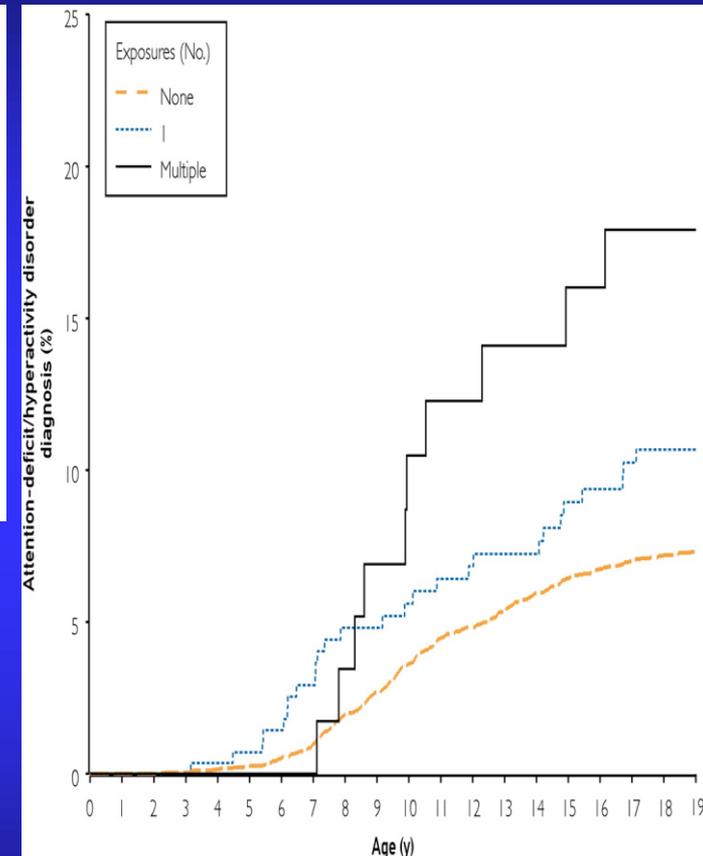
ORIGINAL ARTICLE



## Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder After Early Exposure to Procedures Requiring General Anesthesia

Juraj Sprung, MD, PhD; Randall P. Flick, MD, MPH; Slavica K. Katusic, MD; Robert C. Colligan, PhD; William J. Barbaresi, MD; Katarina Bojanić, MD; Tasha L. Welch, MD; Michael D. Olson, PA-C; Andrew C. Hanson, BS; Darrell R. Schroeder, MS; Robert T. Wilder, MD, PhD; and David O. Warner, MD

Из 5357 детей у 341 был выставлен диагноз СДВГ (общая заболеваемость, 7,6%; 95% ДИ=6,8% -8,4%). У детей, не имеющих постнатального воздействия общей анестезии в возрасте до 2 лет, суммарная частота СДВГ в возрасте 19 лет составила **7,3%** (95% ДИ 6,5% -8,1%). Для одного, либо 2 или более воздействий (наркозов), оценки были **10,7%** (95% ДИ 6,8% -14,4%) и **17,9%** (95% ДИ 7,2% -27,4%), соответственно.



Mayo Clin Proc. 2012;87(2):120-129

После корректировки на гестационный возраст, пол, вес при рождении, и сопутствующие заболевания, отношение рисков составило 1,95 (95% ДИ, 1.03-3.71).

# ПОКД у детей: проект «Умные малыши»

SmartTots

Funding anesthesia research to ensure pediatric safety



IARS

International Anesthesia Research Society

Celebrating 90 Years of Excellence

Home

About Us

Research

Resources

Media

Contact Us

Donate

## Experts Reach Consensus: Pediatric Anesthesia Safety

American Academy  
of Pediatrics



DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



FDA

Society for Pediatric Anesthesia



education • research • patient safety



IARS

International Anesthesia Research Society

Our purpose is to fund research with the goal of making surgery safer for the millions of infants and young children who undergo anesthesia and sedation each year. We are guided by top experts in multiple fields, including Dr. Mike Roizen - a leader in the field of anesthesiology and world renowned wellness expert.

SIGN UP FOR THE LATEST NEWS

Email



Site Search



### NEWS

- SNACC Endorses SmartTots Consensus Statement
- SmartTots Releases Consensus Statement Regarding Anesthesia...

### EVENTS

- 05/04/2013 Anesthesia Patient Safety Foundation (APSF) Panel
- 05/05/2013 SmartTots Panel: Update on New Scientific Advances...



<http://www.smarttots.org/index.html>

# Этиопатогенез ПОКД: предикторы

Anesthesiology 2008; 108:18-30

Copyright © 2007, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

## *Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery*

Terri G. Monk, M.D., M.S.,\* B. Craig Weldon, M.D.,† Cyndi W. Garvan, Ph.D.,‡ Duane E. Dede, Ph.D.,§  
Maria T. van der Aa, M.S.,|| Kenneth M. Heilman, M.D.,# Joachim S. Gravenstein, M.D.\*\*

С позиций **доказательной** **медицины** подтверждены следующие этиологические факторы: отягощенный соматический и неврологический анамнез, хронические цереброваскулярные заболевания и исходное нарушение когнитивных функций в дооперационный период, возраст пациентов и уровень их образовательного ценза (*Newman S., et al., 2007; Monk T.G., et al., 2008, 2011; Steinmetz J., et al., 2009; Rassmusen L., et al., 2011; Burkhart C.S., Steiner L.A., 2012*).

# Этиопатогенез ПОКД: факторы риска

## Can Postoperative Cognitive Dysfunction Be Avoided?

Christoph S. Burkhart, MD<sup>1</sup>  
Luzius A. Steiner, MD, PhD<sup>2</sup>

© Hospital Practice, Volume 40, Issue February 2012, ISSN – 2154-8331

На частоту и тяжесть ПОКД также влияют:  
алкогольная зависимость в анамнезе,  
физический статус,  
неврологический статус,  
интраоперационная церебральная десатурация,  
тип операции,  
длительность анестезии и искусственного кровообращения и др.

**Table 1. Risk Factors for Postoperative Cognitive Dysfunction**

<b>Cardiac Surgery</b>	<b>Noncardiac Surgery</b>
Age	Age
Lower education level	Lower education level
History of alcohol dependence	History of alcohol dependence
Atherosclerosis of the ascending aorta	American Society of Anesthesiologists status
Diabetes mellitus	History of cerebral vascular accident
Duration of cardiopulmonary bypass	Preexisting mild cognitive impairment
Intraoperative cerebral desaturation	Intraoperative cerebral desaturation
Aortic cross-clamping time	Type of surgery
Duration of ventilation	Duration of anesthesia
Length of hospital stay	Second operation
	Postoperative infections
	Respiratory complications

# Этиопатогенез ПОКД: факторы риска

Anesthesia Patient Safety Foundation

July 2014 • Volume 119 • Number 1

Section Editor: Sorin J. Brull

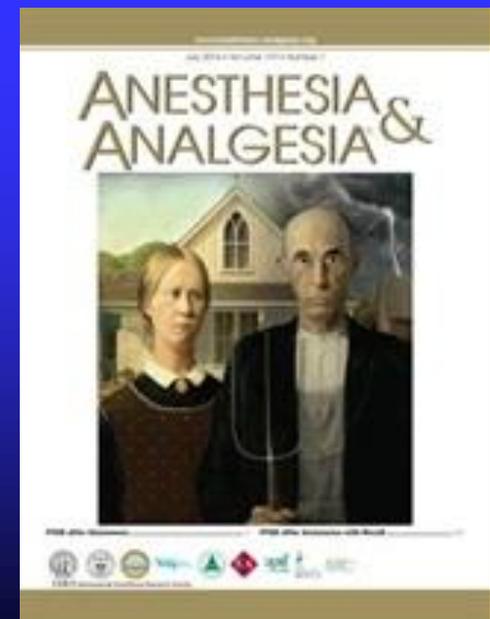
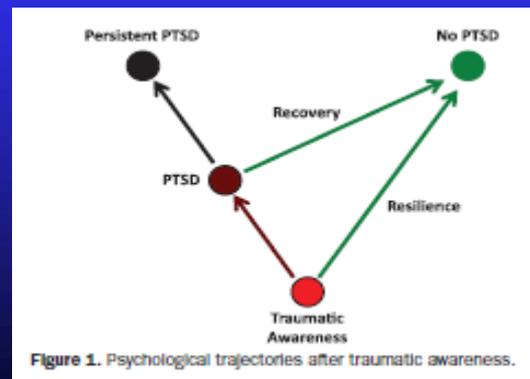
## Long-Term Psychosocial Outcomes after Intraoperative Awareness with Recall

Tanja Laukkala, MD, PhD,\* Seppo Ranta, MD, PhD,†† Johanna Wennervirta, MD, PhD,§ Markus Henriksson, MD, PhD,|| Kirsi Suominen, MD, PhD,¶ and Markku Hynynen, MD, PhD#

## Psychological Trajectories after Intraoperative Awareness with Explicit Recall

George A. Mashour, MD, PhD, and Michael S. Avidan, MBBCh

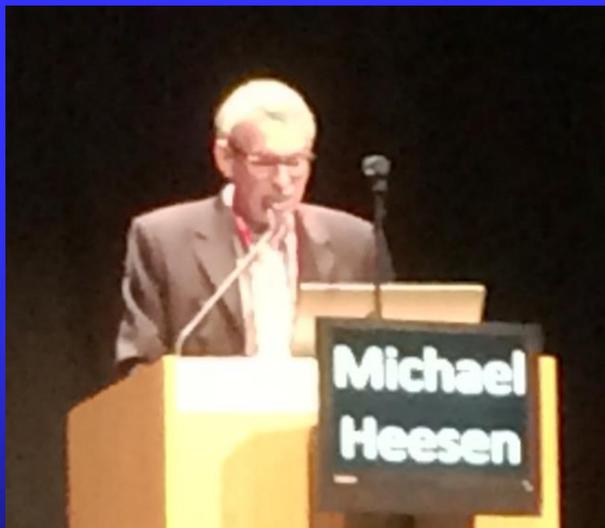
**I**ntraoperative awareness, although a rare (estimated incidence 0.1%–0.2%) adverse outcome of general anesthesia,<sup>1–6</sup> is psychologically a potential traumatic event (PTE) that can lead to posttraumatic stress disorder (PTSD). PTSD, with trauma-reexperiencing, avoidance, and hyperarousal-related symptoms, is a well-known psychiatric disorder after a PTE. The initially reported PTSD lifetime prevalence of 7.8% in the epidemiological National Comorbidity Survey in the United States<sup>7</sup> was recently verified to be 8.0%.<sup>8</sup> In the Finnish adult population, the Health 2000 Survey reported the 12-month prevalence of anxiety disorders to be 4.1%, but this study was not focused on PTSD.<sup>9</sup> Awareness during anesthesia may be a significant risk factor for PTSD.<sup>1–3,10–15</sup>



# Этиопатогенез ПОКД: факторы риска



- Literature search: 21 studies reporting awareness with recall (1969 - 2014)
- 11821 parturients, 119 cases of AWR: 1.01%
- Changes in anaesthesia techniques over the years?



## Is awareness more frequent during CS?

**Intraoperative awareness — comparison of its incidence in women undergoing general anaesthesia for Caesarean section and for gynaecological procedures**

Katarzyna Czarko<sup>1</sup>, Magdalena Kwiatosz-Muc<sup>2</sup>, Anna Fijałkowska<sup>2</sup>, Michał Kowalczyk<sup>1</sup>, Rafał Rutyna<sup>1</sup>

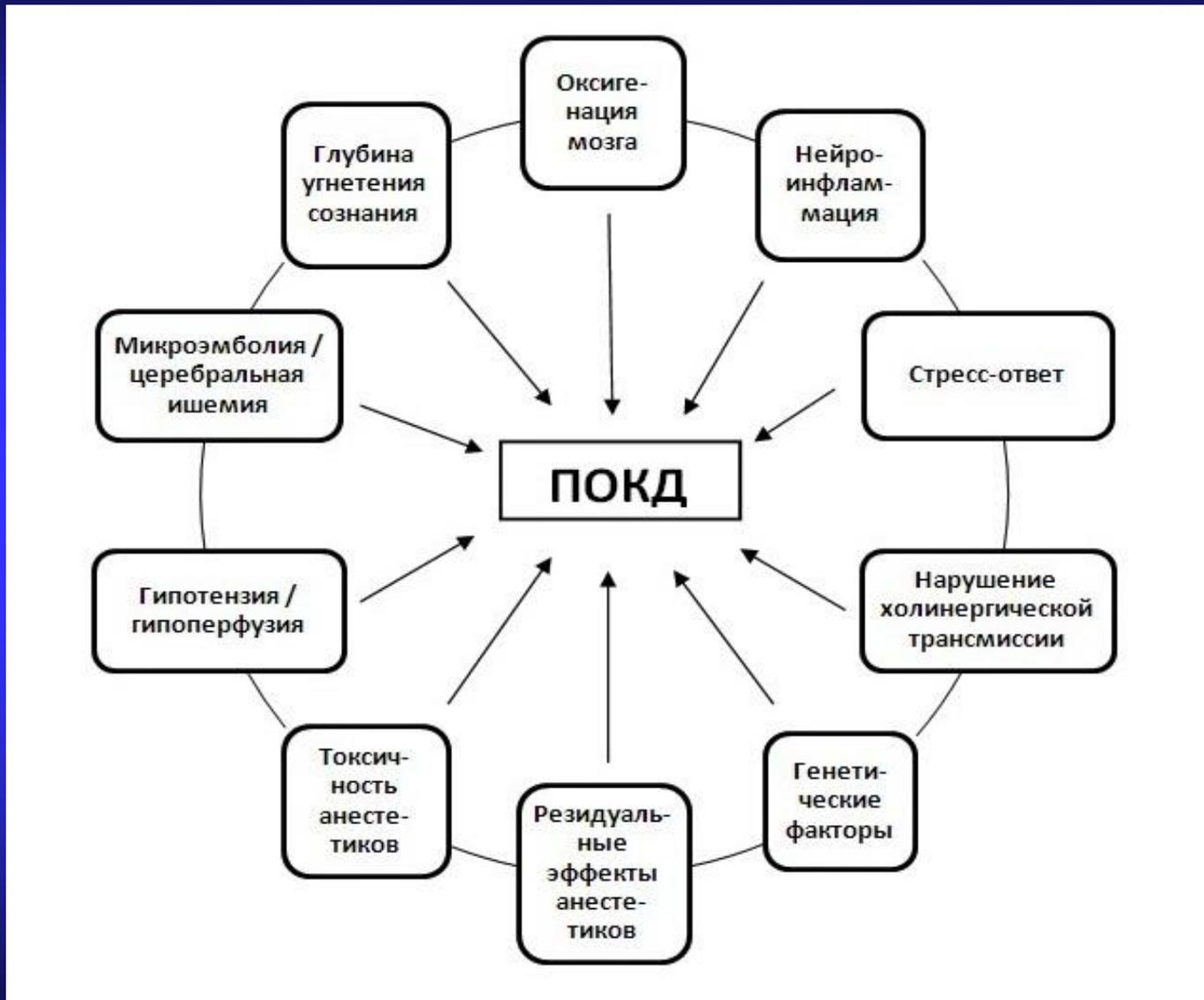
<sup>1</sup>1<sup>st</sup> Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Medical University of Lublin, Poland

<sup>2</sup>Department of Anaesthesiological Nursing and Intensive Therapy, Medical University of Lublin, Poland

2 out of 175 patients had awareness, 1.14%

Anesthesiol Intensive Ther 2013; 45: 200-4

# Этиопатогенез ПОКД



# Этиопатогенез ПОКД: что безопаснее?

CNS Drugs:

1 November 2010 - Volume 24 - Issue 11 - pp 893-907

doi: 10.2165/11584760-000000000-00000

Leading Article

## **Anaesthetic-Related Neuroprotection: Intravenous or Inhalational Agents?**

**Schifilliti, Daniela<sup>1</sup>; Grasso, Giovanni<sup>2</sup>; Conti, Alfredo<sup>1</sup>; Fodale, Vincenzo<sup>1</sup>**

В журнале CNS Drugs в 2010 г. Был опубликован метаанализ 600 литературных источников за 1980-2010 гг. по результатам поиска, проведенного в базе MEDLINE.

**Однозначного ответа на вопрос: какой из анестетиков менее всего инициирует ПОКД – на сегодняшний день нет!**

Однако, работы последних лет всё чаще свидетельствуют против ТВА в пользу современных ингаляционных анестетиков:

**Севофлурана и Десфлурана**

# Этиопатогенез ПОКД: что безопаснее?



## ORIGINAL ARTICLE

### The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery†

C. F. Royse<sup>1</sup>, D. T. Andrews<sup>2</sup>, S. N. Newman<sup>3</sup>, J. Stygall<sup>4</sup>, Z. Williams<sup>5</sup>, J. Pang<sup>6</sup>, A. G. Royse<sup>7</sup>

Article first published online: 18 APR 2011

DOI: 10.1111/j.1365-2044.2011.06704.x

© 2011 The Authors. Anaesthesia © 2011 The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland

## Issue



Anaesthesia

Early View (Online Version of Record published before inclusion in an issue)

## Summary

We investigated the influence of either propofol or desflurane on the incidence of postoperative cognitive dysfunction in a randomised trial of 180 patients undergoing coronary artery bypass surgery. The primary outcome was incidence of postoperative cognitive dysfunction at 3 months, defined as  $\geq 1$  SD deterioration in two or more of 12 neurocognitive tests. Secondary outcomes included early postoperative cognitive dysfunction (between days three and seven), delirium on day one, morbidity and length of hospital stay. Early postoperative cognitive dysfunction was significantly higher with propofol compared with desflurane (56/84 (67.5%) vs 41/83 (49.4%), respectively,  $p = 0.018$ ), but this effect was not seen at 3 months (10/87 (11.2%) vs 9/90 (10.0%), respectively). There was no difference in delirium (7/89 (7.9%) vs 12/91 (13.2%), respectively), length of hospital stay (median (IQR [range]) 7 (6-9 [4-15]) vs 6 (5-7 [5-16]) days, respectively or other morbidities. Desflurane was associated with reduced early cognitive dysfunction.

Ранняя ПОКД при  
ТВА (пропофол)  
была у 67,5% б-х, а  
при ингаляционной  
анестезии  
десфлураном  
– в 49,4% случаев

# Этиопатогенез ПОКД: что безопаснее?

## Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial

J. Schoen<sup>\*</sup>, L. Husemann, C. Tiemeyer, A. Lueloh, B. Sedemund-Adib, K.-U. Berger, M. Hueppe and M. Heringlake

+ Author Affiliations

\* Corresponding author. E-mail: julika.schoen@uk-sh.de

Accepted February 26, 2011.

### This Article

Br. J. Anaesth. (2011)  
doi: 10.1093/bja/aer091

First published online: April 25, 2011

» Abstract

Full Text (HTML)

Full Text (PDF)

### - Classifications

Clinical Investigation

### Current Issue

May 2011 106 (5)



**Results** The analysis groups had differences in baseline cognitive performance. Analysis of variance for repeated measures (incorporating covariance of baseline scores) showed that in three of four cognitive tests, patients with cerebral desaturation showed worse results than patients without desaturation. Patients assigned to sevoflurane-based anaesthesia showed better results in all cognitive tests than patients after propofol. Interactions between the anaesthetic regimen and desaturation were found in all four cognitive tests. There were no differences in markers of organ dysfunction or general clinical outcome.

**Conclusions** Patients with impaired cognitive performance before operation may be at particular risk for intraoperative cerebral insult. A sevoflurane-based anaesthesia was associated with better short-term postoperative cognitive performance than propofol.

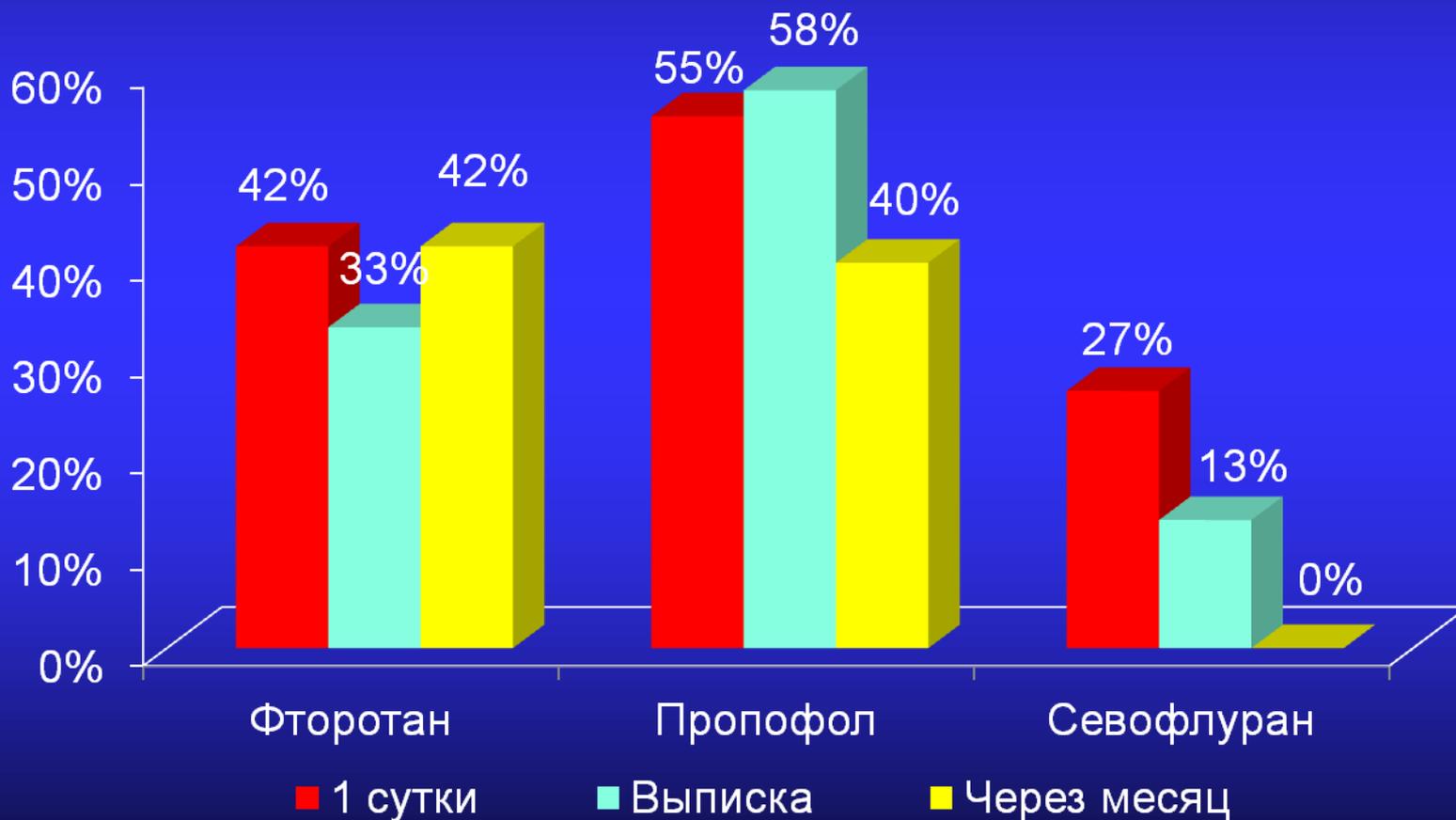
Нарушения  
когнитивных функций  
при анестезии  
севофлураном носят  
более краткосрочный  
характер, чем при ТВА  
на основе пропофола

# Этиопатогенез ПОКД: что безопаснее?

Частота ПОКД у детей школьного возраста

В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА АНЕСТЕЗИИ

(Овезов А.М., Лобов М.А. и соавт., ВИТ, 2013, №5)



# Этиопатогенез ПОКД: что безопаснее?

Zuo *Medical Gas Research* 2012, **2**:10  
<http://www.medicalgasresearch.com/content/2/1/10>



COMMENTARY

Open Access

## Are volatile anesthetics neuroprotective or neurotoxic?

Zhiyi Zuo

На сегодняшний день вопрос о нейропротекции или нейротоксичности ингаляционных анестетиков является наиболее "горячей" темой научных исследований. Это два совершенно противоположных эффекта и каждый из них имеет поддержку в виде лабораторных и экспериментальных данных.

Однако! Имеющиеся клинические данные подтверждают наличие нейропротекции. Пока еще не получено клинических результатов в пользу нейротоксичности ингаляционной анестезии.

# Клиника и диагностика ПОКД



Клинически недостаточность когнитивных функций проявляется нарушением памяти, речи, счета, пространственно-временной ориентации, снижением способности к абстрактному мышлению и признаками его замедления.

# Клиника и диагностика ПOKД

**Тест с часами для распознавания когнитивных расстройств**  
(должно быть указано время 11.10)

Оценка рисунка (по шкале от 1 до 10 баллов)

Правильно 10		Скопление цифр или цифры расположены не с той стороны, стрелки еще нарисованы 5	
Слегка неверно 9		Последовательность чисел или целостность циферблата нарушена 4	
Явно ошибочно 8		Числа и циферблат уже не образуют единого целого, стрелок нет 3	
С большим отклонением от заданного 7		Рисунок смутно напоминает часы 2	
Нет стрелок, другие обозначения 6		Попытка либо не была предпринята, либо не поддается интерпретации 1	

14	3	13	25	12
18	7	24	21	5
11	8	22	1	16
9	2	15	19	4
17	10	6	20	23

Таблица Шульце

Фон Цифры

Пуск 0:1

Murmik (c) Design 2001

Для оценки когнитивных функций используются нейропсихологические методы исследования, представляющие собой различные тесты и пробы на запоминание и воспроизведение слов и рисунков, узнавание образов, решение интеллектуальных задач, исследование движений и др. (>70 тестов!!!).



# Профилактика и лечение ПОКД



## ЧТО ДЕЛАТЬ ?

Патофизиологический подход к профилактике и лечению ПОКД должен объединять как методы воздействия на различные параметры и системы организма, так и применение фармакологической нейропротекции.

# Профилактика и лечение ПОКД

## Принципы периоперационной церебропротекции

(Овезов А.М., Лобов М.А., Луговой А.В. и др., 2010, 2013):

А) Идентификация пациентов с высоким риском развития ПОКД с учетом возможных и доказанных факторов риска и проведение нейропсихологического тестирования как в дооперационный, так и в послеоперационный период.

Б) Обеспечение интраоперационной профилактики ПОКД применением современных ингаляционных анестетиков третьего поколения (севофлуран, десфлуран) и комплексом специальных мероприятий (**неспецифическая профилактика**), а в перспективе (по результатам исследований) – назначением нейропротекторов и антигипоксантов (**специфическая профилактика**).

В) При развитии ПОКД – проведение ранней терапии когнитивных нарушений, так как, по всей вероятности, своевременно скорректированная ПОКД в большинстве случаев – явление потенциально обратимое.

# Неспецифическая профилактика ПОКД

## 1. Нейромониторинг.

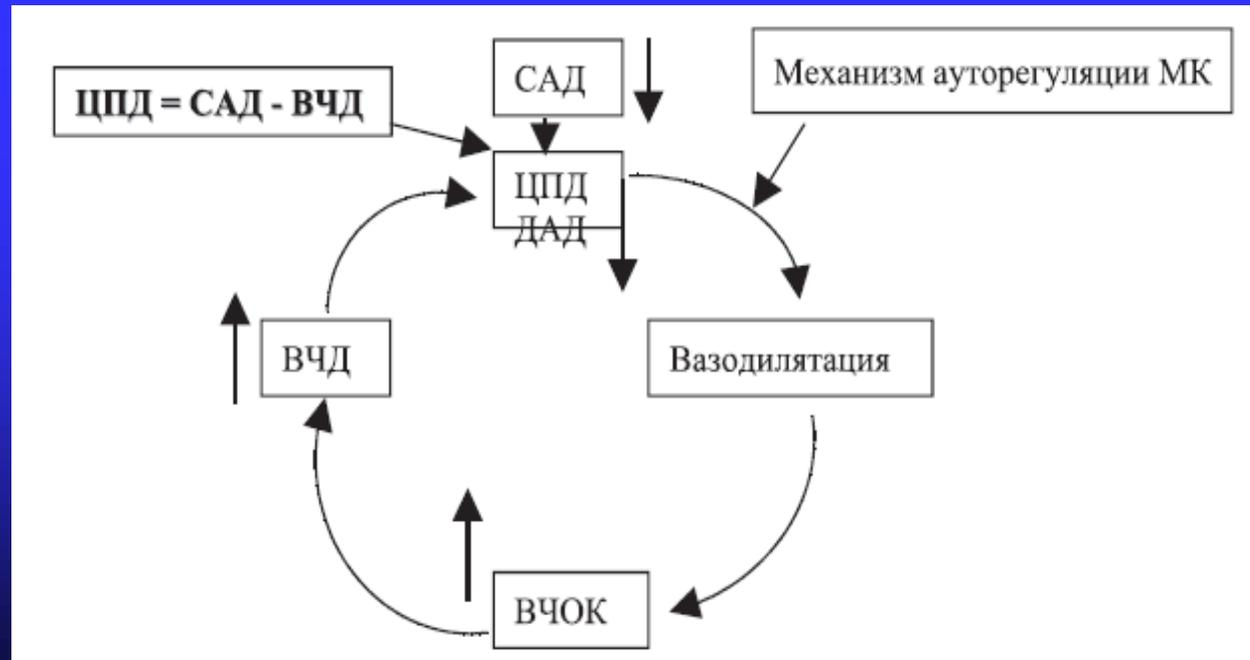
Необходим для определения степени угнетения сознания во время общей анестезии, чрезвычайно важен как для предотвращения передозировки, так и для профилактики интранаркозного пробуждения – значимых факторов развития ПОКД.



# Неспецифическая профилактика ПОКД

## 2. Управление гемодинамикой.

Интраоперационная артериальная гипотензия, а именно снижение систолического артериального давления (АД) ниже 90 мм рт. ст. считается фактором возможного вторичного повреждения головного мозга. Механизм повреждения мозга при этом объясняется концепцией вазодилатационного каскада Рознера (*Rosner M.J., e.a., 1995*).



# Неспецифическая профилактика ПОКД

## 3. Обеспечение нормального метаболизма (газообмена, водно-электролитного и углеводного гомеостаза).

Для поддержания нормальной функции и жизнеспособности головной мозг требует постоянной доставки кислорода и глюкозы, так как он, составляя не более 2 % массы тела, в покое потребляет до 20 % получаемого организмом человека кислорода, вследствие чего наиболее чувствителен к гипоксии из всех органов. Нарушения доставки кислорода и глюкозы приводят к церебральной ишемии, с последующими изменениями, которые можно представить в виде известной схемы развития синдрома «ишемии-реперфузии».

# Специфическая профилактика и лечение ПОКД



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

## Brain, Behavior, and Immunity

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ybrbi](http://www.elsevier.com/locate/ybrbi)



### Thinking through postoperative cognitive dysfunction: How to bridge the gap between clinical and pre-clinical perspectives

Iris B. Hovens<sup>a,b,\*</sup>, Regien G. Schoemaker<sup>a</sup>, Eddy A. van der Zee<sup>a</sup>, Erik Heineman<sup>b</sup>, Gerbrand J. Izaks<sup>c,d</sup>, Barbara L. van Leeuwen<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Molecular Neurobiology, University of Groningen, Groningen, The Netherlands  
<sup>b</sup>Department of Surgery and Surgical Oncology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands  
<sup>c</sup>University Center for Geriatric Medicine, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands  
<sup>d</sup>Alzheimer Center Groningen, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

---

#### ARTICLE INFO

Article history:  
Received 4 April 2012  
Received in revised form 10 June 2012  
Accepted 11 June 2012  
Available online xxx

#### ABSTRACT

Following surgery, patients may experience cognitive decline, which can seriously reduce quality of life. This postoperative cognitive dysfunction (POCD) is mainly seen in the elderly and is thought to be mediated by surgery induced inflammatory reactions. Clinical studies tend to define POCD as a persisting, generalised decline in cognition, without specifying which cognitive functions are impaired. Pre clinical research mainly describes early hippocampal dysfunction as a consequence of surgery induced neuroin

Результаты профилактики, либо медикаментозной коррекции ПОКД (фармакологическое прекондиционирование, вазоактивные средства, НПВС, эритропоэтин, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, нейропротекторы) неоднородны по своей значимости и в большинстве своем носят экспериментальный характер.

# Специфическая профилактика и лечение ПОКД

## REVIEW ARTICLE

# Protecting the anaesthetised brain

Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care  
| Vol. 1 • Issue 1 | Jan-Apr 2014 |

*Mary Abraham*

## PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION – AN OVERVIEW

Pharmacological neuroprotection includes both anaesthetic and non-anaesthetic drugs both of which have been extensively studied in the laboratory. Based on sound experimental evidence, many neuroprotective drugs have been developed, but clinical trials of most drugs in man have been disappointing. Till date, there are no drugs, either anaesthetic or non-anaesthetic, with proven neuroprotective efficacy that can decrease brain injury in the peri-operative period.

# Специфическая профилактика: собственный опыт

## Organoprotection during endoscopic cholecystectomy in conditions of total intravenous anesthesia

Ovezov A.M., Lobov M.A., Bragina S.V., Nad'kina E.D., Prokoshev P.V., Lugovoy A.V.

Moscow Regional Research Clinical Institute, Department of Anaesthesiology, Moscow, Russian Federation

**Background and Goal of Study:** The aim of study was to improve the quality of total intravenous anesthesia (TIVA) in endoscopic surgery through the use of organoprotection.

**Materials and Methods:** in randomized clinical, blinded, prospective, controlled study, we included 50 patients (ASAII-ASAIII, age - 17-70 years) who underwent laparoscopic cholecystectomy under TIVA (fentanyl, propofol). In the study group (group A, n = 25), we used Cytoflavin 20 ml (composition: Succinic acid 100 mg/ml, Nicotinamide 10 mg/ml, Inosine 20 mg/ml, Riboflavin 2 mg/ml). In the control group (group B, n = 25) used hepatoprotector Essentiale 20 ml, containing an equivalent amount of essential amino acids. Both drugs were administered as a unknown solution in the same color and volume in all cases and maintained in all patients.



© Коллектив авторов, 2010  
УДК 616.366-002-089.87:616.381-072.1-089.5-032::611.14

А.М.Овезов, С.В.Брагина, П.В.Прокошев

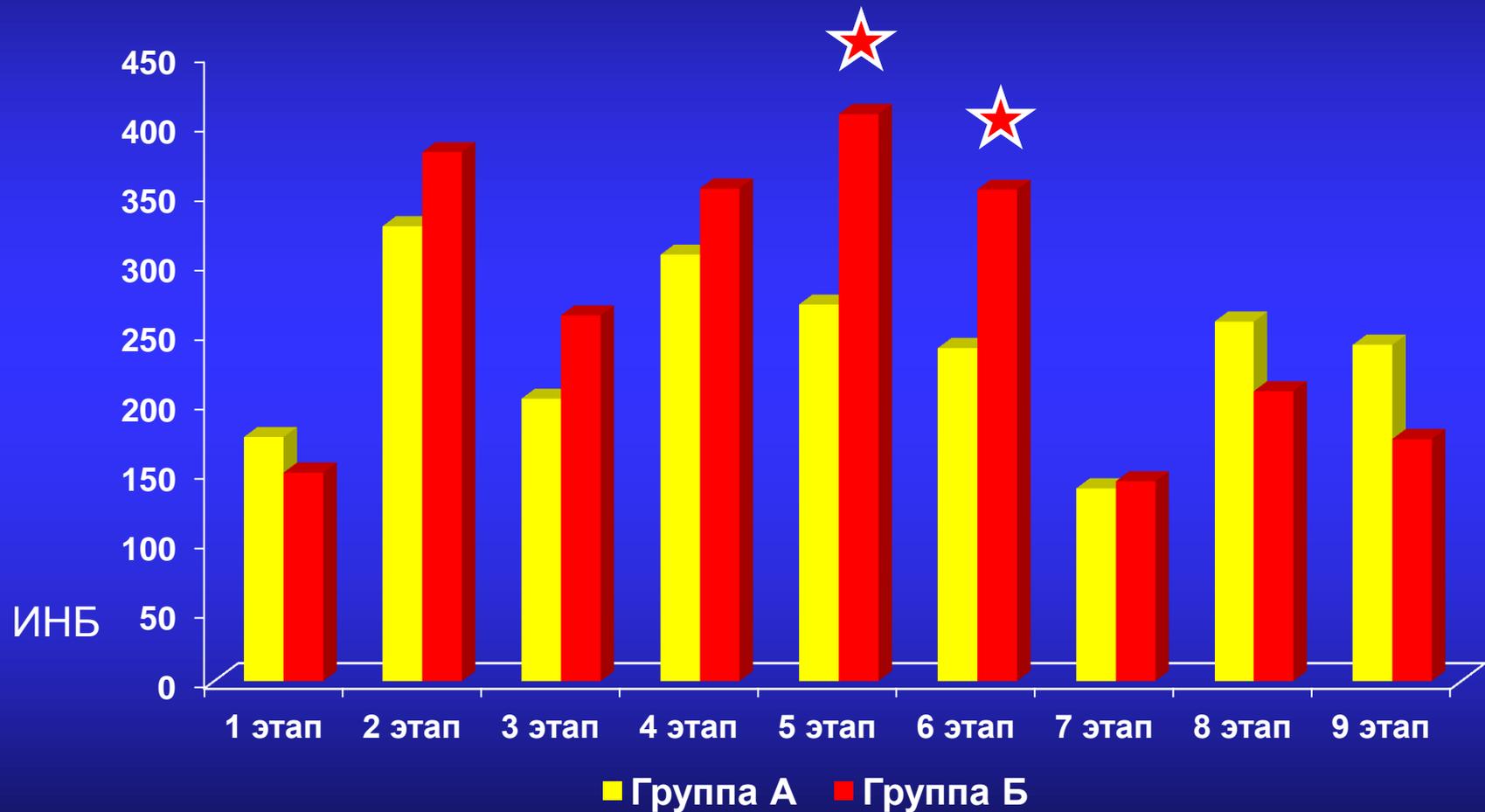
## ЦИТОФЛАВИН ПРИ ТОТАЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ

- антиоксидантное действие
- метаболотропный эффект
  - нейротропный эффект
- кардиопротективный эффект



# Специфическая профилактика: собственный опыт

## Влияние цитофлавина на вегетативный гомеостаз



★ -  $P(U) < 0,05$

# Специфическая профилактика: собственный опыт

## Влияние цитофлавина на период реабилитации

Группа		T1, мин	T2, мин	T3, мин	T4, мин
А	М	<b>5,33</b>	<b>16,27</b>	<b>17,46</b>	<b>20,70</b>
	± m	1,04	2,12	2,10	2,04
Б	М	<b>12,45</b>	<b>23,57</b>	<b>24,95</b>	<b>30,68</b>
	± m	1,83	2,54	2,62	2,96
p =		<b>0,0025</b>	<b>0,0069</b>	<b>0,0054</b>	<b>0,0016</b>

### Примечания:

*T1 - время пробуждения,*

*T2 - время до экстубации,*

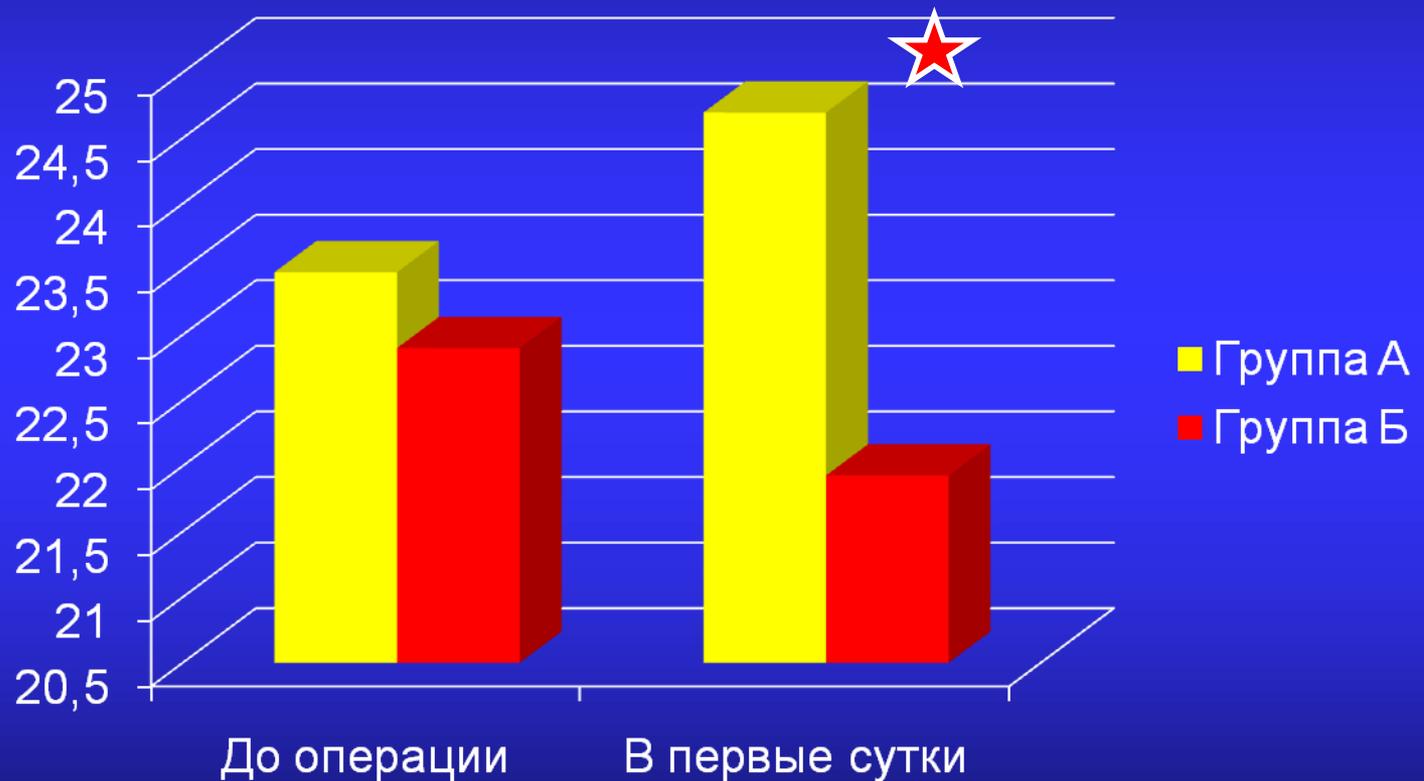
*T3 - время ориентации,*

*T4 - время до перевода (достижение 10 б. по шкале Алдрета),*

*P – по критерию Манна-Уитни (U)*

# Специфическая профилактика: собственный опыт

Влияние церебропротекции цитофлавином на оценку когнитивного статуса по МоСА – тесту



★ -  $P(U) = 0,022$

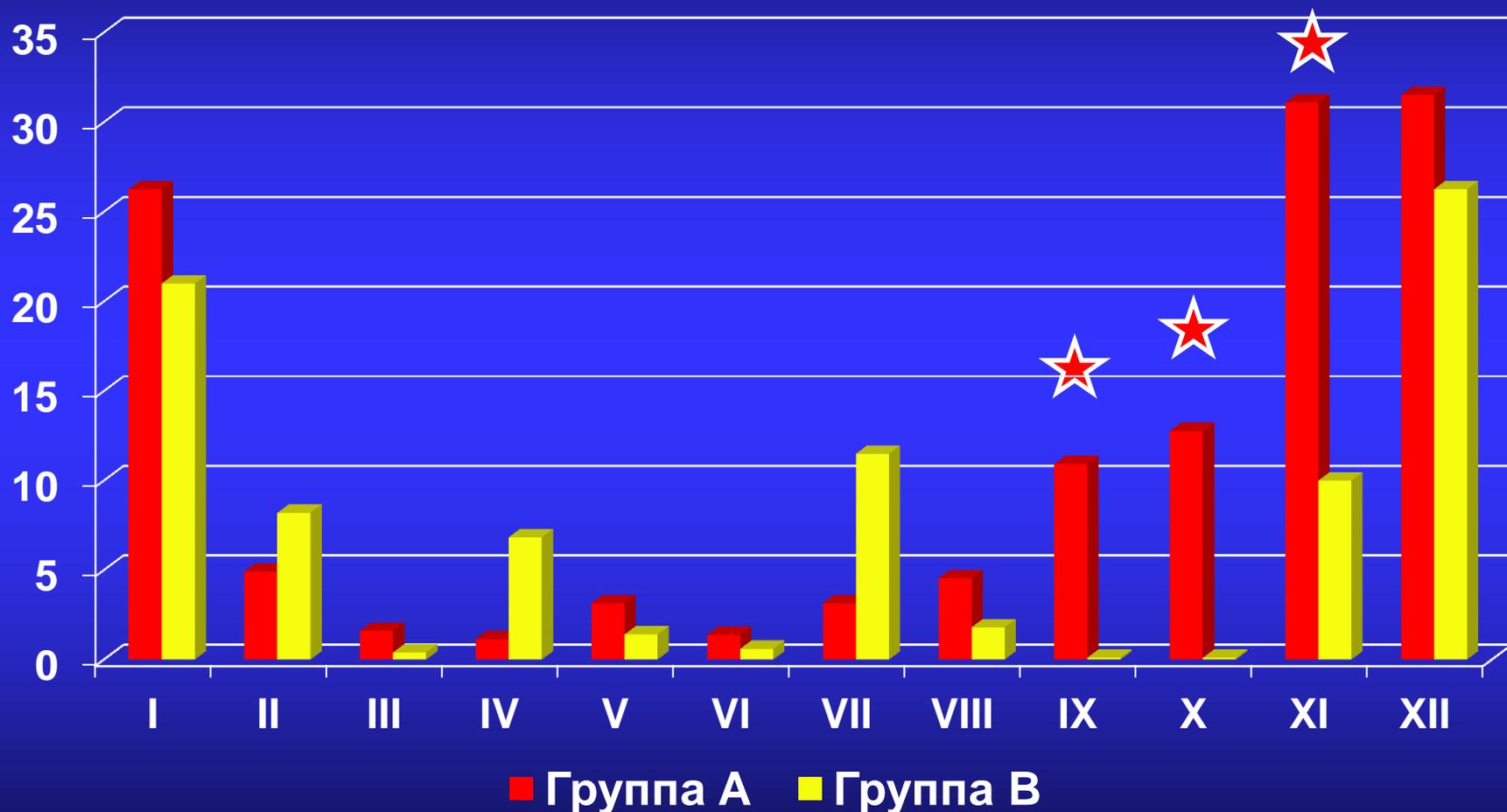
# Специфическая профилактика: собственный опыт



Эффективность интраоперационной церебропротекции **Цераксоном** (Цитиколином), улучшающим функции ионообменных насосов мембран нервных клеток изучена нами **в двойном слепом рандомизированном исследовании:**

# Специфическая профилактика: собственный опыт

Изменения ЭДА (количество за 5 мин)  
при применении цитиколина



★ -  $P < 0,05$  между группами

# Специфическая профилактика: собственный опыт



24th ANNUAL CONGRESS, ICC—BERLIN—GERMANY, 1–5 OCTOBER 2011



## THE POSSIBILITY OF USING CITICOLINE FOR CEREBRAL PROTECTION DURING TOTAL INTRAVENOUS ANESTHESIA

A. Ovezov<sup>1</sup>, M. Lobov<sup>2</sup>, E. Nad'kina<sup>1</sup>, P. Myatchin<sup>2</sup>, A. Knyazev<sup>3</sup>, E. Bragina<sup>1</sup>, M. Panteleeva<sup>2</sup>, A. Lugovoy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow Regional Research Clinical Institute, Anesthesiology, Moscow, Russian Federation,

<sup>2</sup>Moscow Regional Research Clinical Institute, Neurology, Moscow, Russian Federation,

<sup>3</sup>Nycomed-Russia-CIS, Moscow, Russian Federation

- Характеристики периода посленаркозной реабилитации были в 2 раза лучше в основной группе, очевидно, за счет быстрого восстановления холинергических связей на фоне применения Цитиколина.
- При использовании цитиколина в первые сутки послеоперационного периода выявили когнитивные нарушения у 20% больных, тогда как в контрольной группе - в 50% случаев ( $p < 0,05$ ).
- Применение цитиколина способствовало улучшению долговременной памяти на 56% ( $p < 0,05$ ) и увеличение эффективности выполнения тестов на 14,3% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем на третий день после операции.



# Специфическая профилактика: собственный опыт

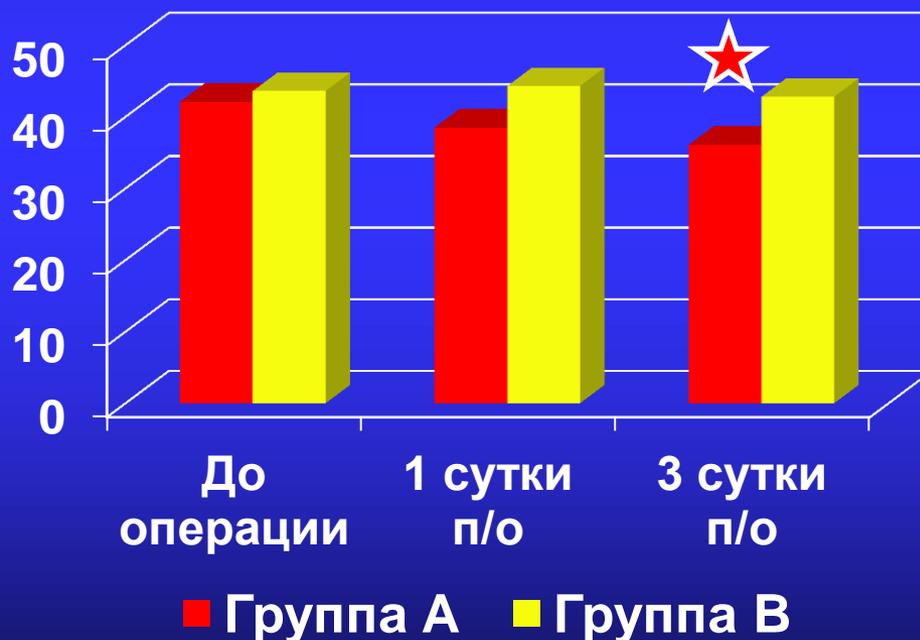


## Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии

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

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

Изменения значений теста Шульте (сек) у взрослых (17-79 лет). В группе А использован Цераксон 1000 мг, у всех применяли ТВА на основе пропофола



★ -  $P < 0,05$  по отношению к исходным данным

# Специфическая профилактика: перспективы?



Journal of the Neurological Sciences  
Volume 257, Issue 1, Pages 264-269, 15 June 2007

## Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: Ineffective approaches or need for re-evaluation?

Lucilla Parnetti, Fiorenzo Mignini, Daniele Tomassoni, Enea Traini, Francesco Amenta

Положительные результаты, полученные с помощью холинергических предшественников (цитиколин, глиатилин) не могут быть обобщены из-за малого числа наблюдений в соответствующих клинических испытаниях. Тем не менее, сохраняются шансы у этих наиболее перспективных молекул при проведении крупных тщательно контролируемых исследований.



PM&R

Volume 3, Issue 6, Supplement, Pages S123-S131, June 2011

## CDP-Choline as a Biological Supplement During Neurorecovery: A Focused Review

Patricia M. Arenth, PhD, Kathryn C. Russell, PhD, Joseph H. Ricker, PhD, Ross D. Zafonte, DO

# Специфическая профилактика: перспективы?

Холинергическая система, тесно взаимодействуя с дофаминергической и ГАМК-ергической (как по синергическим так и антагонистическим принципам) обеспечивает:

**уровень сознания, спонтанную двигательную активность, эмоциональное поведение, память и волевые акты**

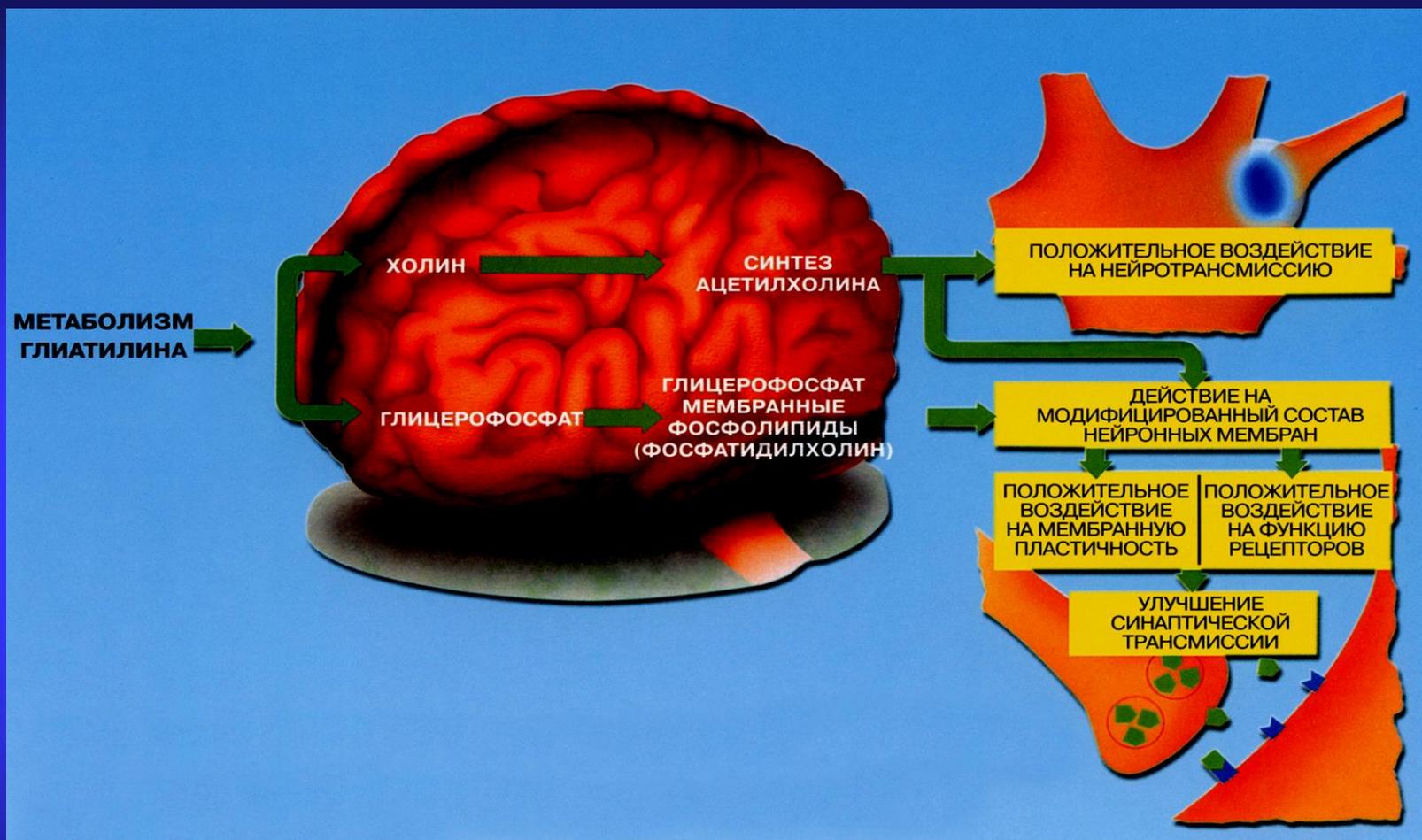
*[Blusztajn J.K, Wurtman R.J., 1983].*

Глиатилин обеспечивает раннее восстановление продуктивного мышления и когнитивных функций, улучшение ориентации больного в собственной личности, месте и времени и способствует более полному восстановлению неврологического дефицита при ОНМК и ЧМТ, как показали РКИ 1-2 класса

*[Кондратьев А.Н., 2002; Мадорский С.В., Амчеславский В.Г., 2004; Одинак М.М. и соавт., 2009; Якуцени П.П., 2009].*

Классы (уровни) доказанности	Характер информации
Класс 1	Крупные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (РКИ). Мета-анализ крупных РКИ
Класс 2	Минимум одно тщательно организованное РКИ
Класс 3	Наблюдения немногочисленных больных
Класс 4	Мнения, экспертные оценки, единичные клинические наблюдения авторитетных исследователей

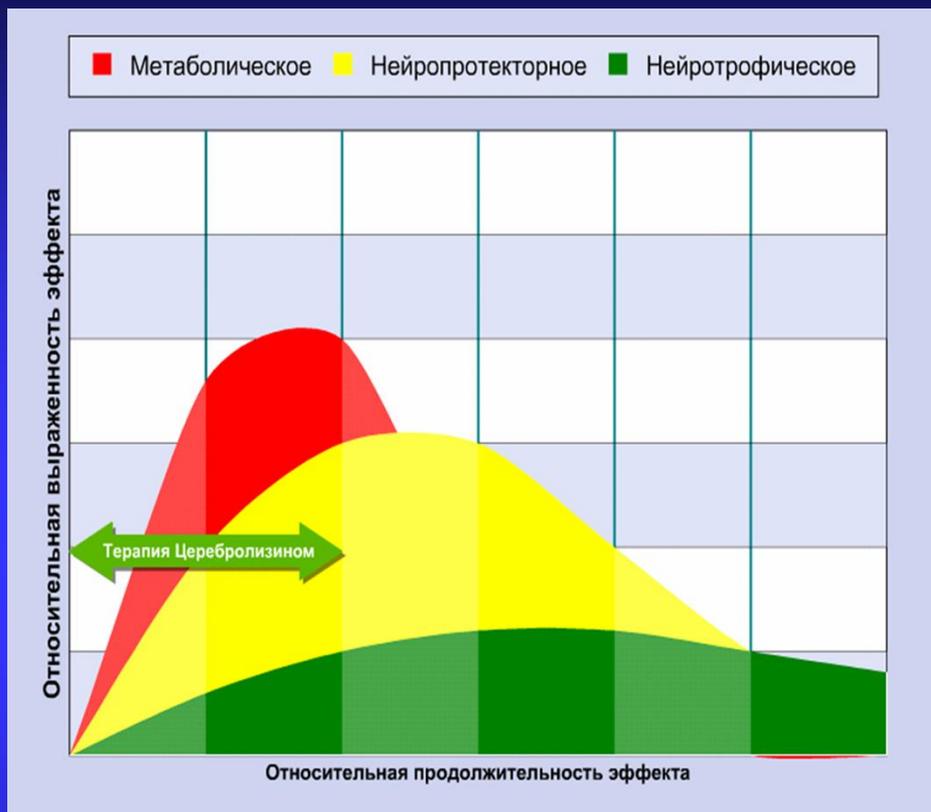
# Специфическая профилактика: перспективы?



Ацетилхолин – прямое положительное действие на трансмиссию.

Фосфатидилхолин – улучшение синаптической передачи.

# Специфическая профилактика: перспективы?



**ПРОВЕДЕНО СВЫШЕ 200  
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ,  
ИЗ НИХ 30 - ДВОЙНЫХ СЛЕПЫХ  
ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ**

## ЦЕРЕБРОЛИЗИН

зарегистрирован и одобрен к  
применению в **52 странах** по  
следующим показаниям:

**Инсульт**

**Деменция**

**ЧМТ**

Одобен для **клинического  
использования** в Канаде по  
специальной программе допуска –  
Канадской программе здоровья и  
допуска лекарств.

FDA IND статус в США (IND 55,195)

- возможность клинического  
использования в США через  
исследовательские программы в  
госпиталях.

# Специфическая профилактика: перспективы?

## Плейотропные эффекты церебролизина

Нейротрофическая активность		
Нейропротективные механизмы	Заболевания	Клиническая значимость
Противоапоптотная активность	Инсульт, черепно-мозговая травма, деменция	Ослабление патологического апоптоза, приводящего к дегенерации нервной ткани
Модуляция воспалительной реакции	Инсульт, черепно-мозговая травма, деменция	Подавление патологического воспаления, стимулирующего процессы апоптоза и некроза
Нейтрализация свободных радикалов	Инсульт, черепно-мозговая травма, деменция	Уменьшение выраженности клеточного повреждения, приводящего к апоптозу и некрозу
Модуляция активности CDK5 и GSK3 $\beta$	Нейродегенеративные заболевания	Предотвращение агрегации белка
Нейрорегенеративные механизмы	Заболевания	Клиническая значимость
Нейропластичность	Инсульт, черепно-мозговая травма, деменция	Реорганизация структур головного мозга и восстановление после повреждения
Нейрогенез	Инсульт, черепно-мозговая травма, деменция	Реорганизация структур головного мозга и восстановление после повреждения

# Специфическая профилактика: перспективы?

## ДИНАМИКА КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ И БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦНС ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ

Лебедева Е. В.<sup>1,2</sup>, Сергиенко Т. Н.<sup>2</sup>, Горохов А. С.<sup>2</sup>, Счастный Е. Д.<sup>1</sup>, Репин А. Н.<sup>2</sup>,  
Симуткин Г. Г.<sup>1</sup>, Шишневa Е. В.<sup>2</sup>, Перчаткин В. А.<sup>2</sup>, Суровцева А. К.<sup>1</sup>, Бохан Н. А.<sup>1</sup>,  
Карпов Р. С.<sup>2</sup>, Ignacio Previgliano<sup>3</sup>

1 - ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН,

2 - ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН

После операции	Группа без вмешательства	Группа Церебролизина
Не выявляются когнитивные нарушения (F06.6)	1 (3,3%)	9 (30%)
Легкие когнитивные нарушения (F06.7)	9 (30%)	11 (36,7%)
Умеренные (F07.8)	11 (36,7%)	8 (26,7%)
Выраженные когнитивные нарушения (легкая деменция, F01.5)	5 (16,7%)	1 (3,3%)
Невозможно оценить	4 (13,3%)	1 (3,3%)

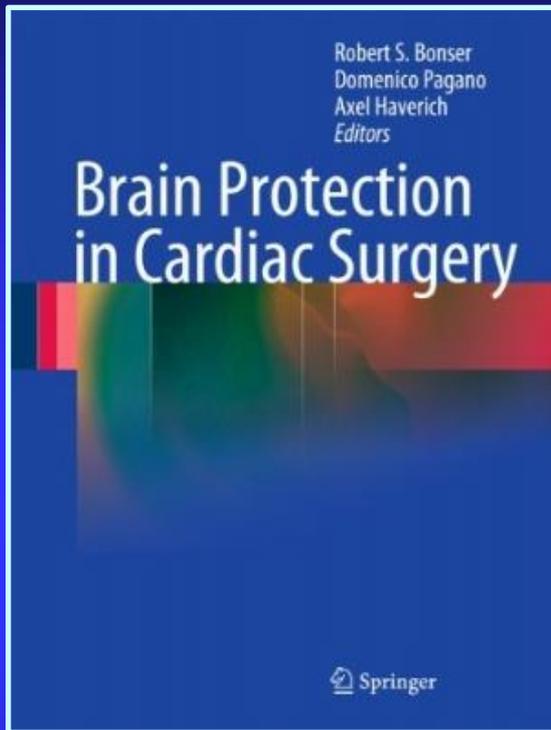
Использование периоперационной защиты мозга (Церебролизин периоперационно) способствует сохранению, а в ряде случаев и улучшению когнитивных функций и снижению риска осложнений со стороны психики после проведения операции АКШ в условиях искусственного кровообращения и холодной кардиopleгии.

# Периоперационная нейропротекция: мы только в начале пути!



На сегодняшний день в арсенале как неврологов, так и анестезиологов имеется ряд зарекомендовавших себя препаратов для профилактики и лечения уже манифестированной ПОКД. Однако, мы должны признать, что находимся только в начале пути, конечная цель которого – РУТИННОЕ применение церебропротекции в анестезиологии.

# РЕЗЮМЕ



ПОКД - один из нежелательных феноменов, связанных с применением общей анестезии и выявление факторов способствующих его развитию, понимание патогенеза когнитивных расстройств и определение оптимального варианта их периоперационной профилактики и коррекции относятся к **наиболее важным мультидисциплинарным проблемам современной медицины.**

**РАЗВИТИЕ ПОКД — НЕ РЕЗУЛЬТАТ НЕГРАМОТНОГО ДЕЙСТВИЯ ВРАЧЕЙ, А НЕПРЕДНАМЕРЕННЫЙ И НЕПРЕДСКАЗУЕМЫЙ В КАЖДОМ СЛУЧАЕ ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЦНС**

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**

